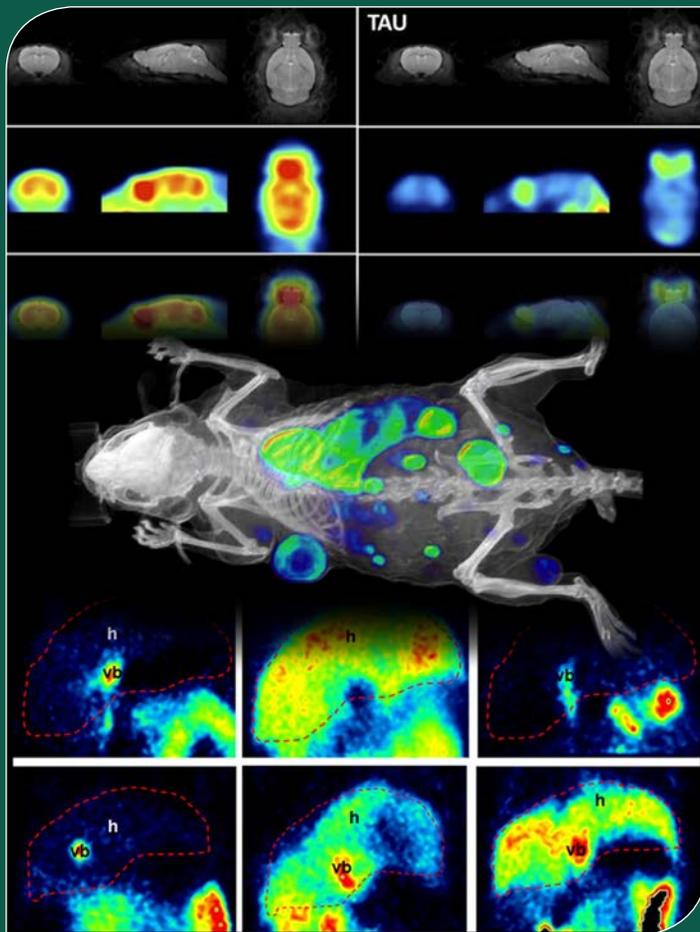


# RADIOPROTECCIÓN

LA REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PROTECCIÓN RADIOLÓGICA

Nº 79 • JULIO 2014

edición digital



MONOGRÁFICO

## NUEVAS APLICACIONES DE IMAGEN MOLECULAR EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

- ▶ AVANCES TECNOLÓGICOS EN IMAGEN MOLECULAR PRECLÍNICA
- ▶ PROTECCIÓN RADIOLÓGICA EN INSTALACIONES DE IMAGEN MOLECULAR PRECLÍNICA
- ▶ MARCO LEGAL DE LAS INSTALACIONES RADIATIVAS DE IMAGEN MOLECULAR PRECLÍNICA
- ▶ APLICACIONES DE LA IMAGEN MOLECULAR PRECLÍNICA EN BIOMEDICINA
- ▶ DESARROLLO DE NUEVAS SONDAS DE IMAGEN MOLECULAR

ENTREVISTA:

**Iván Peñuelas**

DIRECTOR DE LA UNIDAD DE RADIOFARMACIA Y DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MICROPET CIMA-CUN

## La página web de la SEPR

Si bien algo más tardío, hemos querido realizar un análisis, presentado en estas líneas, del funcionamiento de la web durante el año 2013. Además este es el primer análisis completo después de varios cambios fundamentales en el funcionamiento de la web, como el cambio de servidor.

En ese año 2013, las visitas recibidas a la web fueron de 213.278, es decir, casi 18.000 al mes en promedio, o bien una media de 584 visitas diarias. Este resultado supone un aumento con respecto a las visitas estimadas en 2012, recuperando los niveles de 2011. Es necesario mencionar las dificultades técnicas que todos sufrimos el año 2012 en la web, pero también que el año 2011 fue un año excepcional para toda la PR al ocurrir el accidente nuclear de Japón. Si bien 2013, del mismo modo que 2011, fue año de Congreso de la SEPR, resulta extraordinario que en un año sin marcados sucesos radiológicos, se hayan alcanzado estos niveles. El mes con un mayor número de visitas en 2013 fue octubre con 22.192 visitas, con un incremento habitual en los meses del congreso (junio) y previo al mismo.

Las horas preferidas para consultar nuestra web son las 12 del mediodía y las 4 de la tarde. La mayor parte de los visitantes del año 2013 procedían de España, Australia, el Reino Unido, Argentina, México y Alemania, por orden de visitas recibidas.

Los apartados más visitados fueron Descargables, Publicaciones, Convocatorias y Formación.

En cuanto a los documentos más descargados durante el periodo del año 2013 destaca el número de descargas de la primera parte del Tema 3 "Equipos de Radiografía y Accesorios" del Foro de PR en el sector industrial, publicado el año 2010 que fue descargado en ese periodo casi 76.000

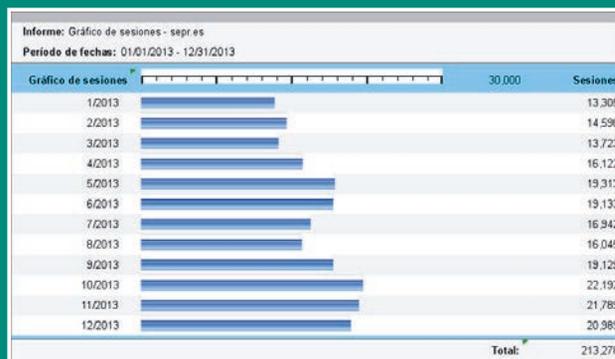


Figura 1. Visitas mensuales a www.sepr.es

veces. En segundo lugar aparece el "Manual General de Protección Radiológica" en instalaciones radiactivas y radiológicas hospitalarias, con más de 17.000 descargas, y en tercer lugar el "Protocolo Español de Control de Calidad en Radiodiagnóstico" con casi 11.000 descargas que se consolida como uno de los documentos más consultados en nuestra web en los últimos años. El apartado en el que se aloja este último documento además recibió más de 120.000 consultas, lo que sigue constituyendo un hito importante en la web de la SEPR. Ya es evidente que estos documentos se están difundiendo de una forma muy importante fuera del ámbito de la SEPR.

Como siempre reconocer la labor que el Comité de Redacción realiza en la Web de la SEPR para hacer llegar de la manera más eficiente posible toda la información de interés para todos los socios que nos llega por cualquier vía. Además recordar a los socios que siempre agradecemos que nos hagan llegar todo aquel material que consideren de importancia para la SEPR.

Juan Carlos Mora. Coordinador web de la SEPR

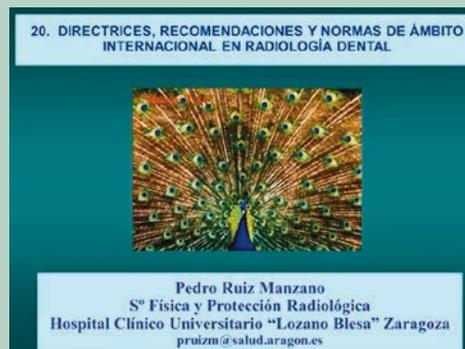
### Descarga gratuita de las presentaciones del curso "Protección Radiológica a pie de tubo: arcos en C"

Ya se encuentran a disposición de los socios las presentaciones realizadas en ese curso, organizado en colaboración con la SEPR. Todas las presentaciones se encuentran en formato pdf. Para descargar las presentaciones y acceder a los videos realizados por Francisco Rosales, a modo de práctica virtual, es necesaria la validación como socio en la web.



### Descarga gratuita de las presentaciones del curso "Directores de Instalaciones de Rayos X"

Ya están disponibles, de forma libre, todas las presentaciones del curso de Directores de Instalaciones de Rayos X, realizadas por Pedro Ruíz y con locuciones del mismo.



# RADIOPROTECCIÓN

REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PROTECCIÓN RADIOLÓGICA

**Directora**  
Ángeles Sánchez

**Coordinador**  
Borja Bravo

## Comité de Redacción

Cristina Garrido  
Rosa Gilarranz  
José Gutiérrez  
Sofía Luque  
Alegria Montoro  
Juan Carlos Mora  
Matilde Pelegrí  
Javier Pifarré  
José Ribera  
Beatriz Robles  
Borja Rosell  
Pedro Ruiz  
Inmaculada Sierra  
M<sup>a</sup> Luisa Tormo  
María Ángeles Trillo  
Fernando Usera

## Coordinador de la página electrónica

Juan Carlos Mora

## Comité Científico

**Presidente:** José Gutiérrez

Ignacio Hernando  
Xavier Ortega  
Teresa Ortiz  
Eduardo Sollet  
Alejandro Úbeda

## Realización, Publicidad y Edición:

SENDA EDITORIAL, S.A.

Directora: Matilde Pelegrí

Capitán Haya, 56. 7º D - 28020 Madrid

Tel.: 91 373 47 50 - Fax: 91 316 91 77

Correo electrónico: info@gruposenda.net

**Depósito Legal: M-17158-1993 ISSN: 1133-1747**

La revista de la SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PROTECCIÓN RADIOLÓGICA es una publicación técnica y plural que puede coincidir con las opiniones de los que en ella colaboran, aunque no las comparta necesariamente.



**EDICIÓN Julio 2014**

Revista digital disponible en: <http://www.sepr.es>

Disponible sólo para socios los números del año actual, los números anteriores disponibles para el público en general.

RADIOPROTECCIÓN se publica con una frecuencia trimestral.

## S U M A R I O

- **Editorial** 5
- **Entrevista** 6  
Iván PEÑUELAS. Director de la Unidad de Radiofarmacia y de la Unidad de Investigación MicroPET CIMA-CUN
- **La protección radiológica en 2013** 9
- **Colaboraciones** 20
  - Avances tecnológicos en Imagen Molecular Preclínica  
*F.S. Peña-Zalbidea y J. Vaquero* 20
  - Protección radiológica en instalaciones de Imagen Molecular Preclínica. *J.M. Martí-Climent, M. Collantes, E. Prieto, V. Morán, M. Eca y I. Peñuelas* 26
  - Marco legal de las instalaciones radiactivas de Imagen Molecular Preclínica. *C. Álvarez y P. Lorenz* 37
  - Aplicaciones de la imagen Molecular Preclínica en Biomedicina 44
    - Imagen molecular PET-TC en investigación preclínica oncológica. *J.A. Cámara, E. Andrés, S. Sánchez y F. Mulero* 44
    - Aplicaciones de la Imagen Molecular Preclínica en Neurología. *M. Delgado, P. Bascuñana, R. Fernández de la Rosa, J. de Cristobal, L. García-García y M.A. Pozo* 50
    - Aplicaciones de la Imagen Molecular Preclínica en Biomedicina: Cardiología. *M. Collantes e I. Peñuelas* 54
    - Aplicaciones de la Imagen Molecular Preclínica en Biomedicina: Terapia Génica. *M. Collantes e I. Peñuelas* 57
  - Desarrollo de nuevas sondas de Imagen Molecular  
*V. Gómez-Vallejo, Z. Baz y J. Llop* 60
- **Notas técnicas** 71
- **Noticias** 72
  - de la SEPR 72
  - de España 72
  - del Mundo 78
- **Publicaciones** 81
- **Convocatorias y Cursos** 82

La SEPR permite la reproducción en otros medios de los resúmenes de los artículos publicados en RADIOPROTECCIÓN, siempre que se cite al principio del texto del resumen reproducido su procedencia y se adjunte un enlace a la portada del sitio web [www.sepr.es](http://www.sepr.es), así como también el nombre del autor y la fecha de publicación. Queda prohibida cualquier reproducción o copia, distribución o publicación, de cualquier clase del contenido de la información publicada en la revista sin autorización previa y por escrito de la SEPR. La reproducción, copia, distribución, transformación, puesta a disposición del público, y cualquier otra actividad que se pueda realizar con la información contenida en la revista, así como con su diseño y la selección y forma de presentación de los materiales incluidos en la misma cualquiera que fuera su finalidad y el medio utilizado para ello, sin la autorización expresa de la SEPR o de su legítimo autor, quedan prohibidos.



**4 CONGRESO CONJUNTO**  
**20 SEFM | 15 SEPR**  
*Valencia 2015*



**FÍSICA Y SALUD:**  
**RETOS Y PERSPECTIVAS**  
DE LA FÍSICA MÉDICA Y  
LA PROTECCIÓN RADIOLÓGICA

**20 SEFM - 15 SEPR**

Sociedades Españolas de Física Médica  
y de Protección Radiológica

del **9** al **12** de junio

Ciudad Politécnica de la Innovación



La Revista de la Sociedad Española de Protección radiológica incluye artículos (en español) científicos originales, de revisión y monográficos, entrevistas, secciones de información y noticias relacionadas con el campo de la Protección Radiológica a nivel nacional e internacional, incluyendo radiaciones ionizantes así como no ionizantes. Contempla aquellos campos relacionados con la investigación, con el desarrollo de nuevas estrategias y tecnologías diseñadas para la protección radiológica en el campo médico, medioambiental e industrial. Las líneas de investigación incluidas son: dosimetría física radioecología, radiactividad ambiental, efectos biológicos de la radiación ionizante *in vitro* e *in vivo*, protección del paciente y trabajador expuesto.

Monográfico especial coordinado por María Teresa Macías

## Nuevas aplicaciones de Imagen Molecular en Investigación Biomédica

Las técnicas de Imagen Molecular pueden realizarse con diferentes agentes físicos destacando, entre ellos, las radiaciones ionizantes. Además de sus numerosas aplicaciones en clínica, esta tecnología constituye una herramienta cada vez más utilizada en investigación biomédica, teniendo en cuenta la importante información anatómica y funcional que proporciona.

El desarrollo progresivo de estas técnicas en ámbitos científicos muy diferentes, ha llevado a la SEPR a la publicación de un número monográfico con objeto de presentar a los socios una puesta al día de los conocimientos técnicos sus aplicaciones en el ámbito de la investigación preclínica así como los riesgos radiológicos implícitos a las mismas.

Este número monográfico comienza con una entrevista al Dr. Iván Peñuelas, en la que define la Imagen Molecular preclínica, señala los requerimientos necesarios y las ventajas fundamentales que esta tecnología aporta a la investigación. Explica, así mismo como ha sido su desarrollo en España y pone de manifiesto los retos pendientes para la aplicación de estas técnicas.

A continuación, diferentes artículos científicos recogen los temas que se han considerado más representativos y complementarios, tratando de mostrar una visión general de las técnicas de Imagen Molecular aplicadas en investigación preclínica.

El primer artículo expone los avances tecnológicos habidos en los equipos de Imagen Molecular con radiaciones ionizantes que están permitiendo optimizar la resolución y sensibilidad de las imágenes obtenidas en pequeños animales. En el segundo artículo se desarrollan las medidas de protección radiológica aplicadas en las instalaciones de Imagen Molecular Preclínica. El marco legal aplicado a las instalaciones de Imagen Molecular Preclínica es explicado en el tercer artículo señalando, entre otros aspectos, las autorizaciones requeridas, las acreditaciones necesarias para el personal de operación y los objetivos de la protección radiológica en estas instalaciones.

A continuación, diferentes artículos constituyen el bloque de aplicaciones de la Imagen Molecular Preclínica en diferentes disciplinas en Investigación Biomédica. En primer lugar se resumen los principios y los hallazgos más recientes en la imagen molecular mediante PET y su aplicación preclínica en investigación Oncológica. Se describe el control y las medidas de protección radiológica aplicadas en una instalación de PET-CT de investigación preclínica oncológica. Las aplicaciones en Neurología indican diferentes procedimientos de Imagen Molecular con PET/CT en modelos experimentales de diferentes enfermedades neurológicas y las medidas de protección radiológica aplicadas en el desarrollo de dichas técnicas. En Cardiología se muestra el estudio de diferentes patologías cardiacas utilizando

técnicas de Imagen Molecular en modelos animales y la efectividad de nuevas aproximaciones terapéuticas. El conjunto de aplicaciones finaliza presentando la contribución de las técnicas de Imagen Molecular en los estudios de Terapia Génica realizados en modelos preclínicos. El último artículo se focaliza en los avances más recientes y significativos relativos a la preparación de nuevas sondas de imagen nuclear.

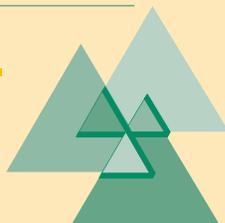
Con el ánimo de dar a conocer los recursos que hay en España y contemplar posibles actividades de colaboración en el ámbito de la Imagen Molecular con radiaciones ionizantes en investigación biomédica este número monográfico finaliza con la presentación de unas Notas Técnicas relativas a diferentes instalaciones, servicios, laboratorios, dedicados a la Imagen Molecular con radiaciones ionizantes en investigación preclínica.

Una descripción detallada de todas las técnicas está fuera del alcance de esta revisión. Por ello el lector podrá identificar la ausencia de algún especialista o de alguna instalación.

Desde estas páginas quiero expresar mi agradecimiento personal y en nombre de la SEPR, a todos los que han colaborado en la edición de este monográfico, su trabajo altruista y calidad científica ha hecho posible la edición de esta publicación.

M<sup>o</sup> TERESA MACÍAS

SEPR



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PROTECCIÓN RADIOLÓGICA  
[www.sepr.es](http://www.sepr.es)

### Secretaría Técnica

C/ Capitán Haya, 56 - 7<sup>o</sup> D  
28020 Madrid  
Tel.: 91 373 47 50  
Fax: 91 316 91 77  
Correo electrónico: [secretaria@sepr.es](mailto:secretaria@sepr.es)

### Junta Directiva

Presidente: **Eduardo Gallego**  
Vicepresidenta: **Mercè Ginjaume**  
Secretaría General: **Beatriz Robles**  
Tesorera: **Elena Alcaide**  
Vocales: **Antonio Gil, Francisco Javier Rosales, Borja Rosell, Carmen Rueda, Rosario Salas y Waldo Sanjuanbenito**

### Comisión de Actividades Científicas

Presidenta: **Mercè Ginjaume**  
Secretaría: **Sofía Luque**  
Vocales: **Ángeles Sánchez, Pedro Ruiz, Rosa Gilarranz, Margarita Herranz, Alejandro Ubeda, Pío Carmena, Carlos Enriquez, Carmen Rueda y Esteban Velasco**

### Comisión de Publicaciones

Presidenta: **Beatriz Robles**  
Secretaría: **Angeles Sánchez**  
Vocales: **Juan Carlos Mora, José Gutiérrez y Pedro Ruiz**

### Comisión de Asuntos Económicos y Financieros

Presidenta: **Elena Alcáide**  
Vocales: **Alejandro Ubeda, Eduardo Gallego, Rosario Salas, Pío Carmena, Beatriz Robles y Carmen Vallejo**

### Comisión de Asuntos Institucionales

Presidente: **Eduardo Gallego**  
Secretaría: **Mercè Ginjaume**  
Vocales: **Leopoldo Arranz, Manuel Fernández, Ignacio Hernando, David Cancio, José Gutiérrez, Xavier Ortega, Juan José Peña, Eduardo Sollet, Pedro Carboneras, Manuel Rodríguez, Rafael Ruiz Cruces, Pío Carmena y Marisa España**

# Iván PEÑUELAS

## Director de la Unidad de Radiofarmacia y de la Unidad de Investigación MicroPET CIMA-CUN

Doctor en Ciencias y farmacéutico especialista en Radiofarmacia, licenciado en Ciencias Biológicas y en Farmacia, Iván Peñuelas es director de la Unidad de Radiofarmacia y de la Unidad de Investigación MicroPET CIMA-CUN y consultor del Servicio de Medicina Nuclear de la Clínica Universitaria de Navarra, donde es también profesor titular de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, tutor de residentes de Radiofarmacia y responsable de la Unidad Docente de Radiofarmacia.

Autor de más de 70 publicaciones científicas y de 125 comunicaciones a congresos y de múltiples ponencias en congresos nacionales e internacionales. Investigador principal en 11 proyectos de investigación financiados con fondos públicos en convocatorias competitivas, e investigador colaborador en 25 proyectos de investigación y en múltiples ensayos clínicos. Ha participado en proyectos relacionados con actividades de transferencia de tecnología al sector productivo (Parques Científicos y Tecnológicos y Proyecto, CENIT) y recibido varios premios de investigación en congresos y a proyectos de singular relevancia. Ha realizado estancias de investigación en diversos centros de Estados Unidos y Alemania.

Iván Peñuelas es miembro del Consejo General de Especializaciones en Ciencias de la Salud y de la Comisión Nacional de la Especialidad de Radiofarmacia, de la que también fue presidente. Fue miembro del Consejo General de Especializaciones Farmacéuticas. Ha sido experto del Grupo de Radiofármacos de la Real Farmacopea Española y del Grupo 14 (*Radioactive Compounds*) de la Farmacopea Europea y del *Radiopharmacy Committee* de la *European Association of Nuclear Medicine*, en el que es miembro de *Legislation Task Force*. Es Experto del Organismo Internacional de la Energía Atómica (OIEA).



**Las técnicas de Imagen Molecular tienen numerosas aplicaciones en el área clínica. Desde hace unos años, muchas de ellas se han extrapolado a la investigación biomédica. ¿Cómo se puede definir la Imagen Molecular preclínica? ¿Cuál es su objetivo?**

Para definirlo de una manera concreta, podemos decir que la función de la Imagen Molecular preclínica es la visualización en vivo de fenómenos metabólicos moleculares en pequeños animales.

**Las diferentes modalidades de Imagen Molecular realizadas con radiaciones ionizantes se han adaptado para el estudio de pequeños animales de experimentación, disponiendo de equipos microCT, microSPECT y microPET. ¿Qué desarrollos requieren los equipos utilizados en la actualidad para mejorar la calidad de la imagen, reducir los tiempos de adquisición y, si fuera necesario, optimizar las dosis de radiación para los trabajadores expuestos derivadas de estas técnicas?**

Básicamente, las novedades vendrán por la utilización de nuevos materiales detectores que permitan mayor sensibilidad. De esta manera, necesitaremos dosis más bajas y habrá una reducción de la dosis recibida por el personal.

Actualmente, ya hay algunos desarrollos nuevos de la configuración de los equipos. Por ejemplo, en el caso de los microSPECT, se ha producido un aumento del número de colimadores, con lo que se consiguen sensibilidades mayores.

**Para llevar a cabo estudios de imagen es preciso disponer de sondas moleculares con elevada sensibilidad, especificidad y baja toxicidad para poder optimizar también la imagen del evento biológico en estudio. En este sentido, las instalaciones que no disponen de ciclotrón y laboratorio de radiofarmacia tienen dificultades para conseguir determinados radiofármacos, bien por el elevado coste, por falta de disponibilidad comercial o por el corto periodo de semidesintegración de radionucleido, como ocurre con las sondas marcadas con carbono 11. ¿Cómo se podría solventar esta situación? ¿Es una limitación importante?**

Es una limitación bastante importante porque habrá compuestos que sólo podrán utilizarse si están marcados con carbono 11, que es el átomo que tiene más posibilidades en imagen preclínica. También se puede hacer mucho con flúor-18, pero hay que tener en cuenta que para poder utilizar este tipo de compuestos



fluorados debería establecerse una colaboración científica entre un centro con ciclotón y el centro de imagen.

Por otra parte, se encuentran los generadores de galio, que son fácilmente disponibles y con los que se puede hacer una síntesis muy sencilla. Todavía no hay *kits* comerciales, pero es posible sintetizar gran variedad de compuestos marcados con galio con una instalación bastante simple. Además, esto daría gran independencia a los centros de imagen preclínica con respecto a los centros productores y favorecería un desarrollo sustancial de estas técnicas.

En este momento, existe un gran interés clínico en los compuestos marcados con galio. Por tanto, sería conveniente ir por delante, ofreciendo cosas nuevas que puedan extrapolarse al campo clínico.

Otra posibilidad poco explorada es tomar el flúor-18 de un centro productor y hacer la síntesis *in situ*, en una instalación pequeña, con una cantidad de radiactividad relativamente reducida. Eso implica mayor flexibilidad y disponibilidad, porque se compraría el radioisótopo (no más de 100 milicurios) al productor correspondiente y se tendría disponible para la síntesis cuando se quisiera. Lo que sí requiere, lógicamente, es un equipamiento y personal suficiente para dedicarse a ese tipo de labores.

Una última opción es buscar lo que se pueden denominar "aproximaciones imaginativas" a través de fármacos existentes, básicamente  $^{18}\text{F}$ FDG. La  $^{18}\text{F}$ FDG se puede emplear también para marcar moléculas distintas mediante una síntesis muy sencilla o para marcajes celulares y seguimiento de células en vivo, aspecto que en el campo de las células madre tiene muchas aplicaciones. Es una opción interesante, especialmente ante la escasez de recursos.

#### **El desarrollo de nuevos radiofármacos, ¿tiene que pasar previamente por la etapa de ensayo preclínico? ¿Qué aportan los estudios de Imagen Molecular con animales de experimentación en estos desarrollos?**

Efectivamente así es, y se obtiene mucha información con unos estudios muy sencillos. Además, dentro del conjunto del desarrollo farmacéutico, son poco costosos, y permiten obtener resultados rápidamente, que es lo que más interesa a la empresa farmacéutica, que cuenta con recursos económicos, pero necesita hacer las cosas muy deprisa. Por tanto, los estudios en animales favorecen el ahorro de costes, porque permiten facilitar las decisiones *go/no go*.

Eso es algo que deben valorar. Con una imagen de cuerpo entero mediante microSPECT o una técnica de este tipo se obtiene mucha información, especialmente cuantitativa. Al investigador se le aporta información sobre qué cantidad real tiene en la diana, no sólo

en fluidos biológicos (que es lo que se hace habitualmente en farmacocinética), y esos son datos de gran relevancia.

#### **La información cuantitativa quizá sea lo más significativo en esta tecnología, porque la imagen da una información cualitativa, pero con datos numéricos el resultado es mucho más válido.**

En efecto. Hay que tener en cuenta que los investigadores están muy habituados a usar técnicas de bioluminiscencia, pero los resultados numéricos que obtienen son relativos. Por ejemplo, la información que da una cámara CCD depende de la profundidad a la que se origina la señal en el animal y de otros parámetros. Se está utilizando mucho la bioluminiscencia *in vivo*, una técnica muy barata y sin riesgos, pero que también tienen muchas limitaciones. Es extremadamente sensible y muy sencilla, pero la resolución es mala y no es cuantitativa.

Sin embargo, con las técnicas que nosotros podemos utilizar, básicamente con el PET, la cuantificación es absoluta. Debemos ser capaces de dar a conocer esa información.

#### **Considerando los principios de la protección radiológica, todas las prácticas que se hacen con técnicas de imagen molecular con radiaciones tienen que estar justificadas. Teniendo en cuenta el riesgo radiológico asociado a su desarrollo, ¿qué ventajas tiene esta tecnología en términos de resolución o sensibilidad**

#### **con respecto a otras técnicas de imagen, como la imagen óptica o la resonancia?**

Hay que tener presente que estamos visualizando fenómenos moleculares *in vivo* y podemos ser capaces de identificar fenómenos muy específicos. Todo reside en la utilización de la sonda adecuada.

El uso de estos compuestos tiene un riesgo para las personas que trabajamos con ellos, pero ese riesgo lo conocemos y tomamos las medidas de protección adecuadas para minimizarlo. En este sentido, un aspecto importante a tener en cuenta es el diseño de la instalación. En esto sí que hay que implicar a los profesionales de protección radiológica desde el principio, y que el investigador sea consciente de que no es un equipo de laboratorio normal, sino una instalación radiactiva, que requiere unos condicionantes especiales.

En cualquier caso, se deberían optimizar los procedimientos para disminuir las dosis, porque, por ejemplo, la dosis que reciben los técnicos en cuerpo entero es muy reducida, pero en manos si no se hacen bien las cosas puede ser mayor de lo que pensamos.

#### **¿Cuándo surge el desarrollo de la imagen preclínica con radiaciones ionizantes en España?**

El primer equipo de preclínica se instaló en Barcelona en CETIR a finales de 2003, pero no empezó a funcionar hasta un tiempo después, por lo que es posible que comenzáramos nosotros en la Universidad de Navarra, en 2004.



*Iván Peñuelas y M<sup>a</sup> Teresa Macías, coordinadora del monográfico.*

Después ha venido un buen número de instalaciones, unas con más éxito que otras. Se instalaron muchos microPET en los años de bonanza económica, pero no había profesionales preparados para utilizar esos equipos, ni infraestructura de investigación necesaria para generar la demanda que requieren. En cualquier caso, es complicado que un único centro genere proyectos suficientes para sacarle rendimiento científico. Desafortunadamente, hay muchas instalaciones que tienen equipos que se han quedado obsoletos sin ser utilizados.

### ¿Qué situación tiene España con respecto a otros países en el desarrollo de estas técnicas?

Considero que vamos por detrás de muchos países que empezaron a trabajar este desarrollo antes que nosotros. En España, actualmente, contamos con bastantes instalaciones, pero muchas de ellas tienen la limitación de los radiofármacos. Pero además, no hay una tradición de investigación radioquímica para hacer todo el proceso del desarrollo translacional de estas moléculas, mientras que en un país con esa tradición, los investigadores tienen más asumidas las posibilidades que ofrece esta tecnología. Aun así, hay bastantes centros europeos que tienen muchas dificultades para hacer este tipo de estudios.

Por otra parte, en mi opinión, uno de los problemas con el que nos encontramos es la gran cantidad de equipos que se pusieron en marcha hace unos años y que no se dotaron de contenido científico adecuado. Por ejemplo, nuestra instalación es pionera, y hemos hecho más de cinco mil estudios, más de 700 en primates. Pero hay que ser consciente de que hablamos de alta tecnología, y no puede haber equipos en cada ciudad.

### España tiene una ventaja importante gracias a la normativa del uso de animales de experimentación, pues hay otros países, como puede ser Inglaterra, donde es muy complicado llevar a cabo este tipo de estudios.

Nuestra legislación en experimentación animal es bastante estricta en este momento. Pero creo que los investigadores hemos sabido asumir las restricciones, y estamos habituados a esos protocolos éticos. En el caso de la investigación con primates no humanos, en otros países es casi imposible, mientras que en España, a pesar de las dificultades y el coste que entraña, es viable.

Y eso también es muy relevante no sólo para los investigadores sino también para la empresa farmacéutica, un sector en el que tenemos clientes potenciales de imagen molecular, y al que podemos ofrecer servicios que no pueden recibir de otros países. En este sentido, tenemos que ser capaces de introducir la imagen molecular en todas las fases de desarrollo preclínico de nuevos compuestos.

### ¿La comunidad científica en España tiene el conocimiento suficiente de esta tecnología?

No, en absoluto. Los clínicos de medicina nuclear suelen conocerlo de oídas, pero muchos investigadores básicos ni siquiera saben que existe, y mucho menos qué es lo que puede ofrecer. Para solventar esta gran carencia, sería positivo que los centros de imagen preclínica realizaran labores de información y formación. Curiosamente, se conoce algo más porque, desde hace unos años, los artículos que mencionan la imagen microPET tiene más posibilidades de ser publicados en las revistas científicas.

Pero, en general, se puede decir que existe una limitación de conocimiento. Por tanto, es conveniente que el investigador se implique más para informar al profesional que va a hacer preclínica. Y también que quienes nos dedicamos a la preclínica expliquemos las posibilidades de estas técnicas y sus limitaciones.

### Es habitual que los investigadores soliciten un PET, pero que desconozcan qué tipo de resultados pueden obtener y las ventajas que les puede aportar. Esto dificulta mucho el trabajo.

De hecho, cuando los investigadores acuden a nuestro centro para hacer algún estudio de imagen molecular, lo primero que tenemos que preguntar es si quieren una simple "foto" o realmente están interesados en datos numéricos, para saber si es necesario hacer estudios dinámicos o estáticos. Lo cierto es que no saben todo lo que podemos ofrecer.

### La mayoría de los científicos cree que se trata de una tecnología muy cara. ¿Es esto cierto?

Es cara la inversión para montar las instalaciones, el mantenimiento y, en ocasiones, los radiofármacos. Pero hay que valorar lo que puede aportar. En mi opinión, lo que tienen que hacer los investigadores, previa formación, es dedicar los recursos a las técnicas que les den una información más relevante desde el punto de vista científico. Para ello, antes es necesario trabajar la información y formación de los profesionales.

### ¿Qué disciplina está más desarrollada en preclínica?

Sin duda, la oncología, entre otras cosas porque es la más fácil de hacer. Por ejemplo, la preclínica en neurología cuenta con la limitación fundamental de la resolución. Y en áreas como la cardiología se utiliza muy poco.

### ¿En qué porcentaje de proyectos de I+D se contempla esta tecnología?

En un porcentaje muy reducido. Nos encontramos con problemas de disponibilidad, no

tanto de la tecnología, porque hay algunos centros en España con estas capacidades, sino por las dificultades de obtener sondas específicas, adecuadas para identificar los fenómenos naturales que los investigadores quieren analizar. Es aquí donde tenemos el cuello de botella.

### ¿Cómo podemos avanzar en el entendimiento entre el personal investigador y el clínico?

Yo creo que ambas partes, clínicos e investigadores, tienen parte de culpa. Los clínicos porque entienden que está demasiado alejado de sus pacientes, y los preclínicos porque son demasiado básicos. Falta ese nexo de unión, ese puente que permita acercar posturas.

Por una parte, los que tienen las instalaciones debería abordar proyectos menos básicos y más enfocados a las translacionalidad, y los clínicos deberían darse cuenta de que todo lo que se hace por imagen preclínica luego puede tener una relevancia muy importante a la hora de extrapolarlo a pacientes.

Pero lo que ocurre es que muchos investigadores están centrados en buscar mecanismos moleculares y están demasiado alejados de lo que es la investigación translacional, que en mi opinión es la clave para avanzar en el conocimiento buscando nuevas terapias para los pacientes. De hecho, desde hace ya unos años se está buscando la translacionalidad en los proyectos oficiales.

### ¿Qué retos tiene la investigación preclínica en España? ¿Hacia dónde tenemos que ir?

Tenemos que ir hacia la difusión y la formación de los grupos de investigación y planificar trabajos coordinados. Hay que recordar que en zonas donde hay una masa crítica de investigadores puede haber distintos centros relativamente cercanos, y es muy importante que trabajen de manera coordinada.

Además, es fundamental que seamos capaces de obtener recursos provenientes de la iniciativa privada, porque no podemos seguir financiándonos con proyectos estatales.

En este sentido, es clave alcanzar acuerdos con la industria farmacéutica, donde tenemos clientes potenciales, aunque hay que saber vendérselo, porque ellos no siempre conocen todas las posibilidades de estas técnicas.

Otro aspecto fundamental es la internacionalización. Tenemos que trabajar más en proyectos cooperativos europeos, en los que la imagen molecular va a ser relevante, porque hay muchos grupos a nivel europeo que, al igual que en España, tampoco saben para qué puede servir este desarrollo, especialmente en el campo farmacéutico. En este sentido, podemos aportar mucho, sobre todo en lo que se refiere a nanotecnología.

# La Protección Radiológica en 2013

El pasado 24 de abril, la Sociedad Española de Protección Radiológica (SEPR), con la colaboración del Consejo de Seguridad Nuclear (CSN), el Ciemat, Unesa, Enresa y el Grupo Enusa celebró la Jornada Anual de Protección Radiológica en el Ciemat, en Madrid.

La jornada fué inaugurada por Cayetano López, director del Ciemat y por la directora técnica de PR del CSN, M.ª Fernanda Sánchez-Ojanguren, quien agradeció en primer lugar la presencia de todos los asistentes como depositarios de la protección radiológica en España; a la SEPR por su poder de convocatoria, su trabajo y apoyo constante al CSN; y al Ciemat por su hospitalidad e igualmente apoyo al organismo regulador. Posteriormente tomó la palabra el presidente de la SEPR, Eduardo Gallego, quien reconoció como dos pilares fundamentales para la SEPR tanto al CSN como al Ciemat, como profesionales de la regulación y control y de la investigación, respectivamente, para una mejor puesta en práctica de la protección radiológica.

El objeto de esta jornada fué presentar al colectivo de profesionales españoles de la Protección Radiológica cuáles han sido las novedades, resultados, retos y logros más destacados en los diferentes sectores relacionados con esta disciplina en el año anterior, tener un conocimiento directo de las actividades más destacadas y compartir las conclusiones para que aumente la eficacia de la Protección Radiológica.

En las presentaciones se explicaron resultados de los programas reguladores en protección radiológica y aspectos científico-técnicos y de actualidad y comprendieron los siguientes temas:

- La Protección Radiológica en 2013. Perspectivas para 2014. Visión del organismo regulador.
- La Nueva Directiva 2013/59/Euratom del Consejo, de 5 de diciembre de 2013, por la que se establecen normas de seguridad básicas para la protección contra los peligros derivados de la exposición a radiaciones ionizantes. Aspectos más destacados.
- Avances en radioecología en el marco del proyecto europeo STAR.
- Presentación del nuevo grupo de trabajo I+D en PR de la SEPR.
- Síntesis del III Congreso Conjunto SEFM 19 - SEPR 14.

En la última intervención, la vicepresidenta de la SEPR, Mercè Ginjaume, comentó el Plan de Actividades de la SEPR para 2014, que está disponible en la página web de la SEPR, así como las presentaciones de cada uno de los ponentes.

A continuación se recoge una síntesis de las presentaciones realizadas.



Participantes en la Jornada sobre Protección Radiológica en 2013.

## LA PROTECCIÓN RADIOLÓGICA 2013. PERSPECTIVAS PARA 2014. VISIÓN DEL ORGANISMO REGULADOR

**M.ª FERNANDA SÁNCHEZ-OJANGUREN - DIRECTORA TÉCNICA DE PROTECCIÓN RADIOLÓGICA. CSN**

**A**l inicio de su presentación, la directora técnica remarcó las cuatro funciones fundamentales desarrolladas por el CSN: desarrollo normativo, licenciamiento, vigilancia y control (destacando especialmente la función inspectora del organismo), y sancionamiento (compartiendo esta función con el Ministerio de Industria, Energía y Turismo). A continuación, pasó a desarrollar los resultados más relevantes en 2013 en el ámbito de las tres subdirecciones en que se organiza la protección radiológica dentro del CSN: operacional, ambiental y de emergencias y protección física.

### SUBDIRECCIÓN DE PR OPERACIONAL

Dentro de la Subdirección de PR Operacional, habló en primer lugar de las instalaciones radiactivas (IIRR) y de radiodiagnóstico,

en las que en 2013 se trató de un año estable en cuanto a su licenciamiento. Sin embargo, sí hubo un incremento en el número de inspecciones y de sanciones respecto a 2012. A la vista de las acciones reguladoras en este ámbito, la directora técnica concluyó que el sector funciona adecuadamente.

En lo relativo a las entidades que prestan servicios de PR (servicios y unidades técnicas de PR y servicios de dosimetría personal), se hicieron las inspecciones habituales y no hubo otras acciones reguladoras a destacar. En cuanto a la producción de normativa en este ámbito, la directora técnica destacó lo siguiente:

- Se remitió una circular informativa a todas las IIRR médicas con  $^{223}\text{Ra}$  autorizado, para advertirles de que el  $^{227}\text{Ac}$  podía estar presente como impureza.

- Se remitió a las IIRR una Instrucción Técnica sobre problemas de viabilidad.
- Se puso en marcha un programa de reducción de dosis administrativas.
- Se revisaron las autorizaciones de los Servicios de Protección Radiológica (SPR), ya que algunas llevaban más de 30 años en vigor y no contemplaban la organización real de muchos de estos servicios. Esta revisión tuvo un alcance más administrativo que técnico, ya que a partir de las inspecciones se tiene constancia de que los SPR funcionan adecuadamente.

En cuanto a las licencias de personal, se renovaron un gran número de ellas, y en la web del CSN ([www.csn.es](http://www.csn.es)) se actualizó el material didáctico incluido en los cursos para obtener las licencias de IIRR y acreditaciones para radiodiagnóstico médico. En este punto, la directora técnica destacó el papel del Ciemat en el desarrollo del material didáctico, y manifestó que podría ampliarse el alcance de los cursos a lo largo de 2014.

Sobre las dosis recibidas durante 2013 por los trabajadores controlados dosimétricamente en los diferentes sectores, se destacó el ligero aumento producido en centrales nucleares (como consecuencia de las recargas de combustible nuclear), en las instalaciones del ciclo (como consecuencia del desmantelamiento de la CN José Cabrera) y en las instalaciones radiactivas de investigación. En las IIRR médicas las dosis se mantuvieron estables respecto a años anteriores, mientras que en las industriales se redujeron, lo que invita a seguir trabajando en esa línea. En el ámbito del transporte de material radiactivo, finalmente se ha logrado invertir la tendencia alcista de las dosis recibidas por los trabajadores, habiéndose producido una disminución de las mismas, lo que pone de manifiesto la eficacia de las medidas reguladoras que se han venido implantando en los últimos años sobre este sector.

Sobre otras actividades de la Subdirección, la directora técnica destacó los proyectos de I+D en el ámbito sanitario (Dopoes, Domnes, MARR, Dose Datamed 2), y la participación del CSN en foros con los distintos sectores (en el medio hospitalario, en las UTPR, o en el sector de la radiografía industrial).

Finalmente, sobre la protección radiológica en las centrales nucleares, manifestó encontrarse muy orgullosa del resultado de los programas de protección radiológica aplicados en Cofrentes, donde se ha producido un punto de inflexión en las dosis recibidas por los trabajadores.

### SUBDIRECCIÓN DE PR AMBIENTAL

Casi todas las actividades de licenciamiento en este ámbito estuvieron relacionadas con el desmantelamiento. No se produjeron apercibimientos ni sanciones en 2013.

En cuanto a la radiación natural, la directora técnica destacó que se ha establecido como un objetivo prioritario en el CSN, donde sigue en marcha el plan sobre radiación natural con el objetivo de finalizar el desarrollo del título VII del Reglamento de protección sanitaria contra radiaciones ionizantes. A este respecto, durante 2013:

- Se emitió en fase de borrador una guía sobre los métodos para la medida de la concentración de radón en aire utilizando detectores pasivos.



- Se publicó la Orden IET/1946/2013, de 17 de octubre, por la que se regula la gestión de los residuos generados en las actividades que utilizan materiales que contienen radionucleidos naturales.
- Se amplió el mapa de radón. Para ello, se firmó un acuerdo específico de colaboración entre el CSN y la Universidad de Cantabria para la "Realización de medidas destinadas a la ampliación del mapa español de radón (segunda fase)". Como proyecto para 2014, destacó que se está evaluando la rehabilitación de terrenos en El Hondón (Cartagena, Murcia). En lo relativo a los residuos radiactivos, indicó que si bien estos temas son complejos desde el punto de vista técnico, es necesario tener en cuenta el componente mediático de los mismos, por lo que han de abordarse con una gran transparencia. Durante 2013:
  - En el Grupo de armonización de normativa de Wenra se establecieron unos niveles de referencia para la seguridad del almacenamiento temporal/definitivo de residuos y desmantelamiento. En 2013 se terminó el borrador 0 del documento sobre almacenamiento definitivo y se remitió a comentarios de los *stakeholders* de los países miembros.
  - Se publicó la Guía de Seguridad 09.04 del CSN, *Evaluación de seguridad a largo plazo de los almacenamientos superficiales definitivos de residuos radiactivos de media y baja actividad*.
  - Ya en 2014 se ha publicado el Real Decreto para la gestión segura y responsable del combustible nuclear gastado y los residuos radiactivos, que transpone la Directiva 2011/70/Euratom. Como proyecto para 2014 destacó que se emitirá una Orden Ministerial relativa a la desclasificación de materiales residuales generados en las instalaciones nucleares (niveles de desclasificación incondicional).
- En relación con los programas de control de efluentes en 2013, los resultados fueron normales, y no se produjeron incidentes. De cara a 2014, ya se ha iniciado la revisión de los manuales de cálculo de dosis al exterior, teniendo en cuenta la experiencia acu-

mulada y el análisis de los resultados de la implantación en las centrales nucleares españolas de la recomendación UE 2004/2/Euratom.

Sobre los PVRA (Programas de Vigilancia de Radiación Ambiental) en el entorno de las centrales nucleares y en el ámbito nacional, la directora técnica indicó que los resultados mostraron normalidad respecto a años anteriores, confirmándose así la calidad radiológica del medioambiente. Destacó los ejercicios de intercomparación que se desarrollan entre los laboratorios que colaboran en el desarrollo de los programas, en los que se obtuvieron resultados muy satisfactorios.

En cuanto a otros programas especiales de vigilancia radiológica ambiental, mencionó:

- Palomares: no hubo avances en los contactos entre los Gobiernos de España y EEUU. Continúa la ejecución del programa de vigilancia radiológica.
- Balsas de fosfoyesos: se informó sobre el contenido que debe tener el futuro plan de restauración.
- CRI-9: se está evaluando la última documentación remitida por la Agencia de Medio Ambiente y Agua de la Junta de Andalucía y el estudio de impacto radiológico por exposición directa.

### **SUBDIRECCIÓN DE PR DE EMERGENCIAS Y PROTECCIÓN FÍSICA**

En primer lugar, la directora técnica hizo notar el papel pionero de España en el desarrollo de la vigilancia radiológica de los materiales metálicos. Indicó que actualmente, hay 161 instalaciones adscritas voluntariamente al protocolo de vigilancia radiológica en el reciclado de materiales metálicos y que durante 2013 se produjeron un total de 68 detecciones, de las que sólo tres se debieron a fuentes radiactivas (el resto, eran fuentes naturales o materiales contaminados).

En relación con los Planes de Emergencia Interior de las instalaciones nucleares durante 2013, la directora técnica comentó que se ha seguido trabajando en la definición de las mejoras en la respuesta a emergencia de los titulares tras el accidente de Fukushima, resultantes de las pruebas de resistencia. Estas mejoras se refieren al refuerzo de medios humanos de las Organizaciones de Respuesta a Emergencia (ORE), a la instalación de un Centro de Apoyo en Emergencia (CAE) común para todas las centrales y con disponibilidad de equipos portátiles para mitigación accidentes severos, y a la instalación de un Centro Alternativo para Gestión de Emergencias (CAGE) en cada emplazamiento con capacidad de soportar condiciones asociadas a accidentes extremos, que deberán estar operativos antes de finalizar 2015.

Sobre los Planes de Emergencia Exterior (PLABEN), se ha mantenido el grupo de trabajo CSN-Dirección General de la Protección Civil para la revisión del Plaben teniendo en cuenta la experiencia de Fukushima.

A lo largo de 2013 se realizaron simulacros para los planes de emergencia interiores de todas las instalaciones nucleares. Por otro lado, el CSN ha participado en los siguientes simulacros:

- Simulacro General del Plan de Emergencia Nuclear de Cáceres (PENCA). (Ejercicio internacional CURIEX), con un total de 60 efectivos por parte del CSN. En este ejercicio se puso

a prueba la coordinación entre los medios radiológicos nacionales e internacionales (Francia, Bélgica, Italia, Portugal y Marruecos).

- En el ámbito de la UE y del OIEA, se ha participado en tres ejercicios Ecurie y 5 ejercicios Convex.
- Participación en el ejercicio transfronterizo Remex de la IGTN (bombas sucias en Algeciras y Tánger).
- A nivel nacional se participó en el ejercicio Gamma 2013 (Palazoluelos) organizado por UME.

Durante 2013 no se produjeron emergencias reales, si bien hubo un incidente en el que se detectaron productos contaminados en el puerto de Barcelona.

En cuanto a la implantación de la Directriz Básica de Riesgos Radiológicos, continúa la suscripción de acuerdos con las diversas comunidades autónomas para colaborar en la elaboración de los PERR, formación, ejercicios, etc. Sobre la formación en emergencias, la directora técnica destacó que el CSN destina una gran cantidad de recursos para la formación en este ámbito, tanto de todos los actuantes como de los propios técnicos del organismo.

En 2013 se ha reconocido oficialmente el Código Rascal como código de estimación de dosis en emergencias por parte de las centrales nucleares y del CSN. Se ha desarrollado la aplicación Neras para la adaptación y captura de datos del Rascal que homogeniza el formato de notificación de emergencias. Asimismo, se ha dotado de equipamiento radiométrico a la UME, con objeto de transmisión de datos a la Salem.

Sobre la Seguridad Física, destacó que es la disciplina más joven y que, por tanto, tiene un desarrollo más exponencial. El CSN está realizando un gran esfuerzo en la materia, si bien comparte la competencia con otros ministerios. En cuanto a proyectos de futuro, habló de que habrá de elaborarse una guía de probidad (idoneidad del personal que pueda tener acceso a las fuentes radiactivas) equivalente a la que ya se encuentra disponible para el personal de los aeropuertos.

### **PROYECTOS 2014**

En general, la directora técnica manifestó plantearse para 2014 incrementar la protección radiológica de la sociedad como proyecto de constante mejora, objetivo último del CSN. Otros retos que habrán de abordarse a lo largo de 2014 son:

- El licenciamiento del Almacén Temporal Centralizado (ATC) de residuos radiactivos. El proyecto depende de la Dirección Técnica de Seguridad Nuclear del CSN, pero la Dirección Técnica de PR se va a involucrar hasta en siete áreas diferentes: PR operacional, residuos de baja y media actividad, impacto radiológico ambiental, impacto de accidentes, emergencias y protección física.
- Transposición de la Directiva 2013/59/Euratom por la que se establecen normas de seguridad básicas para la protección contra los peligros derivados de la exposición a radiaciones ionizantes.

Para concluir, la directora técnica hizo un llamamiento a todos los asistentes para que se involucraran en la protección radiológica desde todos los ámbitos.

## LA NUEVA DIRECTIVA 2013/59/EURATOM DEL CONSEJO, DE 5 DE DICIEMBRE DE 2013, POR LA QUE SE ESTABLECEN NORMAS DE SEGURIDAD BÁSICAS PARA LA PROTECCIÓN CONTRA LOS PELIGROS DERIVADOS DE LA EXPOSICIÓN A RADIACIONES IONIZANTES. ASPECTOS MÁS DESTACADOS

**IGNACIO AMOR CALVO** - JEFE DEL ÁREA DE SERVICIOS DE PROTECCIÓN RADIOLÓGICA. CSN.  
MIEMBRO DEL GRUPO DE EXPERTOS DEL ART. 31 DEL TRATADO EURATOM

La nueva Directiva implanta las recomendaciones básicas de ICRP 103, pero se ha aprovechado para cubrir otros tres objetivos no menos importantes: lograr una mayor armonización entre las normas básicas europeas y las normas básicas del OIEA, introducir un marco regulador más claro y preciso en aquellos ámbitos en los que la aplicación de la Directiva 96/29 se ha mostrado conflictiva (desclasificación, radiación natural) y por último, consolidar la legislación europea en protección radiológica agrupando en una sola directiva las cinco hasta entonces existentes.

A lo largo de su presentación Ignacio Amor incidió en aquellos aspectos que suponen modificación con respecto a las normas hasta ahora vigentes.

En primer lugar, en el **ámbito de aplicación** de la Directiva, además de la fabricación, producción, procesado y manejo de materiales radiactivos, se introduce por primera vez su eliminación o disposición final sin intención de recuperación. Se incluye dentro de las actividades humanas que suponen exposición a fuentes naturales de radiación, además de las tripulaciones comerciales, los vuelos espaciales. Y, finalmente, se incluyen dos actividades excluidas por la anterior Directiva 96/29, como son la presencia de radón en viviendas y la radiactividad presente en los materiales de construcción.

Como no podía ser de otra forma, la nueva Directiva se reafirma en cuanto a la validez de los tres principios básicos de la protección radiológica: **justificación, optimización y limitación**, pero utiliza para ellos una nueva formulación que difiere de las recomendaciones básicas de ICRP-103, resultando con una redacción farragosa y poco intuitiva, aunque desde un punto de vista conceptual no supone ninguna variación respecto a la formulación incluida en ICRP-103. De hecho, la nueva Directiva asume el planteamiento de ICRP-103 en cuanto a que el principio de optimización aplique de forma similar en situaciones planificadas, existentes y de emergencia. Igual que en situaciones planificadas el proceso de optimización conduce a la selección de una opción óptima de protección en la que las dosis individuales a ellas asociadas tienen que ser necesariamente inferiores o a lo sumo iguales a las restricciones de dosis, en las situaciones existentes y de emergencia la aplicación práctica del principio de optimización conduce a la selección de una opción de protección óptima en la que las dosis residuales (dosis tras la aplicación de las medidas de protección) tienen que ser inferiores a los denominados niveles de referencia, que juegan un papel restrictivo similar al que desempeñan las restricciones de dosis en el caso de las situaciones planificadas.

En la nueva Directiva se pone especial énfasis en estas dos herramientas de optimización (**restricciones de dosis y niveles de**

**referencia**), siendo de destacar que, en primer lugar, se especifican las entidades responsables de establecer las restricciones de dosis (en el caso de la exposición ocupacional, será el titular de la actividad, mientras que en el caso de la exposición del público, será la autoridad competente). Asimismo, se establecen los criterios numéricos a tener en cuenta por las autoridades competentes en el establecimiento de los niveles de referencia, así, para situaciones existentes, se contempla una banda de valores de entre 1 a 20 mSv por año, mientras que para situaciones de emergencia, se establece entre 20 y 100 mSv.

Una de las principales novedades de la Directiva es que se revisan a la baja algunos de los **límites de dosis** establecidos en la Directiva 96/29 y por tanto, actualmente vigentes en el RPSRI. El límite de dosis efectiva para trabajadores expuestos se establece en un valor fijo de 20 mSv/año, sin contemplar la posibilidad de promediar la dosis en cinco años. El límite de dosis efectiva para miembros del público se establece asimismo en un valor fijo de 1 mSv/año. El límite para la dosis equivalente al cristalino se reduce de los hasta ahora vigentes 150 mSv/año a un valor de 20 mSv/año, en este caso se da libertad a los estados miembros para que puedan aplicar este límite como un valor fijo o como valor promediado en cinco años.

En lo relativo a la **formación y entrenamiento en protección radiológica**, la nueva Directiva confiere un mayor énfasis al tema, dedicándole incluso un capítulo específico (**capítulo 4**). En cuanto al contenido, no hay cambios significativos con respecto a la Directiva 96/29, pero se establecen requisitos para la formación de los trabajadores expuestos que desarrollan su actividad laboral con fuentes de alta actividad, así como para los que trabajan con fuentes huérfanas. Por otra parte, se establecen requisitos para la formación del personal de las organizaciones implicadas en la respuesta a emergencias, así como para la formación en PR de médicos prescriptores y de radiólogos. Finalmente, se incluye la protección radiológica como asignatura en facultades de Medicina y Odontología.

En el **capítulo 5**, sobre **justificación y control regulador**, se establece el mismo enfoque gradual para el control regulador que en 1994 estableció el OIEA en sus Normas Básicas (notificación, registro, autorización). Así, se contempla la posibilidad (art. 25a) de que el control regulador quede limitado a una simple notificación y a una frecuencia de inspecciones apropiadas por parte de la autoridad competente. Sin embargo, en el Art. 28 se enumeran las actividades que han de quedar forzosamente sujetas a autorización:

- La administración deliberada de sustancias radiactivas a personas y a animales con fines de diagnóstico, tratamiento o investigación de carácter médico o veterinario.

- La operación y clausura de instalaciones del ciclo de combustible nuclear, y la explotación y cierre de las minas de uranio.
- La adición deliberada de sustancias radiactivas en la producción y fabricación de productos de consumo, incluidos los medicinales, y la importación o exportación de tales productos.
- Cualquier práctica que implique fuentes de alta actividad.
- La operación, clausura y cierre de cualquier instalación para el almacenamiento o eliminación de residuos radiactivos, incluyendo instalaciones que procesen residuos para este fin.
- Las prácticas en las que se viertan cantidades significativas de efluentes gaseosos o líquidos al medioambiente.

Se pone especial énfasis (Anexo IV) en la justificación del **uso de productos de consumo conteniendo material radiactivo**.

Así, se especifica la información que los titulares de la actividad deben aportar a la autoridad competente, y los aspectos en que se debe fundamentar la decisión de dicha autoridad competente. Por su parte, las autoridades competentes de cada estado miembro habrán de informar a las de los demás, de sus decisiones en materia de justificación de productos de consumo, así como de los fundamentos en que han basado dichas decisiones. Para las aprobaciones de tipo se utiliza un planteamiento similar.

En cuanto a la **exposición de personas a rayos X con fines no médicos**, se requiere a los estados miembros identificar, justificar y autorizar aquellas prácticas que implican este tipo de exposiciones. Estas prácticas ya no se consideran incluidas dentro de las exposiciones médicas, por lo que les aplican los límites de dosis del público. Por el contrario, si les aplican algunos de sus requisitos (responsabilidades, equipamiento, formación del personal, protección de gestantes, implicación del experto en física médica, etc.). Se requiere que los examinados sean informados y que otorguen su consentimiento a la exploración, si bien, se contempla la opción de que las autoridades policiales puedan proceder sin él.

Por último, dentro del **capítulo 5**, en lo relativo a la **exención y desclasificación de material radiactivo**, se prohíbe expresamente la mezcla de material radiactivo con material convencional con objeto de reducir la concentración a valores inferiores a los valores de desclasificación, y se establecen dos tablas:

- Tabla A: con un único conjunto de valores (Bq/g) consistentes con el incluido en el documento IAEA-RS-G-1.7. Se utilizan como niveles de exención y niveles de desclasificación para cantidades ilimitadas de material radiactivo. Regulan la "exención de la notificación".
- Tabla B: coherente con el anexo 1 de Directiva 96/29 (y nuestro RINR), con dos conjuntos de valores (Bq/g y Bq) que se pueden utilizar como niveles de exención para cantidades moderadas de material. Regulan la "exención de la autorización".

En el **capítulo 6** se abordan las **exposiciones ocupacionales**, no habiendo cambios significativos con respecto a los requisitos establecidos en la Directiva 96/29. Si bien, hay que mencionar que se establece que los requisitos de apertura del historial dosimétrico y de vigilancia médica sólo aplican a los trabajadores expuestos (TE) de categoría A. Asimismo, se prohíbe expresamente clasificar a trabajadores sin la aptitud médica como TE de categoría A. En cuanto a los Servicios de Dosimetría Personal



(SDP), la nueva Directiva no exige SDP autorizados para realizar la dosimetría de los trabajadores expuestos, si bien, en la propia definición de SDP, se establece que éstos habrán de contar con un reconocimiento por la autoridad competente. Los historiales dosimétricos deberán ser remitidos a un sistema de archivo centralizado, que en España ya se encuentra operativo desde hace casi 30 años, y que es el Banco Dosimétrico Nacional. Sin menoscabo de lo anterior, se establece que los expertos médicos puedan optar por expedir un documento de seguimiento individual a los trabajadores externos.

En contra de lo establecido en las BSS del OIEA, en esta nueva Directiva siguen sin exigirse garantías en cuanto a la continuidad laboral de aquellos TE clasificados médicamente como "no aptos" por haber superado los límites de dosis.

Y por último, una novedad con importantes repercusiones prácticas es que la directiva establece que deben considerarse como exposiciones ocupacionales a las actividades laborales en las que los trabajadores reciben dosis superiores a 6 mSv/año por exposición a radiación natural. Esto implica que les aplican los requerimientos típicos del sistema de protección radiológica ocupacional.

En el **capítulo 7** se abordan las **exposiciones médicas**. En relación con el principio de justificación de cualquier práctica médica, la nueva Directiva requiere tener en cuenta no sólo la exposición del paciente, sino la exposición ocupacional y la del público asociadas a dicha práctica médica. Asimismo, se exige la justificación expresa y documentada de las campañas de cribado para la detección precoz de enfermedades que se lleven a cabo sobre individuos asintomáticos. Se especifica que a la hora de justificar estas campañas de cribado, no sólo han de intervenir los médicos prescriptores y los médicos especialistas, sino también las sociedades profesionales y las autoridades competentes. En todo caso se pone especial énfasis en la necesidad de informar a los individuos que se someten a estas campañas de los riesgos y beneficios asociados a las exposiciones derivadas de las campañas.

En lo que se refiere al **principio de optimización**, en general se mantienen la mayoría de requisitos de la Directiva 97/43. Pero se establecen requisitos más exigentes en relación con el uso

de niveles de referencia para diagnóstico (DRL). En primer lugar hay que señalar que el establecimiento de los DRL se hace más prescriptivo, mientras que en la anterior Directiva se obligaba a los estados miembros a promover el establecimiento y uso de estos niveles de referencia, en la nueva Directiva se requiere que los estados miembros aseguren el establecimiento y uso de estos niveles de referencia y también su revisión periódica. Una novedad importante es que se requiere el uso de estos DRL en el ámbito de la radiología intervencionista, cosa que hasta ahora no se requería. Asimismo se requiere la adopción de acciones correctoras rápidas en caso de que se superen de forma habitual los DRL previamente establecidos.

La figura del **Experto en Física Médica (EFM)**, del radiofísico en nuestra legislación, sale considerablemente reforzada en la nueva Directiva. Mientras que en la anterior Directiva, únicamente se requería que el EFM estuviera implicado en el ámbito de la radioterapia, en la nueva Directiva se requiere que esté implicado en los ámbitos de radioterapia, de medicina nuclear, del intervencionismo y tomografía computarizada. En la Directiva se desarrollan en detalle las funciones y responsabilidades del EFM y se requiere el reconocimiento oficial de esta figura por parte de los estados miembros.

También hay novedades importantes en cuanto al **equipamiento a utilizar en la práctica médica**. En primer lugar, se prohíbe el uso de equipos de fluoroscopia sin intensificador de imagen o sin control automático de exposición. Pero se añaden nuevos requisitos importantes, y que van a suponer una importante revolución, ya que, por un lado, se requiere que los equipos de radiología intervencionista cuenten con dispositivos para informar al equipo médico de la cantidad de radiación producida durante la intervención, y además, se requiere que todos los equipos tanto de radiología intervencionista, de tomografía computarizada (incluidos los que ya están en uso), como los nuevos equipos de radiodiagnóstico cuenten con capacidad para proporcionar información sobre los parámetros necesarios para evaluar la dosis al paciente, y que cuenten asimismo con capacidad para transferir dichos parámetros al informe de exploración.

La nueva Directiva hace un especial énfasis en las actuaciones asociadas a las **exposiciones accidentales y no intencionadas**, en concreto en el ámbito de la radioterapia. En este sentido, se requiere a los titulares de las instalaciones que incluyan como parte de los programas de garantía de calidad en radioterapia un análisis de los riesgos de estos tipos de exposiciones; segundo, que implanten un sistema para registrar, archivar y analizar toda la información asociada a estos sucesos; tercero, que informen al paciente, al prescriptor y al especialista de las conclusiones obtenidas en estos análisis; y, por último, que informen a las autoridades competentes de la ocurrencia de estos sucesos, y de las acciones e investigaciones asociadas. Asimismo, se requiere que las autoridades competentes establezcan mecanismos para difundir información sobre estos sucesos y sobre las lecciones aprendidas de los mismos.

En el **capítulo 8** donde se abordan las **exposiciones al público**, las principales novedades afectan a la exposición a fuentes de radiación natural. En relación con el radón en vivienda que era un

tema expresamente excluido de la anterior Directiva, se establece un gran paquete de medidas a adoptar por los estados miembros. En primer lugar, se requiere a los estados miembros que establezcan un nivel de referencia nacional no superior a  $300 \text{ Bq/m}^3$ , sin hacer distinción entre edificios nuevos, edificios de acceso público, etc. Se les requiere, asimismo, que establezcan un Plan de Acción Nacional para el radón, cuyas características se describen con gran detalle en el Anexo XVIII. Se les requiere también que identifiquen las viviendas en las que la concentración anual de actividad sea superior al nivel de referencia y que fomenten la adopción de medidas para reducir dicha concentración. Por último, se requiere a los Expertos Médicos (EEMM) que divulguen información en relación con la exposición al radón en viviendas, los riesgos para la salud asociados a dicha exposición, la importancia de realizar mediciones de radón y sobre los medios técnicos disponibles para reducir la concentración.

En relación con el **radón en lugares de trabajo**, se requiere a los EEMM establecer un nivel de referencia nacional no superior a  $300 \text{ Bq/m}^3$ , aunque en este caso se contempla la posibilidad de excepciones, que tienen que ser adecuadamente justificadas y notificadas a la Comisión para su aceptación. Se requiere a los EEMM realizar medidas de radón en aquellos lugares de trabajo en los que los resultados del desarrollo del plan nacional del radón hayan mostrado que son proclives a altas concentraciones de radón. Cuando la concentración anual promedio sea superior al nivel de referencia, en aplicación del principio de optimización, se deberán aplicar las medidas correctoras que resulten pertinentes para tratar de reducir esta concentración. Si tras la aplicación de las medidas correctoras, la concentración anual sigue siendo superior al nivel de referencia, se exige que esta actividad laboral sea notificada a la autoridad competente, y que además se realicen medidas periódicas con objeto de reevaluar periódicamente esta situación. Si tras la adopción de las medidas correctoras la concentración anual sigue siendo superior al nivel de referencia y además da lugar a dosis superiores a  $6 \text{ mSv/año}$ , esta actividad laboral debe ser considerada como una situación planificada, y le serán de aplicación los requisitos de exposición ocupacional, entre ellos, los límites de dosis.



En lo que se refiere a la **radiactividad procedente de los materiales de construcción**, se requiere a los estados miembros que establezcan un nivel de referencia de 1 mSv/año para la radiación gamma en el interior de edificios. Para la aplicación práctica de este nivel de referencia se requiere a los estados miembros que, antes de poner en el mercado materiales de construcción con contenido radiactivo (se presenta en el Anexo XIII una lista indicativa con los materiales que pueden tener contenido radiactivo), se determine la concentración de  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$  y  $^{40}\text{K}$ , y que se calcule a partir de estas concentraciones y utilizando la metodología de la publicación *Radiation Protection-112*, el denominado índice de actividad gamma. Calculado este valor, debe informarse del mismo a las autoridades competentes de los resultados, quien en función de dicho valor podrá imponer restricciones a la circulación del material de construcción para el que se haya calculado el índice. Así, cuando éste sea inferior a la unidad, el material podrá ser considerado exento, y por tanto de libre circulación. En cuanto el índice sea superior a uno, la autoridad competente podrá imponer restricciones al uso de los materiales de construcción de que se trate, o incluso establecer requisitos específicos en los códigos técnicos de edificación.

La temática de la **protección radiológica del medioambiente** ha sido objeto de importantes debates durante la discusión del texto en el Grupo de Cuestiones Atómicas (GCA). En la propuesta inicial a la Comisión, se presentaba un capítulo, el X, con los criterios acordes a los previamente establecidos en las recomendaciones básicas de ICRP-103. Pero cuando se inició la discusión en el GCA, se identificó un problema jurídico importante y es que de acuerdo con el Tratado de Euratom, el ámbito de dicho tratado son los trabajadores expuestos, los miembros del público y los pacientes, y no el medio ambiente. Por tanto, se consideraba que la protección radiológica del medioambiente no podía adoptarse en el ámbito de una Directiva de Euratom, por lo que se decidió eliminar este capítulo. La solución finalmente adoptada en el texto final fue introducir un considerando en el preámbulo en el que se indica que con el objetivo de la protección a largo plazo de la salud de las personas pueden tenerse en cuenta criterios ambientales como los que se establecen en las recomendaciones de Unsear, ICRP, etc... Y, adicionalmente, en el Art. 65.2 en el que se establece la metodología a seguir para las autorizaciones de vertidos de efluentes, se establece que se podrán tener en cuenta criterios ambientales a la hora de garantizar a largo plazo la salud de los miembros del público.

En el **capítulo 9** que aborda las **responsabilidades de los estados miembros y de las autoridades competentes** hay bastantes novedades, alguna de las cuales con importantes repercusiones prácticas sobre todo en el caso de las emergencias. En primer lugar, en lo relativo a las **fuentes de alta actividad**, no hay cambios significativos con respecto a los requisitos de la Directiva 2003/122, que prácticamente se trasladan en su totalidad a la nueva Directiva. Como prueba de ellos, la hoja de registro normalizada para fuentes de alta actividad es idéntica a la que se incluía en la anterior Directiva. Lo importante en este caso es que se adopta el mismo criterio utilizado por el OIEA (los denominados valores D, *Dangerous quantities of radioactive material*:

EPR-D-VALUES 2006) para definir el valor umbral por encima del cual una fuente radiactiva debe ser considerada como "fuente de alta actividad". Esto es importante porque con esta decisión a la hora de decidir lo que es una fuente de alta actividad habrá una coherencia entre las normas europeas y las normas del OIEA que antes no existía. En el caso de la Directiva Europea una fuente de alta actividad es una aquella cuya actividad sea superior al valor "D", en el caso del OIEA serán fuentes de alta actividad las del grupo I, II, y III, que son aquellas en las que el cociente A/D es mayor que uno. Por tanto, las fuentes de categoría I, II y III del OIEA pasan a ser fuentes de alta actividad en Europa con una total coherencia entre ambas normativas. Este punto ha de ser valorado muy positivamente y constituye una de las propuestas realizadas por España en el momento de la discusión del texto final y que fue aceptada.

En lo que se refiere a las **fuentes huérfanas** no hay muchas novedades respecto a lo que se establecía en la Directiva 2003/122, pero quizá alguno de los requerimientos sí tienen un tono algo más prescriptivo de lo que tenían en la anterior directiva. En este caso, para nuestro país no debería suponer grandes implicaciones, ya que como el resto de estados miembros ya transpusimos la directiva sobre el control de las fuentes radiactivas encapsuladas de alta actividad y fuentes huérfanas (Real Decreto 229/2006) y somos de los pocos países de la UE que tiene ya implantado un protocolo de colaboración sobre vigilancia radiológica de los materiales metálicos, que de momento es voluntario. Quizá sea este carácter de voluntario lo que haya que reconsiderar para adaptarnos a la nueva directiva. Pero asimismo disponemos de un protocolo de actuación ante la detección de material radiactivo en puertos, que forma parte de la iniciativa *Megaports*.

Donde se establecen nuevos y exigentes requisitos es en lo relativo a la **cooperación internacional en situaciones de emergencia**. En la anterior directiva se establecía que los estados miembros debían tratar de colaborar con los estados vecinos y no vecinos potencialmente afectados por la emergencia. Esta colaboración, en la nueva directiva se hace absolutamente mandatoria, y se especifica perfectamente el ámbito de dicha colaboración, requiriéndose compartir con los países potencialmente afectados las evaluaciones que se realicen para valorar la situación a nivel radiológico, así como que se coordine con los mismos la aplicación de las medidas de protección y la información a la población. En la directiva se deja claro que esta tarea de coordinación no tiene porqué evitar ni retrasar las acciones necesarias que haya que tomar a nivel nacional, sin embargo esta cuestión tienen una complejidad importante, y por ello se está abordando en el contexto de los grupos de trabajo de HERCA, con el objetivo de aclarar cómo se puede poner en práctica esta materia de colaboración internacional en caso de emergencia radiológica.

En la nueva directiva también se pone un mayor énfasis en la transición de situación de emergencia a situación existente, o lo que es lo mismo, entre la fase de emergencia y la fase de recuperación. Como novedad, se indica que las medidas asociadas a esta transición deberán formar parte de los planes de emergencia. Y, también como novedad, se establecen valores

numéricos para las exposiciones ocupacionales en situaciones de emergencia: se indica que siempre que sea posible se deberá tratar de respetar los límites de dosis establecidos para los trabajadores expuestos, y que cuando esto no resulte factible, se deberá establecer un nivel de referencia de 100 mSv. No obstante, se contempla la opción de subir este valor hasta 500 mSv para aquellas situaciones extremas, es decir, situaciones destinadas a salvar vidas e integridad de grandes instalaciones, que han de tener carácter voluntario y en base a una información previa concreta y detallada.

Otra novedad también importante se refiere al concepto de **experto en Protección Radiológica**, que en la anterior directiva se conocía como experto cualificado. En la nueva directiva se sigue la doctrina del Reino Unido, donde se hace una distinción clara entre la labor de asesoramiento que correspondería al *Radiation Protection Expert* (RPE) y la labor de ejecución asignada al *Radiation Protection Officer* (RPO). Si se ven las definiciones de estas dos figuras, RPE y RPO, parece que la definición del RPE se ajusta bastante a nuestra definición del jefe de Servicio de PR, y la definición del RPO podría ser asimilable a la figura de nuestro supervisor, entre otras cosas porque se le encomienda la función de supervisar o de llevar a cabo la implementación de las normas de protección radiológica. Si se ven los aspectos que quedan bajo el asesoramiento de un RPE se ve que claramente es extrapolable

al jefe de Servicio de PR, y si se observan las tareas que quedan bajo la responsabilidad del RPO se ve que son coherentes con las tareas propias de un supervisor, de hecho se incluye la función de "supervisar" en diversas ocasiones. España ha conseguido que con objeto de que la nueva directiva sea coherente con la realidad española, se hayan incorporado varios matices que no se contemplaban en el texto inicial. Así, se ha conseguido que las tareas asignadas a un RPO puedan realizarse por una UTPR que forme parte de la organización del titular o por un RPE. Además, se ha incluido que los estados miembros puedan requerir reconocimiento oficial de la figura del RPO por parte de la autoridad competente, cosa que tampoco se contemplaba en la propuesta inicial de la directiva.

En cuanto a la **transposición a las normas nacionales**, se establece un plazo de cuatro años, contados a partir de la fecha de entrada en vigor de la directiva para la transposición de la misma a las normas nacionales. Aunque pueda parecer mucho tiempo, realmente no es tanto, ya que hay que revisar todas las normas nacionales de protección radiológica tanto en el ámbito radiológico como laboral, ambiental y médico, y hay que desarrollar normas específicas en áreas (como es el radón del viviendas o como la exposición a rayos X con fines no médicos) donde de momento no se dispone de normas nacionales. Con objeto de iniciar el proceso de transposición ya se ha constituido un grupo de trabajo interministerial.

## AVANCES EN RADIOECOLOGÍA EN EL MARCO DEL PROYECTO EUROPEO STAR

ALMUDENA REAL GALLEGO - MIEMBRO DEL COMITÉ DIRECTIVO DEL PROYECTO STAR. CIEMAT

La Radioecología es una ciencia multidisciplinaria que estudia el transporte medioambiental, el destino final y los efectos de los contaminantes radiactivos en los humanos y la biota. En 2009 ocho instituciones europeas, entre ellas el Ciemat, crearon la Alianza Europea en Radioecología, con el objeto de mantener de forma sostenible esta disciplina cubriendo las necesidades de los reguladores, la Sociedad y la Industria en Europa. En abril de 2010, los miembros de la Alianza, junto con las Universidades de Estocolmo y Noruega enviaron una propuesta al VII Programa Marco de la UE para crear una Red de Excelencia en Radioecología: STAR (*STrategy for Allied Radioecology*). Esta red comenzó a funcionar en febrero de 2011, con una duración inicial prevista de 4,5 años (hasta junio 2015).

La Agenda Estratégica de Investigación (SRA) a día de hoy sobre todo está desarrollada en el ámbito de la investigación, pero va a contener también parte de formación y educación y parte de infraestructuras. La difusión es fundamental y se ha creado por primera vez una página web ([www.radioecology-exchange.org](http://www.radioecology-exchange.org)) que incluye todo lo que se está haciendo a nivel europeo en radioecología. Contiene conexiones con todos los proyectos que se están desarrollando sobre el tema en la actualidad.

La SRA es un documento público, que se ha sometido a consultas, y que se puede leer en detalle. El objetivo de la SRA es priorizar lo que se tiene que hacer en radioecología para ser más eficaces, intentando dar respuesta a la pregunta de qué temas



hay que abordar de manera crítica en los próximos 20 años para que se produzca un avance significativo en radioecología. La SRA define tres retos científicos, cada uno de los cuales tiene una serie de líneas de investigación asociadas, con una visión estratégica de lo que la radioecología puede lograr en el futuro.

El primer reto está relacionado con la predicción de la exposición de humanos y biota mediante la cuantificación de procesos



clave que influyen en la transferencia de los radionucleidos, que es donde existe un mayor número de incertidumbres. Las líneas de investigación asociadas a este reto dan pautas más concretas como son que hay que estudiar los modelos dinámicos, etc. Dentro de 20 años apunta a que la radioecología habrá logrado una profunda conceptualización mecanística de los procesos de transferencia de radionucleidos en los principales ecosistemas (terrestre, acuático, urbano) y será capaz de predecir con precisión la exposición a humanos y biota, incorporando una comprensión más profunda de los procesos ambientales.

El segundo reto está relacionado con las consecuencias relevantes sobre los organismos están expuestos. Las líneas de investigación asociadas están encaminadas a asegurar que dentro de 20 años, la radioecología habrá adquirido un profundo conocimiento de los mecanismos por los que la radiación produce efectos a distintos niveles de organización biológica, incluyendo las consecuencias en la integridad del ecosistema, y será capaz de predecir con precisión los efectos que se producirán bajo las condiciones realistas en las que los organismos están expuestos. Esto tiene mucho que ver con la radiobiología.

El último reto sería mejorar la protección del hombre y de especies no humanas mediante la integración de la radioecología. Las seis líneas de investigación asociadas persiguen que la radioecología pueda desarrollar la base científica necesaria para llevar a cabo unas evaluaciones de riesgos y unos códigos y herramientas que permitan que esas evaluaciones sean mucho más precisas.

Cuando se hizo la primera versión de la SRA se tenía muy claro que había que considerar la opinión del resto de agentes involucrados, a los que se remitió un cuestionario con diversas preguntas sobre el contenido de la SRA. Los sectores que contestaron al cuestionario eran fundamentalmente de investigación, algunos reguladores y representantes de la industria. La inmensa mayoría consideraba el primer reto incluido en la SRA como el prioritario. Posteriormente se celebró un workshop

internacional en el que se recabaron más opiniones sobre la SRA, que una vez analizadas y tenidas en cuenta dieron lugar a una segunda versión de la agenda estratégica en septiembre de 2013, tremendamente mejorada por el consenso que suponía.

En el caso de la investigación, el objetivo final es establecer los fundamentos radioecológicos para el desarrollo de herramientas que ayuden a la toma de decisiones a fin de evaluar el riesgo para humanos y otras especies de forma integrada. Existe un grupo de trabajo dentro de STAR dedicado a hacer un estudio de las diferencias y semejanzas que hay entre el sistema de protección radiológica de humanos y el de biota, ya que el objetivo es integrar hasta donde sea posible ambos sistemas. En el caso de animales y plantas no aplican niveles de dosis, se habla de niveles de consideración, encaminados a facilitar la toma de decisiones. Hay dos aspectos fundamentales: la dosimetría y los efectos de las radiaciones. En relación con la dosimetría de animales y plantas se habla de esferas elipsoides que representan a los diferentes componentes del ecosistema y que permiten hacer evaluaciones de dosis. Sobre los efectos, hay muchas líneas de trabajo que tratan de profundizar en el conocimiento de los efectos producidos por los radionucleidos en solitario o cuando están en presencia de otros contaminantes. La respuesta a la irradiación puede variar amplísimamente, habiendo hasta un factor 50 de variación en función del tipo de radiación, o un factor e entre diferentes especies. El Ciemat, con el apoyo de Enresa ha participado mucho en el desarrollo de una herramienta (Cromerica) que implementa la revisión de SRS 19 (OIEA), y que se pretende que sea universal.

En relación con la infraestructura se ha hecho un catálogo con las capacidades de la radioecología que se pretende que sea de gran utilidad y que va a ir unido a un laboratorio virtual.

Se quieren establecer observatorios de investigación en radioecología, que implicaría seleccionar emplazamientos en los que realizar estudios in situ, los cuales permitirán mejorar los métodos y modelos de evaluación. De momento, se ha seleccionado una mina de carbón en Polonia (en la que existen estanques de sedimentación contaminados con radio), y otro en la zona de exclusión en Chernobyl. La idea es que no sean exclusivos de radioecología, sino que se puedan integrar otros ámbitos de la protección radiológica.

En el campo de la formación se está trabajando también ampliamente, tratando de satisfacer la demanda de capacitación en radioecología de trabajadores y estudiantes de manera integrada y sostenible. De hecho, se ha construido una plataforma europea de formación en radioecología, sostenible e integrada, que atraiga a estudiantes de alto nivel. Se han impartido cursos de radioecología, en colaboración con otras disciplinas: máster en Radioecología (en Noruega) y cursos específicos sobre la herramienta Erica, en el Reino Unido.

La SRA, si en 20 años se quiere avanzar significativamente, ha de conllevar una total integración con otras disciplinas y plataformas ya establecidas. La Alianza Europea de Radioecología está abierta a todos aquellos centros interesados en fomentar la I+D en radioecología.

## PRESENTACIÓN DEL NUEVO GRUPO DE TRABAJO I+D EN PR DE LA SEPR

JOSÉ GUTIÉRREZ LÓPEZ - CONSEJERO DE I+D. CIEMAT Y COORDINADOR DEL GRUPO DE TRABAJO I+D EN PR

En Europa, las exigencias para permitir la participación de grupos dentro del Programa Marco Europeo de I+D son cada vez mayores. Adicionalmente, la ausencia de la PR dentro del Plan Nacional de I+D y la carencia de un "Programa Nacional" de I+D en PR, ponen de manifiesto una carencia de datos y de información estructurada sobre los fondos y recursos nacionales (esfuerzo inversor nacional) que se dedica a la I+D en PR en España y cuál es su distribución temática. Con objeto de aportar claridad sobre estas cuestiones, a fin de obtener una primera aproximación del esfuerzo inversor nacional conjunto en este campo y su distribución o destino, en abril de 2013, la junta directiva de la SEPR creó el Grupo de Trabajo I+D en PR.

Este grupo de trabajo pretende contribuir a cubrir el requerimiento de la UE sobre programas nacionales de I+D, disponer de una herramienta de gestión con las autoridades nacionales en I+D, con vistas a conseguir una cierta presencia explícita de la PR en los programas nacionales. Asimismo, pretende servir para aportar la información a la Plataforma Ceiden que la SEPR ha de facilitar como miembro de la misma, y crear una base para la construcción de un posible marco/estructura de coordinación e integración de la I+D en PR a nivel nacional.

En el grupo de trabajo están representados todos los sectores: investigación, docencia, industria, energía y medioambiente, medicina y salud pública, reglamentación y normativa, actividades técnicas y comerciales, etc.

Se identificaron una serie de actividades a desarrollar por parte del grupo de trabajo, como son la identificación de la metodología de actuación, y la elaboración de un documento para recoger la información de las actividades de I+D en protección radiológica en España. En relación con esto último se ha elaborado una propuesta de Contenido del Catálogo Tecnológico de Protección Radiológica en España, basado en el que ha utilizado la Ceiden. Recoge una serie de datos identificativos de la entidad (descripción, sector y datos de contacto) y datos sobre los proyectos o programas de I+D+i que desarrolla dicha entidad. El cuestionario fue remitido a los participantes en el grupo de trabajo, y se ha procedido a un análisis preliminar de la información recabada. Así, se ha observado que se realiza actividad en casi todas las áreas de la PR, aunque con el nivel de información actual no puede establecerse una escala de líneas de atención prioritarias. Se ha observado que hay proyectos y actividades de muy diversa magnitud y que el nivel de participación en proyectos multinacionales es aceptable.

Algunas dificultades que se han puesto de manifiesto a la hora de analizar la información es que existe cierta heterogeneidad en los criterios utilizados en la consideración de "actividad" de I+D y en la asignación de la "actividad" a un área de I+D. Por ejemplo, hay organizaciones en que la "vigilancia y control" no se considera como I+D, mientras que la participación en redes sí lo es. O algunas organizaciones que asignan una actividad a



restauración ambiental mientras que otra organización asigna esa misma actividad a emergencias. También se han detectado dificultades como son la identificación de actividades de I+D dentro del sector médico, o la complejidad en la integración de datos que tiene lugar en algunas universidades.

Por otra parte, se han detectado algunas incoherencias como es el caso del Ciemat que asigna una cantidad de fondos recibida por Enresa mayor que la cantidad total consignada por Enresa para I+D. Esto puede responder a varias cuestiones, como son duplicidades en cuanto a la asignación de un recurso determinado, o al horizonte temporal contemplado por las diferentes entidades que han respondido al cuestionario.

A modo de conclusiones se puede resumir que si bien los resultados obtenidos son incompletos y han de mejorarse para realizar un análisis útil, el grupo de trabajo se considera un instrumento eficaz para determinar el esfuerzo inversor nacional en I+D en PR y su distribución temática (lo que, de alguna manera, podría conformar una especie de un "Plan Nacional de I+D en PR"). Para garantizar una mayor sostenibilidad habría que dotar de cierta estructura al grupo de trabajo, poniéndose de manifiesto la conveniencia de avanzar hacia la coordinación e integración de la I+D en PR a nivel nacional de manera continua, para lo que ya hay acciones en marcha entre el CSN y la SEPR.

## SÍNTESIS DEL III CONGRESO CONJUNTO SEFM 19 - SEPR

JUAN JOSÉ PEÑA BERNAL - UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA PRESIDENTE DEL CONGRESO  
PÍO CARMENA SERVET - ENDESA. COPRESIDENTE SEPR DEL COMITÉ CIENTÍFICO DEL CONGRESO

Durante la presentación, se resumieron los hitos más relevantes en cuanto a la organización y desarrollo del congreso conjunto celebrado en Cáceres los días 18 a 21 de junio de 2013, destacando la labor desarrollada por los Comités organizador y científico, así como por la secretaría técnica, quien estuvo volcada en ofrecer una atención de calidad a todos los asistentes, participantes y empresas colaboradoras.

Según los datos presentados, hubo un total de 507 inscritos al congreso, de los cuales aproximadamente el 61% eran socios de la SEPR. El resto fueron residentes y becarios (31%), no socios (6%) y participantes del OIEA (2%).

En el congreso hubo 17 áreas temáticas, más de 200 técnicos directamente involucrados en el programa científico, un total de 429 comunicaciones y 17 cursos de actualización acreditados por la comisión de formación continuada de las profesiones sanitarias de Extremadura y 60 sesiones técnicas.

Con objeto de facilitar la labor a los futuros organizadores del congreso, se publicó en enero de 2014 la "Guía para la organización científica del congreso conjunto", en la que se resumen las diferentes etapas que se van sucediendo a lo largo de la organización del congreso, así como la documentación asociada a cada una de ellas.

Finalmente, comunicaron que queda pendiente la publicación del libro con los trabajos presentados y anunciaron que el próximo congreso conjunto SEPR/SEFM tendrá lugar en Valencia, durante los días 9 al 12 de junio de 2015.



## PRESENTACIÓN DEL PLAN DE ACTIVIDADES CIENTÍFICAS DE LA SEPR

MERCÈ GINJAUME EGIDO - VICEPRESIDENTA DE LA SEPR Y PRESIDENTA DE LA COMISIÓN DE ACTIVIDADES CIENTÍFICAS (CAC)

El Plan de Actividades Científicas de la SEPR para 2014 presentado por la presidenta de la CAC, comprende:

- **Publicaciones:** tres números y un monográfico de la revista RADIOPROTECCIÓN en formato digital; "Guía sobre criterios de protección radiológica operacional para trabajadores expuestos en instalaciones radiactivas en el sector industrial"; página web de la SEPR ([www.sepr.es](http://www.sepr.es)).
- **Cursos y Talleres:** Curso online de formación en PR para técnicos de empresas de Electromedicina (Zaragoza, 24 febrero - 7 de marzo de 2014); Curso sobre "Monitores de radiación tipo pórtico" (Madrid, junio de 2014); Curso sobre industrias NORM (Sevilla, noviembre de 2014); Curso-taller sobre PR contra radiaciones no ionizantes para Fisioterapeutas (Madrid, noviembre de 2014).
- **Reuniones y jornadas científicas:** II Jornada sobre transporte de material radiactivo y nuclear (Madrid, 21 enero 2014);

Jornada "La Protección Radiológica en 2013" (Madrid, 24 abril 2014); VIII Jornadas sobre calidad en el control de la radiactividad ambiental (Huelva, 11-13 junio 2014); El papel de las Plataformas de I+D en la investigación en PR (Madrid, 17 junio 2014); Novedades y tendencias en el Sistema de Protección Radiológica de la ICRP (Madrid, 2014); Jornada sobre dosimetría interna (Madrid, segundo semestre de 2014); Jornada sobre dosimetría del cristalino (Barcelona, noviembre 2014)

- **Otras actividades** en las que participa la SEPR: XIV Simposio Internacional sobre Dosimetría de Estado Sólido (Cuzco, Perú 13-16 abril 2014); TRASNUSAFE EuroCourse 3: *Economic Relevance of Safety Culture in Medical Applications* (Madrid, 28-30 abril 2014); Congreso regional europeo de IRPA (Ginebra, Suiza 23-27 junio 2014); Congreso regional africano de IRPA (Rabat, Marruecos 13-17 septiembre 2014); Workshop MELODI (Tarragona 7-9 octubre 2014)

# Avances tecnológicos en Imagen Molecular Preclínica

S. Peña-Zalbidea<sup>1</sup> y J. Vaquero<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

<sup>2</sup>Dept. Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial. Universidad Carlos III de Madrid

**RESUMEN:** La imagen molecular es un área de investigación muy activa acelerada en los últimos años por la disponibilidad de nuevas tecnologías de detección y reconstrucción de imágenes. Estas innovaciones han permitido mejorar considerablemente tanto la resolución como la sensibilidad de las imágenes obtenidas sobre modelos preclínicos desarrollados en pequeños animales (ratón y rata principalmente). El mayor potencial de esta tecnología proviene de la imagen multimodalidad, que combina información de más de una técnica de imagen y explota las posibles sinergias entre ellas al integrar en una sola imagen "forma y función". Los principales argumentos a favor de estos dispositivos multimodales son la posibilidad de hacer las exploraciones intrínsecamente registradas en un tiempo reducido, y sin necesidad de mover el animal entre diferentes equipos. De todas las posibles combinaciones la que está reclamando más la atención últimamente es la PET/IRM (tomografía por emisión de positrones e imagen de resonancia magnética), aunque de momento la PET/CT (tomografía por emisión de positrones y tomografía de rayos X) sigue siendo la más extendida por su relativa sencillez y rapidez frente a la nueva PET/IRM.

**ABSTRACT:** Molecular imaging is undergoing an intense activity, mainly due to the availability of new detection and image reconstruction technologies, which in recent years have improved significantly both the resolution and sensitivity of these methods. The greatest potential for innovation comes from multimodality imaging, which combines information from more than one imaging technique and exploits the synergies between them. The main arguments in favour of these devices are the possibility of performing intrinsically registered scans in a minimum time and without moving the animal. Currently, the combination of PET and MRI as a hybrid imaging modality is receiving great attention and although its potential is clear, as it was with the PET/CT, this technology will have to overcome certain limitations and demonstrate its value for different applications.

Palabras clave: imagen molecular, PET, SPECT, TAC, IRM, imagen multimodal, imagen preclínica.  
Keywords: molecular imaging, PET, SPECT, CT, MRI, multimodality imaging, preclinical imaging.

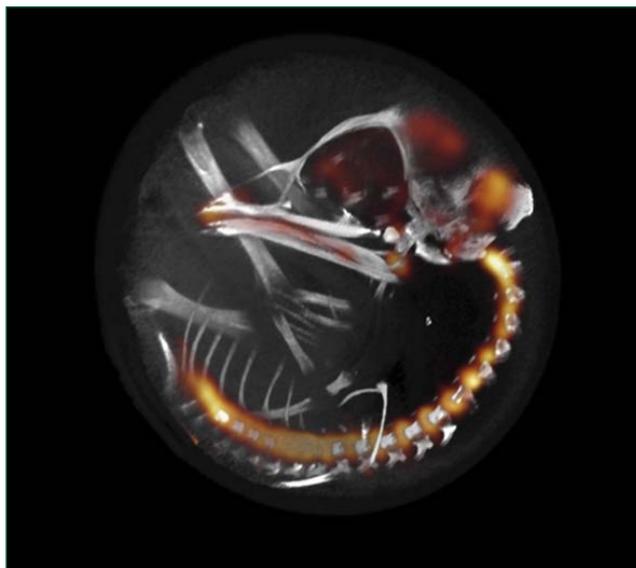
## AVANCES TECNOLÓGICOS EN IMAGEN MOLECULAR PRECLÍNICA

La imagen molecular es una tecnología que permite la caracterización y medida de procesos biológicos a nivel celular y molecular, medidos sin intervenir ni interferir con el propio sistema medido [1]. Su principal aplicación es la de cuantificar cambios moleculares asociados a cada proceso fisiológico subyacente a una condición o enfermedad antes de que se empiecen a manifestar los cambios morfológicos resultantes de ese proceso [2]. Previamente a decidir qué modalidad de imagen puede ser la más adecuada para responder a una pregunta acerca de un determinado proceso fisiológico, como por ejemplo cómo esta funcionando un tratamiento o cómo y dónde actúa un determinado fármaco, han de evaluarse las ventajas e inconvenientes particulares de cada una de ellas, buscando generalmente una alta especificidad de los datos así obtenidos. Las diferencias en los principios físicos de funcionamiento de estas técnicas determinan su sensibilidad, especificidad y alcance de observación, y com-

binaciones de varias pueden ofrecer información complementaria para, por ejemplo, el estudio de nuevos fármacos y sus blancos biológicos, relaciones entre cambios de metabolismo y posibles cambios morfológicos asociados, y en general estudios sobre modelos animales que después pueden ser trasladados a la práctica clínica.

Los sistemas de imagen molecular preclínica que hacen uso de radiaciones ionizantes son la tomografía por rayos X, también llamado CT o TAC, que aporta información anatómica de manera cualitativa, y las modalidades de imagen nuclear (o imagen funcional), que son la tomografía por emisión de fotón único (SPECT), y la tomografía de emisión de positrones (PET).

El mayor potencial para la innovación proviene hoy en día del campo de la imagen multimodalidad, denominada así porque combina información de más de una técnica de imagen y explota las posibles sinergias entre ellas [3]. Las diferentes modalidades de imagen ofrecen informaciones complementarias, y de su combinación surge información adicional. La imagen molecular, por definición, obtiene información que no puede ser proporcionada por las técnicas radiológicas



**Figura 1.** Aplicaciones de la imagen preclínica multimodal en el estudio del neurodesarrollo: imagen combinada PET (en color) y CT (en grises) de embrión de pollo *in ovo*. Analizando la imagen CT se puede medir con gran precisión la edad del embrión, y de esta manera se puede establecer una correlación entre el metabolismo de las diferentes regiones del cerebro y las distintas fases de desarrollo del mismo.

convencionales, y sin embargo necesita referencias anatómicas para ser plenamente útil [4]. Por ello, lo más habitual es combinar técnicas de carácter anatómico o morfológico (CT, los ultrasonidos o la imagen de resonancia magnética, IRM) con las funcionales, como por ejemplo la imagen nuclear (PET o SPECT), o la imagen óptica en sus diferentes versiones proyectivas o tomográficas. El potencial de estas técnicas se ha visto reforzado en los últimos años gracias a las aportaciones de la biología molecular y a las nuevas tecnologías para el procesamiento y la visualización de las imágenes, que permiten la integración espacial y temporal de las diferentes imágenes o secuencias de las mismas, lo que permite una interpretación sinérgica.

Esta aproximación multimodal tiene su exponente más extremo en el desarrollo de sistemas "supermodalidad" que unifican en un mismo equipo más de dos técnicas. Del mismo modo que surgen con facilidad sinergias entre dos modalidades complementarias bien elegidas, no es obvio extrapolárselas a tres o más modalidades en un mismo sistema. Por el contrario, lo que sí se hace patente es la mayor dificultad en el diseño experimental, además de evidenciar una menor productividad del equipo ya que la mayoría de los estudios acaban realizándose con una combinación bi-modalidad, dejando bloqueada la tercera técnica a otro investigador que pudiese necesitarlo [3-4].

Hasta el momento las técnicas de imagen molecular basadas en la [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG han proporcionado información de

aspectos generales del metabolismo y fisiopatología de muchas enfermedades. Sin embargo, gracias a los desarrollos de radiotrazadores más específicos se están validando sondas muy selectivas para la identificación de biomarcadores tales como proteínas de transducción, antígenos asociados a tumores, receptores, transportadores, genes reporteros que permiten el seguimiento de las acciones en los genes *in vivo*, o marcaje para el *tracking* celular para registrar el movimiento de las células. Se ha estimado que mediante PET se podrían detectar 10.000 dianas distintas por célula [5]. Estas técnicas nucleares que eran utilizadas para obtener imágenes a nivel organular ya se están utilizando para aplicaciones a nivel tisular, celular e incluso genético gracias a su gran sensibilidad que llega a niveles nano y pico molar.

Toda la infraestructura necesaria para la realización de estos estudios de imagen molecular debería ser considerada esencial para cualquier centro de investigación médica moderno, y para extender el alcance de sus investigaciones podría integrar también recursos de imagen preclínica. Una de las mayores ventajas del uso de la imagen en los estudios de modelos animales es la capacidad de observar repetidamente la evolución de los procesos bajo estudio sobre el mismo animal [6], lo que disminuye notablemente el número de individuos necesarios en una cohorte y aumenta la significación estadística de los resultados.

### Avances en los sistemas de imagen

Los principales requerimientos que los usuarios exigen a los nuevos equipos son una mayor resolución, mayor sensibilidad y mayor tamaño del campo de visión, y todo esto con costes limitados de instalación y mantenimiento [7]. Sin embargo el escalado de los equipos para su uso con pequeños animales implica una serie de complejidades técnicas que no hacen evidente poder estudiar las imágenes preclínicas con los mismos procedimientos que se utilizan en clínica [8]. Las imágenes clínicas tienen una relación señal a ruido alta debido a que el vóxel (elemento mínimo tridimensional que compone el volumen de una imagen 3D) es de varios milímetros cúbicos, mientras que en la imagen preclínica es necesario que los vóxeles sean significativamente más pequeños, lo que reduce la señal obtenida y por lo tanto deteriora la relación señal a ruido [8]. Por ello, para minimizar el efecto causado por esta pérdida, ha sido necesario desarrollar nuevas tecnologías para la imagen preclínica [9]. La principal diferencia entre los equipos para clínica y preclínica reside en el tamaño del FOV (campo de visión) y la resolución espacial requerida. De esta manera, el FOV necesario para animales de laboratorio es aproximadamente diez veces menor que el necesario para humanos y la resolución espacial entre cuatro y diez veces mayor dependiendo

de la modalidad. Además, dado el tamaño del sujeto bajo estudio en el caso de pequeños animales, las propiedades del medio que determina el contraste en la imagen varían de forma no lineal respecto al caso de humanos. Por supuesto que, por ejemplo, los coeficientes de atenuación ( $\mu$ ) y de dispersión son los mismos en ambos casos pero las dimensiones corporales son muy distintas [8].

### Avances en PET

El avance en la tecnología de los detectores en los últimos años ha sido espectacular. Los detectores PET más comunes consisten en un cristal de centelleo (material que forma parte del detector con alta eficiencia de absorción para la radiación ionizante) y un fotodetector (tubos fotomultiplicadores o semiconductores) cuyo tamaño mínimo viene impuesto por la tecnología de fabricación de los mismos. Este tamaño determina la resolución intrínseca del conjunto detector. Se han conseguido mejoras muy significativas en la reducción del tamaño del detector gracias al uso de nuevos cristales de centelleo (GSO, LSO, variaciones de este último, etc.), con una alta densidad efectiva para los rayos gamma. Estos cristales emiten más fotones para la misma energía del rayo gamma, y con tiempos de respuesta más rápidos [10], lo que implica que los detectores que los incorporan alcanzan tasas de conteo más altas con mejor resolución energética, ventajas que al final se traducen en mejores imágenes adquiridas en menos tiempo.

Las mejoras en la resolución espacial vienen principalmente por la reducción del tamaño del detector. Actualmente en los escáneres comerciales para pequeños animales los cristales de centelleo están entre 1mm y 2mm de lado dispuestos en forma de matriz [11-12]. La sensibilidad del escáner se ha aumentado gracias al incremento en el número de cristales en el campo de visión axial y la mejora de su empaquetamiento, y consiguen una resolución espacial uniforme en todo el campo de visión al incorporar técnicas para la medición de la profundidad de interacción del fotón detectado (DOI) [13].

Recientemente ha aparecido una nueva tecnología de fotodetectores, el denominado fotomultiplicador de silicio (SiPM). Este es un detector compuesto por una matriz de fotodiodos funcionando en modo avalancha, también conocido como modo Geiger. Son dispositivos de alta eficiencia en la detección de fotones, compactos, insensibles a campos magnéticos y de bajo coste dado que permiten integrar la electrónica en el mismo dispositivo [14].

Otro frente de investigación son las nuevas configuraciones de los detectores. Un ejemplo ilustrativo de esta aproximación es el uso de detectores PET con un colimador *pinhole* acoplado para hacerlo trabajar en modo SPECT [15-16] o

viceversa, usar detectores SPECT trabajando en coincidencia [17].

Investigaciones recientes en reconstrucción de imagen están aportando también resultados interesantes. La incorporación de procedimientos estadísticos que modelan el sistema que está generando la imagen permite restaurar parte de la resolución perdida. Se trata de procesos iterativos que exigen una gran capacidad de computación no siempre accesible. Adicionalmente, gracias al uso de los nuevos cristales centelleadores anteriormente mencionados, estos mismos algoritmos pueden incorporar la tecnología TOF (*Time Of Flight*, tiempo de vuelo), de gran utilidad en la imagen clínica para eliminar artefactos causados por la dispersión, o incluso un modelo completo de esta dispersión dentro del sujeto, lo que permite lograr imágenes de alta calidad con menores niveles de ruido, mayor resolución espacial y mejor contraste [18].

Un proyecto destacable en el que se está trabajando es la implementación y validación de la imagen dual simultánea con dos isótopos PET, que permite utilizar dos radiotrazadores diferentes en la misma adquisición de imagen. Este procedimiento ya se utiliza en SPECT pero en PET requiere un enfoque técnico completamente distinto que pretende aumentar las aplicaciones de la técnica y a la vez reducir el tiempo necesario para realizar una exploración [19-20].

### Avances en la tomografía de elementos emisores de fotón único (SPECT)

El objetivo de los nuevos desarrollos tecnológicos en SPECT es el de encontrar un compromiso óptimo entre una alta resolución espacial en la imagen y una buena sensibilidad para diferentes trazadores. En líneas generales, la resolución espacial obtenible mediante la técnica SPECT viene determinada por la resolución intrínseca del detector y por el colimador utilizado para determinar la información direccional de los rayos detectados [21], y este último es el principal responsable de la sensibilidad que pueda alcanzar el sistema. Una característica común en los equipos SPECT para pequeño animal es el uso de colimadores *pinhole* y *multipinhole*, intercambiables según el tipo de estudio y el tamaño del animal. El colimador *multipinhole* esta formado por una matriz de colimadores *pinhole* colocados siguiendo un determinado patrón geométrico, de forma que el uso de un número alto de *pinholes* mejora la sensibilidad sin deteriorar la resolución. La contrapartida está en el diseño de la gamma cámara, que aumenta de tamaño, y en el proceso de reconstrucción de imagen, que requiere una alta capacidad de computación. Por esta razón los tomógrafos SPECT actuales para pequeños animales utilizan múltiples cabezas detectoras algunas de tamaño muy cercano a las que se



usan en sistemas clínicos, diferenciándose básicamente en su configuración geométrica.

Una técnica que se ha usado con relativo éxito en sistemas de SPECT de pequeños animales es la que usa detectores de radiación de Cadmio-Zinc-Telurio (CZT), que es un semiconductor que realiza la conversión directa de radiación a carga eléctrica sin necesidad de cristal centelleador. Una cámara SPECT utilizando CZT puede llegar a proporcionar una eficiencia del 40% para detener a los fotones de 140 keV del  $^{99m}\text{Tc}$  pudiéndose alcanzar una resolución espacial de 1,4 mm con un colimador *pinhole* de 0,5 mm de diámetro [22].

### Avances en la tomografía por rayos X

La tomografía de rayos X aporta información anatómica tridimensional de alta resolución [23]. El contraste de las imágenes depende de un parámetro físico relativamente "simple": el coeficiente de atenuación a los rayos X, directamente relacionado con la densidad del tejido [24]. Podría decirse que no es estrictamente una técnica de imagen molecular, pero ha demostrado ser una herramienta complementaria utilísima cuando se combina con otras modalidades de imagen funcional, dado que aporta una información estructural que esta no tiene, permitiendo una mejor localización de las funciones medidas.

El TAC de rayos X de haz cónico (CBCT, de *ConeBeam CT*) se ha posicionado como una de las técnicas de imagen más ampliamente usadas en imagen preclínica por su sencillez de uso, si bien todavía queda trabajo por hacer para minimizar la dosis que recibe el animal en estudios de muy alta resolución.

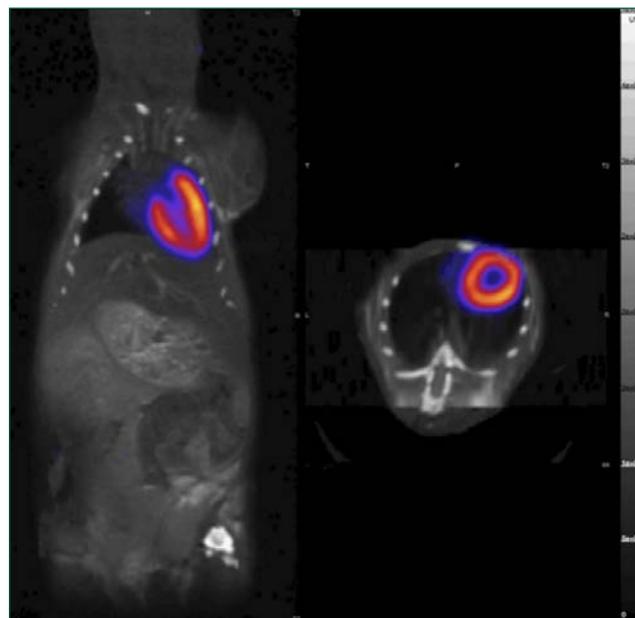
Otra innovación en la tecnología CT es la realización de estudios con doble energía, técnica que permite mejorar la calidad de la imagen y la diferenciación de los tejidos blandos y que podría favorecer la reducción de la dosis de radiación ionizante que reciben los animales.

Indicar también que las investigaciones en relación con las técnicas de reconstrucción están permitiendo integrar correcciones que proporcionan una mejor calidad de imagen, incorporando al igual que hacen el PET o el SPECT herramientas de reconstrucción iterativa [25].

### Avances en la imagen multimodalidad

La combinación del PET con la IRM como modalidad de imagen híbrida está recibiendo una gran atención tanto en imagen clínica como en preclínica. La alta sensibilidad del PET y su capacidad cuantitativa unida a las imágenes estructurales de alta resolución en tejido blando de la IRM da como resultado imágenes anatómicas de alta resolución

y alto contraste registradas con la información funcional localizada con gran precisión sobre dicha anatomía. Si a la función puramente morfológica de la IRM se le añaden sus capacidades funcionales (espectroscopía, perfusión, difusión, tractografía, etc.), entonces tenemos una combinación multidimensional con gran cantidad de información. Aunque el potencial de esta técnica es evidente y su valor en investigación es irrefutable, esta tecnología todavía tiene que desarrollarse para encontrar la forma de racionalizar su uso en clínica [26]. Pese a que hay buenas razones para el desarrollo y uso de equipos híbridos con IRM en lugar de CT, se ha de tener en cuenta las limitaciones de la IRM, entre las que conviene destacar además de la complejidad del



**Figura 2.** Imagen PET/IRM secuencial de un modelo animal cardíaco. La IRM (en gris) fue adquirida con una secuencia *Fast Spin Echo* y con sincronismo cardíaco, mientras que el PET de  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  (en color) se sincronizó con el ciclo cardíaco mediante el ECG. La visualización conjunta permite relacionar la morfología cardíaca con una cuantificación de su metabolismo regional.

equipo, el tiempo necesario para realizar una exploración y las dificultades para integrar la información de la IRM en el proceso de reconstrucción de la imagen PET; la medida de mapas para la corrección de atenuación en el PET, la corrección de movimiento o la corrección del movimiento del paciente son áreas de investigación muy activas [27].

### Consideraciones en la Protección Radiológica

El uso de técnicas de imagen preclínica en animales de laboratorio requiere observar los pertinentes protocolos de protección radiológica tanto por la seguridad del operario como de los animales. En lo que se refiere a la seguridad del

operario, y en el caso de trabajar con sistemas de tomografía por rayos X basta con respetar los protocolos indicados por el fabricante para la operación del dispositivo, observar los periodos de vigilancia y medida de posibles fugas, y no alterar los *interlocks* de seguridad, que son los mecanismos que impiden el manejo de la máquina de forma no segura.

Con las técnicas que hacen uso de trazadores radiactivos (PET y SPECT) hay que aplicar los tres principios básicos de radioprotección (distancia, tiempo y blindaje), dado que los sistemas no suelen estar blindados para energías tan altas. Aparte de la irradiación externa existe el riesgo de la contaminación externa, que puede llegar a ser interna si no se trabaja adecuadamente, ya que los radiotrazadores no están encapsulados.

Para evitar la irradiación es aconsejable:

- Usar porta-jeringas plomado.
- Inyectar la dosis en el animal tras un cristal plomado.
- Disponer de cajones plomados para meter las jaulas de los animales inyectados con el radiotrazador tras la adquisición de las imágenes hasta que decaiga la actividad del isótopo.
- Usar una cubeta de inducción a la anestesia plomada.
- Habilitar mamparas de plomo o paredes de hormigón para separar los espacios de la máquina y los animales de la zona de trabajo del personal.
- Cuando los animales se sacrifiquen conservarlos dentro de un recipiente plomado en un congelador específico de residuos biológicos radioactivos hasta que decaiga la actividad.

Para evitar contaminaciones es necesario tomar las siguientes precauciones:

- Uso de guantes, bata, gafas, calzas y zuecos.
- Evitar la presencia de elementos innecesarios cerca de la zona de manipulación del radiotrazador.
- Utilizar empapadores desechables en la cama del animal por posibles restos, como puede ser la orina.
- Los desechos siempre han de ir a un contenedor de residuos radioactivos.
- Después de trabajar asegurarse de no estar contaminado, ya que aparte de irradiarse uno mismo se puede seguir contaminando (manejo de materiales, bolígrafos, teclados, papeles, etc.).
- Nunca beber ni comer dentro del laboratorio.
- En caso de contaminación señalar dónde e intentar acotarlo hacia dentro, nunca esparcirlo.

### Dosimetría de los animales en los estudios PET/CT

En la investigación preclínica existen dudas en cuanto a que la dosis de radiación absorbida por los animales pueda afectar los resultados, especialmente en estudios longitudi-

nales y cuando se combina las técnicas nucleares con CT. Aunque la dosis que reciben esta muy lejos de ser letal, en determinados experimentos pueden llegar a ser lo suficientemente altas como para causar efectos biológicos que afecten al estudio. Como ejemplo, citar que se han demostrado efectos en el crecimiento de tumores y en la hematopoyesis a bajas dosis de radiación [28-29].

**Dosis en CT.** En CT la dosis de rayos X es el factor limitante para la obtención de imágenes de alta calidad dado que a mayor resolución, mayor dosis. Para obtener una medida más precisa de los efectos biológicos en los estudios in vivo que la que se puede obtener con las mediciones de exposición en maniqués geométricos, se realizó un estudio para medir la dosis de radiación [30] introduciendo dosímetros termo-luminiscentes en tejidos representativos en animales ya sacrificados, para posteriormente someterlos a protocolos de adquisición estándar. En la Tabla I se muestran los resultados con los datos de adquisición para dos protocolos habituales. El primero sirve para proporcionar información anatómica para los estudios PET/CT, en el que no es necesaria una alta resolución. El segundo protocolo adquiere una imagen de alta resolución de tejido óseo, y necesita de un voltaje y corriente más altos. Las dosis de radiación obtenidas fueron, respectivamente de un 0,5% y 2% de la LD50/30 (dosis de radiación letal a los 30 días para el 50% de los individuos expuestos, ~ 7.3Gy para pequeños roedores) [31]. Estos datos coinciden con los resultados de las simulaciones de Monte Carlo realizadas en maniqués realistas de ratón que simulan los órganos y sobre los que se calculó la distribución de la dosis en cada uno de éstos [32]. Se ha de reseñar que otros protocolos pueden dar medias muy diferentes, pero

Voltaje	Corriente	Tiempo	Resolución	Dosis radiactiva
25 kV	600 µA	6'00"	200 µm	33.73 mGy
40 kV	750 µA	6'30"	100 µm	165.2 mGy

Tabla I. Parámetros de adquisición y dosis recibida de CT en dos protocolos estándar.

estas dosis se pueden calcular promediando a partir de la corriente que se use.

La dosis total de radiación absorbida depende del número de exploraciones, la corriente en cada una de ella, la dureza del haz y de la calidad de imagen que se busque (resolución, ruido y contraste). Para reducir la dosis es aconsejable utilizar el haz más duro posible manteniendo un contraste aceptable en la imagen.

**Dosis en PET.** Se ha calculado la distribución de dosis interna absorbida en estudios PET preclínicos con radiotrazadores marcados con el isótopo más comúnmente utilizado, el [<sup>18</sup>F]. Estas mediciones se realizaron mediante simulaciones



de Monte Carlo en maniqués de ratón con tumor subcutáneo [33]. Para cada radiotrazador las dosis en cada órgano son distintas pero la vejiga, el corazón, los riñones, los huesos, la médula ósea y los tumores pueden llegar a recibir grandes dosimetrías. Los resultados se han calculado en mGy por MBq inyectado pudiendo conocerse los mGy absorbidos en cada órgano con la actividad inyectada. Por ejemplo, para una dosis típica en los laboratorios de 7.4 MBq de  $^{18}\text{F}$ FDG la pared de la vejiga recibirá una dosis aproximada de 4000 mGy, mientras que el corazón 425 mGy, los riñones 195 mGy o un tumor 223 mGy. La dosis absorbida en PET puede ser mayor que la que se obtiene en CT por un gran margen, dependiendo del órgano, actividad administrada y del radiotrazador. Es difícil predecir si estas dosimetrías pueden afectar los resultados de una investigación pero lo que sí debe hacerse es tenerlos en cuenta e intentar reducir la dosis en los órganos que no sean de interés, tales como la vejiga o los riñones.

## REFERENCIAS

- [1]. Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging. *Radiology*. 2001 May;219(2):316-33.
- [2]. Grimm J. Molecular Imaging – New Horizons for Radiology. *Science - Molecular Imaging*. 2003.
- [3]. Desco M. Laboratorio de Imagen Médica. Unidad de Medicina y Cirugía Experimental. Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid). *Investigación en Radiología*. 2014.
- [4]. Zaidi H, Prasad R. Advances in multimodality molecular imaging. *J Med Phys*. 2009 Jul;34(3):122-8.
- [5]. Pomper MG. Molecular imaging: an overview. *Acad Radiol*. 2001 Nov;8(11):1141-53.
- [6]. Vaquero JJ, Desco M. [Technical limitations of the positron emission tomography (PET) for small laboratory animals]. *Rev Esp Med Nucl*. 2005 Sep-Oct;24(5):334-47.
- [7]. Vaquero JJ. Avances de la PET en investigación biomédica. *Rev R Acad Cien Exact Fis Nat*. 2002.
- [8]. Jagoda EM, Vaquero JJ, Seidel J, Green MV, Eckelman WC. Experiment assessment of mass effects in the rat: implications for small animal PET imaging. *Nucl Med Biol*. 2004 Aug;31(6):771-9.
- [9]. Weissleder R. Scaling down imaging: molecular mapping of cancer in mice. *Nat Rev Cancer*. 2002 Jan;2(1):11-8.
- [10]. Pichler BJ, Wehrl HF, Judenhofer MS. Latest advances in molecular imaging instrumentation. *J Nucl Med*. 2008 Jun;49 Suppl 2:5S-23S.
- [11]. Lage E, Vaquero JJ, Sisniega A, España S, Tapias G, Abella M, et al. Design and performance evaluation of a coplanar multimodality scanner for rodent imaging. *Physics in Medicine and Biology*. 2009;54(18):5427.
- [12]. Goertzen AL, Bao Q, Bergeron M, Blankemeyer E, Blinder S, Canadas M, et al. NEMA NU 4-2008 comparison of preclinical PET imaging systems. *J Nucl Med*. 2012 Aug;53(8):1300-9.
- [13]. Ling T, Lewellen TK, Miyaoka RS. Depth of interaction decoding of a continuous crystal detector module. *Phys Med Biol*. 2007 Apr 21;52(8):2213-28.
- [14]. Moehrs S, Del Guerra A, Herbert DJ, Mandelkern MA. A detector head design for small-animal PET with silicon photomultipliers (SiPM). *Phys Med Biol*. 2006 Mar 7;51(5):1113-27.
- [15]. Pal D, O'Sullivan J A, Wu H, Janecek M, Tai YC. 2D linear and iterative reconstruction algorithms for a PET-insert scanner. *Phys Med Biol*. 2007 Jul 21;52(14):4293-310.
- [16]. Walker MD, Goorden MC, Dinelle K, Ramakers RM, Blinder S, Shirmohammad M, et al. Performance Assessment of a Preclinical PET Scanner with Pinhole Collimation by Comparison to a Coincidence-Based Small-Animal PET Scanner. *J Nucl Med*. 2014 Jun 5.
- [17]. Goorden MC, van der Have F, Kreuger R, Ramakers RM, Vastenhouw B, Burbach JP, et al. VECTor: a preclinical imaging system for simultaneous submillimeter SPECT and PET. *J Nucl Med*. 2013 Feb;54(2):306-12.
- [18]. Park SJ, Rogers WL, Clinthorne NH. Design of a very high-resolution small animal PET scanner using a silicon scatter detector insert. *Phys Med Biol*. 2007 Aug 7;52(15):4653-77.
- [19]. Parot V HJL, Dave S R, Udias J M, Moore S C, Park M-A, Vaquero J J and Lage E. A new approach for multiplexed PET imaging. presented at IEEE NSS-MIC 2013. 2013.
- [20]. Andreyev A and Celler A. Dual-isotope PET using positron-gamma emitters. *Phys Med Biol*. 2011; 56 4539-4556.
- [21]. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in Nuclear Medicine* (Fourth Edition). 2003.
- [22]. Kim H, Furenlid LR, Crawford MJ, Wilson DW, Barber HB, Peterson TE, et al. SemiSPECT: a small-animal single-photon emission computed tomography (SPECT) imager based on eight cadmium zinc telluride (CZT) detector arrays. *Med Phys*. 2006 Feb;33(2):465-74.
- [23]. Lewis JS, Achilefu S, Garbow JR, Laforest R, Welch MJ. Small animal imaging. current technology and perspectives for oncological imaging. *Eur J Cancer*. 2002 Nov;38(16):2173-88.
- [24]. Desco M, Vaquero JJ. Imagen molecular en medicina. *Imagen molecular*. 2007.
- [25]. Desco M, Vaquero JJ. Más de un siglo de imagen médica. *Arbor: Ciencia pensamiento y cultura*. 2004.
- [26]. Judenhofer MS, Cherry SR. Applications for preclinical PET/MRI. *Semin Nucl Med*. 2013 Jan;43(1):19-29.
- [27]. Cherry SR. Multimodality imaging: beyond PET/CT and SPECT/CT. *Semin Nucl Med*. 2009 Sep;39(5):348-53.
- [28]. Yu HS, Song AQ, Lu YD, Qiu WS, Shen FZ. Effects of low-dose radiation on tumor growth, erythrocyte immune function and SOD activity in tumor-bearing mice. *Chin Med J (Engl)*. 2004 Jul;117(7):1036-9.
- [29]. Li W, Wang G, Cui J, Xue L, Cai L. Low-dose radiation (LDR) induces hematopoietic hormesis: LDR-induced mobilization of hematopoietic progenitor cells into peripheral blood circulation. *Exp Hematol*. 2004 Nov;32(11):1088-96.
- [30]. Vaquero JJ, Redondo S, Lage E, Abella M, Sisniega A, Tapias G, et al. Assessment of a New High-Performance Small-Animal X-Ray Tomograph. *Nuclear Science, IEEE Transactions on* 2008.
- [31]. Ford NL, Thornton MM, Holdsworth DW. Fundamental image quality limits for microcomputed tomography in small animals. *Med Phys*. 2003 Nov;30(11):2869-77.
- [32]. Taschereau R, Chow PL, Chatziioannou AF. Monte carlo simulations of dose from microCT imaging procedures in a realistic mouse phantom. *Med Phys*. 2006 Jan;33(1):216-24.
- [33]. Taschereau R, Chatziioannou AF. Monte Carlo simulations of absorbed dose in a mouse phantom from 18-fluorine compounds. *Med Phys*. 2007 Mar;34(3):1026-36.

# Protección radiológica en instalaciones de Imagen Molecular Preclínica

Josep M. Martí-Climent<sup>1</sup>, María Collantes<sup>2</sup>, Elena Prieto<sup>1</sup>, Verónica Morán<sup>1</sup>, Margarita Eca<sup>2</sup> e Iván Peñuelas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica, Clínica Universidad de Navarra  
<sup>2</sup>Unidad de Investigación MicroPET, CIMA-Clínica Universidad de Navarra

**RESUMEN:** La imagen preclínica engloba distintas técnicas de imagen molecular que utilizan radiaciones ionizantes, destacando la tomografía por emisión de fotón único (SPECT), la tomografía de emisión de positrones (PET) y la imagen autorradiográfica. Cada una de ellas utiliza distintas sondas que permiten obtener imágenes de una gran variedad de procesos metabólicos. En ocasiones se emplean junto a equipos de rayos X que permiten obtener imágenes anatómicas. En consecuencia, la investigación en las instalaciones de imagen molecular preclínica deberá realizarse en un contexto en el que se aplique la protección radiológica. De entre los riesgos radiológicos del personal que opera este tipo de instalaciones destaca la irradiación de las manos producida tanto por la administración de los radiotrazadores a los animales como por la manipulación de los mismos, siendo importante el entrenamiento y el uso de los blindajes.

El diseño de la instalación radiactiva estará determinado por la actividad que en ella se realice. En particular dependerá tanto de las distintas técnicas de imagen molecular preclínica que se desarrollen como de la relación funcional que la instalación tenga con el resto del centro en el que se encuentre, en particular con el animalario y la unidad de radiofarmacia.

**ABSTRACT:** The preclinical image includes several molecular imaging techniques using ionizing radiation, particularly the single photon emission computed tomography (SPECT), the positron emission tomography (PET) and the autoradiographic image. Each technique uses different probes which allow imaging of a variety of metabolic processes. Sometimes they are used together with X-ray equipment which can obtain anatomical images. Consequently, research performed in preclinical molecular imaging facilities should be done in a context in which radiation protection is applied.

Within radiological risks to the staff operating such facilities, the irradiation produced to hands due to the administration of radiotracers and to animals manipulation should be of major concern; therefore training and shielding are important.

The design of the radioactive facility will be determined by the various activities undertaken. In particular, it will depend on the various preclinical molecular imaging techniques that would be developed and on the functional relationship that the facility has with the institution in which it is placed; particularly the animal housing facility and radiopharmacy unit.

Palabras clave: PET, SPECT, autorradiografía, protección radiológica, unidad de investigación preclínica.  
Keywords: PET, SPECT, autoradiography, Radiation protection, preclinical research unit.

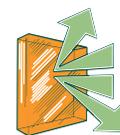
## INTRODUCCIÓN

La imagen preclínica engloba distintos y variados sistemas o técnicas de imagen, destacando la tomografía por emisión de fotón único (single photon emission computed tomography, SPECT), la tomografía de emisión de positrones (positron emission tomography, PET), la tomografía computarizada (TC), arcos quirúrgicos de rayos X, la resonancia magnética (RM), la imagen autorradiográfica y la fluorescencia. Cada una de ellas utiliza distintas sondas que permiten obtener imágenes de distintos procesos y estados tanto anatómicos como metabólicos.

En las técnicas de imagen molecular PET, SPECT y autorradiografía se utilizan radiaciones ionizantes, en ocasiones junto a imágenes anatómicas obtenidas a partir de rayos X, por lo que deberán realizarse en un entorno en el que se aplica la protección radiológica. A continuación se desarrollan diversos aspectos de protección radiológica aplicables en instalaciones de imagen molecular preclínica.

## RIESGOS

Los riesgos de protección radiológica en las instalaciones de imagen molecular preclínica dependerán de las técnicas



utilizadas. En general se podrán utilizar fuentes radiactivas no encapsuladas cuyo contenido radiactivo se administra a los animales, fuentes encapsuladas para la calibración y verificación de los equipos y el generador de radiación del TC. En consecuencia los riesgos son de irradiación y contaminación.

En el PET se utilizan **fuentes no encapsuladas** emisoras de positrones mientras que en SPECT las fuentes son emisoras gamma, en cambio en la autorradiografía se emplea la emisión beta para impresionar las placas. En las Tablas I y II se resumen las características físicas de los radionúclidos más relevantes. En general estos isótopos son los mismos que se pueden encontrar en un servicio de medicina nuclear

de un centro hospitalario que disponga de las técnicas de imagen PET y SPECT o en un laboratorio clínico o de investigación que maneje los emisores beta. Sin embargo, se puede dar la circunstancia de algún otro radionúclido que se utilice en la investigación preclínica para el cual todavía no exista ningún radiofármaco autorizado para su uso clínico, en España.

La irradiación producida, en términos de dosis profunda, por los radionúclidos emisores de positrones por la producción de los fotones de aniquilación de 511 keV es unas 8 veces mayor que la debida a los fotones de 141 keV del <sup>99m</sup>Tc utilizado en SPECT. Esto es debido no solo a la mayor energía de los fotones sino a que se producen, aproximada-

Radionúclido	Periodo de semidesintegración	Energía de la emisión gamma (intensidad) [keV, (%)]	Energía máxima de partícula beta (intensidad) [keV, (%)]
<sup>99m</sup> Tc	6 horas	141 (86)	–
<sup>111</sup> In	2,8 días	23 (69), 171 (90), 295 (94)	–
<sup>123</sup> I	13,2 horas	27 (71), 159(83)	–
<sup>125</sup> I	59,9 días	27 (114), 31 (26)	–
<sup>11</sup> C	20,4 minutos	511 (200)	960 (100)
<sup>15</sup> O	2,04 minutos	511 (200)	1732 (100)
<sup>18</sup> F	1,83 horas	511 (194)	634 (97)
<sup>13</sup> N	9,97 minutos	511 (200)	1199 (100)
<sup>68</sup> Ga	1,13 horas	511 (178)	1899 (88)
<sup>124</sup> I	4,18 días	511 (46), 603 (61), 1691 (11)	1532 (11), 2135 (11)
<sup>3</sup> H	12,3 años	–	19 (100)
<sup>14</sup> C	5.730 años	–	157 (100)

**Tabla I.** Características de desintegración de radionúclidos relevantes en investigación preclínica [1]. Se detallan las emisiones con probabilidad superior al 10 %.

Radionúclido	Dosis a 30 cm (mSv/h por 1 MBq)		Dosis superficial por contacto con jeringa de 5 ml [mSv/(MBq.h)]	Dosis superficial por una gota de 0,05 ml sobre piel (1 kBq)	Espesor hemirreductor (mm de Pb)	Espesor decimorreductor (mm de Pb)
	Beta, electrones (dosis superficial)	Gamma (dosis profunda)				
<sup>99m</sup> Tc	0	2,61E-4	3,54E-1	8,77E-3	<1	1
<sup>111</sup> In	8,92E-5	9,94E-4	1,22E+0	6,48E-2	<1	3
<sup>123</sup> I	0	5,16E-4	6,05E-1	2,36E-2	1	2
<sup>125</sup> I	0	3,90E-4	6,20E-1	6,30E-3	<1	<1
<sup>11</sup> C	1,35E-1	1,87E-3	6,41E+0	1,12E+0	6	17
<sup>15</sup> O	1,20E-1	1,87E-3	3,05E+1	1,40E+0	6	17
<sup>18</sup> F	1,20E-1	1,81E-3	2,88E+0	7,88E-1	6	17
<sup>13</sup> N	1,20E-1	1,87E-3	1,29E+1	1,20E+0	6	17
<sup>68</sup> Ga	1,03E-1	1,73E-3	3,14E+1	1,25E+0	6	17
<sup>124</sup> I	5,50E-2	1,91E-3	1,07E+1	3,60E-1	8	31
<sup>3</sup> H	0	0	Brem. Rad.	0	–	–
<sup>14</sup> C	0	0	Brem. Rad.	2,70E-3	–	–

**Tabla II.** Características de exposición para algunos radionúclidos [1].

mente, dos fotones de 511 keV por desintegración, frente a un fotón de 141 keV por desintegración del  $^{99m}\text{Tc}$ . La contribución de las partículas cargadas a la dosis profunda es despreciable. Sin embargo, si los positrones no son completamente frenados por el medio líquido en que se encuentran, pueden contribuir de una forma significativa a la dosis superficial. Así, la dosis superficial producida por los positrones del  $^{18}\text{F}$  es 66 veces superior a la contribución de la radiación gamma de los fotones de 511 keV. Asimismo, jeringas con 5 mL de  $^{18}\text{F}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{68}\text{Ga}$  producirán una dosis superficial 8, 30 y 89 veces mayor que una jeringa con  $^{99m}\text{Tc}$ . La mayor irradiación superficial la producen los emisores de positrones  $^{15}\text{O}$  y  $^{68}\text{Ga}$  debido a la elevada energía de los positrones; si bien el uso del primero es muy limitado, el uso del  $^{68}\text{Ga}$  se está extendiendo cada vez más. La manipulación de una jeringa con 185 MBq de  $^{68}\text{Ga}$  produciría una tasa de dosis superficial de 97 mSv/minuto. En consecuencia, la piel de las manos es el órgano de mayor riesgo en la manipulación de los radionúclidos.

En relación a la exposición de las manos cabe señalar los resultados del proyecto ORAMED [2] en el que se estudió la exposición producida por la manipulación de radiofármacos marcados con  $^{18}\text{F}$  y  $^{99m}\text{Tc}$  con fines diagnósticos en medicina nuclear durante la preparación y la administración de los radiofármacos. En este proyecto se propuso el siguiente modo de monitorización rutinaria de las extremidades: llevar un dosímetro de anillo en la base del dedo índice de la mano no dominante, con la parte sensible hacia el lado de la palma, y que su lectura fuera multiplicada por seis para estimar la dosis local máxima de la piel [3].

Asimismo con el fin de reducir la dosis en extremidades se realizaron las siguientes recomendaciones [4]:

- El blindaje de los viales y las jeringas es esencial, aunque el uso inadecuado de los mismos no garantice una dosis baja.
- El espesor mínimo aceptable del blindaje de las jeringas es de 2 y 5 mm de tungsteno para el  $^{99m}\text{Tc}$  y  $^{18}\text{F}$ , respectivamente.
- El espesor mínimo aceptable del blindaje de los viales es de 3 mm y 3 cm de plomo para el  $^{99m}\text{Tc}$  y  $^{18}\text{F}$ , respectivamente.
- El uso de cualquier herramienta que incremente la distancia entre las manos/dedos y la fuente es muy efectiva para la reducción de dosis.

Las conclusiones del proyecto ORAMED fueron en el marco de la aplicación clínica de los radiofármacos, sin embargo pueden ser extrapolables a la preparación y administración de radiotrazadores en el ámbito de la investigación preclínica; siendo el factor que permite extrapolar la dosis medida con el anillo a la dosis máxima en extremidades del operador el parámetro que más precisa ser investigado y concretado para la investigación preclínica.

Las **fuentes encapsuladas** (Tabla III) se utilizan con fines de calibración y de verificación los equipos de imagen, de los activímetros e incluso de los monitores de radiación y contaminación. La actividad de las fuentes es similar a la utilizada en los equipos correspondientes de uso clínico, por lo que el riesgo de irradiación es similar. Así, las actividades pueden oscilar entre los 3,7 MBq de una fuente de  $^{22}\text{Na}$  para verificar un tomógrafo PET a los 370 MBq de  $^{137}\text{Cs}$ , que se utiliza como fuente de transmisión en un equipo PET y que debe insertarse en el equipo en cada estudio en que se precisa la corrección de atenuación.

Por otro lado, también están las fuentes de  $^{14}\text{C}$  que se utilizan para la calibración y cuantificación de los estudios de autorradiografía (Figura 1). En este caso las actividades pueden alcanzar las decenas de kBq, con depósito del isótopo en un polímero.

En cuanto a los **equipos de rayos X**, que proporcionan una imagen anatómica, destacan los equipos de tomografía computarizada y los arcos quirúrgicos. Los equipos TC, bien como modalidad de imagen individual, o combinada con el PET y/o SPECT, se pueden utilizar para las correcciones de atenuación y dispersión de la imagen metabólica. Los arcos quirúrgicos, que permite la toma de imágenes radiológicas y fluoroscópicas, pueden ser utilizados para guiar la administración de radiotrazadores tanto con fines de investigación diagnóstica como terapéutica.

En relación al riesgo de irradiación, los equipos TC presentan un riesgo variado en función de su diseño. Así, cuando están dedicados a pequeños animales pueden estar totalmente blindados en una cabina, ayudando a mejorar la protección del operador e incluso a hacer prescindible el blindaje de la sala. En caso contrario el riesgo de irradiación se asemejará más al equipo convencional de uso clínico con pacientes. Lo normal será operar los equipos desde el puesto de control con los blindajes adecuados. Sin embargo, la



**Figura 1.** Fuentes de referencia utilizadas en los estudios de autorradiografía para la calibración y cuantificación de los estudios.



Radionúclido	Calibración y verificación de equipo	Periodo de semidesintegración	Energía de la emisión gamma (intensidad) [keV, (%)]	Energía máxima de partícula beta (intensidad) [keV, (%)]	Espesor hemirreductor (mm de Pb)	Espesor decimorreductor (mm de Pb)
<sup>14</sup> C	Autorradiografía	5.730 años	–	157 (100)	–	–
<sup>22</sup> Na	PET	2,6 años	511 (181), 1275 (100)	546 (90)	10	37
<sup>68</sup> Ge/ <sup>68</sup> Ge	PET	270,8 días	511 (178)	1899 (88)	6	17
<sup>57</sup> Co	SPECT Activímetro	271,8 días	122 (86) 137 (11)	–	< 1	1
<sup>137</sup> Cs	PET Activímetro	30,2 años	662 (85)	512 (95)	8	24

**Tabla III.** Características de desintegración de los radionúclidos utilizados como fuentes de calibración y verificación de los equipos [1]. Se detallan las emisiones con probabilidad superior al 10%.

Radiotrazador	Utilidad	Animal	Tipo de estudio	Tiempo de incorporación (minutos)	Duración del estudio (minutos)	Actividad (MBq)
<sup>18</sup> F-FDG	Oncología (tumores)	Ratón	Estático	50	15	18,5
		Rata	Estático	50	15	74
	Metabolismo cerebral	Ratón	Estático	50	15	7,4
		Rata	Estático	30	30	18,5
		Mono	Estático	40	20	74
			Dinámico	0	60	74
	Cardiología (metabolismo miocárdico)	Ratón	Dinámico	0	60	7,4
			Estático	40	20	7,4
	Cardiología (valoración infarto)	Rata	Estático	120	60	74
	Metabolismo hepático	Ratón	Dinámico	0	30	7,4
	Metabolismo tejido adiposo	Rata	Estático	60	30	18,5
		Ratón	Estático	60	20	15
	Infección	Ratón	Estático	60	15	18,5
	Marcajes celulares	-	-	75	-	37
<sup>11</sup> C-DTBZ	Neurología (sistema dopaminérgico)	Rata	Estático	15	15	37
		Mono	Dinámico	0	40	74
	Células β pancreáticas	Rata	Dinámico	0	90	37
	Insulinomas (tumor)	Ratón	Estático	30	30	15
	Marcajes celulares	-	-	20	-	7,4

**Tabla IV.** Aplicación de dos radiotrazadores PET en la investigación de distintos procesos metabólicos. Se observa la variación de la actividad administrada en función del animal y la aplicación, así como la variabilidad de los protocolos de adquisición.

utilización de los arcos quirúrgicos, normalmente empleados con animales de tamaño medio-grande, supondrá que el personal está operando a pie de tubo y el riesgo será similar al uso del equipo en las aplicaciones clínicas.

### Variación del riesgo con el proceso metabólico estudiado

La investigación preclínica, dependiendo del modelo biológico que se esté considerando, implica la utilización de animales de distinto tamaño, como ratón, rata, conejo, mono y cerdo.

En los estudios de imágenes PET y SPECT, el tamaño del animal tiene implicaciones tanto en la cantidad de material radiactivo que se utilice como en el tamaño del equipo de imagen que se pueda utilizar. Así, la actividad administrada al animal se escalará al tamaño del mismo; del mismo modo que, aunque con distinto factor corrector, se adecúa la actividad del radiofármaco administrado a la masa del paciente. Así por ejemplo, la actividad administrada en un estudio PET de metabolismo cerebral con <sup>18</sup>F-FDG a un ratón, una rata y un mono puede ser de 7,4, 18,5 y 74 Bq, respectivamente

(Tabla IV). En la tabla se ilustran otros ejemplos del uso de diferentes actividades de dos radiotrazadores PET según sea la aplicación diagnóstica que se esté investigando y el animal utilizado. En consecuencia, la magnitud del riesgo radiológico, debido a la irradiación por la manipulación del animal, va a ser distinta.

Una vez establecida la actividad a administrar al animal, la manipulación de éste como fuente radiactiva va a ser diferente según sea la investigación que se esté realizando. Así, en la Tabla IV se muestra la dependencia del protocolo de adquisición del estudio PET, el tiempo de incorporación y la duración del estudio en función del proceso metabólico que se esté investigando, del animal utilizado y del radiotrazador. Cada radiotrazador posee un metabolismo particular que puede presentar variaciones en función del animal al que se administre y de su patología; por ello el protocolo del estudio de cada proceso metabólico se tiene que adaptar a dichas circunstancias. En consecuencia, el manejo del material radiactivo y del animal va a ser diferente en los distintos estudios, suponiendo variaciones en el riesgo radiológico del personal que los realiza. De forma general, los estudios se pueden agrupar según el protocolo corresponda a un estudio estático o dinámico.

En los estudios estáticos, primero se administra el radiotrazador al animal y se espera a que transcurra un tiempo para que se metabolice o intervenga en el proceso que es objeto de estudio. A continuación se traslada al animal al equipo de imagen, y al finalizar el estudio el animal debe ser retirado y devuelto a la jaula o entorno de estabulación requerido. Sin embargo, en un estudio dinámico el animal se posiciona en el equipo de imagen, donde se le administra el radiotrazador iniciando la adquisición de modo simultáneo, y se retira al animal del equipo al final del estudio. Se observa que en el estudio estático se requiere una manipulación extra del animal como fuente radiactiva: al ser trasladado de la zona de administración del radiotrazador hasta el equipo para posicionarlo. Si se compara con los estudios clínicos con personas, a éstas se les indica verbalmente que se coloquen en el equipo o que se retiren del mismo; sin embargo, en los estudios con animales estas dos operaciones, con el animal anestesiado, se realizan manualmente por el operador del equipo, que debe normalmente sostener en sus manos al animal. En consecuencia, en los estudios PET y SPECT con radiotrazadores la distancia entre el operador y el sujeto estudiado es mucho más corta con animales que con los pacientes.

A modo de ejemplo se muestra en la Tabla V la tasa de dosis ambiental para diferentes procedimientos PET evaluada antes y después de la realización del estudio. Los valores en contacto serían representativos de los niveles de irradiación de los dedos y la mano, mientras que las medidas a 20 cm lo serían de la irradiación a nivel del cuerpo, al sostener

al animal con las manos. Se observa que se alcanzan tasas de dosis del orden de 1 mSv/h en contacto con los ratones. Estos producen una irradiación mayor debido a que su pequeño tamaño produce poca autoabsorción (atenuación) comparada con el resto de animales.

### Manipulación de fuentes

Para la manipulación de fuentes encapsuladas de calibración y verificación es conveniente el uso de pinzas u otros dispositivos (Figura 2), cuando sea posible, para evitar el contacto directo con los dedos.



Figura 2. Manipulación a distancia de la fuente de calibración de 370 MBq de <sup>137</sup>Cs del equipo PET Mosaic.

Animal	Mono	Rata	Ratón	Ratón
Radiotrazador	<sup>11</sup> C-DTBZ	<sup>18</sup> F-FDG	<sup>18</sup> F-FDG	<sup>18</sup> F-FLT
Masa (g)	5257	398	25.2	19.5
Actividad (MBq)	84	19.7	17.8	19.1
Tiempo de incorporación (min)	0	60	60	40
Duración del estudio (min)	40	60	15	20
H*(10) (µSv/h) antes a 0 cm	376	262	835	1095
H*(10) (µSv/h) antes a 20 cm	76	24	32	40
H*(10) (µSv/h) después a 0 cm	115	181	761	965
H*(10) (µSv/h) después a 20 cm	25	17	29	34

Tabla V. Tasa de dosis ambiental H\*(10) para diferentes procedimientos PET evaluada antes y después del estudio (extraído de [5]).

	Aplicación	Dosis media (µSv/GBq)	Referencia
Cuerpo entero Hp(10)	Preclínica	97	[5]
	Clínica	27	[6]
Dedos Hp(0,07)	Preclínica	2150	[5]
	Clínica	89	[6]
	Clínica	155	[3]

Tabla VI. Dosis media normalizada a la actividad del radiotrazador PET administrado en aplicaciones preclínica y clínicas.



## Dosimetría del personal

En la Tabla VI se comparan las dosis medidas en cuerpo y extremidades en una instalación PET de investigación preclínica con las dosis correspondientes al personal operador del PET a nivel clínico en el mismo centro. Asimismo se incluye la dosis estimada en la posición del anillo en el proyecto ORAMED, corrigiendo por un factor 6 la dosis media máxima en extremidades del estudio de Carnicer y cols [3].

La dosis normalizada a actividad administrada en los estudios preclínicos fue mayor que en los clínicos, debido a la mayor dificultad para inyectar el radiotrazador, particularmente en cola de animales de pequeño tamaño como ratones y ratas, donde el uso de los protectores de jeringa dificulta la inyección. Además, a pesar de la menor actividad administrada en los estudios preclínicos (mediana de 18 MBq), la dosis en los dedos era mayor para el operador de los estudios preclínicos que en los estudios clínicos (59 frente a 38  $\mu\text{Sv}/\text{estudio}$ ) [5].

## DISEÑO

El diseño de la instalación radiactiva estará determinado por la actividad que en ella se realice. Así, dependerá tanto de las distintas técnicas de imagen molecular preclínica que se desarrollen, como de la relación funcional que la instalación tenga con el resto de servicios del centro en el que se encuentra. En particular, el diseño girará alrededor de la actividad principal que implica el uso de diversos radiotrazadores en animales con las técnicas de imagen SPECT, PET y autorradiografía en la investigación preclínica. Respecto a la relación funcional con el centro conviene destacar dos unidades o servicios: el animalario y la unidad de radiofarmacia.

La instalación más sencilla sería aquella que dispusiera de un equipo de imagen molecular con su correspondiente zona de control del equipo y otra zona dedicada a la preparación del animal y a la administración del radiotrazador. En este marco el radiotrazador llega procedente del laboratorio de producción, normalmente una Unidad de Radiofarmacia, y el animal permanece en la instalación sólo para la realización de la prueba, de modo que el animalario es externo a la instalación radiactiva. Una instalación de imagen molecular preclínica más compleja contaría con varias modalidades de imagen molecular que incorporen un TC, una sala quirofanizada con un arco quirúrgico de rayos X, un laboratorio para la preparación y manipulación de radiotrazadores, un pequeño animalario y una zona de laboratorio para la manipulación de los animales en la que se puedan realizar diversas técnicas, como la administración de tratamientos o cirugías menores.

## Consideraciones generales de diseño

En las instalaciones de imagen molecular preclínica se manipula material radioactivo para visualizar procesos biológicos en animales con equipos de imagen habituales en un Servicio de Medicina Nuclear de un hospital (PET y SPECT), o con equipos de autorradiografía; además pueden contar con la presencia de equipos de rayos X. En consecuencia, a estas instalaciones les son aplicables los criterios generales de diseño propios de las instalaciones de medicina nuclear y de manipulación de fuentes no encapsuladas en investigación biomédica. Estos criterios incluyen los relacionados con los riesgos de contaminación e irradiación que afectan, entre otros, a los materiales constructivos y de blindajes, a la disposición de áreas de trabajo en función del flujo de material radiactivo (tanto de las fuentes como de los animales), sistema de ventilación y sistemas de seguridad.

## Áreas de la instalación

En función de las actividades de la instalación radiactiva y del espacio disponible, se utilizará una sala para cada actividad o se dispondrá de una sala con diversas zonas de



Figura 3. Sala con un tomógrafo PET. Junto al equipo se dispone de un sistema de anestesia inhalatoria.



Figura 4. Criostato en el área de autorradiografía. En el interior se observan las secciones de un ratón.



**Figura 5.** Equipo de autorradiografía. En la pantalla se muestra una imagen.

trabajo para las correspondientes actividades. Estas áreas pueden ser diversas:

- **Área de los equipos de imagen molecular *in vivo*:** Preferiblemente estos equipos se situarán en una sala dedicada. El equipo multimodal (PET/CT) puede ser de pequeño tamaño, de unos 1 x 2 m<sup>2</sup> (700 kg), si está dedicado a pequeños animales (como los ratones). Sin embargo, puede tener una planta de 2,3 x 4,7 m<sup>2</sup> (4000 kg) si el animal de investigación preclínica es un cerdo, ya que en este caso se utilizan los mismos equipos que en la práctica clínica. Serán necesarios uno o varios sistemas de anestesia bien para ser utilizados durante la realización de los estudios como para la preparación de los animales, si ésta se realiza en la misma área o sala (Figura 3).
- **Área dedicada a la autorradiografía.** Dispondrá del propio equipo de imagen de autorradiografía además de un criostato (Figura 4) para obtener secciones finas de las que se adquirirán las imágenes (Figura 5).
- **Área de preparación de los radiotrazadores.** Se plantean tres escenarios. En el más sencillo, el radiotrazador procederá de una Unidad externa y vendrá preparado, en una jeringa con el blindaje adecuado, para su administración al animal. En una situación intermedia, el radiotrazador llegará a la instalación en un vial del que deberán prepararse las fracciones correspondientes para su uso. En este caso será necesaria una pequeña zona que disponga de los blindajes adecuados que permitan la manipulación del material radiactivo así como su medida en un activímetro (Figura 6). En el tercer escenario, el marcaje del radiotrazador se realiza en la propia instalación. En esta situación es conveniente la disposición de una sala específica, a modo de laboratorio caliente, para la preparación extemporánea de los radiotrazadores, del mismo modo que se realiza en una Unidad de Radiofarmacia de Medicina Nuclear con emisores gamma. En esta situación se contempla la utilización de celdas e incluso una campana de flujo laminar para el marcaje (Figura 7). En el caso de utilizar equipos de imagen PET, el marcaje de



**Figura 6.** Área de preparación del radiotrazador dotada de blindajes y de un activímetro.

los radiotrazadores es más complejo; en consecuencia, el laboratorio o Unidad de Radiofarmacia será externo a la instalación de imagen.

- **Área de preparación y monitorización del animal.** Esta área debiera contar con equipos adecuados para la anestesia y monitorización de los animales (Figura 8 y 9). Según el sistema empleado, puede ser necesario el aporte de gases (oxígeno, aire medicinal o nitrógeno) para la administración de la anestesia, además de un sistema de extracción de los gases exhalados. También serán necesarias fuentes de calor para mantener la temperatura basal del animal anestesiado, y equipos para monitorizar los parámetros fisiológicos. Los equipos pueden ser dependientes del animal, pero como mínimo se debería controlar y medir la temperatura, el ritmo respiratorio y el ritmo cardiaco. Otros parámetros que pueden ser medidos son electrocardiograma, presión sanguínea, electroencefalograma y gases sanguíneos [7].
- **Área de animalario.** Esta zona puede variar mucho en función de las actividades que se desarrollen en la instalación de imagen preclínica y de la relación con el animalario del centro. Si el animal permanece en la instalación sólo para la prueba de imagen, una pequeña zona para que colocar las jaulas de transporte puede ser suficiente. Sin embargo, si el tiempo de



**Figura 7.** Preparación del radiotrazador en una campana de flujo laminar dotada de un activímetro y blindajes. En primer término se muestra una jarra de plomo para el traslado de las jeringas. El operador está detrás de un blindaje móvil.



**Figura 8.** Preparación del animal. Utilización de 2 cajas de inducción de anestesia para ratones, detrás de una zona con blindaje de plomo.



**Figura 9.** Preparación del animal en el carro del sistema de anestesia, previo a la administración del radiotrazador.

permanencia es mayor, deberá adecuarse una sala (Figura 10) para mantener los animales en unas determinadas condiciones ambientales (ver apartado correspondiente más adelante). Esta sala permitiría que los animales estén en la instalación durante la realización de estudios longitudinales. En una concepción más amplia,

este animalario podrá tener zonas o salas anexas para la administración de los radiotrazadores, para albergar a los animales después de la realización de la pruebas, mientras supongan un riesgo radiológico, o para el sacrificio de los mismos.

- **Área de quirófano.** Una sala destinada como quirófano para la investigación preclínica es habitual, disponiendo de un arco quirúrgico con escopia y grafía que puede ser utilizada en diversos campos de la medicina (Figura 11). En una instalación de imagen molecular el arco quirúrgico puede utilizarse para guiar la administración de radiotrazadores, añadiendo el riesgo de contaminación a la sala; sin embargo no supone una complicación en la elección de los materiales constructivos y del mobiliario de la sala, ya que ésta se diseña considerando el riesgo de los fluidos biológicos de los animales.
- **Área con un contador de muestras con geometría de pozo.** Este detector es un espectrómetro, normalmente un cristal de centelleo NaI(Tl) (Figura 12), que se utiliza para medir el contenido radiactivo en órganos de los animales o muestras de sangre, para correlacionarlos con los datos de las imágenes. En esta área de la instalación, se pueden encontrar uno o varios animales con contenido radiactivo durante un tiempo de medida mayor que el de la imagen *in vivo*.
- **Áreas de trabajo.** La instalación puede disponer de diversos equipos que deberán contar con su correspondiente zona de trabajo. Entre los equipos se pueden encontrar:
  - Campana de seguridad biológica (Figura 13) para la realización de cirugías menores, sacrificio de animales o manejo de animales inmunosuprimidos.
  - Campana química (Figura 14) para el manejo de sustancias y precursores.



**Figura 10.** Área del animalario. A la derecha está el rack ventilado para el mantenimiento de animales y a la izquierda (al fondo) se dispone de una zona de residuos radiactivos.



**Figura 11.** Sala habilitada como quirófano para animales con un equipo de rayos X para guiar la administración de los radiotrazadores en los animales.



**Figura 12.** Contador de pozo para la medida del contenido radiactivo en órganos.



**Figura 13.** Campana de seguridad biológica. En su interior se encuentra una jaula para roedores.



**Figura 14.** Campana química para manejo de sustancias químicas volátiles.

- Equipos de análisis de las imágenes, normalmente ordenadores con posibilidad de varias pantallas por equipo y programas específicos de análisis y cuantificación.

### Condiciones ambientales

En el caso de mantener los animales en la instalación, su adecuado mantenimiento requiere controlar en su zona de estabulación una serie de parámetros como son la temperatura, el grado de humedad, horas de luz/oscuridad y el número de animales por jaula, entre otros. Estas condiciones tienen que ser controladas para cumplir con la normativa dictada por el Real Decreto 53/2013 por el que se regulan las normas básicas para la protección de los animales utilizados en experimentación [8]. Asimismo, no hay que olvidarse que estas normas buscan el bienestar de los animales, objetivo deseable no solo por razones humanitarias sino porque su malestar o estrés puede producir cambios fisiológicos que pueden influir negativamente en los datos experimentales que se obtienen de ellos y por lo tanto en la investigación. A modo de ejemplo, en el caso de los roedores se requiere un grado de humedad relativa del 50-55%, una temperatura entre 20-22°C, ciclos de luz/oscuridad controlados de 12 horas y acceso libre a agua y comida. El número de animales por jaula tiene que ser tal que cada animal cuente con una superficie entre 60 y 100 cm<sup>2</sup> en caso de ratón o de 200 a 600 cm<sup>2</sup> en caso de las ratas. Además, al ser animales sociales, se aconseja su estabulación en grupo siempre que sea posible.

### Blindajes

Considerando el término fuente, los blindajes estarán determinados básicamente por la presencia de emisores de positrones (ver los espesores hemirreductores de la Tabla II). Se recomienda la consulta de la publicación de la AAPM para

la estimación de los blindajes [9].

Los equipos TC cuando están dedicados a pequeños animales pueden estar totalmente blindados en una cabina, como ya se ha indicado. En consecuencia este tipo de equipos puede instalarse sin necesidad de blindajes adicionales en la sala. Sin embargo, cuando el TC no está en una cabina, como es el caso de un equipo con campo transaxial grande (60 cm) necesario para animales de mayor tamaño, el equipo es de características similares a los de uso clínico, y en consecuencia será necesario el diseño de la sala con blindajes estructurales.

Si la instalación de imagen molecular preclínica dispone de equipos de rayos X como los arcos quirúrgicos, pueden ser necesarios blindajes estructurales de hasta 3 mm de Pb. Conviene señalar que los parámetros de uso y diseño de los equipos destinados a pequeños animales (como rata, ratón, conejo o mono) no son los mismos que los de un equipo clínico, así las tensiones máximas del equipo pueden ser 60 kV, frente a valores superiores a 120 kV para equipos de animales grandes.

### Fuentes encapsuladas

Las fuentes encapsuladas de calibración y verificación de los equipos (Tabla I) deberán guardarse en un lugar apropiado con el blindaje suficiente, de modo parecido a lo que sucede con este tipo de fuentes en una instalación de medicina nuclear. Si el blindaje es adecuado, las fuentes pueden almacenarse en la propia sala del equipo de imagen (Figuras 15 y 16), minimizándose así la manipulación de las mismas al disminuir el tiempo de traslado desde su ubicación hasta la sala del equipo a verificar. Dependiendo de las fuentes disponibles, pueden ser necesarios blindajes de hasta 5 cm de plomo.



## Residuos radiactivos

La gestión de los residuos radiactivos será similar a la de una instalación radiactiva de medicina nuclear en cuanto a que se manejan los mismos isótopos radiactivos con la misma finalidad: el diagnóstico por medio de la imagen. Sin embargo, la diferencia radica en el sujeto estudiado, que introduce variantes importantes.

Tras la administración del radiotrazador, el animal es una fuente de contaminación en cuanto a la producción de excretas, que se pueden producir en la zona de preparación del animal, en la camilla del equipo de imagen durante la realización del estudio de imagen, y después del estudio en la jaula o lugar donde permanezca el animal. Para estas situaciones se dispondrá de los protocolos de monitorización y actuación correspondientes.

Señalar que las camas de las jaulas deben cambiarse periódicamente y que, en función del isótopo radiactivo, el volumen de residuos radiactivos a tratar puede no ser despreciable. Por otro lado, las jaulas deberán limpiarse, siendo necesario controlar el riesgo de contaminación.

En las instalaciones de imagen molecular preclínica también se pueden producir residuos radiactivos orgánicos/biológicos, para los cuales se dispondrá de los procedimientos y de los medios adecuados para su gestión. Así, deberá considerarse la posibilidad de que un animal muera, y que deba manejarse al cadáver como residuo radiactivo. También son posibles residuos radiactivos las secciones de animales tras los estudios de autorradiografía y los órganos extraídos del animal para su medida en el contador de pozo, así como el resto del animal.

## FORMACIÓN

El personal que opere en una instalación de imagen molecular preclínica deberá haber acreditado su formación y capacitación como manipulador de animales y como operador de instalación radiactiva.



**Figura 15.** Almacenamiento de diversas fuentes de calibración. Fuentes de  $^{37}\text{Cs}$  (6,3 MBq, de color verde) y  $^{22}\text{Na}$  (3,7 MBq, disco rojo/blanco) con sus blindajes de origen (de los mismos colores) y fuente de  $^{137}\text{Cs}$  (370 MBq, en el centro de la figura) con el contenedor de 5 cm espesor de Pb (pozo de color gris). Con este blindaje la fuente de  $^{137}\text{Cs}$  puede estar en la misma sala que el tomógrafo PET.



**Figura 16.** Fuente cilíndrica de  $^{68}\text{Ge}$  (74 MBq) con su contenedor específico de 4 cm de Pb, para la calibración de un tomógrafo PET de campo transaxial grande.

En la formación continuada es importante recordar que el operador debe mantener cierta "tensión" en materia de protección radiológica, en el sentido que no debe olvidarse del riesgo en su práctica diaria; pensando por ejemplo que el riesgo es menor que el de sus compañeros de imagen clínica por el hecho de administrar una actividad mucho menor a los animales, y además minimizar el uso de los blindajes.

Teniendo en cuenta que el mayor riesgo radiológico será la irradiación de las manos, el entrenamiento y formación deberá considerar este punto como el de mayor interés.

Es importante usar blindajes durante la manipulación de las fuentes radiactivas, en particular de las jeringas. El operador puede argumentar que sin usar el blindaje de la jeringa tiene más sensibilidad y precisión en el manejo de la misma, además

de que es más rápido, sin embargo las tasas de dosis serán mayores. Es por ello clave el entrenamiento. Las imágenes de las Figuras 17 y 18 fueron tomadas en la práctica habitual de los operadores de una misma instalación durante la administración de los radiotrazadores, con inyección en la cola de un ratón, que está en un cepo, y en la extremidad de un mono. La Figura 17 es un ejemplo de malas prácticas, ya que no se usó blindaje para la jeringa. En la figura 18 el operador usa el blindaje, sin embargo sigue utilizando un dedo de la mano no dominante para sujetar la vía en el mono o la cola del ratón, maniobras que aumentan la irradiación de su extremidad. Se optimizaría utilizando unas pinzas.

Como se ha indicado, otro factor que incrementa la dosimetría en extremidades es el manejo del animal con las manos cuando es una fuente radiactiva. El personal que opera deberá ser consciente de este factor y optimizarlo minimizando tanto el tiempo que manipula a los animales como las distancias de traslado, y haciendo uso de bateas u otros medios para no tener un contacto directo del animal con las manos y aumentar asimismo la distancia.



Figura 17. Ejemplo de malas prácticas por administración del radiotrazador en un ratón (A) y un mono (B), sin usar el blindaje de la jeringa.

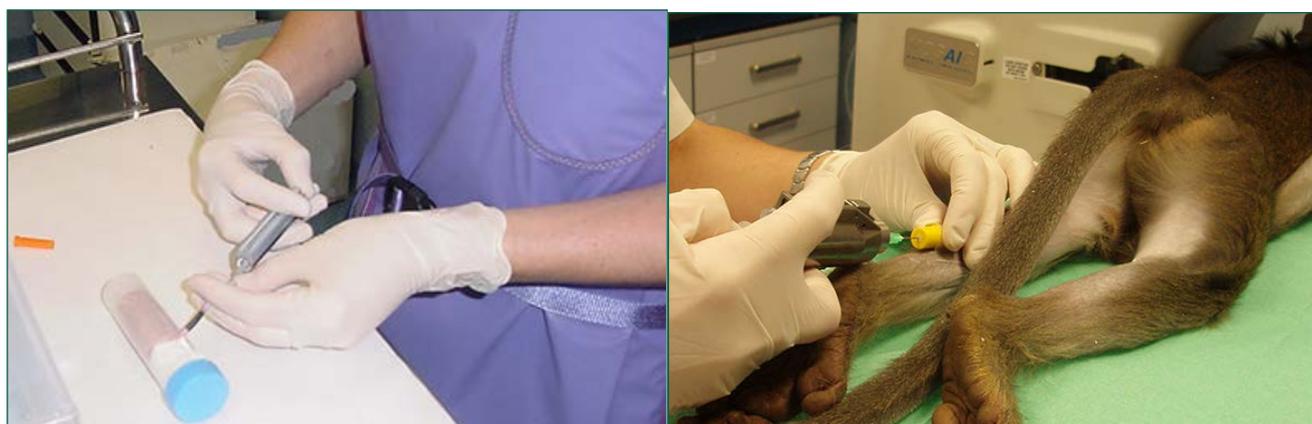


Figura 18. Ejemplo de buenas prácticas por administración del radiotrazador en un ratón (A) y un mono (B), usando el blindaje de la jeringa.

Finalmente, cabe señalar que aunque el proyecto ORAMED estudió la exposición producida por la manipulación de radiofármacos marcados con  $^{18}\text{F}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  con fines diagnósticos en medicina nuclear durante la preparación y la administración de los radiofármacos, el material didáctico que generó [2] es de interés en la formación del personal que opera en las instalaciones investigación de imagen molecular preclínica.

## REFERENCIAS

- [1]. Delacroix D., Guerre J.P., Leblanc P., Hickman C. Radionuclide and radiation protection data handbook 2002. *Radiat. Prot. Dosimetry*. 98:1-168; 2002.
- [2]. Oramed. Optimization of Radiation Protection of Medical staff. <http://www.oramed-fp7.eu/en/Presentations>. Acceso 16 junio 2014.
- [3]. Carnicer A., Sans-Merce M., Baechler S., Barth I., Donadille L., Ferrare P., Fulop M., Ginjaume M., Gualdrini G., Krim S., Mariotti M., Ortega X., Rimpler A., Ruiz N., Vanhavere F. Hand exposure in diagnostic nuclear medicine with  $^{18}\text{F}$ - and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled radiopharmaceuticals - Results of the ORAMED project. *Radiation Measurements*. 46:1277-1282; 2011.
- [4]. Sans-Merce M., Ruiz N., Barth I., Carnicer A., Donadille L., Ferrare P., Fulop M., Ginjaume M., Gualdrini G., Krim S., Mariotti F., Ortega X., Rimpler A., Vanhavere F., Baechler S. Recommendations to reduce hand exposure for standard nuclear medicine procedures. *Radiation Measurements*. 46:1330-1333; 2011.
- [5]. Martí-Climent J.M., Prieto E., Collantes M., Ecay M., Bilbao I., Peñuelas I. Radiation protection in an animal research unit with PET: Occupational doses and dose rates produced by animals. *Radiation Measurements*. 46: 1307-1309; 2011.
- [6]. Martí-Climent J.M., Peñuelas I. Occupational dosimetry in a PET center due to radionuclide production in a medical use. 6th European Alara Network Workshop. Occupational Exposures Optimisation in the Medical Field and Radiopharmaceutical Industry, 23-25 October 2002, Madrid, Spain. 122-125; 2002.
- [7]. Klauenberg B.A., Davis J.A. Considerations for laboratory animal imaging center design and setup. *I.L.A.R. J.* 49:4-16; 2008.
- [8]. Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia. *BOE Núm. 34*, 8 de febrero de 2013, Sec. I. Pág. 11370.
- [9]. M.T. Madsen, J.A. Anderson, J.R. Halama, J. Kleck, D.J. Simpkin, J.R. Votaw, R.E. 3rd Wendt, L.E. Williams, M.V. Yester. AAPM Task Group 108: PET and PET/CT shielding requirements. *Med. Phys.* 33:4-15; 2006.

# Marco legal de las instalaciones radiactivas de Imagen Molecular Preclínica

C. Álvarez y P. Lorenz  
Consejo de Seguridad Nuclear (CSN)

**RESUMEN:** Las instalaciones de Imagen Molecular Preclínica son instalaciones radiactivas de 2ª categoría, por lo que la reglamentación que les aplica es la misma que al resto de las instalaciones radiactivas, tanto en el régimen de autorizaciones, como en el establecimiento de las normas básicas de protección radiológica para los trabajadores y los miembros del público. Existe además normativa técnica específica y de obligado cumplimiento, procedente de instrucciones de seguridad del Consejo de Seguridad Nuclear y de Órdenes Ministeriales, aplicable para instalaciones donde se utilice material radiactivo no encapsulado y equipos generadores de radiaciones ionizantes para diagnóstico, teniendo en cuenta también la posible existencia de fuentes radiactivas encapsuladas de verificación.

**ABSTRACT:** Preclinical Molecular Imaging facilities are 2ª category radioactive facilities, so the regulation that applies to them is the same as the rest of the radioactive facilities, both the regime of authorizations and the establishment of the basic standards of radiation protection of workers and members of the public.

There are also specific and mandatory technical regulations coming from Nuclear Safety Council safety instructions and ministerial orders, applicable for installations using unsealed radioactive material and equipment generating ionizing radiation for diagnosis, also taking account the possible existence of sealed radioactive sources of verification.

Palabras clave: protección radiológica, instalación radiactiva, fuente radiactiva, radiaciones ionizantes.

Keywords: Radiation Protection, radioactive installation, radioactive source, ionizing radiation.

## INTRODUCCIÓN

El uso pacífico de la energía nuclear ha dado lugar a la utilización de las radiaciones ionizantes en diferentes disciplinas científicas y tecnológicas, tales como la medicina, la industria y la investigación. Sin embargo, la utilización de las radiaciones ionizantes puede entrañar un riesgo para la salud y seguridad de las personas como resultado de la posible exposición a las mismas.

Surge así la necesidad de evitar una utilización incontrolada de las radiaciones ionizantes, siendo responsabilidad de las autoridades la reglamentación de esta actividad potencialmente peligrosa con objeto de proteger a los trabajadores, al público y al medio ambiente de sus efectos nocivos. Este objetivo se consigue mediante un sistema regulador en el que se establece una normativa general, de obligado cumplimiento, y en el que se fijan los objetivos a alcanzar mediante la aplicación de procedimientos y normativa técnica específica que garantice que dichas actividades se llevan a cabo de una forma segura y con un nivel de riesgo aceptable para la sociedad.

A diferencia de lo que sucede con otras disciplinas científicas, donde existen diferencias entre las normativas de los diferentes países, las normas de protección radiológica se caracterizan por estar basadas en unos principios y criterios universalmente aceptados. Esto obedece a que en un principio, corresponde a la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) el

establecimiento de las bases científicas y de los principios generales de la protección radiológica. Posteriormente, corresponde a organizaciones de carácter supranacional, como la Agencia Internacional de Energía Atómica (IAEA) y a la Unión Europea (UE), la transformación de los principios de ICRP en directrices prácticas que faciliten el desarrollo de la normativa en los diferentes países. Finalmente, corresponde a los Estados Miembros que forman parte de estas organizaciones supranacionales, la tarea de elaborar la normativa nacional de protección radiológica y la de establecer los criterios, guías y procedimientos necesarios para su implantación.

Al ser las instalaciones de Imagen Molecular Preclínica instalaciones radiactivas de segunda categoría, la reglamentación que les aplica es la misma que al resto de las instalaciones radiactivas. Únicamente se diferencian en las normas técnicas específicas para instalaciones donde se utilice material radiactivo no encapsulado y equipos generadores de radiaciones ionizantes para diagnóstico, teniendo en cuenta también la posible existencia de fuentes radiactivas encapsuladas de verificación.

## ORGANIZACIONES INTERNACIONALES Comisión Internacional de Protección Radiológica

La ICRP es una organización no gubernamental constituida por expertos designados por méritos científicos que establece

la filosofía de la protección radiológica y proporciona recomendaciones sobre los principios fundamentales en los que se debe basar una protección radiológica adecuada.

Las recomendaciones de ICRP se sustentan en los conocimientos disponibles sobre los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes y, por ello, estas recomendaciones están basadas en los informes elaborados por el Comité Científico de las Naciones Unidas para el Estudio de los Efectos de las Radiaciones Atómicas (UNSCEAR), creado por la Organización de Naciones Unidas (ONU). Este comité considera la información científica disponible sobre las consecuencias biológicas, sanitarias y medioambientales de la exposición a las radiaciones ionizantes a partir de los datos aportados por la Radiobiología, Radioepidemiología y Biología molecular y elabora sus informes para la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre uso y efecto de las radiaciones.

La reglamentación española sobre protección radiológica (*Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes*) está basada en las recomendaciones de ICRP, en su publicación nº 60, que constituyen un sistema formal de protección radiológica. Dichas recomendaciones se sustentan en la hipótesis "lineal-sin umbral" para caracterizar la relación entre dosis y efectos en el rango de las bajas dosis, y tienen un doble objetivo: prevenir la aparición de efectos deterministas y reducir la probabilidad de aparición de efectos estocásticos a valores que resulten aceptables para la sociedad. Para alcanzar dichos objetivos la ICRP establece tres principios fundamentales: Justificación, Optimización y Limitación de Dosis, para cuya aplicación se tienen en cuenta los distintos tipos de exposición, ocupacional, médica y exposición del público.

La última publicación de la ICRP, de extraordinario interés, es la publicación nº 103 *Recomendaciones 2007 de la Comisión Internacional de Protección Radiológica*. En esta publicación, entre otras cosas, se introduce la radiación natural como fuente de exposición, contempla restricciones de dosis y niveles de referencia, presta especial interés por las exposiciones médicas y contempla exposiciones a especies no humanas.

### **Agencia Internacional de Energía Atómica**

La IAEA es un organismo intergubernamental independiente, creado en 1957, al amparo de la ONU. La IAEA, sobre la base de los informes de UNSCEAR y las recomendaciones de ICRP, tiene como misión, entre otras:

- Establecimiento de normas para asegurar una adecuada protección contra los efectos de las radiaciones ionizantes.
- Proporcionar asesoramiento técnico a los Estados Miembros sobre la implantación práctica de dichas normas.

Las normas de la IAEA representan un consenso internacional para la mejor práctica de la protección radiológica y constituyen una referencia básica a nivel normativo.

Estas normas, se agrupan en una estructura jerárquica de la que forman parte tres categorías de documentos:

- "Fundamentos de Seguridad" (*Safety Fundamentals*), documentos de carácter estratégico que contienen los objetivos y principios básicos a los que se deben acomodar las aplicaciones pacíficas de la energía nuclear.
- "Requisitos de Seguridad" (*Safety Requirements*), normas propiamente dichas, de carácter mandatorio, que desarrollan los mencionados objetivos y principios básicos y que componen la base de la normativa de la IAEA.
- "Guías de Seguridad" (*Safety Guides*), documentos de carácter recomendatorio que proporcionan las pautas y directrices para una adecuada implantación de los "Requisitos de Seguridad".

El programa de normas de protección radiológica de la IAEA abarca un importante número de documentos de cada una de las tres categorías referidas. Destacar la aprobación por la Junta de Gobernadores de la Agencia, como Requisito de Seguridad (*Safety Requirements*), las Normas Básicas de Seguridad Internacionales (BSS) "Protección Radiológica y Seguridad de Fuentes de Radiación" (*Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards*), en septiembre de 2011.

Estas BSS recogen las recomendaciones de ICRP-103. Como hecho destacable hay que señalar que no hay modificación alguna con respecto a los valores numéricos de los límites de dosis que se establecían en ICRP-60 por lo que, bajo esta perspectiva, las recomendaciones básicas de ICRP-103 son claramente continuistas con respecto a las recomendaciones previas de ICRP-60. Sin embargo, las recomendaciones básicas de ICRP-103 abrían las puertas a la posibilidad de que el límite de dosis al cristalino se pudiera revisar (a la baja) en un futuro próximo considerando los estudios sobre algunas evidencias de daños al cristalino (cataratas) a niveles de dosis inferiores al límite de dosis establecido hasta entonces para este órgano.

### **Unión Europea**

La UE, por el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea de la Energía Atómica (EURATOM), establece las normas básicas europeas y estas, incorporan a su vez las recomendaciones de ICRP. El artículo 2 del Tratado de EURATOM dispone que la Comunidad deberá establecer normas uniformes de protección radiológica de los trabajadores y de la población contra los riesgos que resultan de las radiaciones ionizantes.

Las recomendaciones establecidas en la publicación nº 60 de ICRP fueron recogidas en la Directiva 96/29/EURATOM de 13 de mayo de 1996, por la que se establecen las normas básicas relativas a la protección radiológica de los trabajadores y de la población contra los riesgos que resultan de las radiaciones ionizantes y están recogidas en España



en el Reglamento sobre Protección Sanitaria contra Radiaciones Ionizantes, aprobado por Real Decreto 783/2001 de 6 de julio, actualmente vigente.

Recientemente, el 5 de diciembre de 2013, fue aprobada la Directiva 2013/59/EURATOM, Normas Básicas de Seguridad (publicada en el DOCE el 17.01.2014), que consolida las siguientes directivas en una sola:

- Directiva 96/29/EURATOM, por la que se establecen las normas básicas relativas a la protección sanitaria de los trabajadores y de la población contra los riesgos que resultan de las radiaciones ionizantes.
- Directiva 97/43/EURATOM, relativa a la protección de la salud frente a los riesgos derivados de las radiaciones ionizantes en exposiciones médicas.
- Directiva 89/618/EURATOM, relativa a la información de la población sobre las medidas de protección sanitaria aplicables y sobre el comportamiento a seguir en caso de emergencia radiológica.
- Directiva 90/641/EURATOM, relativa a la protección operacional de los trabajadores externos con riesgo de exposición a radiaciones ionizantes por intervención en zona controlada.
- Directiva 2003/122/EURATOM, sobre el control de las fuentes radiactivas selladas de alta actividad y de las fuentes huérfanas.

La nueva Directiva 2013/59/EURATOM incluye:

- Las recomendaciones de ICRP-103
- Restricciones de dosis en exposiciones ocupacionales y exposiciones al público, a establecer por el titular y por la autoridad competente respectivamente.
- Niveles de referencia en situaciones existentes y situaciones de emergencia.
- Revisión de límites de dosis
- Dosis Efectiva
  - Trabajadores expuestos: 20 mSv/año
  - Miembros del público: 1 mSv/año
- Dosis Equivalente
  - Cristalino: 20 mSv/año, dejando libertad a los Estados Miembros para promediar la dosis a cinco años.

Todos los estados Miembros de la UE han de trasponer esta Directiva a sus respectivas legislaciones nacionales, en un periodo de cuatro años.

## REGLAMENTACIÓN ESPAÑOLA

### Disposiciones reglamentarias

La reglamentación española, al igual que en el resto de países de nuestro entorno, se puede representar mediante una pirámide normativa que se muestra en la Figura 1.

España cuenta con un marco legal claramente definido, estando en el vértice de la pirámide los tratados y con-

venciones internacionales suscritos por España. Debajo se encuentran, por este orden, las Leyes, las disposiciones reglamentarias aprobadas por Reales Decretos y las Normas Técnicas procedentes de Ministerios e Instrucciones de Seguridad (IS) aprobadas por el Consejo de Seguridad Nuclear (CSN). Todas las disposiciones mencionadas son vinculantes, es decir, de obligado cumplimiento.

En la base de la pirámide se encuentran las normas técnicas y guías de seguridad, que son recomendaciones específicas elaboradas por organismos nacionales o internacionales, entidades de normalización, etc. Esta normativa no es vinculante, es decir que no es de obligado cumplimiento aunque bastaría con introducir una de estas normas no vinculante en cualquier disposición técnica con carácter vinculante para que aquella se convirtiera en norma de obligado cumplimiento.

Las Leyes básicas aplicables a todo tipo de instalaciones nucleares y radiactivas son los textos consolidados de:

- Ley 25/1964 sobre Energía Nuclear
- Ley 15/1980 de creación del Consejo de Seguridad Nuclear
- Ley 14/1999 de Tasas y Precios Públicos por servicios prestados por el Consejo de Seguridad Nuclear

Las leyes, a su vez, se desarrollan en reglamentos que se aprueban mediante Reales Decretos. Los principales Reales Decretos que son de aplicación a las instalaciones radiactivas, y en concreto a las instalaciones de Imagen Molecular Preclínica, son los siguientes:

- REAL DECRETO 1836 /1999. Reglamento sobre instalaciones nucleares y radiactivas. (REAL DECRETO 35/2008 de MODIFICACION)
- REAL DECRETO 783/2001. Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes. (REAL DECRETO 1439/2010 de MODIFICACIÓN)
- REAL DECRETO 1085/2009. Reglamento sobre instalación y utilización de aparatos de rayos x con fines de radiodiagnóstico médico.

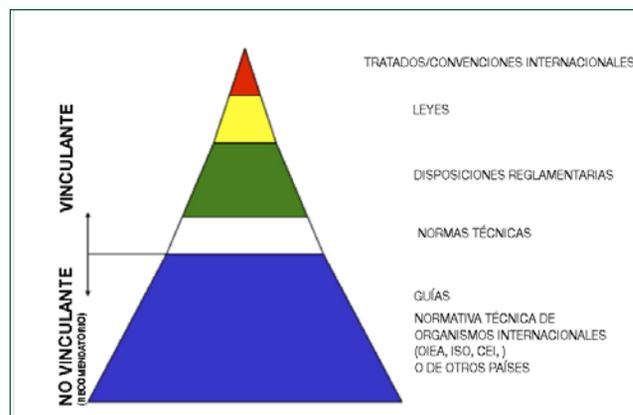


Figura 1. Pirámide normativa en España.

- REAL DECRETO 229/2006 sobre el control de fuentes radiactivas encapsuladas de alta actividad y fuentes huérfanas.
- REAL DECRETO 413/1997 sobre protección operacional de trabajadores externos con riesgo de exposición a radiaciones ionizantes por intervención en zona controlada.
- REAL DECRETO 1522/1984. Creación de la Empresa Nacional de Residuos Radiactivos (ENRESA).
- Reglamentación de transporte de mercancías peligrosas por carretera (ADR), mar (IMDG) y por vía aérea (OACI).

Entre las normas técnicas de obligado cumplimiento, destaca la orden ECO/1449/2003 *Gestión de materiales residuales sólidos con contenido radiactivo generados en las instalaciones radiactivas de 2ª y 3ª categoría en las que se manipulen o almacenen isótopos radiactivos no encapsulados*.

Las instrucciones técnicas de seguridad (IS) son disposiciones de obligado cumplimiento del Consejo de Seguridad Nuclear, que se publican en el B.O.E. Las instrucciones técnicas de aplicación a las instalaciones radiactivas de Imagen Molecular Preclínica son las siguientes:

- Instrucción IS-01 del Consejo de Seguridad Nuclear, por la que se define el formato y contenido del documento individual de seguimiento radiológico (carné radiológico) regulado en el Real Decreto 413/1997 (BOE, de 6 de agosto de 2001). Corrección de errores en la IS-01, de 31 de mayo de 2001, del Consejo de Seguridad Nuclear por la que se define el formato y contenido del carné radiológico, regulado por real Decreto 413/1997 (BOE nº 16 de 18 de enero de 2002)
- Instrucción IS-03 del Consejo de Seguridad Nuclear, sobre cualificaciones para obtener el reconocimiento de experto en protección contra las radiaciones ionizantes (BOE, de 12 de diciembre de 2002).
- Instrucción IS-05 del Consejo de Seguridad Nuclear, por la que se definen los valores de exención para nucleidos según se establece en las tablas A y B del anexo I del Real Decreto 1836/1999 (BOE, de 10 de abril de 2003).
- Instrucción IS-07 del Consejo de Seguridad Nuclear, sobre campos de aplicación de licencias de personal de instalaciones radiactivas (BOE, nº 20 de julio de 2005).
- Instrucción IS-08 de 27 de julio de 2005 del Consejo de Seguridad Nuclear, sobre los criterios aplicados por el Consejo de Seguridad Nuclear para exigir, a los titulares de las instalaciones nucleares y radiactivas, el asesoramiento específico en protección radiológica (BOE, nº 5 de octubre de 2005).
- Instrucción IS-16 del Consejo de Seguridad Nuclear, por la que se regulan los periodos de tiempo que deberán quedar archivados los documentos y registros de las instalaciones radiactivas. (BOE, 12 de febrero de 2008).
- Instrucción IS-17 del Consejo de Seguridad Nuclear, sobre

la homologación de cursos o programas de formación para el personal que dirija el funcionamiento u opere los equipos en las instalaciones de rayos X con fines de diagnóstico médico y acreditación del personal de dichas instalaciones. (BOE, 19 de febrero de 2008).

- Instrucción IS-18 del Consejo de Seguridad Nuclear, sobre los criterios aplicados por el Consejo de Seguridad Nuclear para exigir, a los titulares de las instalaciones radiactivas, la notificación de sucesos e incidentes radiológicos. (BOE nº 92, de 16 de abril de 2008).
- Instrucción IS-28 del Consejo de Seguridad Nuclear, sobre las especificaciones técnicas de funcionamiento que deben cumplir las instalaciones radiactivas de segunda y tercera categoría (BOE nº 246, de 11 de octubre de 2010).
- Instrucción IS-34 del Consejo de Seguridad Nuclear, sobre criterios en relación con las medidas de protección radiológica, comunicación de no conformidades, disponibilidad de personas y medios en emergencia y vigilancia de la carga en el transporte de material radiactivo. (BOE nº 30, de 4 de febrero de 2012).

### *Reglamento sobre instalaciones nucleares y radiactivas. Proceso de autorización*

Las instalaciones de Imagen Molecular Preclínica están incluidas en las instalaciones radiactivas con fines científicos, médicos, agrícolas, comerciales e industriales, por tanto requerirán una autorización de funcionamiento, una declaración de clausura y, en su caso, autorización de modificación y de cambio de titularidad si procediera.

El artículo 38 del Reglamento sobre instalaciones nucleares y radiactivas (RINR) establece la documentación necesaria para solicitar la autorización de funcionamiento de las referidas instalaciones radiactivas:

- a) Memoria descriptiva de la instalación.
- b) Estudio de seguridad.
- c) Verificación de la instalación.
- d) Reglamento de funcionamiento. Relación prevista de personal, organización y definición de responsabilidades.
- e) Plan de emergencia interior.
- f) Previsiones para la clausura. Cobertura económica prevista para la misma.
- g) Presupuesto económico.

El artículo 39 del RINR establece que corresponde al Ministerio de Industria, o a la Consejería correspondientes donde se encuentre el Departamento de Industria de la Comunidad Autónoma que tenga transferidas las funciones en materia de instalaciones radiactivas de 2ª y 3ª categoría, la concesión de las autorizaciones de estas instalaciones. La autorización de funcionamiento de la instalación radiactiva faculta a su titular para proceder a la construcción, montaje



y preparación de las operaciones a desempeñar, conforme a lo dispuesto en la reglamentación vigente y en las condiciones de la autorización.

Cuando la instalación esté en disposición de iniciar las operaciones, el titular comunicará el hecho al Consejo de Seguridad Nuclear a fin de que éste pueda realizar una visita de inspección. Una vez el Consejo de Seguridad Nuclear haya estimado que la instalación puede funcionar en condiciones de seguridad, emitirá una notificación para la puesta en marcha, que remitirá al titular, dando cuenta de la misma al Ministerio de Industria o Consejería de la Comunidad Autónoma correspondiente.

Ninguna instalación radiactiva podrá iniciar su funcionamiento hasta que disponga de la Notificación para la Puesta en Marcha, la cual facultará al titular para el inicio de las operaciones.

En el caso de que se requiriese solicitar una autorización de modificación de la instalación, el artículo 40 establece que:

Requerirán autorización del Ministerio de Industria, o de la Consejería de la Comunidad Autónoma correspondiente, siguiendo el mismo trámite expresado en los artículos 38 y 39, los cambios y modificaciones que afecten a los siguientes aspectos:

- a) Titularidad de la instalación.
- b) Localización de la instalación.
- c) Actividades a que faculta la autorización concedida.
- d) Categoría de la instalación.
- e) Incorporación de nuevos equipos aceleradores de partículas que generen radiaciones ionizantes o modificación de los existentes.
- f) Incorporación de material radiactivo adicional, no autorizado previamente, con actividad total superior a 3,7 Giga Bequerelios (tanto que la actividad > de 3,7 GBq corresponda a un solo radionucleido como que dicha actividad corresponda a la suma de actividades de todos los radionucleidos que se soliciten).
- g) Cambios en los equipos y cambios estructurales que requieran una modificación sustancial de las condiciones de la autorización que puedan afectar de forma significativa a la seguridad nuclear y protección radiológica.

Es decir, cuando el titular de la instalación radiactiva solicite una autorización de modificación y esta modificación esté contenida en cualquiera de los puntos anteriores, la solicitud habrá de hacerse en el Ministerio de Industria (o Delegación de Gobierno de la Provincia del Estado Central) o en la Consejería de la Comunidad Autónoma correspondiente.

En todos los casos, el Consejo de Seguridad Nuclear establecerá los criterios para determinar cuándo la modificación requiere efectuar una visita de inspección previa y emisión de notificación para la puesta en marcha de la Modificación.

Los cambios y modificaciones que afecten a otros aspectos del diseño o de las condiciones de operación autorizadas de la instalación, que no afecten de forma significativa a la seguridad y a la protección radiológica, requerirán, previa solicitud del titular, únicamente la aceptación expresa del Consejo de Seguridad Nuclear antes de su implantación. La solicitud se efectuará directamente al CSN, siendo este organismo quien informe al Ministerio de Industria o Comunidad Autónoma, de la modificación introducida.

El resto de cambios y modificaciones menores serán de libre implantación por los titulares, que informarán al Ministerio de Industria y al Consejo de Seguridad Nuclear sobre las mismas. Esta información podría hacerse en el informe anual.

Además de lo expuesto, en todos los casos el titular remitirá al Ministerio de Industria, o a la Comunidad Autónoma, y al Consejo de Seguridad Nuclear la revisión de los documentos que se citan en el artículo 38 que resulten afectados por la modificación.

Por otra parte, según establece el artículo 55 de RINR, el personal que manipule material o equipos radiactivos y el que dirija dichas actividades en una instalación radiactiva deberá estar provisto de una licencia específica concedida por el CSN.

Existen dos clases de licencias:

- Licencia de operador, que capacita para la manipulación de materiales o equipos productores de radiaciones ionizantes conforme a procedimientos e instrucciones preestablecidos.
- Licencia de supervisor, que capacita para dirigir y planificar el funcionamiento de una instalación radiactiva y las actividades de los operadores.

Las licencias de operador y supervisor para este tipo de instalaciones tendrán un plazo mínimo de validez de cinco años, serán personales e intransferibles y específicas por campo de aplicación. Los campos de aplicación en los que están encuadradas las actividades del personal con licencia, en base a los diversos tipos de instalación según su finalidad, son los que se indican en la Instrucción Técnica de Seguridad IS-07 del CSN. El personal de las instalaciones de Imagen Molecular Preclínica, estarían encuadrados en el campo de aplicación de "Laboratorios con fuentes no encapsuladas", que son instalaciones donde se manipule material radiactivo no encapsulado distintas de las de Medicina Nuclear.

El Consejo de Seguridad Nuclear mantendrá un registro en el que se inscribirán las licencias de operador y supervisor concedidas por campo de aplicación y la instalación a la que se aplican, para lo cual los titulares de las licencias deberán comunicar al CSN los datos de las instalaciones en las que presten sus servicios.

**Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes**

El Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes tiene por objeto establecer las normas básicas de protección para los trabajadores y los miembros del público contra los riesgos que resultan de las radiaciones ionizantes, de acuerdo con la Ley sobre Energía Nuclear.

Este reglamento es de aplicación a todas las prácticas que impliquen un riesgo derivado de las radiaciones ionizantes que procedan de una fuente artificial, o bien de una fuente natural de radiación cuando los radionucleidos naturales son o han sido procesados por sus propiedades radiactivas, fisionables o fértiles.

El principal objetivo de la Protección Radiológica es proporcionar un nivel adecuado de protección para el ser humano, sin limitar indebidamente las prácticas beneficiosas que dan lugar a la exposición a la radiación, por lo que su marco básico debe tener en cuenta valoraciones tanto de tipo económico-social como científico. Por ello, el Sistema de Protección Radiológica se fundamenta en estos principios:

**JUSTIFICACIÓN DE UNA PRÁCTICA** para asegurarse que produce un beneficio neto. No debe adoptarse ninguna práctica que signifique exposición a la radiación a menos que su introducción suponga un beneficio neto positivo, suficiente como para compensar el detrimento causado.

**OPTIMIZACIÓN** de las medidas de protección para mantener las dosis tan bajas como sea razonablemente alcanzable, teniendo en cuenta tanto factores económicos como sociales. Este principio se conoce comúnmente por criterio o doctrina ALARA, acrónimo de la expresión inglesa *As Low As Reasonable Achievable*.

**LIMITACIÓN DE LAS DOSIS** mediante fijación de límites de dosis. Se establecen límites para los trabajadores expuestos, las personas en formación, los estudiantes y los miembros del público.

En la Tabla I se recogen los valores de los límites de dosis para los trabajadores expuestos y los miembros del público.

**Normas Técnicas vinculantes**

**ORDEN ECO/1449/2003**

La Ley de Energía Nuclear define como residuo radiactivo cualquier material o producto de desecho, para el cual no está previsto ningún uso, que contiene o está contaminado con radionucleidos en concentraciones o niveles de actividad superiores a los niveles establecidos por el Ministerio de Industria, previo informe del Consejo de Seguridad Nuclear. De acuerdo con la definición legal, el concepto de residuo radiactivo ha de quedar fijado por la superación de determinadas concentraciones o niveles de actividad.

La ORDEN ECO/1449/2003, de 21 de mayo, sobre gestión de materiales residuales sólidos generados en las ins-

talaciones radiactivas de 2ª y 3ª categoría en las que se manipulen o almacenen isótopos radiactivos no encapsulados, desarrolla el concepto de residuo radiactivo en el ámbito de esas instalaciones y establece los valores de actividad por unidad de masa, para cada radionucleido, por debajo de los cuales los materiales residuales sólidos generados en dichas instalaciones no tendrán la consideración de residuos radiactivos.



**Tabla I. Límite de Dosis**

Dosis (mSv)	TE	Miembros público	Estudiantes* 16-18 años
D Efectiva en 5 años	100 mSv		
D efectiva en 1 año	50 mSv	1mSv	6 mSv
D equivalente en 1 año	150 mSv 500 mSv	15 mSv 50 mSv	50 mSv 150 mSv

Dosis a cristalino 20 mSv TE cuando se transpone la Directiva 2013/59/EURATOM  
\* Titulares de 16 a menores de 18 años, límites de 13 mSv TE

Tabla 1. Límite de dosis.

Los titulares de las referidas instalaciones radiactivas, que generen materiales residuales sólidos con contenido radiactivo, deberán disponer de los correspondientes documentos técnicos que reflejen los métodos y procedimientos implantados para llevar a cabo la clasificación y gestión de los materiales residuales, de acuerdo con los siguientes principios básicos:

- a) La minimización de la producción de residuos.
- b) La segregación de los residuos de diferentes características, en función de su vía de gestión final.
- c) La gestión de los residuos por la vía más adecuada, de acuerdo con sus contenidos de actividad.
- d) La trazabilidad del proceso de gestión de los residuos.

Los titulares de las instalaciones radiactivas deberán reflejar en el informe anual (art. 73.2.a) del RINR) la información correspondiente a las actuaciones realizadas respecto de los materiales residuales sólidos con contenido radiactivo por ellas generados, con indicación de las cantidades y características de los mismos y su proceso de gestión posterior.

La gestión de los materiales residuales sólidos con contenido radiactivo se llevará a cabo en el marco de un sistema de control de calidad que garantice la detección de posibles desviaciones y asegure la implantación de las medidas correctoras adecuadas.

La trazabilidad del proceso de gestión de los materiales residuales sólidos con contenido radiactivo, hasta su entrega a los gestores finales, estará garantizada por el titular de la instalación radiactiva mediante el correspondiente sistema de registro y archivo que deberá encontrarse en todo momento actualizado y a disposición del Consejo de Seguridad Nuclear.



En relación con todo ello la Guía de Seguridad 9.2 del CSN recomienda una metodología para llevar a cabo la gestión de los materiales residuales sólidos generados en las instalaciones radiactivas, en las adecuadas condiciones de seguridad y protección radiológica.

### Instrucción Técnica de Seguridad IS-28 del CSN

El artículo 7 del RINR establece un total de once apartados (α-k) que deben quedar recogidos en las autorizaciones de las instalaciones radiactivas. Los apartados j) y k) se refieren, respectivamente, a "límites y condiciones en materia de seguridad y protección radiológica" y a "otras condiciones que pudieran convenir al caso", cuya competencia corresponde al CSN por su ley de creación.

La IS-28 del CSN, publicada en el BOE nº 246 de 11 de octubre de 2010, desarrolla los contenidos de los citados apartados j) y k) y, al mismo tiempo, unifica y hace públicos los criterios aplicados por el CSN para establecer las especificaciones técnicas en materia de seguridad y protección radiológica a que debe quedar sometido el funcionamiento de las instalaciones radiactivas de 2ª y 3ª categoría con fines científicos, médicos, agrícolas, comerciales o industriales, y que hasta entonces se venían recogiendo en las autorizaciones de las mismas caso a caso.

Algunas de las especificaciones recogidas en la IS-28 hacen referencia a aspectos reglamentarios y otras se refieren a cuestiones más técnicas que dependen de la actividad desarrollada y el material o equipos radiactivos de cada instalación.

A efectos de la aplicación práctica de la Instrucción se establecen una serie de campos de aplicación de las instalaciones y se distribuyen las especificaciones técnicas de seguridad y protección radiológica en tres anexos:

- Anexo I. Especificaciones reglamentarias y genéricas, aplicables y de obligado cumplimiento para todas las instalaciones radiactivas independientemente de su campo de aplicación.
- Anexo II. Especificaciones técnicas distribuidas según las características de la instalación:
  - A. Instalaciones donde se produzcan, utilicen, posean, traten, manipulen o almacenen material radiactivo no encapsulado.
  - B. Instalaciones donde se produzcan, utilicen, posean, traten, manipulen o almacenen fuentes encapsuladas.
  - C. Instalaciones donde se produzcan, utilicen, posean, traten, manipulen o almacenen equipos radiactivos o generadores de radiación.
  - D. Instalaciones con recintos blindados.
  - E. Instalaciones con equipos radiactivos móviles.
- Anexo III. Especificaciones técnicas aplicables a prácticas específicas:
  - A. Tomografía por emisión de positrones (PET).
  - B. Terapia con material radiactivo no encapsulado.
  - C. Braquiterapia.
  - D. Radiografía y gammagrafía industrial.

- E. Control de procesos con fuentes radiactivas.
- F. Medida de humedad y densidad de suelos.
- G. Comercialización o asistencia técnica de material o equipos radiactivos o generadores de radiación.

El titular de la instalación radiactiva, en función de su/s campo/s de aplicación, estará obligado a cumplir, además de las especificaciones incluidas en su Resolución de autorización, las especificaciones técnicas del Anexo I y las especificaciones técnicas de los Anexos II y III que corresponda, según las características de la instalación y las actividades desarrolladas en la misma.

En el caso concreto de las instalaciones de imagen molecular preclínica, en las cuales se utiliza material radiactivo no encapsulado y, según el caso, equipos generadores de radiaciones ionizantes y/o fuentes radiactivas encapsuladas, las especificaciones de la IS-28 de obligado cumplimiento son:

- Todas las del anexo I - *Especificaciones reglamentarias y genéricas*.
- Las del apartado II.A del anexo II - *Especificaciones aplicables a las instalaciones donde se produzca, posea, trate, manipule o almacene material radiactivo no encapsulado*.
- Si se dispone de fuentes radiactivas encapsuladas, además de las especificaciones anteriores, se aplicarán las del apartado II.B del anexo II - *Especificaciones aplicables a las instalaciones donde se produzcan, utilicen, posean, traten, manipulen o almacenen fuentes encapsuladas*.
- Si en la instalación se dispone de equipos radiactivos o generadores de radiación también han de cumplirse las del apartado II.C del anexo II - *Especificaciones aplicables a las instalaciones donde se produzcan, utilicen, posean, traten, manipulen o almacenen equipos radiactivos o generadores de radiación*.
- Finalmente, cuando corresponda, se cumplirán las especificaciones del apartado III.A del anexo III - *Especificaciones aplicables a prácticas de tomografía por emisión de positrones (PET)*.

En el caso de que se disponga de equipos híbridos (PET/TAC, SPECT/TAC...) los equipos de rayos X formarán parte de la instalación radiactiva, de conformidad con el RINR. Para el manejo de los equipos híbridos será suficiente disponer de licencia de supervisor/operador en el campo de aplicación de la instalación radiactiva.

### BIBLIOGRAFÍA

1. ICRP-103 Recomendaciones 2007 de la Comisión Internacional de Protección Radiológica
  2. BSS. IAEA Protección Radiológica y Seguridad de fuentes de radiación. 2011
  3. Directiva CE 2013/50/EURATOM. Normas Básicas de Seguridad. 2014
  4. Procedimientos y documentos internos CSN
- Las referencias relativas a la Reglamentación Nacional (leyes, reglamentos, normas...) aparecen citadas en el texto. Todas ellas pueden consultarse en la página web del Consejo de Seguridad Nuclear [www.csn.es](http://www.csn.es)

# Aplicaciones de la imagen Molecular Preclínica en Biomedicina

## Imagen molecular PET-TC en investigación preclínica oncológica

Juan Antonio Cámara, Elena Andrés, Silvia Sánchez y Francisca Mulero.  
Unidad de Imagen Molecular. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

**RESUMEN:** La imagen molecular aporta información muy valiosa, mediante métodos no invasivos, acerca de la fisiología de organismos vivos y sus cambios debidos a patologías. Dependiendo de la técnica utilizada se pueden obtener datos anatómicos, funcionales, metabólicos o moleculares. La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) aporta datos metabólicos y moleculares con una alta sensibilidad, y en asociación con la Tomografía Computarizada (TC) o con Resonancia Magnética (RM), con la aparición de los nuevos equipos multimodalidad, las posibilidades de diagnóstico se incrementan exponencialmente. La imagen molecular en investigación oncológica presenta como objetivos principales identificar las diferentes vías metabólicas tumorales y sus cambios a nivel molecular y celular, el comportamiento del microentorno tumoral, aparición de nuevos vasos, estroma, etc. Además, es posible el análisis y cuantificación del efecto de fármacos terapéuticos en estudios longitudinales por medio de técnicas de imagen molecular. El objetivo de la presente revisión es resumir los principios y los hallazgos más recientes en la imagen molecular mediante PET, y su aplicación preclínica en investigación oncológica. Se resaltarán las bases teóricas de la técnica y las principales aplicaciones.

**ABSTRACT:** Molecular imaging is a broad platform, which provides valuable information about physiological and pathophysiological changes in living organisms by non-invasive methods. Depending on the used technique: anatomical, functional metabolic or molecular data could be assessed. Positron Emission Tomography (PET) provides with functional and molecular data, and combined with Computerized Tomography (CT) and Magnetic Resonance (MRI) with the multimodality equipment, it can be exponentially improved. Metabolic pathways and changes on the molecular and cellular level are target in molecular imaging cancer research. Tumour microenvironment, stroma and new vessels can be assessed by PET imaging. Additionally the visualization of functions and monitoring data of provided therapies could be obtained. The aim of the current review is to summarize principles and novel findings in molecular imaging specifically in PET and its application in preclinical cancer research. The theoretical background of techniques and main applications will be highlighted.

Palabras clave: imagen molecular, investigación preclínica, cáncer, PET.  
Keywords: Molecular imaging, Preclinical research, Cancer, PET.

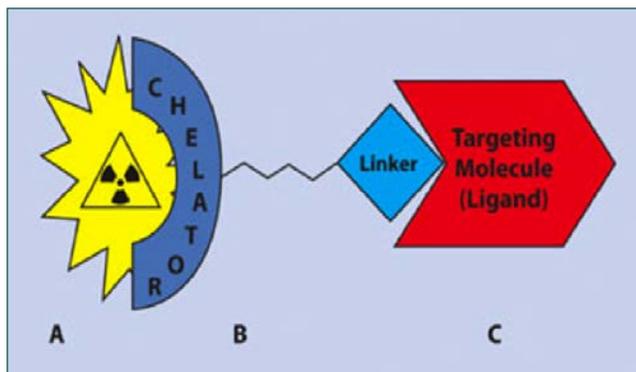
### INTRODUCCIÓN

El papel de la imagen molecular en investigación oncológica se ha incrementado con la posibilidad de crear o modificar sondas de imagen para los diferentes procesos a estudiar. Estas sondas son esenciales para el entendimiento de los mecanismos moleculares o la farmacocinética de un compuesto en desarrollo, tanto en la fase preclínica como en la de ensayo clínico. Son diseñadas para unirse de manera específica a una molécula, vía metabólica, célula, tejido u órgano. Los radioisótopos emisores de positrones, en el caso del PET, unidos a moléculas específicas nos servirán para obtener una imagen en tiempo real de lo que está ocurriendo en el tumor a nivel molecular (Figura 1) [2].

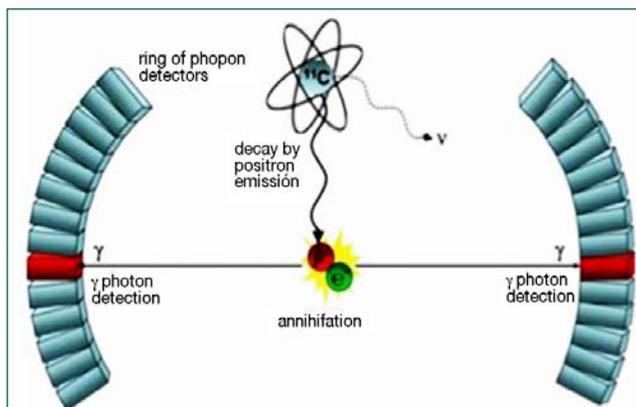
La detección de tumores, así como el seguimiento de los diferentes tratamientos mediante PET, es parte importante en la investigación preclínica y clínica. El estudio PET es una técnica no invasiva que permite el seguimiento de los tumores a lo largo del tiempo, y aporta información cuali y cuantitativa a niveles molecular y celular en estudios *in vivo*, tanto en una estructura concreta como en un organismo completo [1,2].

### BASES TÉCNICAS DE LA PET

La base física de la imagen por PET es la emisión de rayos  $\gamma$  de alta energía por parte de un radioisótopo y su detección por la cámara PET (Figura 2). Tras la administración de un radiofármaco PET, el radioisótopo emite positrones



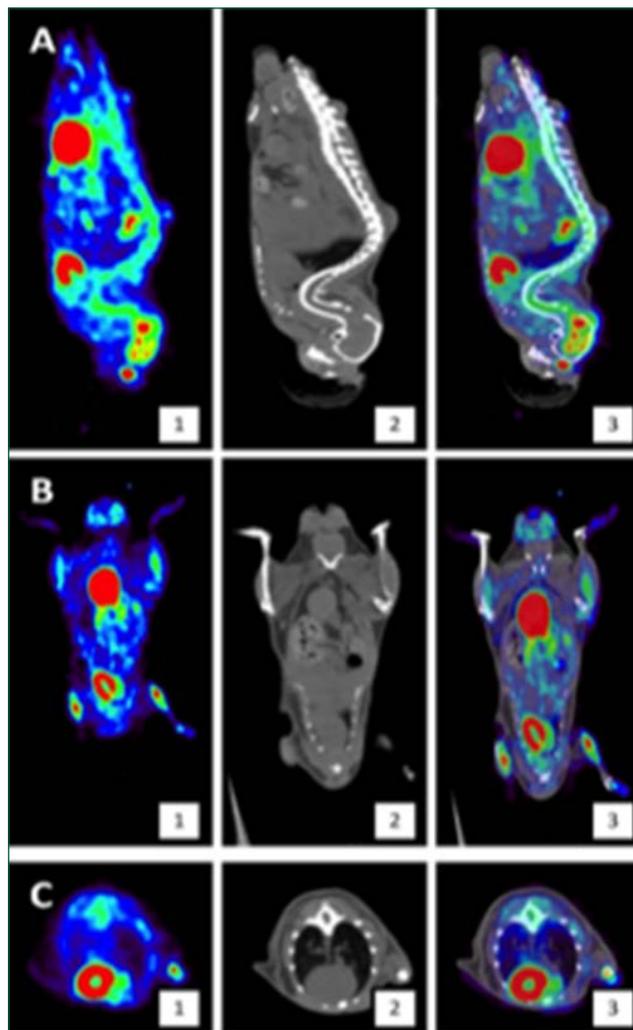
**Figura 1.** Representación esquemática de una sonda marcada con un radiofarmaco. El isotopo (A) se une a un complejo formado por un quelante (B), una molécula conectora (D) y un ligando con especificidad por la diana (E). Imagen tomada de: <http://www.genengnews.com/gen-articles/nuclear-imaging-drug-development-tools/2073/>



**Figura 2.** Esquema de funcionamiento de un equipo PET. Los detectores de fotones forman un anillo y son estimulados por los fotones generados en las aniquilaciones detectando los fotones coincidentes. Imagen tomada de: <http://www.triumf.ca/chemistry/radiochemistry-for-pet-imaging>

que se aniquilan espontáneamente tras su colisión con electrones cercanos, produciendo dos fotones de igual energía (511keV) con la misma dirección pero con sentidos opuestos. Los fotones emitidos sensibilizan un cristal de centelleo. La detección simultánea de estos pares de fotones se realiza mediante detectores de coincidencia que en base a algoritmos de reconstrucción permiten obtener finalmente una imagen con la localización y concentración del radiofarmaco administrado [2, 3].

La escasa información anatómica que aporta la PET se puede corregir combinando esta técnica con la TC con la que además se pueden obtener los valores necesarios para corregir la atenuación de los fotones del PET. También se puede combinar con la RM, en este caso la corrección de atenuación es más compleja. La realización de ambas técnicas de manera simultánea o consecutiva confiere al estudio PET un valor anatómico añadido (Figura 3).



**Figura 3.** Ejemplo de estudio PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG. Fila A proyección sagital de los estudios PET (1), microCT (2) y el corregistro de ambas (3). Las filas B y C corresponden a las proyecciones coronal y axial de los mismos estudios PET, microCT y corregistro.

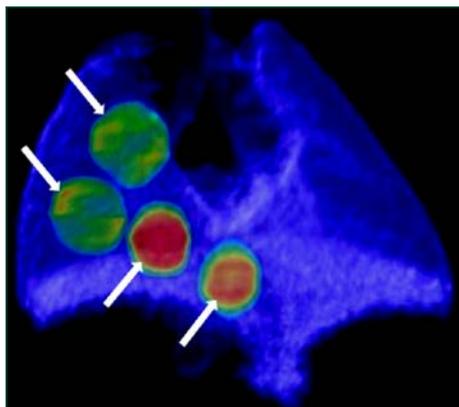
## RADIOFÁRMACOS Y RADIOISÓTOPOS MÁS UTILIZADOS EN IMAGEN PET ONCOLÓGICA

Los radioisótopos pueden ser producidos en ciclotrones (por ejemplo  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{38}\text{K}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ) o en generadores ( $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ) [3,4], y son ligados a moléculas biológicas convirtiéndolos en radiotrazadores o radiofarmacos. Estos complejos son capaces de reportar información acerca del tumor, proceso metabólico o biológico, así como diagnosticar, detectar y confirmar la respuesta tumoral al tratamiento. La mayoría de los radioisótopos utilizados en PET tienen un periodo de semidesintegración corto,  $^{18}\text{F}$  (2h),  $^{11}\text{C}$  (20 min),  $^{15}\text{O}$  (2 min) por lo cual el ciclotrón que los produce debe estar emplazado a poca distancia del equipo PET. Esta

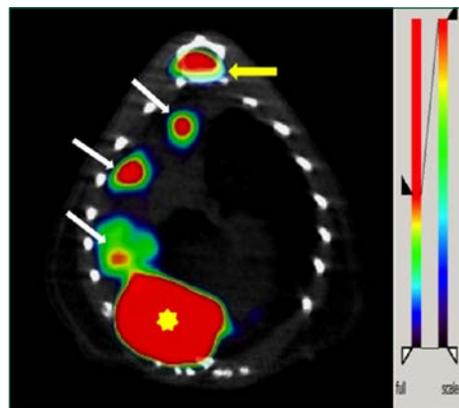
es una de las limitaciones de esta técnica, la dependencia externa. El uso de generadores de menor coste y que pueden instalarse en cualquier instalación radiactiva autorizada, aumenta la disponibilidad de estos isótopos obtenidos de generador y abarata los costes de producción y transporte, evitando la pérdida de actividad durante el desplazamiento. Sin embargo, el uso de estos isótopos de periodo de semidesintegración corto hace que la exposición radioactiva en pacientes sea baja. Isótopos con un periodo de semidesintegración relativamente largo, como el  $^{86}\text{Y}$  (2-3 días) o el  $^{124}\text{I}$  (4,18 días) permiten la adquisición de estudios postadministración más largos, algo importante en la evaluación de protocolos farmacocinéticos.

La  **$^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG)** es el radiofármaco más usado en el diagnóstico clínico de cáncer y en los estudios preclínicos en oncología debido a la gran demanda metabólica de los tumores malignos (efecto Warburg) (Figura 4) [5]. Este compuesto, análogo de la glucosa, es captado por los tumores debido a su gran avidéz glicídica. La  $^{18}\text{F}$ -FDG tras la captación, se fosforila por la enzima hexokinasa y es atrapado en la célula sin difundirse al medio extracelular, ya que en la

membrana celular no se transporta la forma fosforilada. La eliminación de la  $^{18}\text{F}$ -FDG se realiza lentamente, mediante un proceso gradual de defosforilación. La captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG permite diferenciar entre tumores benignos y malignos algo fundamental en los estudios oncológicos; sin embargo, los tejidos inflamados pueden dar falsos positivos debido a un incremento en su metabolismo. Existen órganos, con un elevado metabolismo basal de glucosa (cerebro, miocardio, grasa parda, medula ósea) (Figura 5) y órganos que tienen una elevada señal debido a la eliminación del radiofármaco (vejiga, riñones, vesícula biliar), para evitar los falsos positivos en un estudio PET hay que conocer la biodistribución del radiofármaco. Existen además otras limitaciones en la imagen por  $^{18}\text{F}$ -FDG, como son los tumores poco metabólicos o con una ratio señal/fondo demasiado baja (cáncer



**Figura 4.** Reconstrucción tridimensional de un estudio PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG en un modelo de neoplasia pulmonar. Las diferentes intensidades de señal de los tumores (flechas blancas) indican metabolismos glicídicos que permiten diferenciar grados de malignidad.



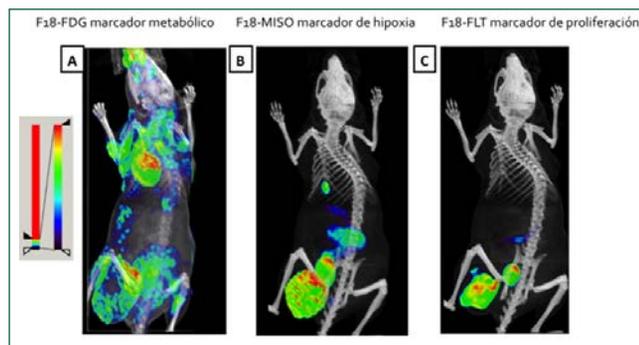
**Figura 5.** Imagen axial de un estudio PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG en un modelo de neoplasia pulmonar. Se aprecian varias señales PET positivas correspondientes con tumores (flechas blancas). Aparece además captación fisiológica en miocardio (asterisco amarillo) y la medula ósea (flecha amarilla).

de próstata y neuroendocrinos), en estos casos el desarrollo de nuevos radiofármacos más específicos se ha convertido en algo crucial. Como ya se ha comentado la visualización de tumores prostáticos con  $^{18}\text{F}$ -FDG no es idónea. Para este tipo de tumor se han desarrollado radiotrazadores con  $^{18}\text{F}$  o  $^{11}\text{C}$ -Colina o  $^{11}\text{C}$ -Acetato [6]. La utilización del acetato cuyo mecanismo de acumulación se basa en la conversión del mismo en ácidos grasos por la enzima sintetasa de ácidos grasos, la cual está sobre-expresada en las células tumorales. No tiene eliminación por vía renal y no hay acumulación en vejiga por lo que la visualización de la próstata es más fácil, también se utiliza en tumores de hígado páncreas y pulmonares [7]. La base del uso de colina marcada en la visualización de tumores prostáticos se basa, a diferencia del anterior, en el hecho de que este tipo de tumor está relacionado con el metabolismo de los fosfolípidos. La captación de colina se observa en tumores primarios y en ganglios metastásicos [8].

El marcaje de **FLT (3'-deoxy-3'-fluorotimidina)** con  $^{18}\text{F}$  permite la visualización de la proliferación celular tumoral, la estructura química de FLT es un análogo de la pirimidina y comparte sus rutas metabólicas. Tras

la fosforilación de la molécula por parte de la timidin-kinasa, queda atrapada dentro de las células en proliferación. En estudios *in vivo*, se ha demostrado que, en comparación con la  $^{18}\text{F}$ -FDG, la  $^{18}\text{F}$ -FLT se distribuye en menor medida en los tejidos inflamatorios, aunque también se demuestra que la captación por parte de los tejidos tumorales también es menor que la de la  $^{18}\text{F}$ -FDG [9]. Aunque su uso clínico de rutina no se ha aprobado todavía, existen estudios preclínicos y clínicos que demuestran la utilidad de la  $^{18}\text{F}$ -FLT en carcinoma esofágico, glioma, linfoma, tumor de mama o sarcoma (Figura 6) [10, 11, 12, 13, 14].

La hipoxia tumoral es un estado observado en diferentes tipos de tumor, como los carcinomas de células escamosas, los gliomas, sarcomas, tumores mamarios y de páncreas o tumor de pulmón. La aparición de hipoxia en tumor hace



**Figura 6.** Imágenes de estudios PET-CT del mismo animal con diferentes radiofármacos en un modelo transgénico de cáncer de mama A: F18-FDG como trazador metabólico. B: F18-MISO como trazador de hipoxia. C: F18-FLT como trazador de proliferación celular.

que sea más resistente a la quimio y radioterapia estándar y además incrementa su agresividad. La visualización de la hipoxia tumoral *in vivo* puede hacerse mediante radiotrazadores como el **<sup>18</sup>F-MISO (fluoromisonidazol)**, **<sup>18</sup>F-FAZA** ([<sup>18</sup>F] (1-(5-fluoro-5-deoxy- $\alpha$ -D-arabinofuranosil)-2-nitroimidazol), **<sup>18</sup>F-FAZA**, **<sup>18</sup>F-FETNIM** ([<sup>18</sup>F]fluoroeritronitroimidazol) o **Cu-ATSM** [<sup>64</sup>Cu]Cu-diacetil-bis (N<sup>4</sup>-metiltiosemicarbazona). El más utilizado es **<sup>18</sup>F-MISO** que queda atrapado junto a macromoléculas cuando la presión de O<sub>2</sub> tisular es menor de 10mm de Hg, incluso algunos autores indican un nivel de <3mm de Hg [15]. La imagen del tejido hipóxico depende del ratio de la enzima nitroreductasa que reduce el grupo NO<sub>2</sub> del anillo imidazol del **<sup>18</sup>F-MISO**. Esta enzima disminuye su actividad en situaciones de hipoxia. La limitación principal del **<sup>18</sup>F-MISO** es su baja señal tumor-fondo (Figura 6) [16].

Las metástasis óseas pueden ser detectadas usando **Fluoruro sódico, <sup>18</sup>F-NaF**. El fluoruro se incorpora dentro de los cristales del hueso, formando fluoroapatita y la captación de radiotrazador en el tumor es visible en regiones con densa esclerosis [17]. Las metástasis óseas pueden explorarse mediante la gammagrafía ósea convencional, aunque el PET con **<sup>18</sup>F-FDG** es mucho más sensible y puede utilizarse para visualizar metástasis tanto osteoblásticas como osteolíticas [18].

El mayor reto en imagen molecular oncológica se presenta en los estudios de oncología cerebral. La **<sup>18</sup>F-FDG** no es un radiofármaco apropiado para el diagnóstico y valoración de efectividad terapéutica, debido a la alta captación del tejido cerebral sano e inflamado tras la cirugía/radioterapia. Los radiotrazadores basados en aminoácidos marcados con **<sup>11</sup>C** pueden ser útiles en gliomas, como por ejemplo la **<sup>11</sup>C-Metionina** o la **<sup>11</sup>C-Colina**.

Los tumores neuroendocrinos, caracterizados por la expresión de receptores de somatostatina, pueden ser visualizados usando radiotrazadores basados en esta molécula.

Además, estos tumores neuroendocrinos no siempre presentan un incremento en el metabolismo de la glucosa, por lo que el uso de la **<sup>18</sup>F-FDG** no está recomendado [4, 19]. Se usan actualmente los análogos de somatostatina marcados radioactivamente. Se construyen en base a un radionúclido ligado a la somatostatina mediante un ligando (DOTA o DTPA). Varios radiofármacos pueden ligarse a estos análogos, como el **<sup>111</sup>In**, **<sup>90</sup>Y**, **Tyr<sup>3</sup>** o **<sup>68</sup>Ga**, **<sup>177</sup>Lu**. El radiofármaco que actualmente se está utilizando en ensayos clínicos es el **<sup>68</sup>Ga-DOTATOC**. Una de las ventajas de este radiofármaco es que además de su especificidad para los receptores de somatostatina, el isótopo que se utiliza (el **<sup>68</sup>Ga**) se produce en un generador de **<sup>68</sup>Ge-<sup>68</sup>Ga** que puede instalarse en el mismo hospital sin depender del ciclotrón. [20].

En el intento de marcaje radiactivo de las integrinas, glicoproteínas relacionadas con la adhesión celular e influyentes en el crecimiento tumoral, grado de metástasis y capacidad de invasión, se utiliza un marcador denominado **<sup>18</sup>F-galacto-RGD** que posee una alta especificidad hacia la integrina  $\alpha\beta3$ . En estudios preclínicos en melanomas, los resultados presentan una elevada ratio tumor/fondo. La excreción del radiofármaco por vía urinaria dificulta su uso para estudios de próstata, o vías urinarias bajas [21].

Otro radiofármaco con alta especificidad es el **<sup>18</sup>F-Estradiol** (16 $\alpha$ -[<sup>18</sup>F] fluoro-17 $\beta$ - Estradiol), utilizado como marcador de receptores estrogénicos (ER) en tumores mamarios. Con una afinidad muy alta por los receptores ER $\alpha$ , con alto contraste señal /fondo permitiendo predecir las respuestas tumorales a terapia endocrina en cáncer de mama [22].

### Protocolo de exploración PET en imagen preclínica:

Tras pesar los animales y calentarlos bajo una lámpara de infrarrojos para producir una vasodilatación periférica se procede a anestresarlos mediante anestesia inhalatoria, con un metabolismo únicamente pulmonar por lo que tiene menores efectos secundarios, se realiza una inducción del 4-5% de Isoflurano con un mantenimiento 2-2,5% de Isoflurano por litro de O<sub>2</sub> y se administra la dosis de radiofármaco. Durante el periodo de captación del radiofármaco los animales se sitúan tras un cristal blindado para evitar la exposición del personal de la unidad a la radiación del animal [3]. Durante este tiempo los animales pueden estar dormidos en el caso de la **<sup>18</sup>F-FDG**, para evitar el consumo de glucosa por parte de los músculos por el movimiento del animal o despiertos, en el caso, por ejemplo, del **<sup>18</sup>F-MISO** en el que no existe variación en la captación por estar dormidos o despiertos.

Tras la exploración PET el animal vuelve a su cubeta, en un rack blindado situado en las instalaciones de la unidad

de imagen, donde se mantiene durante la noche para que la actividad de la  $^{18}\text{F}$ -FDG decaiga por completo y sean devueltos el día siguiente al investigador o responsable. En el caso de sufrir alguna baja, el cadáver se deja dentro de una nevera, en una caja de metacrilato blindada, y se manipula como un material radiactivo.

Los valores estándar de un estudio PET son:

- Dosis de radiofármaco inyectada: depende del radiofármaco a estudiar por ejemplo alrededor de 14 MBq en el caso del  $^{18}\text{F}$ -FDG o 37 MBq en el caso del  $^{18}\text{F}$ -MISO. Se mide la actividad de la jeringa que contiene el radiofármaco antes y después de la inyección y se asume que la resta de ambos valores es la dosis inyectada.
- Periodo de captación: varía también en función del radiofármaco. Por ejemplo, 45 minutos en un estudio de  $^{18}\text{F}$ -FDG o  $^{18}\text{F}$ -FLT y 3-4 horas en un estudio de  $^{18}\text{F}$ -MISO.
- Adquisición del estudio en el equipo PET: Suele ser de 10-30 minutos de duración dependiendo de las zonas (número de camas/posiciones PET) a estudiar y del radiofármaco a estudiar, en el caso de radiofármacos con baja señal tumor fondo ( $^{18}\text{F}$ -MISO) se puede incrementar el tiempo de adquisición y reducir la zona de estudio a una sola posición PET. Si se requiere valorar metastasis a distancia siempre habrá que realizar estudios de cuerpo completo adaptando los tiempos.
- La reconstrucción de los estudios PET, análisis y cuantificación también es dependiente del radiofármaco a estudiar, el tipo de tumor y la localización para obtener la mejor ratio tumor fondo.

### Cuantificación de estudios en imagen PET:

Para la cuantificación de los estudios PET existen modelos matemáticos que permiten determinar la actividad metabólica, la biodistribución de un fármaco o su farmacocinética. El parámetro semicuantitativo más utilizado es el valor de captación estandarizado (en inglés SUV), que se define por la formula:

$$SUV = \frac{r}{a' / w}$$

Donde  $r$  es la concentración de radiofármaco (MBq/ml), medida en el área de interés seleccionada,  $a'$  es la cantidad de radiotrazador inyectado corregido por su decaimiento (MBq) y  $w$  es el peso de la muestra (g) [23].

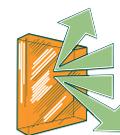
El valor SUV muestra la actividad en una zona de la imagen dependiendo del peso del paciente/muestra y la dosis inyectada. La valoración de la respuesta a un tratamiento se realiza comparando los valores SUV pre y post-tratamiento. El valor de SUV máximo (SUVmax), que se define como el pixel que contiene el valor máximo en el área de interés provee de una menor variabilidad interobservador que el promedio del SUV (SUVmean) [24].

En estudios de pequeño animal donde el peso no es tan importante ya que no hay cambios notables a consecuencia del tratamiento quimioterápico, se puede calcular %ID/L (% Dosis inyectada/ Litro) las muestras de tejido se pueden pesar y medir su radiactividad. Esta radiactividad se divide por el volumen de la muestra para calcular la concentración (Bq/ml). La concentración radiactiva se divide por la dosis inyectada y se multiplica por 100, el resultado es el porcentaje de la dosis inyectada por volumen de tejido (%ID/ml).

### CONTROL DE RADIOPROTECCIÓN

Las medidas de radioprotección con las que cuentan las unidades de imagen molecular con equipos PET se pueden clasificar en medidas de protección y medidas de control. Las medidas de protección radiológica se encaminan a minimizar en lo posible la exposición a material radioactivo y sus emisiones. Las medidas de control se enmarcan dentro de la legislación vigente y están dirigidas a monitorizar la exposición sufrida por los trabajadores de la unidad, controlando que en ningún caso los empleados se vean expuestos a dosis radioactivas superiores a las permitidas por ley.

La manipulación del material radioactivo se lleva a cabo de una manera protocolizada, minimizando el contacto y la exposición al material y reduciendo al mínimo necesario el tiempo de exposición a los radiofármacos y equipos emisores de radiación. La dosis diaria de radiofármaco llega a las instalaciones de la Unidad de Imagen dentro de un contenedor de transporte blindado. Este contenedor se coloca dentro de una cabina de bioseguridad blindada y se manipula cuidadosamente anteponiendo un cristal plomado para evitar al máximo la exposición de cabeza y tórax por parte del operador. El contenedor se abre dentro de la cabina y se extrae el vial con el radiofármaco. Toda la manipulación del vial se realiza mediante unas pinzas. Este vial se sitúa en un balancín blindado y de él se extraen las dosis. La actividad de cada dosis se mide en el activímetro. En el caso de tener un exceso de dosis en la jeringa, se devuelve parte del volumen al vial. Todo el proceso se realiza bajo las más estrictas medidas de esterilidad y protección radiológica. La jeringa se introduce en un blindaje plomado específico y se lleva a la mesa de trabajo en el momento de inyección. La inyección del radiofármaco se realiza tras un cristal plomado. Una vez terminados los estudios PET, y hasta el completo decaimiento del radiofármaco, los animales se sitúan en un rack con una barrera blindada alrededor. Todos los desechos del proceso se depositan en papeleras blindadas para su posterior eliminación. Durante la realización de estudios por CT, con emisión de rayos X, todo el personal se sitúa en la sala contigua, separada de la que alberga el equipo PET-CT y protegida por una pared, una puerta y un cristal plomados.



Las medidas de control radiológico se llevan a cabo mediante la utilización de detectores de radiación y dosimetría. Los detectores de radiación empleados incluyen un detector de pared para el control de la radiación ambiental y un monitor portátil para controlar posibles contaminaciones radiactivas. El detector de pared tiene configuradas alarmas sonoras en caso de que se superen ciertos niveles de radiación. Respecto a la dosimetría, se emplea de dos tipos, de área (colocados por toda la sala y salas adyacentes) y personales, incluyendo los dosímetros de solapa y los de anillo.

Semanalmente se analizan los datos registrados por el monitor de radiación ambiental para comprobar la no superación de los límites establecidos. Mensualmente, el departamento de bioseguridad y radioprotección recoge los dosímetros personales y de área para su posterior lectura en un centro de dosimetría acreditado.

Con el fin de asegurar el correcto funcionamiento de los equipos, se verifican mensualmente y son enviados a calibrar según un procedimiento específico detallado en la memoria de la instalación radiactiva y aprobado por el Consejo de Seguridad Nuclear.

Anualmente se realiza una estadística del número de estudios que realiza la Unidad de Imagen y que conllevan algún tipo de radiación, ya sea exposición a los rayos X del CT o a los radiofármacos del PET.

## REFERENCIAS

- [1] Abbey C.K., Borowsky A.D., McGoldrick E.T., Gregg J.P., Maglione J.E., Cardiff R.D., Cherry S.R. In vivo positron-emission tomography imaging of progression and transformation in a mouse model of mammary neoplasia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Aug 3;101(31):11438-43. Epub 2004 Jul 26.
- [2] Massoud T.F., Gambhir S.S. 2003. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light, *Genes Dev*. 17 (5): 545 – 580.
- [3] Mulero F., Donate L.E., Serrano M. 2011. Imaging cancer in mice by PET, CT, and combined PET-CT, *Curr. Protoc. Mouse Biol*. 1: 85 – 103.
- [4] Mc Gordon, A.J. Radioisotopes in Nuclear Medicine (Internet), Florida International University, Biomedical Engineering Institute, Miami, Florida, USA [cited 2013, Jun 14].
- [5] Garber K. Energy boost: the Warburg effect returns in a new theory of cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Dec 15;96(24):1805-6.
- [6] Jadvar H. 2011. Prostate Cancer: PET with  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{18}\text{F}$ - or  $^{11}\text{C}$ -Acetate, and  $^{18}\text{F}$ - or  $^{11}\text{C}$ -Choline, *J Nucl Med*. 52 (1): 81 – 89.
- [7] Grassi I., Nanni C., Allegri V., Morigi J.J., Montini G.C., Castellucci P., Fantì S. 2012. Review Article: The clinical use of PET with  $^{11}\text{C}$ -acetate, *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2 (1): 33 –47.
- [8] Rinnab L., Mottaghy F.M., Simon J., Volkmer B.G., de Petriconi, R., Hautmann R.E., Wittbrodt M., Egghart G., Moeller P., Blumstein, N., Reske S., Kuefer R. 2008. [ $^{11}\text{C}$ ]Choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. Preliminary results of a prospective study, *Urol. Int*. 81 (2): 191 – 197.
- [9] Couturier O., Leost F., Campone M., Carlier T., Chatal J.F., Hustinx R. [Is 3'-deoxy-3'- [ $^{18}\text{F}$ ] fluorothymidine ([ $^{18}\text{F}$ ]FLT) the next tracer for routine clinical PET after [ $^{18}\text{F}$ ]FDG?]. *Bull Cancer*. 2005 Sep;92(9):789-98. Review.
- [10] Apisarnthanarax S., Alauddin M.M., Mourtada F., Ariga H., Raju U., Mawlawi O., Han D., Bornmann W.G., Ajani J.A., Milas L., Gelovani J.G., Chao K.S. Early detection of chemoradioresponse in esophageal carcinoma by 3'-deoxy-3'- $^3\text{H}$ -fluorothymidine using preclinical tumor models. *Clin Cancer Res*. 2006 Aug 1;12(15):4590-7.
- [11] Bradbury M.S., Hambarzumyan D., Zanzonico P.B., Schwartz J., Cai S., Burnazi E.M., Longo V., Larson S.M., Holland E.C. Dynamic small-animal PET imaging of tumor proliferation with 3'-deoxy-3'- $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine in a genetically engineered mouse model of high-grade gliomas. *J Nucl Med*. 2008 Mar;49(3):422-9.
- [12] Graf N., Herrmann K., Numberger B., Zwisler D., Aichler M., Feuchtinger A., Schuster T., Wester H.J., Senekowitsch-Schmidtke R., Peschel C., Schwaiger M., Keller U., Dechow T., Buck A.K. [ $^{18}\text{F}$ ]FLT is superior to [ $^{18}\text{F}$ ]FDG for predicting early response to antiproliferative treatment in high-grade lymphoma in a dose-dependent manner. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jan;40(1):34-43.
- [13] Li Z., Herrmann K., Pirsig S., Philipp-Abbrederis K., Henninger M., Aichler M., Feuchtinger A., Walch A., Beer A.J., Ringshausen I., Pomykala K.L., Scheidhauer K., Schwaiger M., Keller U., Buck A.K. Molecular imaging for early prediction of response to Sorafenib treatment in sarcoma. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Dec 15;4(1):70-9.
- [14] Shah C., Miller T.W., Wyatt S.K., Mc Kinley E.T., Olivares M.G., Sanchez V., Nolting D.D., Buck J.R., Zhao P., Ansari M.S., Baldwin R.M., Gore J.C., Schiff R., Arteaga C.L., Manning H.C. Imaging biomarkers predict response to anti-HER2 (ErbB<sub>2</sub>) therapy in preclinical models of breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2009 Jul 15;15(14):4712-21.
- [15] Holland J.P., Lewis J.S., Dehdashti F. 2009. Assessing tumor hypoxia by positron emission tomography with Cu-ATSM, Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 53 (2): 193 – 200.
- [16] Padhani A.R., Krohn K.A., Lewis J.S., Alber M. 2006. Imaging oxygenation of human tumours, *Eur. Radiol*. 17 (4): 861 – 872.
- [17] Delbeke G.S.D., Stabin M.G., Even-Sapir E., Fair J., Sajdak R. and Smith G.T. 2010. SNM Practice Guideline for Sodium  $^{18}\text{F}$ -Fluoride PET/CT Bone Scans 1.0, *J. Nucl. Med*. 51 (11): 1813 – 1820.
- [18] Ghanem N.A., Pache G., Lohrmann C., Brink I., Bley T., Kotter E., Kelly T., Langer M. 2007. MRI and  $^{18}\text{F}$ -DG-PET in the assessment of bone marrow infiltration of the spine in cancer patients, *Eur. Spine J*. 16 (11): 1907 – 1912.
- [19] Fass L. 2008. Imaging and cancer: A review, *Mol. Oncol*. 2 (2): 115 – 152.
- [20] Kwekkeboom D.J., Kam B., L., Van Essen M., Teunissen J.J.M., Van Eijck C.H.J., Valkema R., De Jong M., De Herder W.W., Krenning E.P. 2010. Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, *Endocr. Relat Cancer* 53: R53 – R73.
- [21] Haubner R., Wester H.J., Weber W.A., Mang C., Ziegler S.I., Goodman S.L., Senekowitsch-Schmidtke, R., Kessler H., Schwaiger M. Non invasive imaging of alpha (v) beta3 integrin expression using  $^{18}\text{F}$ -labeled RGD-containing glycopeptide and positron emission tomography. *Cancer Res*. 2001 Mar 1;61(5):1781-5.
- [22] Fowler A.M., Chan S.R., Sharp T.L., Fettig N.M., Zhou D., Dence C.S., Carlson K.E., Jeyakumar M., Katzenellenbogen J.A., Schreiber R.D., Welch M.J. Small-animal PET of steroid hormone receptors predicts tumor response to endocrine therapy using a preclinical model of breast cancer. *J Nucl Med*. 2012 Jul;53(7):1119-26.
- [23] Kinahan P.E., Fletcher J.W. 2010. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy, *Semin. Ultrasound CT MR*. 31 (6): 496 – 505.
- [24] Lasnon C., Desmots C., Quak E., Gervais R., Do P., Dubois-Arvis C., Aide N. Harmonizing SUVs in multicentre trials when using different generation PET systems: prospective validation in non-small cell lung cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40: 985-996.

# Aplicaciones de la Imagen Molecular Preclínica en Neurología

M. Delgado, P. Bascuñana, R. Fernández de la Rosa, J. De Cristobal,  
L. García-García y M.A. Pozo

CAI de Cartografía Cerebral. Instituto Pluridisciplinar. Universidad Complutense de Madrid

**RESUMEN:** Las técnicas de neuroimagen funcional permiten visualizar los procesos moleculares in vivo y han contribuido de manera decisiva al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades nerviosas. Este es el caso de la tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés positron emission tomography) con 2-fluoro-2 deoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) marcada con el emisor de positrones  $^{18}\text{F}$ Fluor, un análogo a la glucosa que permite evaluar in vivo el metabolismo celular de glucosa. Una disminución de la actividad glucolítica está asociada con enfermedades neurodegenerativas. Por tanto, la  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET proporciona imágenes tomográficas cuantitativas de la distribución del metabolismo neuronal y determina en su caso, los cambios metabólico observados en muchas enfermedades neurológicas. Además, la PET puede utilizar otros trazadores específicos cerebrales capaces de determinar in vivo los sistemas de neurotransmisión, la hipoxia-isquemia cerebral o la presencia de placas de amiloide. El presente artículo describe los procedimientos de imagen molecular con PET/CT utilizados en el CAI de Cartografía Cerebral de la Universidad Complutense de Madrid en diferentes modelos experimentales de enfermedades neurológicas como la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia o el ictus cerebral.

**ABSTRACT:** Functional neuroimaging techniques allow to visualize molecular processes in vivo and have contributed in a decisive way to the knowledge of the physiopathological mechanisms of the nervous diseases. This is the case of tomography positron emission (positron emission tomography PET) with 2-fluoro-2-Deoxy-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) marked with  $^{18}\text{F}$ Fluor positron emitter, an analogue to the glucose that allows to evaluate in vivo cell metabolism of glucose. A decrease in glycolytic activity is associated with neurodegenerative diseases. Therefore the  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET provides quantitative tomographic images of the distribution of neuronal metabolism and determines the metabolism changes observed in many neurological diseases. In addition, the PET can use other brain specific tracers to determine in vivo neurotransmission systems, brain hypoxia-ischemia or the presence of amyloid plaques. This article describes the procedures of molecular imaging with PET/CT used in Brain Mapping Centre at Complutense University of Madrid in different experimental models of neurological diseases such as Alzheimer's disease, epilepsy or cerebral stroke.

Palabras clave: PET de animales pequeños, FDG, imagen metabólica, neuroimagen molecular de animales pequeños.  
Keywords: Small-animal PET, FDG, metabolic imaging, small-animal molecular neuroimaging.

## HERRAMIENTA CLAVE EN LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL EN NEUROLOGÍA

Entre las diferentes técnicas de imagen molecular, la tomografía por emisión de positrones (PET) es la que presenta una mayor sensibilidad, superior a la que poseen otras modalidades de imagen biomédica. La PET permite explorar *in vivo* la actividad del cerebro con trazadores en el rango del nano o pico molar [1]. La técnica se caracteriza por el uso de radionúclidos emisores de positrones ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  y otros) de periodo de semidesintegración muy breve, de minutos, por lo que pueden administrarse a las personas con una mínima exposición radiactiva y, además, pueden incorporarse potencialmente a cualquier molécula orgánica de interés biológico. Los positrones emitidos por estos radiotrazadores son partículas elementales de características idénticas a los electrones, salvo que presentan carga positiva. Estos interactúan con los electrones cercanos mediante un proceso de alta energía en el que se generan dos fotones gamma de 511 KeV que se emiten en la misma dirección pero en sentido opuesto. Esta peculiar característica hace

que el tomógrafo PET pueda detectar estos fotones, y posteriormente, mediante el empleo de algoritmos matemáticos reconstruir la imagen de la distribución del radiotrazador en el cuerpo; es decir, captar una imagen funcional in vivo que puede repetirse en el tiempo y que puede cuantificarse.

El trazador PET que se emplea en la clínica es la 2-fluoro-D-deoxiglucosa marcada con  $^{18}\text{F}$  ( $^{18}\text{F}$ -FDG), un análogo a la glucosa que proporciona un mapa de la actividad metabólica celular. Sus aplicaciones en oncología y cardiología son bien conocidas, y en neurología cabría reseñar su utilidad en el diagnóstico de patologías que cursan con cambios metabólicos neuronales, como son los procesos neurodegenerativos asociados a demencia, la localización de focos epilépticos, la delimitación de los bordes tumorales y en el diagnóstico diferencial entre cicatriz o recidiva de tumores cerebrales tratados. Pero el gran potencial de la PET estriba en la capacidad para marcar nuevas moléculas trazadoras de dianas específicas en el sistema nervioso. Con estos trazadores se pueden generar mapas cerebrales específicos de la función cerebral en el cerebro vivo e intacto y ha supuesto una nueva aproximación en el diagnóstico y tratamiento



de los tumores cerebrales, de la epilepsia resistente a tratamiento farmacológico y, en particular, en las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer [2].

Además de las aplicaciones clínicas, las características de la PET la hacen ser una herramienta imprescindible en la investigación traslacional, ya que facilita la utilización de la misma metodología para la proyección del estudio del laboratorio a la cama del paciente. Su empleo en el desarrollo de nuevos fármacos y su inclusión como prueba de referencia en los ensayos clínicos son ejemplos del gran protagonismo que tiene esta técnica en la investigación traslacional. En el presente artículo se exponen diferentes modelos animales de enfermedad neurológica estudiados con imagen de PET.

### DESARROLLO DE TECNOLOGÍA DE IMAGEN PARA ANIMALES PEQUEÑOS

En estos últimos años se han desarrollado sistemas de adquisición de imagen de alta resolución dedicados a la exploración de animales pequeños. Los equipos combinan tecnología PET/CT y ofrecen la posibilidad de adquirir imágenes anatómicas y funcionales simultáneamente, mediante el coregistro de las mismas en el mismo aparato. En nuestros estudios se empleó un equipo híbrido PET/CT Albira ARS de pequeños animales (Oncovision, Valencia) [3]. El sistema PET consta de un doble anillo con 16 módulos de cristales continuos LYSO y un campo de visión de 80 mm con una resolución de 1,1 mm en el centro de éste.

Los estudios se realizan administrando  $^{18}\text{F}$ -FDG por vía intravenosa y dejando al animal incorporar el radiotrazador en estado consciente y libertad de movimiento. Tras la incorporación, se realizan adquisiciones de 20 minutos. En los estudios con  $^{18}\text{F}$ -MPPF, tras la inyección intravenosa se llevan a cabo adquisiciones dinámicas de 25 *frames* consecutivos y de diferente duración con un tiempo total de 45 minutos. Todos los estudios se reconstruyen mediante un algoritmo MLEM de 12 iteraciones con correcciones de *decay*, *randoms* y *scatter*.

### MODELOS EXPERIMENTALES DE ENFERMEDAD E IMAGEN PET

La demencia más frecuente en la población adulta es la enfermedad de Alzheimer. Es una enfermedad degenerativa primaria que cursa con una alteración persistente, progresiva de varias funciones mentales superiores, como la memoria, inteligencia, lenguaje, orientación visoespacial, funciones ejecutivas, etc.

En la imagen funcional PET, la  $^{18}\text{F}$ -FDG compete con los transportadores de la glucosa de la membrana de las neuronas y, posteriormente, es fosforilada por la hexoquinasa a  $^{18}\text{F}$ -FDG-6P que queda atrapada en la neurona, con una desfosforilación muy lenta. La concentración de  $^{18}\text{F}$ -FDG está por tanto relacionada con la actividad glucolítica de las neu-

ronas [4]. Considerando que la glucosa es el sustrato mayoritario en el metabolismo cerebral, la medida de  $^{18}\text{F}$ -FDG es un índice apropiado para determinar el metabolismo normal y sus alteraciones. Cambios en la actividad glucolítica neuronal están asociados con enfermedades neurodegenerativas, por tanto, la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG proporciona imágenes tomográficas cuantitativas de la distribución del metabolismo neuronal y determina en su caso, los cambios metabólicos observados en enfermedades neurológicas como las demencias. De hecho, el hallazgo más característico en el estudio PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG es un hipometabolismo localizado en el neocórtex asociativo parietal posterior, temporal y cingulado posterior, lo que permite confirmar o excluir con elevada especificidad el diagnóstico de probabilidad de la enfermedad, además de ser útil para monitorizar la evolución y la validez de las futuras terapias preventivas [5].

En nuestro laboratorio se han utilizado diferentes modelos animales de enfermedad de Alzheimer. En concreto se han explorado distintas líneas transgénicas de ratones, como la Tg2576 que sobreexpresa la proteína precursora del amiloide humano con la mutación "sueca" ( $\text{APP}_{\text{swE}}$ ) [6], la línea APP/PS1, que sobreexpresa la presenilina-1 mutante y el péptido precursor de amiloide y ratones que sobreexpresan la proteína Tau mutante humana en cerebro (TauVLW) [7]. El estudio de imagen PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG demuestra una disminución de la actividad metabólica cerebral en los ratones transgénicos adultos respecto a sus controles silvestres, como se muestra en la Figura 1.

Particular interés presenta los ratones transgénicos que sobreexpresan la enzima glucógeno sintasa kinasa  $3\beta$  (*Tet/GSK3*), y que es responsable de la hiperfosforilación de la proteína Tau. El estudio longitudinal *in vivo* de estos animales mediante imagen con  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET evidencia que existe una disminución de la actividad metabólica a los tres meses de edad y que se mantiene hasta la edad de 19 meses. Este hipometabolismo se correlaciona en el tiempo con la fosforilación de Tau y las alteraciones conductuales que experimentan estos ratones [8].

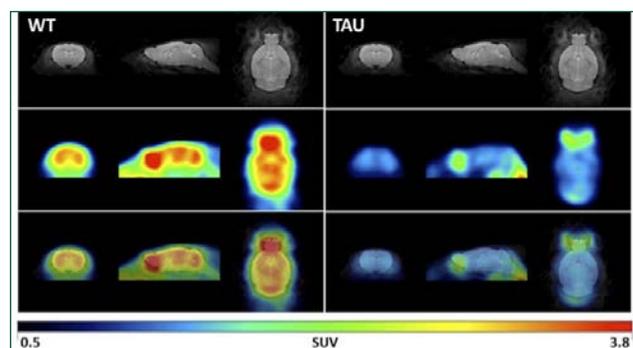


Figura 1. Imágenes representativas de la actividad metabólica registrada en un modelo experimental de tauopatía (ratones transgénicos tauVLW), comparados con ratones wild-type de la misma edad.

### MODELOS ANIMALES DE EPILEPSIA

En la epilepsia, la principal indicación de la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG es localizar el foco en los pacientes que presentan crisis parciales complejas refractarias a la medicación, con el objetivo de optimizar la terapia neuroquirúrgica. El hallazgo más frecuente durante el período intercrítico en las epilepsias temporales es un área de hipometabolismo temporal unilateral localizada predominantemente en las estructuras mesiales, aunque también puede extenderse al neocórtex antero-lateral o afectar a las totalidad del lóbulo [9].

El modelo animal de epilepsia mejor conocido es el *kindling*, el desarrollo de crisis convulsivas en respuesta a un estímulo subconvulsivo administrado de forma repetida e intermitente. En nuestro laboratorio se emplean estímulos químicos y eléctricos para alcanzar el *kindling*. En ratas anestesiadas a las que se administra pentilentetrazol (PTZ) ip se puede observar un aumento de la actividad electroencefalográfica con descargas de potenciales de alta frecuencia que se correlacionan con un aumento de la captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Tras este periodo crítico, a los 20 minutos del periodo ictal el animal queda inmóvil, con un registro electroencefalográfico de baja intensidad que se correlaciona con un hipometabolismo cortical. Es decir, la imagen PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG diferencia con facilidad el periodo crítico hipermetabólico del periodo post-ictal hipometabólico.

El modelo de epilepsia por *kindling* eléctrico también ha resultado de utilidad en nuestro laboratorio. En todos los animales que desarrollan *kindling* después de la estimulación eléctrica repetida presentan una zona hipometabólica en el hipocampo estimulado. Estos cambios metabólicos cerebrales se corresponden a las alteraciones halladas en la zona epileptógena de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, lo que apoya la validez de este protocolo de *kindling* como modelo de este tipo de epilepsia.

El estudio de la zona epileptógena con trazadores del receptor de serotonina  $5\text{HT}_{1A}$ , como el  $^{18}\text{F}$ -MPPF (Figura 2) ha demostrado la existencia de un aumento de la fijación de éste en el hipocampo [10]. Este aumento de la expresión de receptores  $5\text{HT}_{1A}$  se podría interpretar como una respuesta temprana de autocontrol de la actividad neuronal al estímulo lesivo. En las células piramidales hipocampales, el receptor  $5\text{HT}_{1A}$  actúa acoplado a una corriente de  $\text{K}^+$  que aleja el potencial de membrana de estas células de su umbral de disparo, por lo que podría actuar como mecanismo de freno del inicio de la crisis epiléptica. Este hecho señala al sistema serotoninérgico como una posible diana en el tratamiento del desarrollo de la epilepsia.

### MODELOS DE ICTUS CEREBRAL

El ictus es la enfermedad neurológica más común, con una incidencia promedio de 200 casos/100.000 habitantes y con un alto riesgo de mortalidad. Una de las claves en el tratamiento del ictus es delimitar el área de penumbra isquémica o tejido cerebral alterado que se encuentra rodeando al

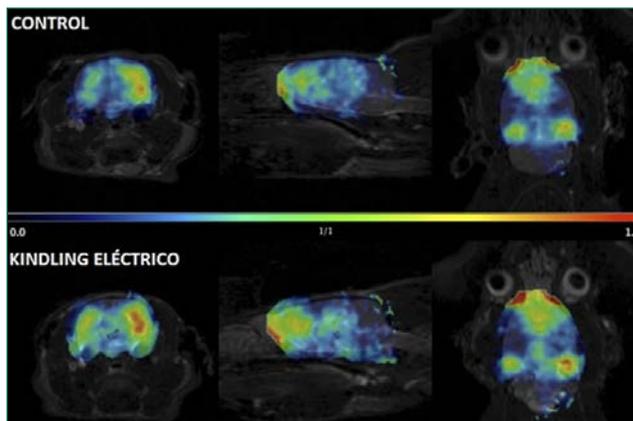


Figura 2. Imagen de la comparación de binding-potential (BP) del radiotrazador  $^{18}\text{F}$ -MPPF entre el grupo control y el grupo de *kindling*.

tejido isquémico y que es potencialmente recuperable con una re-perfusión en las primeras horas después de la aparición de los síntomas. A este periodo de tiempo se conoce como ventana terapéutica del ictus y oscila entre las 3-4 horas.

Existen modelos animales de ictus producidos quirúrgicamente mediante la oclusión de la arteria cerebral media. Las técnicas de imagen pueden analizar *in vivo* y en el mismo animal a lo largo del tiempo la instauración y desarrollo del ictus. Estos estudios longitudinales suponen una importante ventaja ya que permiten estudiar el curso temporal del proceso de isquemia individualmente y utilizar a cada animal como su propio control. Los estudios sistemáticos de identificación de los modelos de isquemia cerebral permanente y transitoria utilizando  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET e imagen por RM demuestran la sensibilidad de la PET en la delimitación del área de penumbra [11].

En la búsqueda de trazadores específicos para el área de penumbra se han utilizado derivados del nitroimidazol como marcadores de hipoxia. Estos compuestos se fijan al tejido hipóxico como consecuencia de que el grupo nitro sufre una reducción en la membrana celular. Mientras que en las células viables este intermedio reducido se reoxida rápidamente y sale fuera de la célula, en las células hipóxicas posteriormen-

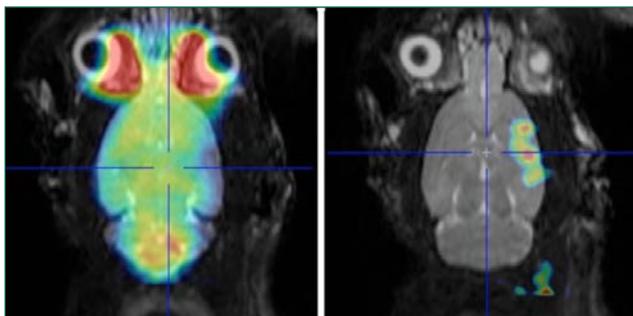


Figura 3. La imagen izquierda muestra la zona hipometabólica identificada mediante  $^{18}\text{F}$ -FDG, mientras la imagen de la derecha muestra la zona hipóxica localizada mediante el radiotrazador  $^{18}\text{F}$ -FMISO en un modelo experimental de isquemia cerebral.



te se reduce a especies que reaccionan con los componentes celulares de tal manera que el compuesto resultante queda finalmente atrapado en el interior de la célula. Este fenómeno constituye la base del desarrollo de marcadores de imagen de tejido hipóxico derivados de nitroimidazol como el  $^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazol ( $^{18}\text{F}$ FMISO), radioligando que se fija a tejido hipóxico (Figura 3) y que ha sido ensayado para distinguir las áreas de infarto potencialmente recuperables tras un ictus cerebral, así como, para poder utilizar este trazador como monitor de tratamiento de neuroprotectores que puede promover la curación de ese tejido todavía viable [12].

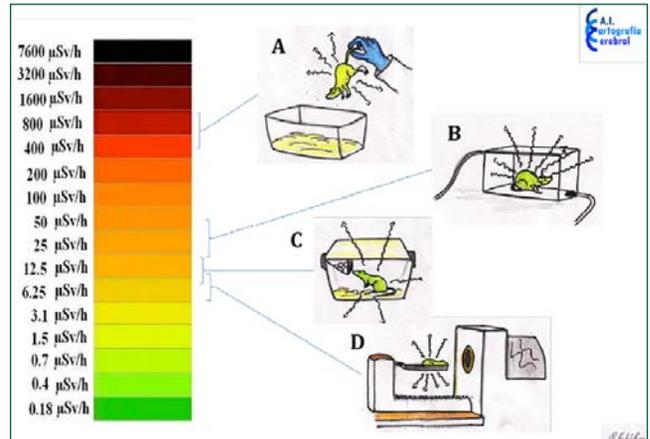
### MEDIDAS DE PROTECCIÓN RADIOLÓGICA

La realización de las exploraciones PET se lleva a cabo mediante un sistema multimodal PET/CT Albira, ubicado dentro de una instalación radiactiva de segunda categoría que cuenta con un programa de radioprotección, basado en los tres principios fundamentales de la protección radiológica: justificación de la práctica, optimización de la protección y limitación de la dosis.

La utilización de fuentes no encapsuladas emisoras de positrones, de energías cercanas a los 511 KeV, supone un riesgo potencial de irradiación y contaminación tanto del personal que trabaja en la instalación como del público en general. El diseño de los blindajes, la metodología de trabajo, las normas de funcionamiento y los sistemas de seguridad implementados en nuestras instalaciones, aseguran una eficaz protección radiológica evitando posibles situaciones accidentales. Así mismo, la identificación y caracterización de cada una de las diferentes actividades con potencial impacto radiológico en los trabajadores profesionalmente expuestos (TPE) mediante paneles informativos (Figura 4), las medidas de control de la contaminación externa y un programa de formación individualizado del personal sobre las operaciones, prácticas y procedimientos empleados durante las adquisiciones tomográficas aseguran la disminución de la contaminación y los niveles de exposición muy por debajo de los límites de exposición autorizados. Como resultado de la implementación de medidas ALARA en nuestro centro, se ha podido constatar la reducción gradual de la tasa de exposición de los TPE con valores inferiores a 2mSv/año, en una instalación que realiza más de 750 estudios PET/CT al año.

### CONCLUSIONES

La PET es una técnica de diagnóstico por imagen que ha traspasado el umbral de la investigación y de ahí su interés como técnica puente entre la investigación y la clínica. Una misma técnica adecuada para la rápida traslación de los hallazgos en los modelos animales al estudio en pacientes, para la investigación en el laboratorio y para el diagnóstico y tratamiento de los enfermos. Particular interés posee su aplicación en el campo de la neuropsiquiatría, en el que el desarrollo de nue-



**Figura 4.** Pictograma informativo de las tasas de exposición ( $\mu\text{Sv/h}$ ) a las que están expuestos los operadores durante la ejecución de las tareas necesarias en la realización de un estudio PET. A. Manipulación e inyección del radiotrazador; B. Exposición durante la anestesia del animal; C. Transporte del animal al habitáculo plomado y D. Colocación del animal en la camilla de la cámara PET.

vos neurotrazadores específicos abre inéditas posibilidades a la investigación de las alteraciones funcionales cerebrales.

### REFERENCIAS

- [1] Phelps ME (1991). PET: a biological imaging technique. *Neurochem Res* 16(9):929-40.
- [2] Pozo MA (2014): Positrones, imagen e investigación traslacional en neurociencia. En *Series Monográficas Real Academia Nacional de Medicina: Neurociencia*. Rubia F & Diaz-Rubio E (directores) pag 81-87.
- [3] Balcerzyk M, Kontaxakis G, Delgado M, García L, Correcher C, Gonzalez AJ, Gonzalez A, Rubio JL, Benlloch JMB & Pozo MA (2009): Initial performance evaluation of a high resolution Albira small animal positron emission tomography scanner with monolithic crystals and depth-of-interaction encoding from a user's perspective. *Meas. Sci. Technol* (20) 10.
- [4] Tokugawa J, Ravasi L, Nakayama T, Schmidt KC, Sokoloff L. (2007): Operational lumped constant for FDG in normal adult male rats. *J Nucl Med* 48(1):94-9.
- [5] Silverman DH & Alavi A. (2005) PET imaging in the assessment of normal and impaired cognitive function. *Radiol. Clin. N. Am.*, 43: 67-77
- [6] Martín-Moreno AM, Brera B, Spuch C, Carro E, García-García L, Delgado M, Pozo MA, Innamorato NG, Cuadrado A & ML de Ceballos (2012): Prolonged oral Cannabinoid Administration prevents Neuroinflammation, lowers beta-amyloid levels and improves Cognitive Performance in Tg APP 2576 Mice. *Journal of Neuroinflammation* 16; 9-8.
- [7] de Cristóbal J, García-García L, Delgado M, Pérez M, Pozo MA, Medina M (2014): Longitudinal Assessment of a Transgenic Animal Model of Tauopathy by FDG-PET Imaging. *J Alzheimers Dis.* 2014 40(0):S79-89.
- [8] de Cristóbal J, García-García L, Delgado M, Pozo MA, Medina M (2014). A longitudinal FDG-PET study of transgenic mice overexpressing GSK-3 $\beta$  in the brain. *Curr Alzheimer Res* 11(2):175-81.
- [9] Engel J Jr & Rocha LL. (1992): Interictal behavioral disturbances: a search for molecular substrates. *Epilepsy Res Suppl.* 9:341-9.
- [10] Bascañana P, Delgado M, Javela J, de la Rosa R, G. García L, Kelly J & MA Pozo: Brain metabolic decrease and 5HT $_{1A}$  receptor binding potential enhancement after electrical kindling in rats. *World Molecular Imaging Congress 2012*. Dublin (Ireland) p497.
- [11] Sobrado M, Delgado M, Fernández-Valle E; García-García L; Torres M, Sánchez-Prieto J, Vivancos J, Manzanares R, Moro MA, Pozo MA & Lizasoain I (2011): Longitudinal studies of ischemic penumbra by using  $^{18}\text{F}$ -FDG PET and MRI techniques in permanent and transient focal cerebral ischemia in rats. *NeuroImage* 57(1):45-54.
- [12] Nieto E, Alajarín R, Alvarez-Builla J, Larrañaga I, Gorospe E & Pozo MA (2010): A new and improved synthesis of the precursor of the hypoxia marker  $^{18}\text{F}$ -FMISO. *Synthesis* 21: 3700-3704.

# Aplicaciones de la Imagen Molecular Preclínica en Biomedicina: Cardiología

María Collantes<sup>1,2</sup> e Iván Peñuelas<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Nuclear, Clínica Universidad de Navarra

<sup>2</sup>Unidad de Investigación microPET, CIMA-CUN.

<sup>3</sup>Unidad de Radiofarmacia, Servicio de Medicina Nuclear, Clínica Universidad de Navarra.

**RESUMEN:** Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en los países industrializados. Las técnicas de imagen utilizando radiotrazadores de tipo PET o SPECT permiten examinar de manera no invasiva cambios regionales en la perfusión, viabilidad e innervación miocárdica, así como estudiar las placas de ateroma que causan la aterosclerosis. Los estudios preclínicos utilizando estas técnicas permiten caracterizar los modelos animales que reproducen enfermedades cardíacas, proporcionando una evaluación no invasiva, seriada y cuantitativa de su función miocárdica y de la efectividad de nuevas aproximaciones terapéuticas.

**ABSTRACT:** Cardiovascular diseases remain the leading cause of death in industrialized countries. Imaging techniques using PET or SPECT radiotracers allow to examine noninvasively regional changes in myocardial perfusion, myocardial viability and innervation, as well as to study atheroma plaques that causes atherosclerosis. Preclinical studies using these techniques permit to characterize animal models that reproduce heart diseases, providing a noninvasive, serial and quantitative assessment of myocardial function and the effectiveness of new therapeutic approaches.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular, viabilidad miocárdica, perfusión, placa ateroma, modelo animal.

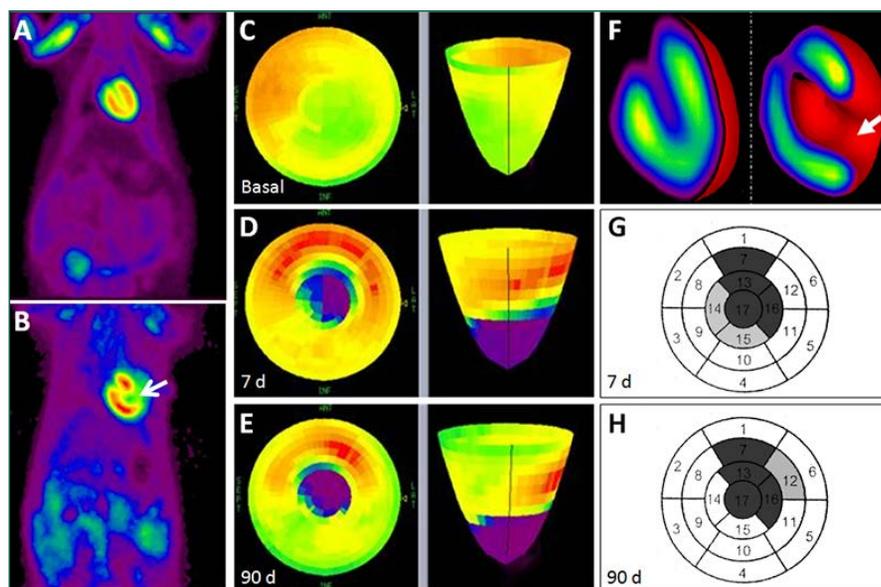
Keywords: Cardiovascular disease, myocardial viability, perfusion, atheroma plaque, animal model.

A pesar de los avances en prevención y tratamiento en las últimas décadas, las enfermedades cardiovasculares en España, al igual que ocurre en el resto de Europa, constituyen la primera causa de muerte con un 31% de todas las defunciones [1]. Dentro estas enfermedades destacan la enfermedad isquémica del corazón, que representa la también primera causa de muerte a nivel mundial [2]. Resulta por lo tanto evidente la necesidad de seguir mejorando las técnicas que ayuden a la prevención, diagnóstico y manejo terapéutico de estas enfermedades para evitar el coste humano y económico que provocan.

Las aplicaciones de la imagen molecular PET y SPECT combinadas o no con el CT en las enfermedades cardíacas son múltiples y han sido ampliamente revisadas [3,4], quedando resumidas algunas de ellas en la Tabla I. En la práctica clínica se utilizan para la valoración funcional de aspectos tan importantes como la perfusión y viabilidad miocárdica tras infarto, o localización y valoración de las placas de ateroma que pueden ocluir las arterias coronarias. A nivel de investigación, se utilizan además para valorar el efecto de la terapia celular en la regeneración de la pared del corazón tras infarto como una manera de evitar futuros trasplantes. Al elegir la modalidad de imagen hay que considerar qué técnica, manteniendo la precisión diagnóstica, supone una menor radiación para el paciente. Así, en el caso de los estudios de perfusión, las técnicas de elección serán las que utilicen los radiofármacos PET marcados con <sup>15</sup>O-Agua, <sup>84</sup>Rb o <sup>13</sup>N-Amonio, que presentan una menor dosimetría comparadas con los estudios basados en el uso de <sup>99m</sup>Tc [5].

Varios son los modelos animales que intentan imitar lo más fielmente las enfermedades cardíacas. Los modelos de infarto en roedores son utilizados por la fácil disponibilidad de éstos animales, su bajo coste de mantenimiento y la posibilidad de manejar un número adecuado, además de poder contar con animales manipulados genéticamente en el caso de los ratones. A pesar de su pequeño tamaño y de que presentan alguna diferencia anatómica respecto al corazón humano, se han perfeccionado métodos quirúrgicos que permiten un control preciso en la localización y extensión del daño miocárdico, consiguiendo modelos agudos o crónicos de infarto muy reproducibles [6].

Las técnicas de imagen molecular pueden ofrecer in vivo una importante información acerca del tamaño y de la evolución del infarto en estos modelos animales, que pueden ser monitorizados en equipos preclínicos específicos. Por su relativo mayor tamaño, el estudio en los modelos de rata es más sencillo, si bien la aparición de equipos preclínicos asociados a un CT y con cada vez mayor resolución ha permitido poner a punto con éxito protocolos de imagen y métodos de reconstrucción adaptados al estudio de modelos de infarto en ratón [7], de un tamaño mucho menor. En la Figura 1 se ilustra el estudio de un modelo de infarto crónico en rata utilizando la técnica PET con <sup>18</sup>F-FDG. La resolución y sensibilidad de esta técnica y el relativo gran tamaño del corazón de rata con respecto al del ratón permite ofrecer datos cuantitativos detallados por regiones que reflejan pequeños cambios funcionales, demostrando que este modelo es adecuado para estudios de regeneración.



**Figura 1.** Estudio PET de un modelo de infarto agudo en rata con  $^{18}\text{F}$ -FDG. Imágenes de un corte longitudinal de una misma rata antes (A) y tras la inducción de infarto por la ligadura de una arteria coronaria (B) donde se aprecia la falta de incorporación de  $^{18}\text{F}$ -FDG en parte de la pared cardíaca (flecha). Se generaron mapas polares en el estado basal y a distintos días postinfarto (C, D, E), representando de forma bidimensional la pérdida de incorporación y viabilidad miocárdica en distintas zonas del corazón. Posteriormente se realizó un estudio semi-cuantitativo que valoró las diferencias estadísticas de pérdida de incorporación entre los estudios basales y los distintos tiempos postinfarto (G, H) en las distintas áreas cardíacas. Representación 3D de la pared miocárdica marcada con  $^{18}\text{F}$ -FDG antes y tras infarto (F).

ción miocárdica ya que no se observa una recuperación espontánea a lo largo del tiempo [8]. Interesantemente, los datos aportados por la técnica PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG fueron correlacionados con técnicas funcionales e histopatológicas, validando por tanto los datos de la imagen funcional. La validación de las técnicas de imagen permiten su aplicación posterior para estudiar el efecto nuevos tratamientos, ya sean de tipo farmacológico o que utilicen células madre como agente terapéutico. Así, tras la puesta a punto de la cuantificación con PET  $^{18}\text{F}$ -FDG de la extensión del infarto en el modelo de rata, se aprovechó esta técnica para va-

lorar la efectividad de varios tipos celulares en la mejora de la lesión [9,10].

En el terreno de la terapia celular, las técnicas de imagen molecular permiten no sólo evaluar su eficacia a nivel de recuperación del miocardio, sino informar también de la distribución y la capacidad de implantación de las células en el corazón una vez han sido administradas [11]. Para ello, el seguimiento de las células puede hacerse o bien marcándolas previamente a su introducción con un trazador tipo PET ( $^{18}\text{F}$ -FDG) o SPECT, ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, Indio-111...) o bien utilizando la estrategia de gen reportero/sonda reportera, introduciendo en las células terapéuticas un gen que

expresa un producto que posteriormente es reconocido por un trazador.

En el contexto del daño cardíaco, la mayor dificultad a la que se enfrentan los modelos preclínicos en roedor es intentar aplicar los modelos cinéticos de trazadores PET como la  $^{18}\text{F}$ -FDG para obtener datos metabólicos puros como los niveles de consumo de glucosa en la pared miocárdica. El pequeño tamaño del corazón dificulta la utilización de métodos gráficos (Patlak), que requieren del dibujo de una región sobre el ventrículo izquierdo, y la recogida de muestras de sangre a lo largo del tiempo suponen una complicación metodológica importante debido al pequeño volumen de sangre de estos animales. Para solventar estos problemas se han propuesto varios métodos alternativos [12,13], si bien su utilización no está del todo extendida ni está exenta de discusión [14].

Otro campo de interés asociado a las patologías cardíacas es el estudio de la aterosclerosis, ya que la aparición de placas de ateroma y posterior obstrucción en los vasos coro-

TÉCNICA	APLICACIÓN	RADIOTRAZADORES
PET	-Perfusión	$^{15}\text{O}$ -Agua, $^{84}\text{Rb}$ , $^{13}\text{N}$ -Amonio
	- Metabolismo glicídico y viabilidad miocárdica. - Placa de ateroma	$^{18}\text{F}$ -FDG
	- Metabolismo miocárdico de ácidos grasos	$^{11}\text{C}$ -Acetato
	- Anidamiento celular (terapia celular)	$^{18}\text{F}$ -FDG, $^{18}\text{F}$ -FHBG
SPECT	- Inervación simpática del miocardio	$^{123}\text{I}$ -MIBG
	- Isquemia miocárdica	$^{123}\text{I}$ -BMIPP
	- Valoración de apoptosis en placa de ateroma o tras infarto.	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Anexina5

**Tabla I.** Tabla resumen de algunos de los radiotrazadores utilizados dentro del ámbito de la cardiología.

narios son una de las principales causas de infarto. Si bien las técnicas de imagen anatómicas son capaces de informar de su posición, las técnicas basadas en radiotrazadores PET o SPECT pueden informar de aspectos metabólicos que se relacionan con la vulnerabilidad de la placa, es decir, con el riesgo de ruptura y de provocar una trombosis al ocluir una vía. La  $^{18}\text{F}$ -FDG es capaz de detectar placas basándose en la capacidad que tienen las células inflamatorias (macrófagos) que forman parte de ellas en incorporar este radiotrazador. Así, en modelos de conejo y ratón estudiados con  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT se ha demostrado que se puede distinguir de una manera cuantitativa las placas estables de las vulnerables, lo que trasladado a la clínica supondría el poder detectar pacientes con riesgo de trombosis [15,16]. Otra aproximación sería utilizar el radiotrazador SPECT  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  unido a Anexina A5, que se une a las células en apoptosis en la zona de ruptura de las placas [17].

En resumen, dentro del ámbito de la cardiología, la aplicación de la imagen molecular con radiaciones ionizantes en la investigación preclínica juega un papel importante en la caracterización de modelos animales de enfermedad cardiovascular, en la evaluación de nuevas terapias y en el desarrollo de nuevas estrategias de imagen *in vivo* para el estudio de los procesos metabólicos que subyacen en estas enfermedades.

### REFERENCIAS

- [1] Banegas J. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España: importancia de la dislipidemia. *Nefrología* 2013; *Sup Ext 4*(4):4.
- [2] *World Health O. World Health Statistics*. 2011; Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>, 2014.
- [3] Chen IY, Wu JC. Cardiovascular molecular imaging: focus on clinical translation. *Circulation* 2011 Feb 1; *123*(4):425-443.
- [4] Gaemperli O, Kaufmann PA. PET and PET/CT in cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 2011 Jun; *1228*:109-136.
- [5] Cerqueira MD, Allman KC, Ficaro EP, Hansen CL, Nichols KJ, Thompson RC, et al. Recommendations for reducing radiation exposure in myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2010 Aug; *17*(4):709-718.
- [6] Gargiulo S, Greco A, Gramanzini M, Petretta MP, Ferro A, Larobina M, et al. PET/CT imaging in mouse models of myocardial ischemia. *J Biomed Biotechnol* 2012; *2012*:541872.
- [7] Greco A, Fiumara G, Gargiulo S, Gramanzini M, Brunetti A, Cuocolo A. High-resolution positron emission tomography/computed tomography imaging of the mouse heart. *Exp Physiol* 2013 Mar; *98*(3):645-651.
- [8] Penuelas I, Abizanda G, Garcia-Velloso MJ, Gavira JJ, Marti-Clement JM, Ecay M, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG metabolism in a rat model of chronic infarction: a 17-sector semiquantitative analysis. *Nuklearmedizin* 2007; *46*(4):149-154.
- [9] Mazo M, Planat-Benard V, Abizanda G, Pelacho B, Leobon B, Gavira JJ, et al. Transplantation of adipose derived stromal cells is associated with functional improvement in a rat model of chronic myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2008 May; *10*(5):454-462.
- [10] Mazo M, Gavira JJ, Abizanda G, Moreno C, Ecay M, Soriano M, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells exerts a greater long-term effect than bone marrow mononuclear cells in a chronic myocardial infarction model in rat. *Cell Transplant* 2010; *19*(3):313-328.
- [11] Zhang SJ, Wu JC. Comparison of imaging techniques for tracking cardiac stem cell therapy. *J Nucl Med* 2007 Dec; *48*(12):1916-1919.
- [12] Thorn SL, deKemp RA, Dumouchel T, Klein R, Renaud JM, Wells RG, et al. Repeatable noninvasive measurement of mouse myocardial glucose uptake with  $^{18}\text{F}$ -FDG: evaluation of tracer kinetics in a type 1 diabetes model. *J Nucl Med* 2013 Sep; *54*(9):1637-1644.
- [13] Wu HM, Sui G, Lee CC, Prins ML, Ladno W, Lin HD, et al. *In vivo* quantitation of glucose metabolism in mice using small-animal PET and a microfluidic device. *J Nucl Med* 2007 May; *48*(5):837-845.
- [14] Buxton DB. Noninvasive Measurement of Mouse Myocardial Glucose Uptake with  $^{18}\text{F}$ -FDG. *J Nucl Med* 2014 May; *55*(5):866.
- [15] Zhao QM, Zhao X, Feng TT, Zhang MD, Zhuang XC, Zhao XC, et al. Detection of vulnerable atherosclerotic plaque and prediction of thrombosis events in a rabbit model using  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT. *PLoS One* 2013 Apr 17; *8*(4):e61140.
- [16] Wenning C, Kloth C, Kuhlmann MT, Jacobs AH, Schober O, Hermann S, et al. Serial F-18-FDG PET/CT distinguishes inflamed from stable plaque phenotypes in shear-stress induced murine atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2014 Mar 19; *234*(2):276-282.
- [17] Laufer EM, Winkens MH, Narula J, Hofstra L. Molecular imaging of macrophage cell death for the assessment of plaque vulnerability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009 Jul; *29*(7):1031-1038.

# Aplicaciones de la Imagen Molecular Preclínica en Biomedicina: Terapia Génica

María Collantes<sup>1,2</sup> e Iván Peñuelas<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Nuclear, Clínica Universidad de Navarra

<sup>2</sup>Unidad de Investigación microPET, CIMA-CUN.

<sup>3</sup>Unidad de Radiofarmacia, Servicio de Medicina Nuclear, Clínica Universidad de Navarra.

**RESUMEN:** La terapia génica constituye una nueva y prometedora opción para un tratamiento eficiente y dirigido de numerosas enfermedades hereditarias. Las técnicas de imagen que utilizan radiaciones ionizantes como PET o SPECT son utilizadas para la monitorización no invasiva de la distribución y la cinética de la expresión génica mediada por distintos vectores. En este resumen se explican brevemente los principales sistemas gen reportero/sonda reportera que permiten la visualización in vivo de la expresión génica, así como la aportación de los modelos preclínicos al desarrollo de esta nueva estrategia de imagen previamente a su aplicación en el ámbito clínico.

**ABSTRACT:** Gene therapy constitutes a promising option for efficient and targeted treatment of several inherited disorders. Imaging techniques using ionizing radiation as PET or SPECT are used for non-invasive monitoring of the distribution and kinetics of vector-mediated gene expression. In this review the main reporter gene/reporter probe strategies are summarized, as well as the contribution of preclinical models to the development of this new imaging modality previously to its application in clinical arena.

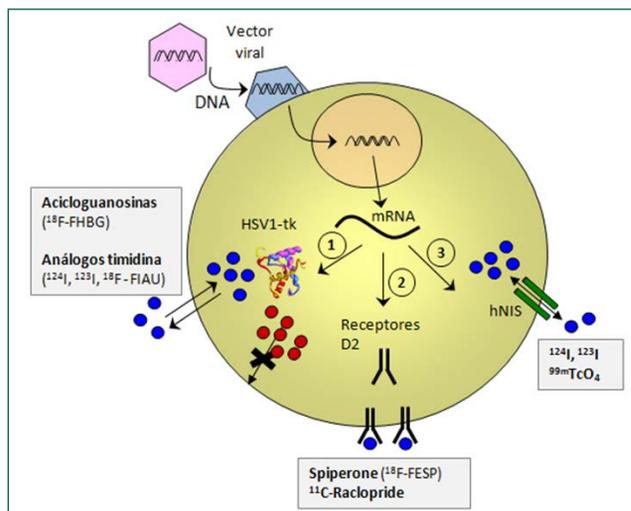
Palabras clave: Terapia génica; gen reportero; sonda reportera; vector; modelo animal.

Keywords: Gene therapy; reporter gene; reporter probe; vector; animal model.

Los recientes avances en la ciencia básica han aumentado profundamente nuestro conocimiento acerca de los mecanismos moleculares y de las causas que subyacen en la etiología y fisiopatología de las enfermedades, que en muchos casos están causadas por la pérdida o alteración de uno o varios genes. La terapia génica consiste en la transferencia a las células de genes que reemplacen al propio gen alterado o bien produzcan una mejora en el fenotipo patológico que lleven a una mejora del paciente.

La transferencia de estos genes se lleva a cabo mediante el uso de vehículos denominados vectores. Los más extendidos son los vectores de tipo viral, que se corresponden a virus modificados genéticamente en los que se aprovecha la capacidad natural de los virus para infectar e introducir material genético en las células [1]. Otra alternativa sería la utilización de liposomas, que evitan algunos de los inconvenientes de los vectores virales como la activación del sistema inmune, el cual invalida administraciones repetidas en el tiempo.

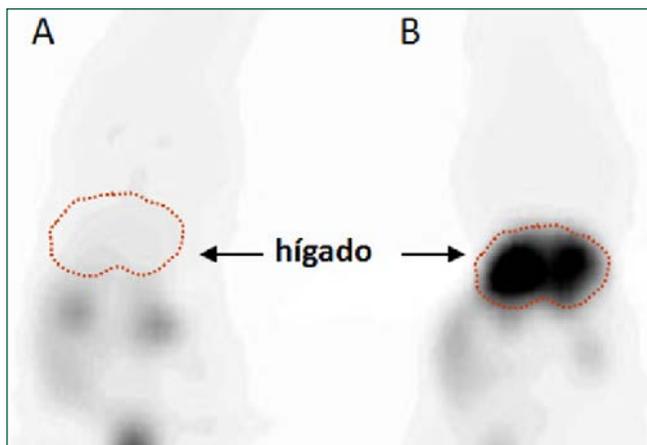
La eficacia de la terapia génica para obtener beneficios terapéuticos ha sido comprobada en varios modelos experimentales de enfermedad, por lo que en la actualidad ya se están realizando ensayos clínicos en pacientes con resultados inciertos hasta la fecha [2]. Varios son los problemas prácticos que se plantean en la utilización de la terapia génica: cómo conocer si el vector ha llegado al sitio deseado y no otros; si realmente se está expresando el gen terapéutico, en qué niveles y durante cuánto tiempo o si hay respuesta inmunitaria contra los vectores o genes transportados [3,4]. En este aspecto, las técnicas de imagen molecular basadas en la utilización de radioisótopos (PET y SPECT) se han convertido en una herramienta fundamental que puede dar respuesta a gran parte de estas cuestiones. El carácter no invasivo que permite



**Figura 1.** Sistemas gen reportero/sonda reportera utilizados para visualizar la expresión génica mediante modalidades de imagen PET y/o SPECT. Las estrategias se basan en introducir un gen reportero mediante un vector (usualmente de tipo viral). Este se introduce en el núcleo de la célula, dando lugar a un mRNA que se transcribirá en un producto que puede ser de tipo enzimático como el HSV-tk (1), un receptor de membrana como D2R (2) o bien un transportador como hNIS (3). Cada tipo de producto será reconocido por distintas sondas reporteras que pueden ser de tipo PET o SPECT. Sólo aquellas células que hayan introducido el gen reportero serán detectadas por estas sondas. (Figura adaptada de [5]).

estudios longitudinales y la fácil traslación de resultados y protocolos entre la investigación básica y la clínica por la existencia de tomógrafos preclínicos son algunas de las ventajas de estas técnicas. Sin embargo, por su mayor sensibilidad y la posibilidad de cuantificación de sus imágenes, la técnica PET es más utilizada que el SPECT.

La posibilidad de monitorizar la expresión génica mediante técnicas de imagen molecular se basa en la utilización de



**Figura 2.** Imágenes de expresión génica *in vivo* en hígado de rata con el sistema HSV-tk/<sup>18</sup>F-FHBG. El animal de la izquierda (A) fue transfectedo en el hígado con un virus control que no contenía el gen HSV-tk, que sí fue utilizado en el animal de la derecha (B). Al administrar la sonda reportera <sup>18</sup>F-FHBG sólo se observó incorporación en el hígado del animal infectado con el gen HSR-tk. Las imágenes fueron tomadas en un equipo clínico, de ahí su escasa resolución espacial.

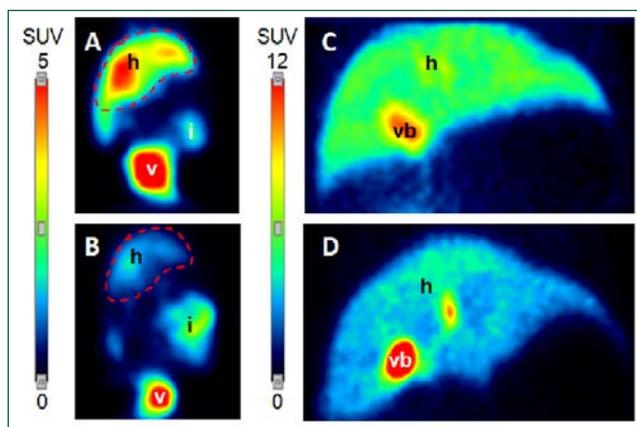
un gen reportero, el cual será posteriormente visualizado por sondas reporteras PET o SPECT [5, 6] (Figura 1). Estos genes reporteros son genes que generalmente no tienen efecto terapéutico por sí mismos, pero que se transfieren junto a los genes terapéuticos de manera que su expresión queda ligada a éstos. Tras la traducción de los genes reporteros, estos darán lugar a un producto que puede ser de tipo enzimático o bien un transportador o receptor de membrana. Para cada tipo de producto se utilizarán posteriormente sondas reporteras específicas, cuya señal será detectada por los tomógrafos para su posterior análisis. En el caso de las estrategias basadas en la producción de un enzima implican una fosforilación de la sonda reportera y su posterior atrapamiento metabólico en el interior de las células.

El sistema gen reportero/sonda reportera ideal debería de cumplir varios supuestos entre los cuales se incluye que el gen reportero no cause reacción inmune y que su producto no sea citotóxico o no altere la actividad normal de la célula, y que la sonda reportera se acumule únicamente donde se exprese el gen reportero, su cuantificación se correlacione directamente con los niveles del gen terapéutico que se produce y que su síntesis sea sencilla y estable. Así mismo, las sondas reporteras deberán de tener una dosimetría adecuada, de manera que permitan la inyección de varias dosis en un paciente a lo largo de un año sin exceder los 50 mSv de dosis equivalente en cualquier órgano o los 30 mSv en órganos radiosensibles tales como la médula ósea, gónadas o cristalino.

Si bien no existe sistema ideal que cumpla todos los supuestos, el sistema sin duda más extendido es el del gen reportero que codifica para la timidina quinasa del virus de herpes simple tipo 1 (HSV1-tk) y sus variantes mutadas, para los que se han creado sondas PET y SPECT. Esta timidina quinasa es capaz de fosforilar la timidina tal y como lo hace la enzima de los mamíferos, pero es menos restrictiva, por lo que también

fosforila gran cantidad de acicloguanosinas como el ganciclovir, así como otros nucleótidos análogos a la timidina. Aprovechando esta capacidad, se han diseñado sondas reporteras o bien derivadas de la acicloguanosina, como el 9-(4-(18)F-Fluoro-3-[hidroximetil]butil)guanina (<sup>18</sup>F-FHBG), o bien del nucleótido pirimidina como el 5-iodo-2'-fluoro-2'-deoxi-1-beta-D-arabinofuranosil-5-iodouracil (FIAU) marcado con <sup>124</sup>I, <sup>123</sup>I o <sup>18</sup>F. Estas sondas se transportan al interior de las células, y sólo en caso de que éstas expresen el gen HSV1-tk se fosforilan y quedan atrapadas en su interior, dando lugar a una señal detectable por los tomógrafos PET o SPECT. Siendo el sistema gen reportero/sonda reportera más validado, sus principales desventajas radican en que el gen reportero utilizado puede provocar una respuesta inmune y que las sondas no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que su uso a nivel cerebral está restringido. Como radiotrazadores, la biodistribución y dosimetría del <sup>18</sup>F-FHBG y <sup>18</sup>F-FIAU han sido estudiadas en humanos sanos voluntarios y perros respectivamente, demostrando que su uso es seguro para ser utilizado en la práctica clínica [7, 8].

Otros genes reporteros utilizados dan lugar a receptores o transportadores que se expresan en la superficie de la membrana celular, lo cual tiene como ventaja que la sonda no necesita ser transportada al interior de la célula. Entre los más utilizados están los receptores de dopamina D2 (D2R), cuya expresión natural se restringe al sistema nigro-estriatal en el cerebro, y para los que existen radiotrazadores PET como <sup>11</sup>C-raclopride o 3-N-(2-[<sup>18</sup>F]Fluoroethyl)spiperone (<sup>18</sup>F-FESP) [9]. Otro sistema se vale del simportador sodio/yoduro humano (hNIS), que media el transporte activo de yodo y para el que se pueden utilizar como sondas reporteras distintos radioyodos o bien el <sup>99m</sup>Tc- pertechnetato (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>), si bien su expresión a lo largo de los tejidos está más extendida [10].



**Figura 3.** Imágenes PET de expresión génica en hígado en modelo de ratón (A, B) y primate *Macaca fascicularis* (C, D) aplicando la estrategia HSV-tk/<sup>18</sup>F-FHBG. La valoración de la eficacia del vector viral rAAV5 en ambos modelos demostró una mayor eficacia en la transfección en los machos (A y C) que en las hembras (B y D) a igual dosis de virus, lo que se traduce en una mayor incorporación y señal del radiotrazador en el hígado (h). La incorporación a nivel de vejiga (v), intestinos (i) o vesícula biliar (vb) se corresponde a la metabolización fisiológica del <sup>18</sup>F-FHBG.



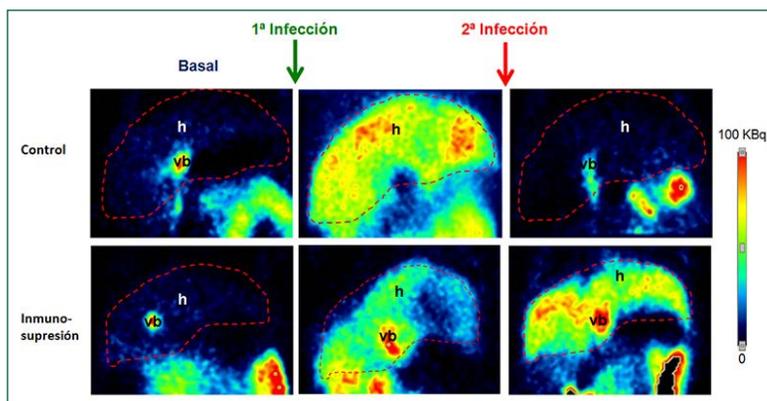
La imagen preclínica ha contribuido de manera muy importante al desarrollo de estas estrategias de imagen in vivo para visualizar la expresión génica. En un principio se utilizaron para la propia puesta a punto de estos sistemas, valorando tanto nuevos genes reporteros como la eficacia de distintas sondas [11, 12, 13], que anteriormente se validaban a nivel de cultivos celulares o bien aplicando técnicas invasivas como la autorradiografía. En la Figura 2 se muestra una de las primeras imágenes in vivo de expresión génica en hígado de rata obtenidas en un equipo clínico, utilizadas para validar un nuevo método de síntesis y el uso del  $^{18}\text{F}$ -FHBG con el gen reportero HSV-tk.

La comprobación de la eficacia de estos sistemas y la aparición de equipos de imagen preclínica ampliaron posteriormente el uso de la experimentación animal para responder otras cuestiones ligadas a la terapia génica como su eficacia en los tejidos diana, su extensión y duración en el tiempo o la valoración de nuevos vectores virales menos inmunogénicos. A modo de ejemplo del potencial de la imagen preclínica para investigar estas cuestiones, la Figura 3 resume los hallazgos de un trabajo donde utilizando el sistema HSV-tk/ $^{18}\text{F}$ -FHBG se comprobó que la utilización de un nuevo subtipo de virus adenoasociado recombinante (rAAV5) con menos capacidad inmunogénica que otros vectores virales posee diferente capacidad de transfección a nivel hepático según el modelo animal o el sexo [14]. Esta transfección fue más efectiva en machos que en hembras, no sólo en roedores sino también en primates (Figura 3). Estos hallazgos permiten prever que este comportamiento puede darse en humanos, hecho que se debería de tener en cuenta en el futuro diseño de ensayos clínicos. Otro ejemplo de la utilidad de los modelos animales es la investigación de nuevos tratamientos inmunosupresores que ayuden a la administración repetida y eficaz de varias dosis de gen terapéutico para prolongar su tiempo de acción (Figura 4) [15].

Estos resultados ilustran el gran potencial que las técnicas de imagen molecular poseen para ayudar al desarrollo e investigación de la terapia génica en modelos preclínicos. El carácter traslacional de estas técnicas permite además una transferencia muy directa desde la investigación básica hasta la clínica, donde esperamos que los pacientes puedan beneficiarse en poco tiempo de los avances de esta nueva modalidad terapéutica.

## REFERENCIAS

- [1] Heilbronn Regine, Weger Stefan. Viral Vectors for Gene Transfer: Current Status of Gene Therapeutics.
- [2] Ginn SL, Alexander IE, Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 - an update. *J Gene Med* 2013 Feb;15(2):65-77.
- [3] Collins SA, Hiraoka K, Inagaki A, Kasahara N, Tangney M. PET imaging for gene & cell therapy. *Curr Gene Ther* 2012 Feb 1;12(1):20-32.
- [4] Waerzeggers Y, Monfared P, Viel T, Winkeler A, Voges J, Jacobs AH. Methods to monitor gene therapy with molecular imaging. *Methods* 2009 Jun;48(2):146-160.



**Figura 4.** Imágenes PET de terapia génica con  $^{18}\text{F}$ -FHBG en hígado de primate *Macaca fascicularis*. Tras un estudio basal previo a la infección, los dos animales fueron infectados con un virus portador de HSV-tk en dos ocasiones. Al segundo animal (línea inferior), se le administró entre ambas infecciones un régimen de inmunosupresión con una combinación de distintos fármacos. Este tratamiento permitió una transfección eficiente tras la segunda infección, cosa que no ocurrió en el animal control sin tratamiento inmunosupresor. h: hígado, vb, vesícula biliar.

- [5] Peñuelas I, Haberkorn U, Yaghoubi S, Gambhir SS. Gene therapy imaging in patients for oncological applications. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Dec;32 Suppl 2:S384-403.
- [6] Yaghoubi SS, Campbell DO, Radu CG, Czernin J. Positron emission tomography reporter genes and reporter probes: gene and cell therapy applications. *Theranostics* 2012;2(4):374-391.
- [7] Yaghoubi S, Barrio JR, Dahlbom M, Iyer M, Namavari M, Satyamurthy N, et al. Human pharmacokinetic and dosimetry studies of [(18F)FHBG]: a reporter probe for imaging herpes simplex virus type-1 thymidine kinase reporter gene expression. *J Nucl Med* 2001 Aug;42(8):1225-1234.
- [8] Nimmagadda S, Mangner TJ, Douglas KA, Muzik O, Shields AF. Biodistribution, PET, and radiation dosimetry estimates of HSV-tk gene expression imaging agent 1-(2'-Deoxy-2'- $^{18}\text{F}$ -Fluoro-beta-D-arabinofuranosyl)-5-iodouracil in normal dogs. *J Nucl Med*. 2007 Apr;48(4):655-60.
- [9] MacLaren DC, Gambhir SS, Satyamurthy N, Barrio JR, Sharfstein S, Toyokuni T, et al. Repetitive, non-invasive imaging of the dopamine D2 receptor as a reporter gene in living animals. *Gene Ther*. 1999 May;6(5):785-91.
- [10] Penheiter AR1, Russell SJ, Carlson SK. The sodium iodide symporter (NIS) as an imaging reporter for gene, viral, and cell-based therapies. *Curr Gene Ther*. 2012 Feb 1;12(1):33-47.
- [11] Gambhir SS, Barrio JR, Phelps ME, Iyer M, Namavari M, Satyamurthy N, et al. Imaging adenoviral-directed reporter gene expression in living animals with positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Mar 2;96(5):2333-8.
- [12] Yaghoubi SS, Wu L, Liang Q, Toyokuni T, Barrio JR, Namavari M, et al. Direct correlation between positron emission tomographic images of two reporter genes delivered by two distinct adenoviral vectors. *Gene Ther*. 2001 Jul;8(14):1072-80.
- [13] Peñuelas I, Boán JF, Martí-Climent JM, Barajas MA, Narvaiza I, Satyamurthy N, et al. A fully automated one pot synthesis of 9-[4-( $^{18}\text{F}$ )fluoro-3-hydroxymethylbutyl] guanine for gene therapy studies. *Mol Imaging Biol*. 2002 Nov;4(6):415-24.
- [14] Paneda A, Collantes M, Beattie SG, Otano I, Snapper J, Timmermans E, et al. Adeno-associated virus liver transduction efficiency measured by *in vivo* [ $^{18}\text{F}$ ]FHBG positron emission tomography imaging in rodents and nonhuman primates. *Hum Gene Ther* 2011 Aug;22(8):999-1009.
- [15] Fontanellas A, Hervas-Stubbs S, Mauleon I, Dubrot J, Mancheno U, Collantes M, et al. Intensive pharmacological immunosuppression allows for repetitive liver gene transfer with recombinant adenovirus in nonhuman primates. *Mol Ther* 2010 Apr;18(4):754-765.

# Desarrollo de nuevas sondas de Imagen Molecular

Vanessa Gómez-Vallejo, Zuriñe Baz y Jordi Llop  
Radiochemistry and Nuclear Imaging, CIC biomaGUNE

**RESUMEN:** Las técnicas de imagen nuclear, entre las que se encuentran la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) son herramientas fundamentales no sólo en el entorno clínico diagnóstico, sino también para el estudio mecanístico de determinadas patologías, la visualización de procesos biológicos/fisiológicos y el desarrollo de nuevos fármacos. Dichas técnicas requieren la administración de un radiotrazador (o especie marcada con un isótopo radiactivo) al sujeto de estudio, ya sea un paciente, un voluntario sano o un animal de experimentación. A pesar del gran potencial de las técnicas de imagen nuclear, derivado de su elevadísima sensibilidad y su carácter mínimamente invasivo, tan sólo unos pocos radiotrazadores se utilizan de manera rutinaria como herramientas diagnósticas. Este hecho contrasta con el gran número de radiotrazadores que se desarrollan y ensayan en el entorno pre-clínico, con el objetivo de visualizar nuevas dianas o procesos, o mejorar las prestaciones de los radiotrazadores existentes, ya sea utilizando radioisótopos más convenientes o mejorando su especificidad, selectividad o propiedades farmacocinéticas. Sin ánimo de acometer una revisión exhaustiva de todos los radiotrazadores que se encuentran actualmente en fase de desarrollo, se pretende en este artículo recoger los avances más recientes y significativos relativos a la preparación de nuevas sondas de imagen nuclear, que podrían en un futuro próximo incorporarse al escenario clínico. Por el volumen de literatura que llevan asociados, se ha considerado oportuno incluir los péptidos y las nanopartículas (NP). Finalmente, y de manera breve, se hace referencia también a los fragmentos de anticuerpo así como a la novedosa estrategia de pretargeting, que permite la visualización de tumores con una reducción considerable de la dosis efectiva recibida por el sujeto investigado.

**ABSTRACT:** Nuclear Imaging techniques such as positron emission tomography (PET) and single photon emission computerized tomography (SPECT) are essential tools for the early diagnose of certain pathologies, and have been widely applied to the mechanistic investigation of disease, the visualization of biological and physiological phenomena and in the process of drug development. PET and SPECT require the administration of a radiotracer (compound labelled with a radioactive nuclide) to the subject under investigation (patient, healthy volunteer or experimental animal). Due to their high sensitivity and their noninvasive nature, nuclear imaging techniques have a great potential. However, only a few radiotracers are currently routinely used in clinical diagnose. In contrast, new tracers suitable for the visualization of new targets or showing improved specificity, selectivity or pharmacokinetic properties are continuously designed, synthesized and assayed in the preclinical setting. Far from performing an exhaustive revision of the new radiotracers currently under development, this paper aims to collate recent advances related to the preparation of novel nuclear imaging probes, which have a significant scientific impact in terms of literature volume, and which could be translated to the clinical environment in the near future. First, peptides and nanoparticles (NPs) are discussed. Finally, antibody derivatives and the recently developed pretargeting strategy, which enables the visualization of tumours while lowering significantly the effective dose posed on the subject under investigation, will be briefly covered.

Palabras clave: PET, SPECT, imagen nuclear, imagen molecular, radiotrazador.  
Keywords: PET, SPECT, Nuclear Imaging, Molecular Imaging, Radiotracer.

## INTRODUCCIÓN

La tomografía por emisión de positrones (PET, *Positron Emission Tomography*) y la tomografía por emisión de fotón único (SPECT, *Single Photon Emission Computerized Tomography*), generalmente conocidas como técnicas de imagen nuclear, permiten determinar la biodistribución espacio-temporal de un radiotrazador (especie marcada con un isótopo radiactivo) tras su administración a un organismo vivo, de manera mínimamente invasiva y prácticamente a tiempo real. Debido a la elevada sensibilidad de ambas técnicas, la cantidad másica de radiotrazador administrado es ínfima (en la mayoría de los casos <1 µg) minimizando la posibilidad de inferir efectos farmacológicos o tóxicos sobre el individuo estudiado.

Las técnicas de imagen nuclear se han utilizado como herramientas diagnósticas durante décadas; resulta una práctica habitual en muchos hospitales la realización de estudios PET utilizando por ejemplo [<sup>18</sup>F]-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa ([<sup>18</sup>F] FDG) o estudios SPECT utilizando, entre otros, [<sup>111</sup>In]-DTPA-D-Phe,<sub>1</sub>octreótido ([<sup>111</sup>In]Pentetreótido o OctreoScan®). Paralelamente a su utilización diagnóstica, la imagen nuclear ha ido incorporándose paulatinamente al proceso de desarrollo de fármacos, por ejemplo para determinar las propiedades farmacocinéticas de nuevas entidades químicas o la dosis requerida de un fármaco para ocupar un cierto porcentaje de un tipo determinado de receptores.



Pese al gran potencial que presentan las técnicas de imagen nuclear, la realidad cotidiana nos muestra que tan sólo un catálogo muy limitado de radiofármacos se utiliza hoy en día de manera rutinaria en el entorno clínico-asistencial; además, son muy pocos los casos en los que la gran industria farmacéutica considera la utilización de las técnicas de imagen nuclear durante el proceso de desarrollo de nuevos fármacos. Aunque posiblemente el desajuste existente entre las posibilidades teóricas y reales de la PET y la SPECT se deba a una combinación de factores, uno de los más determinantes es probablemente el marco regulatorio que recoge la utilización de radiofármacos, que resulta complejo y en ocasiones incluso confuso. Por ejemplo, un radiotrazador preparado en un centro concreto y bajo unas condiciones de manufactura perfectamente definidas puede utilizarse en, al menos, tres contextos diferentes: como radiofármaco, como fórmula magistral o como producto en fase de investigación dentro de un ensayo clínico. El principio activo, el excipiente, el personal involucrado en la manufactura y la calidad del producto son idénticos en los tres casos, pero cada escenario queda cubierto por un marco regulatorio distinto y que depende, en determinadas comunidades autónomas, de organismos diferentes. Sin ánimo de entrar en una discusión detallada sobre la regulación relativa a la preparación de radiofármacos y el marco legal de su utilización, se pretende únicamente destacar la existencia de dos realidades paralelas: (i) un entorno clínico en el cual se utilizan unos pocos radiofármacos autorizados para efectuar pruebas diagnósticas, y (ii) un entorno preclínico o de investigación básica en el que se diseñan, desarrollan y ensayan un gran número de radiotrazadores con el fin de (a) visualizar nuevas dianas o procesos fisiológicos o biológicos, o (b) mejorar las prestaciones de los radiotrazadores existentes, ya sea utilizando radioisótopos más convenientes o bien mejorando su especificidad, selectividad o propiedades farmacocinéticas.

Resulta imposible efectuar en este artículo una descripción exhaustiva de todos los avances producidos en los últimos años en el contexto del desarrollo de nuevas sondas de imagen nuclear. Además, se ha publicado recientemente un número completo de la revista *Seminars in Nuclear Medicine* [1] en el que se efectúa una amplia revisión de nuevos radiotrazadores que podrían convertirse en un futuro próximo en radiofármacos comerciales de uso habitual en los centros asistenciales. Por este motivo se ha decidido incluir aquí únicamente aquellas nuevas tendencias relativas a la preparación de radiotrazadores en el entorno preclínico, que se han considerado relevantes por el volumen de literatura científica que llevan asociadas y que se estima que podrían trasladarse en un futuro no muy lejano al entorno clínico: péptidos y nanopartículas (NP). Finalmente, se ha considerado interesante incorporar también un apartado referente al desarrollo de anticuerpos y sus derivados, así como a la

recientemente desarrollada estrategia de *pretargeting*, que permite la visualización de tumores y ofrece impresionantes resultados en términos de sensibilidad, a la vez que se minimiza significativamente la dosis recibida por los pacientes. En los casos en que se considere oportuno, se efectuarán reflexiones relativas a diferentes aspectos relacionados con la protección radiológica tanto de los operadores como de los pacientes o sujetos de estudio; especialmente en el caso de las nanopartículas (NP), se discutirán los obstáculos que previsiblemente requerirán especial atención antes de su incorporación en el entorno clínico.

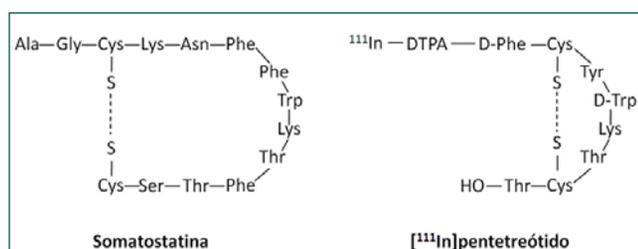
## NUEVAS SONDAS DE IMAGEN MOLECULAR

### Péptidos

Un péptido es una molécula formada por la unión de varios aminoácidos mediante enlaces peptídicos. La diferencia entre un péptido y una proteína radica únicamente en el número de aminoácidos, y aunque no existe una frontera claramente definida, suele considerarse que una secuencia de aminoácidos es un péptido si su peso molecular es inferior a 10-12 kDa. Debido a su pequeño tamaño, los péptidos son eliminados rápidamente tanto de la sangre como de los tejidos.

Los péptidos han sido explorados durante décadas como posibles sondas de imagen molecular, ya que su marcaje radiactivo es relativamente sencillo en la mayoría de los casos. La mayoría de los péptidos utilizados hoy en día como radiotrazadores son análogos de péptidos naturales. Sin embargo, la vida media biológica de la mayoría de los péptidos naturales es extremadamente corta (debido a la acción de proteasas o peptidasas). En consecuencia, una práctica habitual consiste en identificar la secuencia de aminoácidos que constituye la parte biológicamente activa de un péptido natural y sintetizar análogos que contengan modificaciones químicas destinadas a aumentar su estabilidad y prolongar por lo tanto su vida media en sangre. Un ejemplo muy claro es la somatostatina (Figura 1). Es bien conocido que muchos tumores sobre-expresan uno o varios sub-tipos de receptores de somatostatina (STTR) [2]. En consecuencia, la utilización de somatostatina marcada radiactivamente es a priori una estrategia viable para la visualización de tumores. La somatostatina, como péptido endógeno, tiene un tiempo medio de permanencia en sangre de menos de tres minutos tras su administración intravenosa [3]; por lo tanto, se han desarrollado análogos modificados químicamente, que presentan una afinidad por la diana parecida al péptido original, pero resultan ser mucho más estables *in vivo* y pueden tener propiedades farmacocinéticas más ventajosas. Tal es el caso del anteriormente mencionado [ $^{111}\text{In}$ ]pentetreótido (Figura 1).

El marcaje de péptidos se ha llevado a cabo tradicionalmente utilizando tres estrategias:



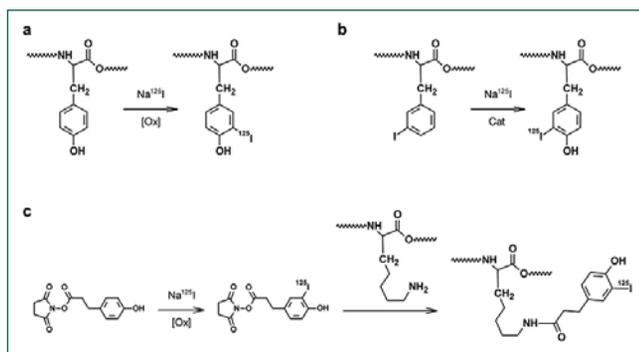
**Figura 1.** Secuencia de aminoácidos de la somatostatina y su análogo radio-marcado [ $^{111}\text{In}$ ]pentetreótido.

(a) Radio-yodación: La yodación utilizando isótopos radiactivos tales como  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  y en menor medida  $^{123}\text{I}$  y  $^{124}\text{I}$  es una de las estrategias más ampliamente descritas en la literatura. Si el péptido contiene residuos de tirosina o, eventualmente, histidina, es posible efectuar la yodación mediante sustitución electrofílica; la estrategia general consiste en generar in situ la especie  $\text{I}_2$  por tratamiento del anión yoduro con un oxidante, por ejemplo cloramina-T [4]. Esta estrategia ofrece buenos rendimientos de marcaje y ha sido empleada durante décadas. Presenta, sin embargo, cuatro inconvenientes: (i) no todos los péptidos contienen residuos de tirosina y/o histidina; (ii) la introducción de un átomo relativamente voluminoso como el yodo (tamaño similar a un benceno y carácter marcadamente hidrofóbico) puede alterar significativamente las propiedades biológicas del péptido; (iii) el péptido puede no ser estable en las condiciones oxidantes en las que se lleva a cabo el proceso de marcaje [5]. Por este motivo, se han desarrollado agentes oxidantes más convenientes como el lodogen [6], que es insoluble en agua y puede depositarse sobre las paredes del vial de reacción, permitiendo la terminación de la reacción en el momento deseado por simple trasvase de la mezcla de reacción; y (iv) en el caso de existir diversos residuos de tirosina o histidina es extremadamente complicado controlar la posición del marcaje, resultando la formación de una mezcla de péptidos marcados con diferente actividad biológica y de difícil separación, incluso utilizando técnicas instrumentales como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, *High Performance Liquid Chromatography*) [7]. Alternativamente a la yodación directa, suele también utilizarse la yodación indirecta, basada en la preparación de un grupo prostético marcado con un radioisótopo de yodo, que en una segunda etapa se une al péptido generalmente aprovechando la nucleofilia de los átomos de nitrógeno presentes en los residuos lisina. El ejemplo más conocido es el denominado reactivo de Bolton-Hunter [8]. Una limitación de esta técnica es la posible formación de mezclas de péptidos, en el caso en que existan varios residuos susceptibles de reacción con el grupo prostético. Por último, se han descrito algunos

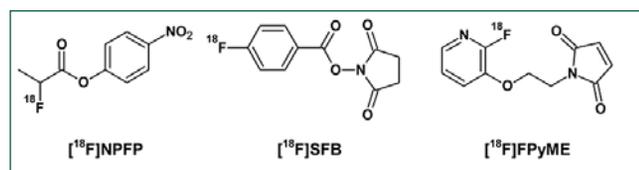
ejemplos en la literatura en los que la yodación se efectúa mediante intercambio isotópico, en el caso en que el péptido de partida contenga ya un átomo de yodo. En la Figura 2 se esquematizan las diferentes estrategias utilizadas para la radio-yodación de péptidos.

- (b) Radio-fluoración: la incorporación del radioisótopo  $^{18}\text{F}$  puede llevarse a cabo mediante fluoración directa (reacción directa del péptido con  $^{18}\text{F}^-\text{F}^+$  ó  $^{18}\text{F}_2$ ), o más comúnmente mediante fluoración indirecta. Esta segunda estrategia consiste en la preparación de un grupo prostético marcado con un átomo de  $^{18}\text{F}$ , apto para reaccionar con algún grupo funcional presente en los aminoácidos que constituyen el péptido. Generalmente, los grupos prostéticos contienen ésteres activados capaces de formar enlaces peptídicos con aminas primarias presentes en el péptido ( $^{18}\text{F}$ NPFP,  $^{18}\text{F}$ SFB), o bien maleimidadas (por ejemplo  $^{18}\text{F}$ FPyME) (Figura 3) aptas para reaccionar con grupos amino o tiol presentes en lisinas o cisteínas, respectivamente, mediante reacciones del tipo adición de Michael. Más recientemente, se han aplicado las cicloadiciones [3+2] (conocidas como química click) [9] para el marcaje de péptidos (Figura 4) [10].
- (c) Marcaje con radiometales. El marcaje de péptidos con radiometales se aborda mediante el uso de agentes quelantes bifuncionales (BFC, *bifunctional chelators*). Los BFC presentan un grupo funcional que permite su anclaje covalente al péptido y un agente quelante (generalmente cíclico) que permite formar un complejo cinética y termodinámicamente estable con un radiometal. La estructura química del agente quelante depende en gran medida del radiometal a complejar. Así por ejemplo, el ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-tetraacético (DOTA) puede formar complejos estables con diversos metales tales como galio, indio, lutecio e itrio. Sin embargo, debido al gran tamaño que presenta la cavidad en la que se inserta el metal, la estabilidad termodinámica de los complejos formados con iones de pequeño tamaño (como el galio) no es óptima; en este escenario, el uso de agentes quelantes cíclicos de menor tamaño, tales como el ácido 1,4,7-triazaciclononan-1,4,7-triacético (NOTA) resulta más apropiado. Actualmente, existe un gran número de quelantes bifuncionales con diferentes funcionalizaciones y con diferentes complejantes, aptos para la incorporación de diversos radiometales en biomoléculas.

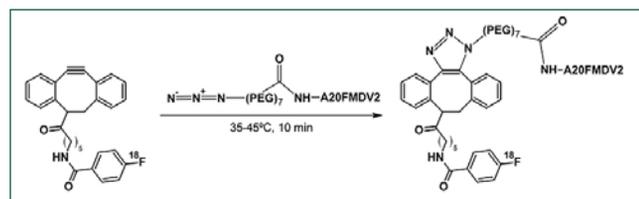
El marcaje de péptidos con radiometales ha recibido especial atención en los últimos años; este hecho se debe principalmente a la comercialización de diversos tipos de generadores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , que permiten disponer de  $^{68}\text{Ga}$  (emisor de positrones con  $T_{1/2}$  de 68 minutos, compatible con el período biológico de la mayoría de los péptidos) a diario y



**Figura 2.** Representación esquemática de las principales estrategias para el marcaje de péptidos: (a) sustitución electrofílica, generalmente llevada a cabo sobre las posiciones orto- del grupo hidroxilo de los residuos de tirosina. Dicha posición es susceptible de sufrir sustitución electrofílica debido a la activación producida por el carácter cesor mesómero del grupo -OH; (b) sustitución isotópica y (c) marcaje indirecto. Los ejemplos se muestran con  $^{125}\text{I}$ ; las mismas estrategias pueden aplicarse a otros radioisótopos del yodo.



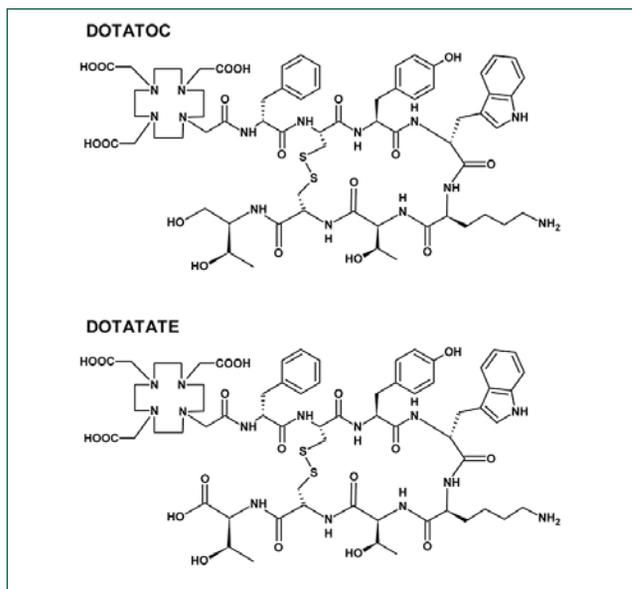
**Figura 3.** Estructura química de los grupos prostéticos  $^{18}\text{F}$ NPFP,  $^{18}\text{F}$ SFB y  $^{18}\text{F}$ FPyME utilizados para la radiofluoración de péptidos.



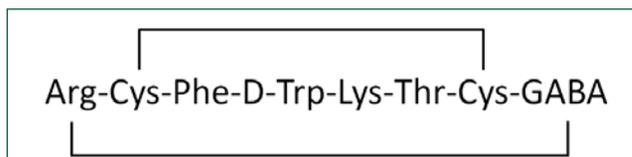
**Figura 4.** Esquema de reacción para la fluoración indirecta del péptido A20FMDV2 mediante química click. Adaptado de referencia [10].

sin la necesidad de disponer de un ciclotrón. Son muchos los péptidos cuyo marcaje se ha abordado con  $^{68}\text{Ga}$ . Paralelamente, se ha efectuado un trabajo muy intenso en el desarrollo de nuevos agentes quelantes que permitan la formación de complejos más estables cinética y termodinámicamente (que permitan por tanto mejorar los rendimientos de marcaje y aumentar la actividad específica aparente del péptido resultante) y en el desarrollo de módulos automáticos que permitan, sin prácticamente ninguna manipulación por parte del personal técnico, efectuar la síntesis y purificación completa de los péptidos marcados. Aunque son muchos los péptidos que se han desarrollado y ensayado en el entorno clínico y preclínico utilizando  $^{68}\text{Ga}$ , los ejemplos más significativos son posiblemente los análogos de somatostatina y los péptidos RGD.

Algunos análogos de la somatostatina tales como DOTA-Tyr3-octreotido (DOTATOC) o DOTA-Tyr3-Octreotato (DOTATATE) (Figura 5) muestran mejor afinidad que el



**Figura 5.** Estructura química de DOTATOC y DOTATATE. Adaptado de [17].



**Figura 6.** Estructura de un péptido bicíclico. Adaptado de [13].

Octreoscan y su conjugación al quelante DOTA permite la incorporación de  $^{68}\text{Ga}$  y en consecuencia la realización de estudios PET [11,12]. Recientemente, se ha desarrollado un nuevo tipo de péptidos bicíclicos (ver Figura 6 para ejemplo), que se están explorando como sondas de imagen [13] y que, gracias a su estructura rígida, presentan una mayor estabilidad metabólica que sus análogos monocíclicos, y en consecuencia propiedades farmacocinéticas diferentes.

Los péptidos RGD contienen la secuencia arginina-glicina-aspartato y presentan gran afinidad por las integrinas  $\alpha\beta_3$ , que desarrollan un papel fundamental en la regulación del crecimiento tumoral, la angiogénesis, y el potencial metastásico [14] y se sobreexpresan en las células endoteliales durante los procesos de angiogénesis y en determinadas células tumorales [15]. Se ha visto que los péptidos RGD lineales tales como el GRGDS (Gly-Arg-Gly-Asp-Ser) generalmente presentan baja afinidad ( $\text{IC}_{50} > 100 \text{ nM}$ ) y selectividad por  $\alpha\beta_3$ , y son rápidamente metabolizados por la acción de las proteasas [16]. La ciclación de dichos péptidos mediante linkers generalmente conlleva la formación de estructuras con mayor estabilidad, afinidad y selectividad.

Así, por ejemplo, el pentapéptido cíclico c(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val) (c(RGDfV)) y su análogo c(RGDfK) (en el que un residuo valina es sustituido por un residuo lisina,

Figura 7), muestran elevada afinidad por las integrinas  $\alpha_v\beta_3$  [18] y han sido ampliamente utilizados como estructura básica para el desarrollo de radiotrazadores aptos para la visualización de integrinas *in vivo*.

Es importante notar que, a pesar de que la estructura peptídica define en cierto grado las propiedades farmacocinéticas del radiotrazador, en muchas ocasiones el método

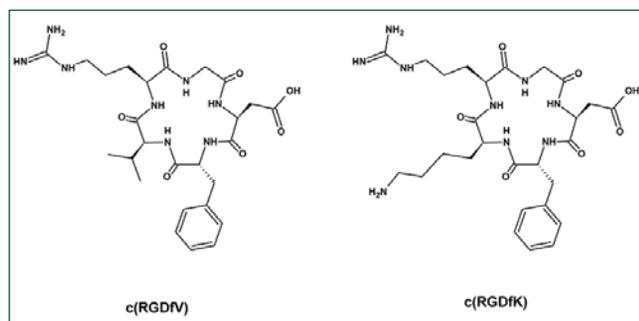


Figura 7. Estructura de los péptidos c(RGDfV) y c(RGDfK).

utilizado para el marcaje o el radioisótopo utilizado tienen un peso específico fundamental en el patrón de biodistribución y, por ende, en la capacidad que ofrecen los radiotrazadores para visualizar el tumor. Así, por ejemplo, estudios recientes muestran que el péptido  $^{68}\text{Ga}$ -c(RGDfK(DOTA)) presenta mayor acumulación en tumor  $\alpha_v\beta_3$ -positivo que su análogo marcado con  $^{111}\text{In}$  ( $2.9 \pm 0.3\%$  y  $1.9 \pm 0.3\%$  de dosis inyectada por gramo de tumor a una hora de la inyección, respectivamente), aunque este último presentaba un mayor ratio tumor/sangre [19]. Por otro lado, se ha demostrado también recientemente que la elección del radioisótopo puede incluso alterar el carácter agonista/antagonista del péptido. Por lo tanto, al abordar el marcaje de un péptido para la realización de estudios de imagen deben tenerse en cuenta tanto la estructura del péptido como el método de marcaje.

A pesar del esfuerzo y el trabajo realizado, hasta la fecha de publicación de este texto en España tan sólo se ha utilizado en una ocasión un péptido marcado con  $^{68}\text{Ga}$  en el entorno clínico [20]\*. Sin embargo, no hay duda de que el  $^{68}\text{Ga}$  todavía tiene que explotar a nivel clínico y que un ámbito en el que va a tener especial relevancia será el de la utilización de péptidos. También se prevé que adquiera especial relevancia el  $^{64}\text{Cu}$ , emisor de positrones (17.8%) de periodo de semidesintegración más largo (12.7 horas). El  $^{64}\text{Cu}$  presenta además emisión  $\beta^-$  (34%), con lo que es posible plantear su utilización tanto en el entorno diagnóstico como el terapéutico. Su producción, a través de la reacción

nuclear  $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$  puede llevarse a cabo en ciclotrones biomédicos. Sin embargo, el material irradiado (níquel-64) tiene un coste muy elevado y debe por tanto reciclarse, dificultando el proceso global de producción. El  $^{64}\text{Cu}$  puede actualmente adquirirse ya comercialmente en España aunque su coste es aún relativamente elevado.

Todas las estrategias de marcaje que se han expuesto anteriormente excepto el intercambio isotópico (que puede aplicarse en un número muy limitado de casos) suponen efectuar una modificación química en la estructura del péptido, que por ende puede también afectar las propiedades biológicas. Recientemente, se están realizando esfuerzos para abordar el marcaje de péptidos con carbono-11, con el fin de no alterar en absoluto la estructura peptídica original. Se trata en todo caso de trabajos muy recientes y preliminares y que hasta la fecha han permitido tan sólo el marcaje de algunos péptidos muy pequeños (dos aminoácidos) [21].

## Nanopartículas

Las nanopartículas (NP) pueden definirse como partículas microscópicas con por lo menos una dimensión menor de 100 nm. Debido a su pequeño tamaño, las NP tienen un ratio superficie/volumen muy elevado y en consecuencia presentan propiedades significativamente diferentes a sus materiales análogos no nanoparticulados.

Bajo esta definición general, es fácil anticipar que existe un gran número de materiales con diferentes propiedades físico-químicas, tamaños y formas que se consideran nanopartículas o, de modo más genérico, nanomateriales (NM). Realizar una descripción exhaustiva de los diferentes tipos de NM queda fuera del alcance de este artículo. Sin embargo, se pretende destacar aquí un aspecto fundamental de las NP: debido a sus propiedades intrínsecas, la NP permiten la poli-funcionalización o incorporación de diferentes funcionalidades en su superficie. En otras palabras, es posible anclar a la superficie de las NP, por ejemplo, agentes solubilizantes que permiten estabilizar las NP *in vivo*, vectores que permiten dirigir selectiva o preferentemente las NP hacia un tejido u órgano diana, fármacos con una acción terapéutica determinada e incluso un agente de contraste (por ejemplo un isótopo radioactivo o un fluoróforo) que permita su detección externa tras la administración a un organismo vivo. Por este motivo, desde hace unos años se ha propuesto repetidamente la utilización de las NP como agentes terapéuticos, diagnósticos, e incluso teragnósticos. Sin embargo, a pesar de que dicha aplicación pueda parecer *a priori* indiscutible, existen ciertos aspectos fundamentales que deben tenerse en cuenta; algunos de estos aspectos se discutirán a lo largo de esta sección.

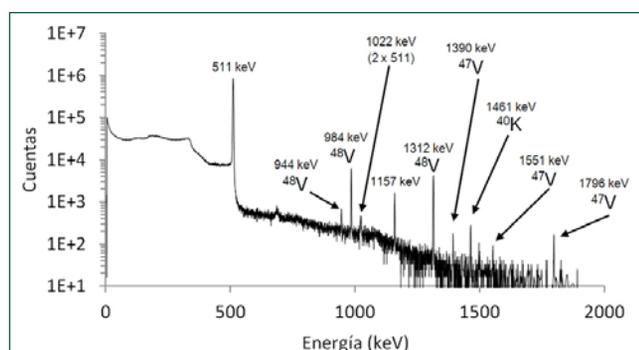
La utilización de las NP como agentes diagnósticos *in vivo* en el contexto de la imagen nuclear requiere el marcaje

\*Estudio presentado como comunicación oral en el XXXII Congreso de la Sociedad Española de medicina Nuclear e Imagen Molecular, celebrado en Cádiz en Junio de 2012. Dicho resultado no se refleja en el abstract correspondiente.



de la NP con un isótopo emisor de positrones o un isótopo emisor gamma. Hasta la fecha, se han descrito diferentes estrategias para efectuar el marcaje de las NP, que se pueden englobar en tres categorías:

(a) Generación del radioisótopo por activación directa de las NP, usualmente mediante irradiación con iones (protones o deuterones) o neutrones térmicos. Con este método, el radionúclido se genera en el seno de la NP debido a una reacción nuclear producida por la partícula incidente en uno de los átomos integrantes de la NP. Por ejemplo, se han descrito la activación de NP de óxido de aluminio por irradiación con protones mediante las reacciones nucleares  $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$  [22] y  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  [23], la activación de NP de óxido de cerio por irradiación con deuterones mediante la reacción nuclear  $^{140}\text{Ce}(d, p)^{141}\text{Ce}$  [24] y la activación de NP de oro funcionalizadas por irradiación con neutrones mediante la reacción nuclear  $^{197}\text{Au}(n,\gamma)^{198}\text{Au}$  [25]. A pesar de que se trata de un método rápido y eficiente, presenta diversos inconvenientes: (i) tan sólo la irradiación neutrónica puede aplicarse a NP funcionalizadas y en disolución [26,27]; (ii) se requiere la utilización de aceleradores de partículas (ciclotrones biomédicos) o reactores nucleares para la generación de iones o neutrones acelerados; (iii) el proceso de marcaje puede modificar significativamente las propiedades de las NP (tamaño, forma, fase cristalina, estado de agregación); y (iv) dependiendo de la composición de las NP y las propiedades de la partícula incidente, pueden generarse diferentes radioisótopos, algunos de ellos posiblemente de periodos de semidesintegración largos. Tal es el caso de, por ejemplo, la irradiación de NP de óxido de titanio con protones, que conlleva la formación *in situ* de diferentes isótopos, entre ellos el  $^{48}\text{V}$  [28]. Es necesario, por lo tanto, efectuar una caracterización radiológica exhaustiva de las NP activadas para identificar y

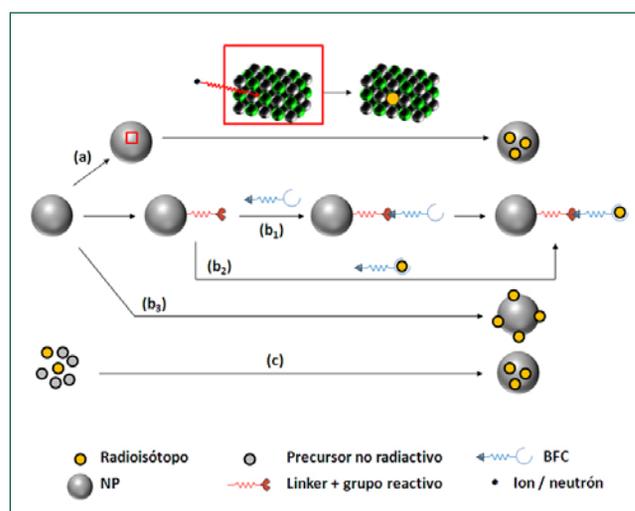


**Figura 8.** Espectro de emisión gamma correspondiente a NP de  $\text{TiO}_2$  enriquecidas con  $^{18}\text{O}$  tras ser sometidas a irradiación con protones de 12.8 MeV. Puede detectarse la presencia de  $^{48}\text{V}$  (señales a 944, 984 y 1312 keV),  $^{47}\text{V}$  (1390, 1551 y 1796 keV) y  $^{49}\text{Sc}$  (1157 keV) además de la señal positrónica a 511 keV. Adaptado de [28].

cuantificar los isótopos generados. Dicha caracterización suele llevarse a cabo con espectrometría gamma de alta resolución (Figura 8).

- (b) Marcaje *a posteriori*, o anclaje/atrapamiento del radioisótopo a/en la NP una vez esta ha sido sintetizada. Históricamente, la opción más utilizada ha sido el marcaje directo, que consiste en incubar las NP (generalmente de naturaleza polimérica) con el radioisótopo para conseguir, mediante interacciones inespecíficas, el radiomarcaje. Esta estrategia también se ha utilizado para el marcaje de NP de óxidos metálicos [29] y oro [30], entre otras. Recientemente ha ganado importancia la utilización de BFC con por ejemplo  $^{64}\text{Cu}$  [31],  $^{68}\text{Ga}$  [32] o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  [33].
- (c) Incorporación del radioisótopo durante el proceso de producción, utilizando precursores radiactivos [34] (Cyzdik *et al.* 2012).

En la Figura 9 se resumen las diferentes estrategias que pueden utilizarse para el marcaje de NP con isótopos emisores de positrones o emisores gamma. La estrategia (b) es la más comúnmente utilizada en el entorno biomédico, debido a diversos motivos. En primer lugar, tanto la reacción de incubación para el marcaje directo como la reacción para la formación de complejos entre radiometales y agentes quelantes ocurren en condiciones suaves de temperatura y pH; por lo tanto, puede asumirse que las NP no sufren alteraciones significativas durante el proceso de marcaje. Además, las reacciones son isotópicamente limpias, es decir, las NP contienen únicamente un radionúclido. Sin embargo, se modifican en cierta medida las propiedades superficiales de las NP y por lo tanto es necesario demostrar que dicha



**Figura 9.** Esquema de las diferentes estrategias que pueden utilizarse para el radiomarcaje de NP: (a) marcaje mediante irradiación directa con iones o neutrones; el isótopo radiactivo se genera en el seno de la NP; (b) marcaje *a posteriori*, utilizando BFCs ( $b_1$  y  $b_2$ ) o marcaje directo ( $b_3$ ); (c) incorporación del radioisótopo durante el proceso de producción de las NP.

modificación no supone una alteración significativa en las propiedades biológicas de la NP.

Como se ha mencionado anteriormente, el número de trabajos en la literatura que proponen la utilización de NP marcadas con isótopos emisores de positrones o de fotón único como agentes diagnósticos ha aumentado considerablemente en los últimos años. Sin embargo, es importante plantearse una serie de cuestiones trascendentales y generalmente obviadas que pueden matizar el entusiasmo derivado de la emergencia de la nanotecnología.

En primer lugar, debe tenerse en cuenta que cuando la comunidad científica se refiere al término "NP" nunca hace referencia a una entidad química única, sino a una mezcla de entidades con propiedades (tamaño, forma, grado de funcionalización superficial) similares, dentro de unos rangos, pero esencialmente distintas. Por lo tanto, debe garantizarse que el proceso de marcaje es uniforme o, al menos, representativo. En segundo lugar, debe considerarse que incluso en los procesos de marcaje más inocuos, es posible modificar en cierta medida las propiedades de las NP; por lo tanto es necesario llevar a cabo una caracterización exhaustiva de las NP una vez finalizado el proceso de marcaje. Esta idea choca frontalmente con el hecho que, en la mayoría de las ocasiones, los equipos necesarios para caracterizar las NP (microscopios electrónicos, equipos de dispersión de luz dinámica, resonancia magnética de alta resolución) se encuentran fuera de las instalaciones radiactivas, con lo cual es necesario esperar el tiempo necesario hasta el decaimiento de la radiactividad por debajo de los valores de exención. Esto tiene una implicación inmediata: un escenario en el que se utilicen NP como agentes diagnósticos para imagen nuclear debe contemplar la liberación paramétrica (liberación del agente de contraste antes de finalizar el control de calidad) y por lo tanto adquirirá una relevancia especial la validación del proceso de producción, con todo lo que ello implica.

No menos importante resulta la determinación de la estabilidad de la NP radiomarcada *in vivo*. De hecho, las técnicas de imagen nuclear detectan la presencia del radionúclido; en consecuencia, la liberación del radionúclido podría llevar a resultados erróneos o sesgados. La estabilidad de radiofármacos basados en pequeñas moléculas e incluso péptidos y anticuerpos puede evaluarse con relativa facilidad mediante extracción de muestras de sangre y subsecuente análisis mediante técnicas instrumentales como cromatografía líquida de alta resolución acoplada a un detector radiométrico o electroforesis en gel. Sin embargo, la determinación de la estabilidad del marcaje en NP no resulta tan sencilla, ya que la separación de las NP de la fracción celular de la sangre y su posterior análisis debe plantearse no sólo en función de la estructura de la NP, sino de su estado de agregación y dinámica *in vivo*.

Otro factor determinante es la actividad específica. Todos los profesionales relacionados de algún modo con las técnicas de imagen nuclear coincidirán en establecer que una de las ventajas fundamentales de estas técnicas es su elevada sensibilidad, que permite obtener información relevante con la administración de una pequeñísima cantidad (generalmente por debajo de 1 µg) de agente de contraste. Esto es estrictamente cierto en aquellos casos en los que el precursor utilizado para el marcaje puede separarse del radiotrazador mediante técnicas de purificación. Sin embargo, las NP marcadas con un isótopo radiactivo tienen unas propiedades físico-químicas prácticamente idénticas a las mismas NP no marcadas, y por lo tanto la separación de las primeras de las segundas es inviable. En consecuencia, dependiendo de la eficiencia de incorporación del radionúclido durante el proceso de marcaje, pueden obtenerse agentes de contraste con actividades específicas relativamente bajas, obligando a la administración de cantidades significativas de NP que pueden conllevar efectos secundarios no deseados; es decir, se pierde el concepto de microdosis.

Por último, y aunque pueda considerarse una reflexión *trivial*, debe demostrarse que la NP utilizada como agente de contraste en una prueba diagnóstica supone una mejora significativa frente a otras técnicas u otros agentes de contraste. Las NP presentan generalmente un tiempo de residencia en el organismo relativamente largo (días, semanas) hecho que puede tener un impacto directo en la dosis efectiva recibida por un hipotético paciente; por lo tanto, debe demostrarse inequívocamente el beneficio que puede suponer su uso. Además, la producción de agentes de contraste debe llevarse a cabo siguiendo estrictamente la Buenas Prácticas de Fabricación (GMP, *Good Manufacturing Practices*). A pesar de que durante las dos últimas décadas muchos laboratorios y Unidades de Radiofarmacia han adecuado sus infraestructuras para poder abordar la producción de radiofármacos bajo GMP, la producción de NP marcadas en entorno GMP puede anticiparse como extremadamente compleja. Merece también comentario la dificultad añadida que supone el hecho que las preparaciones inyectables deben ser estériles. Por lo tanto, las NP utilizadas como agentes diagnósticos deben ser aptas para su filtraje o bien resistir ciclos de autoclavado.

A pesar de las dificultades mencionadas anteriormente, existen ejemplos en la literatura en que se proponen diferentes NP como agentes diagnósticos, especialmente en el área de la oncología, ya que éstas se acumulan preferentemente en los tumores debido al bien conocido efecto EPR (del inglés, *Enhanced Permeability and Retention*). Brevemente: en el tejido tumoral generalmente existen vasos sanguíneos más permeables y un drenaje linfático deficiente, que conllevan la acumulación preferencial de macromoléculas y NP. Con el fin de conseguir una acumulación más significativa en el tumor,



puede llevarse a cabo adicionalmente la funcionalización con un vector, que pueda unirse específicamente a un receptor sobre-expresado en las células tumorales; así pues, se han funcionalizado NP con, por ejemplo, péptidos RGD [35], factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*) [36], o anticuerpos o fragmentos de anticuerpo [37,38].

En la literatura existen numerosos ejemplos de NP funcionalizadas utilizadas como herramientas diagnósticas en el ámbito preclínico, sobretodo en el área de la oncología. Liu y sus colaboradores [39] propusieron la utilización de nanotubos de carbono (CNT, *carbon nanotubes*) funcionalizados simultáneamente con c(RGDyK), un antagonista potente de las integrinas  $\alpha\beta3$ , y un quelante bifuncional que incorporaba DOTA para el radiomarcaje con  $^{64}\text{Cu}$ , como agentes diagnósticos. Estudios PET efectuados en un modelo animal de tumor subcutáneo (U87MG) mostraron acumulación preferente de los nanotubos funcionalizados en el tumor; asimismo, se observó una mayor acumulación de los CNT funcionalizados con c(RGDyK) que de los CNT sin funcionalizar. En un estudio más reciente, Xie y colaboradores [40] funcionalizaron NP formadas por un núcleo de Sílice de ~120nm de diámetro recubiertos de una corteza de oro (~10 nm de espesor) con el agente quelante bifuncional ácido S-2-(4-aminobenzil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan tetraacético (p-NH<sub>2</sub>-Bn-DOTA) para permitir el radiomarcaje con  $^{64}\text{Cu}$ . Las NP se ensayaron en modelo animal de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, establecido mediante inyección subcutánea de células SCC-4 en ratas. A pesar de no estar funcionalizadas con un vector, las NP mostraron una acumulación superior en el tumor a la obtenida con el complejo  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA.

De lo expuesto anteriormente surge una pregunta inevitable: En un contexto de imagen nuclear, ¿cuál es la ventaja de utilizar una NP funcionalizada con un vector (por ejemplo un péptido) frente a utilizar directamente el vector sin necesidad de ser anclado a la NP? La teoría más convincente se apoya en dos hechos: (i) una NP puede funcionalizarse con varios vectores (efecto de multivalencia), hecho que incrementa la probabilidad de que se produzca interacción con la diana; y (ii) muchos vectores que serían inestables *in vivo* debido a la acción de, por ejemplo, proteasas, aumentan significativamente su vida media biológica una vez son anclados a NP. En otras palabras: el anclaje a una NP produce un efecto similar al conseguido con la modificación química de la cadena peptídica en el caso de los análogos de la somatostatina o los péptidos RGD cíclicos.

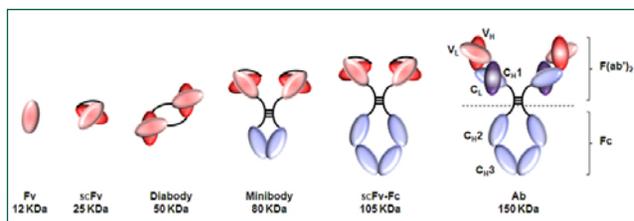
Más allá de las posibles aplicaciones diagnósticas, una de las grandes ventajas de las NP radica en que es posible su multifuncionalización. Es decir, pueden incorporarse simultáneamente a la NP agentes solubilizantes, agentes terapéuticos y vectores; de este modo, desde un punto de vista

teórico es posible plantear las NP como agentes terapéuticos eficaces, selectivos y capaces de inferir menos efectos secundarios. Al igual que ocurre con cualquier otro fármaco, durante el proceso de desarrollo deben evaluarse, entre otros muchos parámetros, sus propiedades farmacocinéticas y la dosis efectiva. Es precisamente en este contexto en el que pueden adquirir relevancia su marcaje y estudio utilizando técnicas de imagen nuclear.

### Anticuerpos, sus derivados y la estrategia de pretargeting: química en el tumor para mejorar el contraste

Los anticuerpos (Abs) son glicoproteínas con gran afinidad y especificidad por sus antígenos; por este motivo han sido considerados como potenciales agentes diagnósticos y terapéuticos durante décadas. La unidad básica funcional del anticuerpo es el monómero de inmunoglobulina, que tiene forma de "Y" y que consta de cadenas de polipéptido: dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas, conectadas por enlaces disulfuro. Cada cadena se compone de dominios estructurales, que pueden ser variables ( $V_L$  para variable ligero,  $V_H$  para variable pesado) o constantes ( $C_L$  para constante ligero,  $C_H$  para constante pesado) (Figura 10). Los extremos de la "Y" contienen el lugar de unión con el antígeno; esta región del anticuerpo se llama fragmento de unión al antígeno o región Fab. La base de la "Y" recibe el nombre de fragmento cristalizable o Fc y no presenta afinidad por el antígeno.

A pesar de la elevada afinidad y especificidad que presentan los anticuerpos, tan sólo unos pocos han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su aplicación clínica, y muchos de ellos han dejado de comercializarse [41]. Uno de los problemas principales que presentan los anticuerpos para su utilización como agentes de contraste radica en el hecho que permanecen en circulación durante un tiempo largo tras su administración, es decir, presentan una farmacocinética muy lenta. Este hecho provoca que para obtener imágenes nítidas sea necesario



**Figura 10.** Representación esquemática de un anticuerpo intacto y fragmentos de anticuerpo derivados de él, incluyendo el fragmento Fv, el fragmento Fv monocatenario (scFv), diabody, minibody, y scFv-Fc. Los pesos moleculares están indicados en la parte inferior de cada fragmento; dominios estructurales:  $V_L$ , variable ligero;  $V_H$ , variable pesado;  $C_L$ , constante ligero;  $C_H$ , constante pesado. Adaptado de [41].

esperar tiempos largos, para conseguir así la eliminación de los distintos órganos y tejido circundante al tumor. En consecuencia, es necesario efectuar el proceso de marcaje con isótopos de periodo de semidesintegración relativamente largo (por ejemplo,  $^{64}\text{Cu}$  o  $^{89}\text{Zr}$ ) y en consecuencia la dosis efectiva que recibe el paciente es relativamente elevada. Para mitigar dicho efecto, existen al menos dos alternativas que se exponen a continuación.

*Utilización de fragmentos de anticuerpo*

Algunos estudios efectuados con agentes de contraste basados en anticuerpos han demostrado que la eliminación está inversamente relacionada con el tamaño de la proteína [42]. Por lo tanto, se han propuesto fragmentos Fab (obtenidos por digestión proteolítica de mAbs) como sondas de imagen. Sin embargo, dicho fragmento contiene únicamente un lugar de unión al antígeno, reduciendo de este modo la afinidad funcional. En los últimos años se han dirigido muchos esfuerzos a obtener fragmentos de anticuerpo con afinidad por el antígeno y propiedades farmacocinéticas mejoradas. De este modo, se han preparado fragmentos Fv monocatenarios (sc-Fv), *diabodies*, *minibodies* y dímeros scFv-Fc. Estos fragmentos han mostrado mejor penetración en tumor, una eliminación más rápida y excelentes ratios tumor/sangre. Describir exhaustivamente el trabajo relativo al desarrollo de fragmentos de anticuerpos y su radiomarcaje queda fuera del alcance de este artículo y existen revisiones recientes muy completas [41].

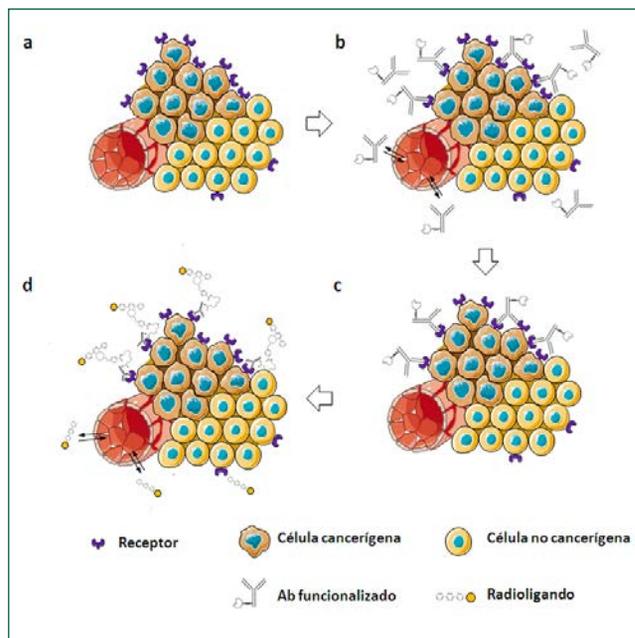
*Pretargeting: reacción química en el tumor*

Alternativamente a la utilización de anticuerpos o fragmentos de anticuerpo marcados radiactivamente, se ha propuesto muy recientemente una estrategia basada en el *pretargeting* [43, 44], que generalmente implica 4 pasos: (i) En primer lugar, se administra al sujeto un anticuerpo (no marcado) funcionalizado con un grupo reactivo; dicho grupo reactivo debe ser capaz de dar una reacción química bioortogonal con un agente exógeno; (ii) una vez administrado el anticuerpo, se espera un tiempo suficiente para conseguir la acumulación específica del mismo en el tejido tumoral y la eliminación de los diferentes órganos y tejido circundante; (iii) transcurrido un tiempo (generalmente alrededor de 24 horas) se administra una entidad marcada con un isótopo emisor de positrones o emisor de fotón único (radioligando) que contiene además un grupo reactivo complementario al grupo reactivo anclado al anticuerpo, capaz de dar la reacción bioortogonal. Cuando esta entidad llega al tumor, se produce la reacción bioortogonal, resultando el atrapamiento en tumor. (iv) Finalmente, se espera el tiempo necesario para que se dé la eliminación del radioligando de los órganos y tejido circundante, y se adquiere la imagen (Figura 11). La estrategia de *pretargeting* tiene, *a priori*, una clara ventaja respecto

al marcaje directo de los anticuerpos: en el supuesto en que la reacción bioortogonal sea suficientemente rápida, la entidad marcada (administrada en segundo lugar) puede ser una molécula pequeña que presente una eliminación del organismo relativamente rápida, y por lo tanto su marcaje puede abor-darse con radionúclidos de periodos de semidesintegración relativamente cortos, tales como  $^{18}\text{F}$  o incluso  $^{11}\text{C}$  o  $^{13}\text{N}$ . Este hecho conlleva una reducción drástica en la dosis recibida por el sujeto estudiado, tal como se refleja en la Tabla 1.

Otra ventaja resulta del hecho que la especificidad por el tumor viene dada por el anticuerpo, y no por la entidad marcada en sí. Por lo tanto, una misma entidad marcada podría utilizarse, en términos teóricos, para visualizar un gran número de tumores, combinándolo con el anticuerpo y el protocolo de adquisición adecuados.

De lo expuesto anteriormente, puede deducirse que una parte clave en la estrategia de *pretargeting* radica en la velocidad de la reacción bioortogonal, incluso a bajas concentraciones de los reactivos y en condiciones fisiológicas. Una de las reacciones más prometedoras es la cicloadición Diels-Alder inversa electro-demandante entre una tetrazina y un alqueno tensionado, generalmente *trans*-cicloocteno o TCO. Las tetrazinas presentan una estabilidad limitada en suero, y por lo tanto la estrategia más utilizada hasta la fecha consiste



**Figura 11.** Esquema general de la estrategia de *pretargeting*. (a) Las células tumorales sobreexpresan ciertos receptores. Al administrar un anticuerpo funcionalizado con un grupo reactivo (TCO en este caso), éste se une específicamente a su antígeno (b); tras un cierto tiempo se produce la eliminación del anticuerpo no unido al antígeno (c). Finalmente, se administra un radioligando capaz de dar la reacción bioortogonal (tetrazina funcionalizada en este caso). Cuando esta entidad llega al tumor, se produce la reacción bioortogonal, resultando en el atrapamiento en tumor (d).



Órgano*	<sup>64</sup> Cu pretargeting†	<sup>64</sup> Cu-NOTA-A33‡	<sup>89</sup> Zr-DFO-A33§
Cerebro	0.0064	0.0150	0.2065
Riñones	0.0085	0.0503	0.6838
Hígado	0.0084	0.0524	0.7676
Pulmones	0.0078	0.0484	0.6108
Testículos	0.0061	0.0141	0.1846
Dosis efectiva	0.0124	0.0359	0.4162

\* Las dosis promediadas por órgano y las dosis efectivas están expresadas en mGy/MBq y mSv/MBq, respectivamente.

† Administración de 100 µg de A33-TCO 24 h antes de la inyección de <sup>64</sup>Cu-Tz-Bn-NOTA.

‡ 5 µg de <sup>64</sup>Cu-NOTA-A33 por inyección.

§ 5 µg de <sup>89</sup>Zr-DFO-A33 por inyección.

**Tabla 1.** Cálculos de dosimetría (en órganos seleccionados) obtenidos utilizando tres estrategias diferentes para la visualización del tumor: Estrategia de pretargeting marcando el radioligando con <sup>64</sup>Cu, marcaje directo del anticuerpo con <sup>64</sup>Cu y marcaje directo del anticuerpo con <sup>89</sup>Zr. Adaptado de [44].

en incorporar el TCO (que presenta mayor estabilidad en suero) al anticuerpo, que debe permanecer en el organismo por tiempos relativamente largos (>24 horas); por otro lado, el marcaje se lleva a cabo sobre la tetrazina funcionalizada.

La primera evidencia que la estrategia de *pretargeting* podría ser aplicada a la visualización de tumores *in vivo* fue aportada por Robillard y colaboradores [43]. Los autores inyectaron en primera instancia anti-TAG72 funcionalizado con 5-hidroxi-trans-cicloocteno a un ratón con tumor subcutáneo obtenido por inoculación de células de cáncer de colon. Tras la eliminación del anticuerpo (24 horas), se administró al animal un derivado de la tetrazina marcado con <sup>111</sup>In y se adquirieron imágenes a las tres horas, obteniéndose un excelente contraste en el tumor y una alta eficiencia en la reacción bioortogonal. Más recientemente, el grupo de Lewis ha aplicado la estrategia de *pretargeting* utilizando el radioisótopo <sup>64</sup>Cu [44]. En primera instancia, inyectaron el anticuerpo A33 funcionalizado con TCO a ratones con tumor subcutáneo, obtenido por inoculación de células SW1222. Transcurridas 24 horas, se administró a los animales <sup>64</sup>Cu-Tz-Bn-NOTA y se adquirieron imágenes PET a diferentes tiempos. Las imágenes resultantes mostraron excelente contraste en el tumor, comparable al obtenido utilizando directamente anticuerpos marcados, aunque la dosis de radiación depositada sobre los animales resultó ser muy inferior a la resultante de efectuar los estudios directamente con anticuerpos marcados (Tabla 1).

La estrategia de *pretargeting* no se aplica todavía a nivel clínico; a pesar de los prometedores resultados obtenidos en modelos animales, es necesario subsanar ciertas limitaciones, siendo las más significativas: (i) Es necesario utilizar una dosis farmacológica (generalmente unos pocos mg por Kg de peso corporal) de un anticuerpo que presente una baja o nula internalización en las células (para permitir la reacción bioortogonal); además, es necesario ajustar la dosis administrada tanto de anticuerpo como de radiotrazador, para facilitar la reacción bioortogonal *in vivo* y atrapamiento del radiotrazador; (ii) Debe tenerse en cuenta la farmacocinética

del radiotrazador. Puesto que la idea final es utilizar isótopos de periodo de semidesintegración relativamente corto (por ejemplo, <sup>18</sup>F o <sup>68</sup>Ga), deben desarrollarse radiotrazadores que presenten una eliminación relativamente rápida con el fin de obtener imágenes lo más nítidas posible. Los derivados de tetrazina desarrollados hasta la fecha presentan una eliminación fecal lenta, limitando la visualización de tumores situados en la región abdominal. El desarrollo de nuevos constructos tipo tetrazina es un campo de investigación muy activo y es previsible que en los próximos años puedan aparecer "parejas bioortogonales" más eficaces.

## CONCLUSIONES

A pesar de que el entorno clínico-asistencial nos muestra una realidad en la que se utilizan tan sólo unas pocas sondas de imagen nuclear de manera rutinaria, existe una gran actividad en investigación básica en la que se persigue el desarrollo de nuevas sondas con mejores prestaciones: mejor afinidad o selectividad por la diana e incorporación de radioisótopos más adecuados. Entre las sondas de imagen nuclear que podrían incorporarse paulatinamente en los servicios de medicina nuclear cabe destacar, además de las pequeñas moléculas (que no se han discutido en este artículo), los péptidos y las nanopartículas. El desarrollo de los primeros se centra en la implementación de nuevas estrategias de marcaje aprovechando las ventajas que supone la utilización de radiometales, especialmente el <sup>68</sup>Ga, que puede obtenerse a partir de un generador. La utilización de NP se encuentra todavía en un estado más incipiente de desarrollo, y existen varios aspectos que deben considerarse muy seriamente antes de trasladar su aplicación en el entorno clínico. Por último, deben considerarse seriamente las técnicas basadas en *pretargeting*, que combinan el uso de un anticuerpo funcionalizado no marcado y un radioligando capaz de sufrir una reacción bioortogonal con el anticuerpo. Su aplicación conlleva una reducción muy significativa en la dosis recibida

por el sujeto estudiado y su aplicación en el entorno clínico se prevé inminente. Dicha aplicación irá unida seguramente al desarrollo de nuevos ligandos marcados con isótopos de periodo de semidesintegración más corto, que permitirán reducir todavía más la dosis efectiva recibida por el paciente.

## REFERENCIAS

- Freeman LM, Blaufox MD. Positron Emission Tomography Radiopharmaceuticals. *Semin Nucl Med.* 2011; 41: 243-322.
- Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28: 836-46.
- Peters GE. Distribution and metabolism of exogenous somatostatin in the rat. *Regul Peptides.* 1982; 3: 361-69.
- Hunter WM, Greenwood FC. Preparation of iodine-131 labelled human growth hormone of high specific activity. *Nature.* 1962; 194: 495-96.
- Regoeczi E. Methods of protein iodination. In: Iodine labeled plasma proteins. Pg: 35-102. *CRC Press, Boca Raton, FL,* 1984.
- Fraker PJ, Speck JC Jr. Protein and cell membrane iodinations with a sparingly soluble chloroamide, 1,3,4,6-tetrachloro-3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -diphenyl glycoluril. *Biochem Biophys Res Comm.* 1978; 80: 849-57.
- Leidy JW Jr. Reversed-phase high performance liquid chromatographic purification of 125I-labeled rat growth hormone-releasing hormone for radioimmunoassay. *J Chromatogr A.* 1989; 483: 253-62.
- Bolton AE, Hunter WM. The labelling of proteins to high specific radioactivities by conjugation to a 125I-containing acylating agent. *Biochem J.* 1973; 111: 529-39.
- Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB. Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2001; 40: 2004-21.
- Hausner SH, Carpenter RD, Bauer N, Sutcliffe JL. Evaluation of an integrin  $\alpha v \beta 3$ -specific peptide labelled with [ $^{18}F$ ]Fluorine by copper-free, strain-promoted click chemistry. *Nucl Med Biol.* 2013; 40: 233-39.
- Hofmann M, Maacke H, Borner R, Weckesser E, Schoffski P, Oei L, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand ( $^{68}Ga$ )-DOTA-TATOC: Preliminary data. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28: 1751-57.
- Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Macke HR, Hofmann M, Haberkorn U. Evaluation of positron emission tomography imaging using [ $^{68}Ga$ ]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-octreotide in comparison to [ $^{111}In$ ]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol.* 2003; 5: 42-8.
- Fani M, Mueller A, Tamma ML, Nicolas G, Rink HR, Cescato R, et al. Radiolabeled bicyclic somatostatin-based analogs: a novel class of potential radiotracers for SPECT/PET of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2010; 51: 1771-79.
- Hood JD, Cheresh DA. Role of integrins in cell invasion and migration. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2: 91-100.
- Eliceiri BP, Cheresh DA. The Role of alpha v integrins during angiogenesis: Insights into potential mechanisms of action and clinical development. *J Clin Invest.* 1999; 103: 1227-30.
- D'Andrea LD, Del Gatto A, Pedone C, Benedetti E. Peptide-based molecules in angiogenesis. *Chem Biol Drug Des.* 2006; 67: 115-26.
- Smith DL, Breeman WAP, Sims-Mourtada J. The untapped potential of gallium 68-PET: The next wave of 68Ga-Agents. *Appl Radiat Isot.* 2013; 76: 14-23.
- Hersel U, Dahmen C, Kessler H. RGD modified polymers: biomaterials for stimulated cell adhesion and beyond. *Biomaterials.* 2003; 24: 4385-415.
- Decristoforo C, Hernandez Gonzalez I, Carlsen J, Rupprich M, Huisman M, Virgolini I, et al. 68Ga- and 111In-labelled DOTA-RGD peptides for imaging of  $\alpha v \beta 3$  integrin expression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35: 1507-15.
- García Arguello SF, Romero Sanz E, López Lorenzo B, Gutiérrez Cardo A, Lillo García ME. Síntesis automatizada de [ $^{68}Ga$ ]-DOTA-péptidos en un módulo Tracerlab FX-FNutilizando cartuchos de intercambio iónico. *Rev Esp Med Nucl.* 2013; 32(Supl. 1): 35.
- Filp U, Rotteveel L, Poot AJ, Windhorst AD. Native peptides radiolabeled with carbon-11: use of phase transfer catalysis for enantioselective synthesis of [ $^{11}C$ ]alanine and peptides. *Q J Nucl Med Mol Im.* 2014; 58(supl. 1-2): 53.
- Pérez-Campaña C, Gómez-Vallejo V, Puigivila M, Martín A, Calvo-Fernandez T, Moya SE, et al. Biodistribution of different sized nanoparticles assessed by positron emission tomography: a general strategy for direct activation metal oxide particles. *ACS Nano.* 2013; 7: 3498-505.
- Pérez-Campaña C, Gómez-Vallejo V, Martín A, San Sebastián E, Moya SE, Reese T, et al. Tracing nanoparticles in vivo: A new general synthesis of positron emitting metal oxide nanoparticles by proton beam activation. *Analyst.* 2012; 137: 4902-6.
- Simonelli F, Marmorato P, Abbas K, Ponti J, Kozempel J, Holzwarth U, et al. Cyclotron production of radioactive CeO<sub>2</sub> nanoparticles and their application for in vitro uptake studies. *IEEE T NanoBiosci.* 2011; 10: 44-50.
- Lipka J, Semmler-Behnke M, Sperling RA, Wenk A, Takenaka S, Schleh C, et al. Biodistribution of PEG-modified gold nanoparticles following intratracheal instillation and intravenous injection. *Biomaterials.* 2010; 31: 6574-81.
- Hamoudeh M, Fessi H, Mehier H, Al Faraj A, Canet-Soulas E. Dirhenium decacarbonyl-loaded PLLA nanoparticles: Influence of neutron irradiation and preliminary in vivo administration by the TMT technique. *Int J Pharm.* 2008; 348: 125-36.
- Häfeli UO, Roberts WK, Pauer GJ, Kraefft S-K, Macklis RM. Stability of biodegradable radioactive rhenium (Re-186 and Re-188) microspheres after neutron-activation. *Appl Radiat Isot.* 2001; 54: 869-79.
- Pérez-Campaña C, Sansaloni F, Gómez-Vallejo V, Baz Z, Martín A, Moya SE, et al. Production of  $^{18}F$ -labeled titanium dioxide nanoparticles by proton irradiation for biodistribution and biological fate studies in rats. *Part Part Syst Char.* 2014; 31: 134-42.
- Jauregui-Osoro M, Williamson PA, Glaria A, Sunasee K, Charoenphun P, Green MA, et al. Biocompatible inorganic nanoparticles for [ $^{18}F$ ]-Fluoride binding with applications in PET imaging. *Dalton Trans.* 2011; 40: 6226-37.
- Eskandari N, Yavari K, Outokesh M, Sadjadi S, Ahmadi SJ. Iodine-131 radio-labeling of poly Ethylene glycol-coated gold nanorods for in vivo imaging. *J Labelled Compd Rad.* 2013; 56: 12-6.
- Rossin R, Muro S, Welch MJ, Muzykantov VR, Schuster DP. In vivo imaging of  $^{64}Cu$ -labeled polymer nanoparticles targeted to the lung endothelium. *J Nucl Med.* 2008; 49: 103-11.
- Locatelli L, Gil L, Limor-Israel L, Passoni L, Naddaka M, Pucci A, et al. Biocompatible nanocomposite for PET/MRI hybrid imaging. *Int J Nanomed.* 2012; 7: 6021-33.
- Albernaz MD, Ospina CA, Rossi AM, Santos-Oliveira R. Radiolabelled nanohydroxyapatite with  $^{99m}Tc$ : Perspectives to nanoradiopharmaceuticals construction. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2014; 42: 88-91.
- Cydzik I, Bilewicz A, Abbas K, Simonelli F, Bulgheroni A, Holzwarth U, et al. A novel method for synthesis of  $^{56}Co$ -radiolabelled silica nanoparticles. *J Nanopart Res.* 2012; 14: 1185-93.
- Garanger E, Boturyn D, Dumy P. Tumor targeting with RGD peptide ligands-design of new molecular conjugates for imaging and therapy of cancers. *Anti-Cancer Agent Me.* 2007; 7: 552-8.
- De Bruin K, Ruthardt N, Von Gersdorff K, Bausinger R, Wagner E, Ogris M, et al. Cellular dynamics of EGF receptor-targeted synthetic viruses. *Mol Ther.* 2007; 15: 1297-305.
- Dass CR, Choong PFM. Selective gene delivery for cancer therapy using cationic liposomes: In vivo proof of applicability. *J Control Release.* 2006; 113: 155-63.
- Xu L, Huang CC, Huang W, Tang W-H, Rait A, Yin YZ, et al. Systemic tumor-targeted gene delivery by antitransferrin receptor scFv-immunoliposomes. *Mol Cancer Ther.* 2002; 1: 337-46.
- Liu Z, Cai W, He L, Nakayama N, Chen K, Sun X, et al. In vivo biodistribution and highly efficient tumor targeting of carbon nanotubes in mice. *Nat Nanotechnol.* 2007; 2: 47-52.
- Xie H, Wang ZJ, Bao A, Goins B, Phillips WT. In vivo PET imaging and biodistribution of radiolabeled gold nanoshells in rats with tumor xenografts. *Int J Pharm.* 2010; 395: 324-30.
- Olafsen T, Wu AM. Antibody vectors for imaging. *Semin Nucl Med.* 2010; 40: 167-81.
- Rosebrough SF, Grossman ZD, McAfee JG, Kudryk BJ, Subramanian G, Ritter-Hrcirik CA, et al. Thrombus imaging with Indium-111 and Iodine-131-labeled fibrin-specific monoclonal antibody and its F(ab')<sub>2</sub> and Fab fragments. *J Nucl Med.* 1988; 29: 1212-22.
- Rossin R, Verkerk PR, van den Bosch SM, Vuldere RCM, Verel I, Lub J, et al. In vivo chemistry for pretargeted tumor imaging in live mice. *Angew Chem Int Edit.* 2010; 49: 3375-78.
- Zeglis BM, Sevak KK, Reiner T, Mohindra P, Carlin SD, Zanzonico P, et al. A pretargeted PET imaging strategy based on bioorthogonal Diels-Alder click chemistry. *J Nuc Med.* 2013; 54: 1389-96.

# Nuevas aplicaciones de Imagen Molecular en Investigación Biomédica

## Notas técnicas

INSTITUCIÓN	CONTACTO	CORREO ELECTRÓNICO
CIC - biomaGUNE San Sebastián	Jordi Llop	jllop@cicbiomagune.es
CAI	Miguel Ángel Pozo	pozo@med.ucm.es
CIMA - CUN	Josep Martí	jmmartic@unav.es
CIEMAT	M. A. Morcillo	mangel.morcillo@ciemat.es
CIMES, Málaga	J. A. Ruiz	jaruiz@fguma.es
CNA Sevilla	Celestino Sánchez	celesan@us.es
CNIC	Rocío Escudero	rescudero@cnic.es
CNIO	Paquí Mulero	fmulero@cnio.es
Hospital General Universitario "Gregorio Marañón"	Manuel Desco	desco@hggm.es
Universidad de Salamanca	Javier Borrajo	borrajo@usal.es
SIME	Diana Hernández	sime@listas.uam.es
Fundación Hospital General Universitario de Valencia	Lucía Díaz Platas	lucia98_90@hotmail.com



Para más información  
clicke en cada institucion.

Para ponerse en contacto clicke en  
cada correo electrónico.



## LA JUNTA DIRECTIVA INFORMA

La Junta Directiva celebró la reunión en Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales de la Universidad Politécnica de Madrid, el día 24 de abril.

Durante la misma Eduardo Gallego informo de la reunión de la Comisión de Asuntos Institucionales (CAI) que tuvo lugar el día 23 de abril.

Así mismo se informó a todos los miembros de la JD de la reunión mantenida con M<sup>o</sup> Fernanda Sánchez Ojanguren, directora técnica de Protección Radiológica del CSN. En la reunión se comentaron los temas comunes en los que ambas instituciones pueden colaborar con el mismo grado de implicación que se ha venido haciendo hasta el momento. Uno de los temas de más interés por ambas partes es la transposición de las Normas Básicas Europeas a nuestra legislación. Por otra parte, se planteó la necesidad de reactivar los foros.

Otro tema tratado fue la constitución de la Plataforma en Protección Radiológica. Se aprueba que la SEPR participe y también que se haga cargo de la Secretaría de la misma.

La organización del próximo congreso conjunto, a celebrar en Valencia en 2015, fue tratada ampliamente. Se estudió el presupuesto presentado y se debatió sobre la composición del comité científico por parte de la SEPR, proponiéndose una lista de candidatos para acordar en la próxima reunión conjunta de ambas sociedades. Se aprobó que Eugenio Gil sea el copresidente científico por parte de nuestra Sociedad.

Así mismo se aprobó la guía que Pío Carmena ha elaborado sobre la organización científica de los congresos conjuntos partiendo de la experiencia de los que ya se han organizado y que servirá de punto de partida para los próximos. Se espera que esta guía sea revisada después de cada congreso para que la experiencia valga para continuar mejorando.

La tesorera Elena Alcaide, presentó las cuentas, e hizo un repaso a la situación económica de la Sociedad.

La secretaria informó de las altas y bajas y del nuevo cambio de domicilio de la Secretaría (Grupo Senda) y por tanto de la sede social de la SEPR.

Beatriz Robles  
Secretaria General de la SEPR

## NOTICIAS de ESPAÑA

### Investigadores de La Fe presentan los últimos avances en radioprotectores de origen natural

Actualmente es posible encontrar principios, organismos y preparados naturales con capacidad protectora frente a las radiaciones ionizantes. Profesionales sanitarios de La Fe y de la Universidad de Valencia han elaborado un libro presentando los últimos avances en radioprotectores. El libro, editado por el Consejo de Seguridad Nuclear, está enmarcado en un proyecto de estudio de radioprotectores de origen alimentario.

Profesionales sanitarios del Servicio de Protección Radiológica del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, en colaboración con la Universidad de Valencia han presentado el primer libro a nivel nacional donde explican los últimos avances en radioprotectores de origen natural.

La exposición a la radiación en medicina puede ocurrir en determinados campos como el radiodiagnóstico, la medicina nuclear, la radioterapia o la investigación biomédica.

Aunque en el diagnóstico y tratamiento con radiaciones ionizantes siempre se preconiza la idea de que el beneficio que el paciente recibe es mayor que el riesgo al que se expone, es un reto para la ciencia intentar paliar los efectos adversos que pueden desencadenar el uso de radiaciones ionizantes tanto en pacientes como en trabajadores expuestos.

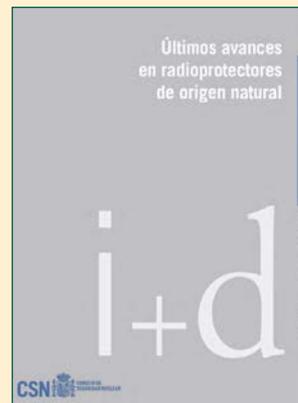
En radioterapia, por ejemplo, uno de los efectos adversos derivados de la radiación es que los tejidos sanos, en la vecin-

- dad del blanco a tratar, sufren daños. Para paliarlo, además de los avances tecnológicos que posibilitan la emisión de dosis de radiación mucho más localizadas de manera que afecten mínimamente al tejido sano, también es de gran interés poder modificar la respuesta biológica a la irradiación. Por esta razón, cobra especial importancia el desarrollo de radioprotectores que, además, no sean tóxicos.

- El libro *Últimos avances en radioprotectores de origen natural* está enmarcado en el proyecto titulado *Estudio de radioprotectores de origen alimentario para pacientes y trabajadores en procedimientos de tratamiento o diagnóstico médico con radiaciones* dentro de las ayudas de I+D del Consejo de Seguridad Nuclear (CSN).

#### Sustancias naturales con efecto radioprotector

- Los autores de esta publicación hacen una introducción a los conceptos básicos de radiación, fuentes, dosimetría, radiosensibilidad en personas, especies y líneas celulares, mecanismos de reparación y uso de biomarcadores tras la exposición a



radiación ionizante y posteriormente en el libro se aborda a lo largo de varios capítulos los últimos avances en principios, organismos y preparados naturales con efecto radioprotector.

El uso de principios naturales o compuestos químicos naturales, muchos de ellos dentro de los llamados fitoquímicos, es de interés en la industria puesto que su uso individual puede ser utilizado para la creación de productos funcionales con efecto radioprotector.

La curcumina, por ejemplo, es el polifenol más abundante presente en la cúrcuma, una especie culinaria obtenida a partir de los rizomas secos de la *Curcuma longa*. Actualmente se asumen tres posibles mecanismos de radioprotección. El primero de ellos mediante la inhibición del daño inducido por la radiación de proteínas específicas. El segundo mecanismo implica la supresión de la expresión génica inducida por la radiación; el último mecanismo, se basa en la regulación de la curcumina de varias enzimas favoreciendo la eliminación de radicales libres, aumentando su potencial antioxidante y los niveles de glutatión, e inhibiendo la peroxidación lipídica. En relación a este principio natural, los autores ya han publicado varias comunicaciones internacionales y un capítulo de un libro.

En cuanto a los organismos naturales con efecto radioprotector, un ejemplo es el *Ginkgo biloba*, o también conocido como llamado *Árbol de Oro* o *de los escudos*, cuyos extractos pueden disminuir los efectos nocivos del estrés oxidativo causado por la radiación de distintas formas. De hecho, su extracto se ha usado como agente terapéutico para algunos desórdenes neurológicos debido a su balance oxidante/antioxidante.

Respecto a los preparados naturales con efecto radioprotector, los autores explican, por ejemplo, los beneficios de la Abana, formulación elaborada a base de plantas. Se ha demostrado que esta fórmula, administrada en ratones, protege la médula ósea frente a la radiación. Además, el extracto alcohólico de Abana provee protección frente al daño gastrointestinal, y aumenta la supervivencia en los ratones tras su exposición a radiación gamma.

Hace un año se creó en el IISLAFE, la Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética Clínica (UV-SPR HUYP La Fe) aplicada a la mejora de la calidad de vida de los pacientes, especialmente los oncológicos, en este marco, se está desarrollando una crema radioprotectora que reduciría el daño producido en la piel de las personas que son tratadas con radiaciones ionizantes.

Comité de redacción

## Sexto Taller Melodi

Los días 7 a 9 de octubre de 2014 se celebrará en Barcelona, España, el Sexto Taller Internacional Melodi.

Como ya se indicó en los anuncios del taller, de los que se informó a los socios de la SEPR a través de su página web, el taller ofrece una ocasión única a los científicos involucrados en la investigación en protección radiológica, y en disciplinas relacionadas, para actualizar sus conocimientos, discutir temas de investigación en protección radiológica, y ofrecer ideas y comentarios para la actualización de la Agenda Estratégica de Investigación (SRA) de Melodi, Plataforma de Investigación de Dosis Bajas (<http://www.melodi2014.org/>)

A



En el taller, además de la plataforma Melodi, participarán representantes de las otras plataformas europeas de protección radiológica: ALLIANCE (Radioecología); Eurados (Dosimetría) y Neris (Preparación ante la emergencia).

Toda la información sobre el taller: programa, fechas de interés, lugar de celebración, se puede consultar en: **B**

Almudena Real - Miembro del Comité Científico del Taller Melodi 2014

## Primera reunión del Panel Español sobre gestión de alimentos, piensos y bienes de consumo contaminados con radiactividad

El pasado 7 de mayo se celebró en el Ciemat la primera reunión del Panel Español sobre gestión de alimentos, piensos y bienes de consumo contaminados con radiactividad. El Panel se enmarca dentro del Proyecto Europeo PREPARE (*Innovative Integrated Tools and Platforms for Radiological Emergency Preparedness and Post-Accident Response in Europe*) y fue organizado por Cristina Trueba y Milagros Montero, investigadoras de la División de Medio Ambiente Radiológico, con la ayuda de Roser Sala y Cristian Oltra investigadores del Centro de Investigación Socio-Técnica, todos ellos pertenecientes al Departamento de Medio Ambiente.

El objetivo de la reunión fue el de aunar la participación de las Administraciones Públicas, instituciones y agentes sociales con responsabilidad directa o afectados en el manejo de este tipo de situaciones, para facilitar la reflexión común en el establecimiento de un sistema de gestión que combine la calidad del producto a consumir y la aceptación social y sea acorde con los principios de justificación y optimización de la protección radiológica.

La participación fue numerosa, contando con representantes de la Subdirección General de Medios de Producción Ganaderos del Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente (MAGRAMA), de la Subdirección General de Promoción de la Seguridad Alimentaria de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN), del Área de Control Radiológico en Frontera del Departamento de Aduanas de la Agencia Tributaria (AEAT), de la Dirección General de Protección Civil y Emergencias del Ministerio del Interior (MIR), de las Subdirecciones Generales de Emergencias

y Protección Física y de Protección Radiológica Ambiental del Consejo de Seguridad Nuclear (CSN), del Centro de Sanidad Ambiental del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), del Centro de Estudios y Experimentación de Obras Públicas (CEDEX), de las Subdirecciones Generales de Sanidad Exterior y de Sanidad Ambiental y Salud Laboral del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), del Laboratorio de Radiactividad Ambiental de la Universidad de Extremadura (LARUEX), de la Sociedad Española de Protección Radiológica (SEPR), de la Federación Española de Industrias de la Alimentación y Bebidas (FIAB) y de la Coordinadora de Organizaciones de Agricultores y Ganaderos (COAG).

La jornada se estructuró en torno a dos sesiones. La primera, celebrada por la mañana, dedicada a dar a conocer el proyecto y la situación de los paneles de otros países, así como la perspectiva sobre el tema de algunos de los participantes directamente implicados en la gestión de este tipo de situaciones como Aecosan, Magrama, AEAT, CSN e ISCIII.

Por la tarde se celebró una mesa de discusión en la que se abordaron temas como la normativa y la regulación a aplicar, la implicación de las distintas instituciones y organismos, los roles y responsabilidades de cada una, así como cuestiones operacionales relativas a la monitorización, capacidades de medida en tiempo y recursos, las técnicas de descontaminación y la gestión final del producto. A destacar, en particular, los siguientes aspectos:

- España cuenta con una organización administrativa compleja, por lo tanto, hay una necesidad de ser claro sobre las funciones y responsabilidades de las autoridades implicadas y su coordinación en caso de emergencia nuclear o radiológica.
- El marco regulatorio actual necesita ser revisado con el fin de mejorar lo que ya está cubierto, por un lado, y desarrollar lo que falta, por otro. En este sentido, es necesario:
  - Incorporar el nuevo enfoque de la protección radiológica en relación con la gestión de las situaciones de exposición de emergencia que contempla un sistema de gestión integral con planes de respuesta a la emergencia y estrategias preplanificadas y
  - Desarrollar e incorporar la gestión de la fase de transición posterior a la emergencia y la recuperación a largo plazo, con el fin de permitir a la población afectada que vuelva a su vida cotidiana, e incluyendo la definición del papel de las instituciones involucradas.
- Los sistemas y redes de vigilancia radiológica tienen una gran importancia en el marco de una gestión óptima, para comparar las predicciones de los modelos y para mejorar las medidas de protección subsiguientes.

En conclusión, los participantes, ya estuvieran directamente implicados o interesados en la gestión de esta problemática, consideraron, en general, muy positiva esta iniciativa:

- Por un lado, ha dado lugar a un conocimiento mutuo de las capacidades de cada uno, concluyendo que, en términos generales, en España se dispone de unas sólidas bases para realizar una gestión eficiente, con unos sistemas de vigilancia y alertas operativos capaces de cubrir las necesidades nacionales e incardinados en las redes de alertas y comunicación europeas e internacionales.

- Por otro, ha servido para enfatizar la necesidad de aprovechar dichas capacidades y recursos ya existentes en la administración, mejorando la coordinación y las sinergias de todos los agentes implicados.
- Se puso de manifiesto, además, la necesidad de formación y entrenamiento, por medio de la realización de ejercicios de simulación para los distintos tipos de agentes implicados en la gestión de este tipo de situaciones.
- Finalmente, se destacó la importancia de promover la implicación de los distintos sectores económicos afectados y su coordinación con las administraciones competentes, mediante guías de procedimientos o protocolos de actuación.

En definitiva, considerando que la radiactividad en los bienes de consumo, en general, (alimentos, piensos y otros) es un ámbito específico y complicado de gestionar se espera que este foro ayude a superar todas estas dificultades en los diferentes campos de actuación.

Con este propósito, se prevé la celebración de un segundo panel a principios de 2015, que estaría precedido por un curso de capacitación de tres días, con el doble objetivo, por una parte, de refrescar cuestiones básicas de protección radiológica y presentar en profundidad las herramientas disponibles para ayudar en la gestión de estas situaciones y por otra, de un ejercicio de simulación mostrando un escenario de situación de emergencia dónde haya que gestionar la contaminación en diversos bienes de consumo.

*Cristina Trueba y Milagros Montero  
CIEMAT*

### Cruz de Honor de la Sanidad Madrileña, categoría de Plata, a Eliseo Vañó Carruana

A nuestro compañero y socio de la SEPR el profesor Eliseo Vañó Carruana, le ha sido concedida la Cruz de Honor de la Sanidad Madrileña, en la categoría de Plata, que impone el Consejero de Sanidad de la Comunidad de Madrid, por su destacada trayectoria en el ámbito de las Ciencias Físicas, especialidad Radiofísica Hospitalaria, su brillante ejercicio como jefe de Servicio de Física Médica del Hospital Clínico "San Carlos" desde 1984 y como catedrático de Física Médica del Departamento de Radiología de la Universidad Complutense. Entre otras responsabilidades, ha sido presidente del Grupo de Trabajo de Exposiciones Médicas de la Comunidad Europea y presidente de la Comisión Internacional de Protección Radiológica, Comité 3. Es autor de numerosas publicaciones científicas en el área de la Protección Radiológica.



Nuestra más sincera enhorabuena a este gran profesional, excelente docente y miembro muy activo de nuestra Sociedad.

Más información: 

*Comité de redacción*

## Grupo Radón, Universidad de Cantabria

El pasado 11 de mayo de 2014 se celebró la segunda edición del día del radón en la localidad de Torrelozanes (Madrid), organizada por el Grupo Radón de la Universidad de Cantabria dirigido por el Profesor Luis S. Quindos Poncela, en colaboración con el Ayuntamiento de la localidad y el CIMA (Centro de Investigación del Medio Ambiente de Cantabria). Este evento es la continuación del iniciado en 2012 y que tuvo como protagonista la ciudad de Santiago de Compostela.

La jornada consistió en la transmisión de información a la población sobre el gas radón: como realizar una medida, los peligros de la exposición a este gas radiactivo natural, estrategias para la reducción de la concentración de este gas en el interior de los edificios, situación actual del mapa de exposición al gas radón en España (proyecto coordinado por el Grupo Radón), etc .

Además de las mesas instaladas en la Plaza Mayor de la localidad en las que se ofreció todo tipo de información al público asistente a la jornada, el día se completó con una extensa actividad divulgativa en forma de charlas informativas impartidas por expertos en gas radón, epidemiólogos, investigadores en radiactividad natural, arquitectos y experiencias

- de particulares (véase la Tabla 1). Miembros del Grupo Radón
- llevaron a cabo charlas para dar a conocer el proyecto radón
- 10x10 y la situación del gas radón en la recientemente apro-
- bada directiva de la Unión Europea sobre las nuevas normas
- en materia de protección radiológica. Igualmente, se presentó
- la Asociación Europea del radón, ERA en sus siglas en inglés,
- que pretende agrupar a todos los profesionales relacionados
- con el gas radón (instituciones, investigadores y empresas pri-
- vadas).

- La jornada terminó alrededor de las 21:30 y durante apro-
- ximadamente 12 horas de trabajo se puso de manifiesto
- la importancia, una vez más, que tiene el gas radón como
- contaminante natural de origen radiactivo y su interés desde
- el punto de vista de la salud pública. Desde aquí indicar igual-
- mente el agradecimiento del grupo radón al Ayuntamiento de
- Torrelozanes y sus vecinos por el interés que desde hace mu-
- chos años vienen mostrando y señalar la intención del Grupo
- Radón de continuar con esta jornada en los siguientes años.

Comité de redacción

## Jornada de I+D 2013 del Consejo de Seguridad Nuclear

- El día 10 de abril tuvo lugar la jornada de I+D del CSN, dedi-
- cada como es habitual a presentar un resumen del desarrollo
- de las actividades relativas a I+D promovidas por el CSN el
- año anterior.

- La jornada fue presentada por el presidente del CSN, Fernan-
- do Martí, quien resaltó la importancia para el CSN de las ac-
- tividades de I+D en materia de seguridad nuclear y protección
- radiológica, en tanto que creadoras de nuevo conocimiento que
- es imprescindible para el desarrollo de la actividad reguladora.
- Insistió también en la necesidad de que el CSN en este campo
- estuviera en sintonía con las necesidades y retos que dicha acti-
- vidad reguladora plantea, así como asegurar que los proyectos
- generan los retornos adecuados para la actividad del organiso-
- mo y revierten en la mejora del conocimiento de sus técnicos,
- quienes constituyen su principal activo.

- Las presentaciones técnicas durante la jornada empezaron
- con un resumen general de las actividades de I+D del CSN
- en 2013. Durante ese año, el CSN ha desarrollado un total de
- 39 proyectos de I+D, de los cuales 12 finalizaron a lo largo
- del año y dos se iniciaron como nuevos proyectos. Del total de
- proyectos, los relativos a temas relacionados con protección ra-
- diológica son 17. Durante 2013 tuvo lugar, asimismo, una impor-
- tante revisión interna sobre la gestión de los procesos de I+D,
- que se ha concretado en una nueva revisión del procedimiento
- de gestión de la I+D en el CSN. Dicha revisión potenciará la
- orientación de los proyectos a conseguir retornos que redunden
- en la mejora de la actividad reguladora del CSN. También se
- introducirá la evaluación externa independiente de las activida-
- des del CSN en el campo de la I+D. Se espera con todo ello
- dar un nuevo impulso a dichas actividades y mantener la inver-
- sión del CSN en I+D en los niveles habituales (unos tres millones
- de euros al año), durante 2013 esa inversión se redujo debido
- al debate interno mencionado que implicó una menor iniciación
- de proyectos nuevos respecto a lo habitual.

Ponente	Título	Institución
Juan Barros Dios	El radón: un problema de salud pública	Universidad de Santiago de Compostela
Luis Vega	El Código Técnico de la Edificación y el radón	Ministerio de Fomento
Alicia Fernández	El mapa del radón en España	Universidad de Cantabria
Gonzalo Guzmán	El radón y la industria	C y E, S.L, A Coruña
Héctor Jiménez Zaera	Medidas de remedio: una experiencia personal	Particular
Ismael Fuente Merino	La exposición al radón en la nueva normativa: Basic Safety Standard	Universidad de Cantabria
Borja Frutos Vázquez	Actuaciones de remedio y prevención. Aspectos a considerar en la eficiencia energética	Instituto Eduardo Torroja
Antonio Bravo y Jose Antonio Corrales	Aire sano en Radón: cooperación, divulgación y ayuda	Serliqueae
Alejandro Martín	El radón en agua y la nueva Directiva Europea	Universidad de Extremadura
José Luis Gutiérrez Villanueva	Asociaciones Profesionales: AARST & CARST & ERA	Universidad de Cantabria
Juan Carlos Mora	Industria NORM y radón	CIEMAT
Beatriz Robles	La sociedad española de protección radiológica y el radón	SEPR

Tabla 1: Listado de ponencias impartidas del Día del radón. Torrelozanes 2014

Durante la jornada se realizaron presentaciones con cierto grado de detalle de varios proyectos: el denominado CAMP-España, un proyecto que se viene desarrollando desde hace años en el que se verifican y mejoran diversos códigos de cálculo termohidráulicos puestos a disposición del CSN por el organismo regulador americano, la NRC, mediante el correspondiente acuerdo de colaboración; el proyecto realizado en colaboración con la Universidad Politécnica de Madrid en relación a la verificación de la validez de los cálculos de criticidad de combustible gastado dando crédito al quemado real del mismo y a su correspondiente inventario isotópico; y la presentación de las actividades de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón, en relación a la actualización de las técnicas de dosimetría biológica.

La jornada incluyó también una presentación de la plataforma Ceiden de investigación en energía de fisión, que realiza una destacada labor de coordinación y búsqueda de sinergias entre las diversas entidades (regulador, organismos de la administración, titulares, entidades de investigación, empresas tecnológicas, etc.) interesadas en la I+D en temas relacionados con la seguridad nuclear. Se realizó asimismo una presentación de las actividades de las cátedras que cuentan con el apoyo del CSN para el desarrollo de actividades docentes y de I+D relacionadas con la seguridad nuclear y protección radiológica. Estas son la Cátedra Argos, de la Universidad Politécnica de Cataluña; Cátedras Federico Goded y Juan Manuel Kindelán, de la Universidad Politécnica de Madrid. Estas cátedras realizan un relevante papel en la transmisión del conocimiento en estas áreas y en la formación de nuevos profesionales en el sector, algo fundamental para asegurar el relevo generacional en el conocimiento de estas disciplinas.

La jornada fue clausurada por la vicepresidenta del CSN, Rosario Velasco, quien reiteró el compromiso del CSN con las actividades de I+D en materia de seguridad nuclear y protección radiológica, que este organismo considera como algo fundamental y estratégico en la mejora continua del conocimiento que requiere la actividad reguladora. Expresó asimismo su convencimiento de que, con los cambios en curso en la gestión de estas actividades por el CSN, se conseguirá una potenciación de las mismas y una mejora en la eficiencia de su función reguladora.

*Ramón de la Vega Riber, CSN*

### VI Jornadas de I+D de Enresa

Más de 125 científicos, técnicos y expertos de universidades, centros públicos de investigación, empresas del sector y organismos relacionados con la tecnología nuclear de toda España han participado en las VI Jornadas de I+D de Enresa, que se han celebrado en la Escuela Politécnica de la Universidad de Castilla-La Mancha de Cuenca, del 11 al 13 de junio.

Estas jornadas se desarrollaron en once sesiones técnicas en las que se analizaron los resultados de los proyectos del Plan de I+D 2009-2013. Así mismo, se presentaron los contenidos y objetivos del 7º Plan de I+D, que Enresa ha puesto en marcha este año y se desarrollará entre 2014 y 2018.

En este encuentro participaron los mejores expertos del país en el campo de los residuos radiactivos lo que permitió mostrar



*Foto de familia en la Politécnica de Cuenca.*

de una manera clara y precisa el potencial y las capacidades españolas en esta área y su conexión con otros programas de investigación que se desarrollan en la Unión Europea.

En la inauguración de la jornadas corrió a cargo de la vicerrectora de Cultura y Extensión Universitaria, María Ángeles Zurilla, que destacó la sensibilidad de Enresa por basar su actividad en la investigación algo que, según sus palabras se traduce después en logros y desarrollos para la industria y también en tranquilidad para los ciudadanos en un tema tan importante como es la gestión de residuos radiactivos. Ramón Gavella, director de Energía de Fisión de Ciemat, también presente en la mesa inaugural destacó la labor que Enresa ha tenido desde los años ochenta en el desarrollo de la investigación en este campo. Pablo Zuloaga, director de Ingeniería de Enresa, cerró este acto de presentación aludiendo a la oportunidad que representan estas jornadas para intercambiar conocimientos entre los grupos de investigación que colaboran en el Plan de I+D de Enresa.

La primera sesión técnica se centró en la I+D sobre residuos radiactivos de baja y media actividad. También se abordó el tratamiento a realizar sobre el grafito irradiado de la central nuclear Vandellós I y la investigación que se ha desarrollado en el Centro de Almacenamiento de El Cabril desde su puesta en marcha. La segunda sesión técnica se centró en el tratamiento y acondicionamiento de residuos radiactivos. Nuevamente en las barreras de ingeniería, pero en este caso en metales y arcillas que protagonizaron la cuarta sesión que estuvo compuesta por intervenciones sobre la durabilidad materiales metálicos; el proyecto PEBS: barreras de arcilla; ensayos en maquetas de barreras de ingeniería y soporte para modelos numéricos de barreras de ingeniería. La quinta y última sesión técnica de este primer día, estuvo referida a la monitorización de barreras y sistemas

Durante la mañana del segundo día tuvieron lugar en la Escuela Politécnica de Cuenca otras cuatro sesiones técnicas: sobre protección radiológica y restauración medioambiental, sobre combustible, sobre modelación numérica y cuantificación de procesos, y sobre ciclos avanzados.

Posteriormente los asistentes se trasladaron a Villar de Cañas que fue el escenario principal del segundo día de las Jornadas.



Foto de familia en los terrenos del ATC.

El emplazamiento del futuro Almacén Temporal Centralizado recibió la visita de los asistentes que fueron partícipes de los resultados de la caracterización de los terrenos que avala su idoneidad. Previamente, y antes de visitar *in situ* el área sobre la que se construirá el ATC, los asistentes participaron en una sesión técnica celebrada en Villar de Cañas sobre I+D y ATC en la que se expuso tanto los detalles del proyecto, como la investigación que se ha desarrollado durante la etapa de caracterización del emplazamiento.

El último día, Enresa presentó su Plan de I+D 2014-2018, un conjunto de programas y desarrollos científicos y técnicos que buscan dar soporte a retos en la gestión de los residuos radiactivos como la construcción y puesta en operación del Almacén Temporal Centralizado en Villar de Cañas; el desarrollo del Centro Tecnológico asociado a esta instalación; o el apoyo a las actividades de desmantelamiento de instalaciones nucleares. Para la puesta en marcha de estas actividades, Enresa destinará 26,9 millones de euros de sus presupuestos, con unas inversiones anuales que variarán entre 4,2 y 7 millones de euros, revisables cada año.

La conferencia central del día la pronunció Julio Astudillo, responsable del Departamento de Ingeniería de Suelos e I+D de Enresa. En ella explicó que la I+D es una actividad clave en la gestión de residuos radiactivos y es la encargada de suministrar las bases científicas y tecnológicas necesarias para implantar soluciones industriales de gestión que sean seguras, viables y aceptables por la sociedad. Enresa ha destinado a los programas de I+D unos 160 millones de euros desde su creación. Unas inversiones de las que se han visto beneficiadas grupos de investigación de empresas y universidades españolas que han participado en desarrollos tecnológicos y científicos promovidos por esta empresa pública.

En este sentido, Enresa ha conseguido integrar equipos de investigación altamente cualificados y con gran prestigio internacional, en los que participan técnicos y científicos de organismos y centros de investigación como el Ciemat, CSIC, Enusa, Ensa, Tecnalia o Aitemín, etc. A estos se unen diversos grupos de investigación de universidades y escuelas técnicas como la Politécnica de Madrid, la Politécnica de Cataluña, la Rovira Virgili de Tarragona, la Universidad de Córdoba, la Universidad



Acto de clausura de las jornadas.

de Castilla-La Mancha y otros centros universitarios españoles. Todos estos grupos de investigadores estuvieron representados en estas jornadas técnicas.

El rector de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, César Nombela puso el colofón a las VI Jornadas de I+D con una conferencia magistral sobre la *Investigación y el Desarrollo en España*. Nombela planteó cómo está la investigación en España, así como sus perspectivas de futuro.

En la clausura, que puso punto final a las Jornadas de I+D, participó el presidente de Enresa, Francisco Gil Ortega, quien destacó la apuesta continua de la empresa pública por la investigación como base para afrontar retos tan importantes como la construcción del Almacén Temporal Centralizado. También participaron en el acto de la clausura, el delegado del Gobierno de Castilla La Mancha, Jesús Labrador, el presidente de la Diputación de Cuenca, Benjamín Prieto y el vicerrector de Investigación y Política Científica de la Universidad de Castilla La Mancha, José Julián Garde.

Comité de redacción

## la Sociedad Nuclear Española (SNE) celebra su 40º Aniversario

La Sociedad Nuclear Española (SNE) cumple este año 2014 sus 40 años y lo celebra llevando a cabo una jornada conmemorativa en el magnífico entorno de Casa América, en la Plaza de Cibeles de Madrid.

La SNE se constituyó el 13 de mayo del año 1974 en un momento de desarrollo del sector nuclear en España y fue declarada de utilidad pública el año 1996.

Alcanzar los 40 años de existencia de esta asociación profesional es un hito importante que ha sido posible gracias al esfuerzo altruista de las sucesivas Juntas Directivas y Comisiones, cuyo trabajo ha contribuido a mantener un avanzado sector nuclear en nuestro país, a la altura de los mejores del mundo.

La jornada conmemorativa se inició por la mañana con un encuentro con los miembros de todas sus Juntas Directivas y Comisiones, que han marcado la visión, estrategias y actuaciones de la Sociedad durante estos 40 años.



De izquierda a derecha: José Ramón Torralbo (vicepresidente SNE), Antoni Gurguí (consejero del CSN), Antonio Colino (vocal de la Junta Directiva de la SNE), Francisco López (presidente de la SNE), Cristina Narbona (consejera del CSN) y Margarita Salas (conferenciante y doctora en biología molecular).

Por la tarde, con la participación conjunta de Socios de la Asociación, como evento central de la jornada, la Doctora Margarita Salas impartió su conferencia magistral sobre investigación y biología molecular de título *La Ciencia y su Futuro*.

La Sociedad Nuclear Española, sensible al desarrollo científico, ha querido reconocer en este 40º Aniversario de la Asociación, a Margarita Salas por su insigne labor investigadora y su aportación científica. El presidente de la Sociedad, Francisco López García le entregó una placa conmemorativa destacando su premiada y dilatada trayectoria investigadora.

Finalmente, se llevó a cabo un interesante intercambio de experiencias entre los socios, con la participación de cuatro de sus ex presidentes aportando su visión y propuestas de futuro. Entre todos los asociados se distribuyó un libro conmemorativo que recoge la historia de los 40 años de la Sociedad Nuclear Española.



Foto de grupo de las Juntas Directivas y Comisiones de trabajo durante los 40 años.

Durante este acto la Sociedad pudo contar con la presencia de representantes del Consejo de Seguridad Nuclear.

La Sociedad Nuclear Española es una asociación sin ánimo de lucro que agrupa a profesionales de las distintas áreas de conocimiento relacionadas con la ciencia y la tecnología nuclear. Su objetivo fundamental es el intercambio de información entre sus socios y la divulgación del conocimiento científico y tecnológico nuclear a la sociedad y al público en general. Cuenta en la actualidad con unos 1.000 socios individuales y 60 colectivos.

Para mayor información: **D**

Sociedad Nuclear Española. SNE

## NOTICIAS del MUNDO

### Alianza Europea de Radioecología: 2ª Asamblea General y 1er Taller

El día 29 de abril de 2014 se celebró en el Ciemat (Madrid) la Segunda Asamblea General de la Alianza Europea de Radioecología. Además de los miembros de la Alianza, participaron en la Asamblea representantes de otras asociaciones y proyectos europeos relacionados con la protección radiológica (Eurados, IUR, Melodi, Neris, STAR y Comet).

La Alianza, creada en 2009 por ocho organizaciones europeas, cuenta en la actualidad con 18 miembros pertenecientes a 12 países. En la Asamblea General de 2014, se aprobaron de forma oficial las cuatro candidaturas recibidas para ser miembros de la Alianza: *Central Mining Institute Główny Instytut Górnictwa* (GIG, Polonia); Instituto Superior Técnico; *School of Engineering, Science and Technology* (IST, Portugal); *Centre for Environmental Radioactivity* (CERAD, Noruega); *Institute for Medical Research and Occupational Health* (IMROH, Croacia).

El Consejo Gestor de la Alianza, constituido por presidente (F. Hardeman, SCK•CEN, Bélgica), vicepresidente (P. Strand, NRPA, Noruega), secretaria (B. Howard, NERC-CEH, Reino

Unido) y tesorero (J-C. Gariel, IRSN, Francia), fue elegido en 2012 para un periodo de tres años. Puesto que en 2013 Brenda Howard tuvo que dejar la Secretaría, la Asamblea nombró oficialmente a Almudena Real (Ciemat, España) secretaria de la Alianza, cargo que venía desempeñando en funciones desde mediados de 2013.

Entre las acciones realizadas por la Alianza desde su anterior Asamblea General, cabe destacar la firma de varios *Memorandum of Understanding* (MoU) con diversas asociaciones. Así, en noviembre de 2013 se firmó un MoU con la *International Union on Radioecology* (IUR), y en diciembre de ese mismo año con tres de las principales plataformas europeas relacionadas con la protección radiológica (Melodi: dosis bajas; Neris: respuesta a emergencias y recuperación; y Eurados: dosimetría). Con la firma de estos MoU, la Alianza persigue aumentar y fortalecer la colaboración con las diferentes organizaciones.

La Alianza en el último año ha realizado un gran esfuerzo para aumentar su participación, y con ello su visibilidad, en foros europeos e internacionales. Así, la Alianza ha participado o participará entre otros eventos en: la Reunión de inicio del proyecto europeo Comet (27 agosto 2013, Gante); Taller de Melodi (7-11 octubre 2013, Bruselas); Reunión del proyecto

Operra (Task 4.3.2) (27-28 enero 2014, Roma); Asamblea General de Melodi (10 febrero 2014, París); Reunión de la segunda convocatoria abierta de Operra (11 febrero 2014, París); Asamblea General de Eurados (12 febrero 2014, Budapest); IRPA 2014 (24-27 junio 2014, Ginebra); Conferencia ICRR (7-12 septiembre 2014, Barcelona); Comité Científico del próximo taller de Melodi (7-9 octubre 2014, Barcelona); *Co-Ordinating Group on Environmental Radioactivity (COGER)* del Reino Unido.

La Alianza también está llevando a cabo una intensa actividad para participar en las distintas acciones que han surgido relacionadas con el *European Joint Programming (EJP)* en puesto en marcha por la UE para protección radiológica en el Horizonte 2020. Así, además de participar en las reuniones organizadas por la UE, asiste a las reuniones organizadas por otras plataformas europeas sobre el tema. Además, representantes de la Alianza forman parte de los tres grupos de trabajo creados (agendas estratégicas de investigación, formación y educación, e infraestructuras), en los que se pretende tener un estrecho intercambio de información entre las distintas asociaciones europeas para optimizar los recursos y las colaboraciones futuras. En la Asamblea también se recordó que en diciembre de 2014 está previsto que se produzca la segunda convocatoria abierta de Operra para financiar proyectos de investigación en los distintos ámbitos de la protección radiológica, incluyendo la radioecología.

La Alianza dispone de una página web en la que se pueden consultar las últimas noticias, así como la información necesaria para que aquellos centros que estén interesados puedan presentar su candidatura para ser miembros de la Alianza: **E**

Por primera vez desde su creación, y coincidiendo con la celebración de su segunda Asamblea General, la Alianza Europea de Radioecología ha organizado el Taller *ALLIANCE members research programs within the framework of the Strategic Research Agenda in Radioecology*. Dicho taller se celebró los días 29 y 30 de abril de 2014 en el Ciemat (Madrid).

El taller fue inaugurado por Yolanda Benito, directora del Departamento de Medio Ambiente del Ciemat, que dio la bienvenida a los participantes y explicó brevemente las principales líneas de investigación llevadas a cabo en el Ciemat, resaltando aquellas que están relacionadas con la protección radiológica y en particular con la radioecología.

El objetivo del taller era mejorar el intercambio de información sobre las actividades de I+D en radioecología llevadas a cabo por cada una de las organizaciones que integran la Alianza. El taller comenzó con una presentación del coordinador del proyecto STAR, en la que describió brevemente la SRA en radioecología, el proceso que se ha seguido para su elaboración y para incorporar los comentarios y sugerencias recibidos de los grupos interesados, dando como resultado una segunda versión de la SRA.

Posteriormente, cada uno de los miembros de la Alianza hizo una breve presentación sobre los principales programas de investigación en radioecología llevados a cabo por sus organizaciones respectivas a nivel nacional e internacional, estableciendo las conexiones existentes entre dichos programas y los retos y líneas de investigación definidas en la SRA tanto de

radioecología, como las realizadas por Eurados, Melodi y Neris. Estas presentaciones pusieron de manifiesto que la Alianza está formada por una amplia variedad de organizaciones, con amplias capacidades y que, por lo tanto, el reto será llegar a un consenso en las líneas de investigación que son prioritarias.

La coordinadora del proyecto europea Comet presentó "la hoja de ruta" que se está elaborando para implementar la SRA de radioecología. El plan para los primeros cinco años se ha descrito en un informe elaborado dentro de Comet (Deliverable 2.1). La Alianza colaborará activamente en la elaboración de este plan a corto plazo para implementar la SRA, así como en el plan a más largo plazo.

El taller ha permitido tener un mejor conocimiento de las actividades realizadas en radioecología en diferentes países, facilitando la integración de la investigación en Europa. Igualmente ha permitido identificar programas complementarios entre los miembros de la Alianza, así como evitar que se produzcan duplicidades en las investigaciones realizadas por distintos grupos. Esta información ha sido esencial para conocer cómo las capacidades y los programas de investigación de los diferentes países pueden satisfacer las necesidades recogidas en la SRA de radioecología. Además, la información sobre las áreas de interés en investigación en radioecología, será transmitida a la Comisión Europea y será de utilidad para la segunda convocatoria de Operra.

La experiencia de los asistentes al primer taller de la Alianza fue muy positiva, lo que les llevó a expresar su deseo de que la Alianza siga organizando en el futuro eventos de estas características, que permitan una mejor interacción no solo entre los miembros de la Alianza, sino también con representantes de diferentes organizaciones europeas o internacionales tanto de radioecología como de protección radiológica.

Almudena Real

Secretaría de la Alianza Europea de Radioecología

## Proyecto EUFRAT: uso de las instalaciones del Instituto de Referencia de Materiales y Medidas de la CE en Investigación

El *Joint Research Center (JRC)* de la Comisión Europea, ha lanzado a través de su Instituto de Referencia de Materiales y Medidas (IRMM), el nuevo proyecto EUFRAT (*European facility for nuclear reaction and decay data measurements*), cuyo objetivo es facilitar el acceso a los países de la UE y terceros, para la utilización de sus instalaciones nucleares en Geel (Bélgica) con fines de investigación.

Las instalaciones a las que el proyecto hace referencia consisten en un acelerador lineal de electrones (GELINA) de 150 MeV, un generador de Van der Graaf de 7 MV, un amplio conjunto de diseños experimentales para medidas de decaimiento y un laboratorio subterráneo de baja actividad (HADES).

La selección de los experimentos que participarán en el proyecto será realizada por un comité internacional de expertos, de entre las propuestas recibidas. Los experimentos seleccionables serán, o bien de colaboración, relacionados con los proyectos actuales del JRC y que aporten un valor añadido al programa de trabajo de Euratom, o bien experimentos asociados,



que tengan un claro valor científico y en los que se justifique la necesidad de la utilización de las citadas instalaciones.

El proceso de recepción de propuestas será continuo, estableciendo dos fechas límite al año para el envío de las mismas (junio y noviembre). Más información en:

**F** *Comité de redacción*

### Taller Internacional de Dosimetría de la Biota

Como parte de las actividades de la Red de Excelencia en Radioecología STAR, los días 10-12 de junio de 2014 se celebró en las instalaciones del Ciemat en Madrid, un Taller Internacional sobre Dosimetría de la Biota. En dicho Taller, cuya asistencia fue por invitación debido a las limitaciones de capacidad de la sala, hubo 30 participantes de 12 países (Alemania, Bélgica, Canadá, EE.UU., España, Francia, Japón, Noruega, Portugal, Reino Unido, Rusia y Suecia).

El Taller fue inaugurado por Yolanda Benito, directora del Departamento de Medio Ambiente del Ciemat, que dio la bienvenida a los participantes y explicó brevemente las principales líneas de investigación llevadas a cabo en el Ciemat, destacando la labor pionera del Centro en España en el área de la protección radiológica del medioambiente, habiendo participado en los primeros proyectos europeos sobre el tema Fasset y Erica.

En el Taller se trataron aspectos muy diversos de la dosimetría de radiaciones ionizantes en animales y plantas, contando para ello con los mayores expertos mundiales en cada uno de los temas. El programa contó con las siguientes presentaciones y oradores:

- Visión global de la dosimetría de la biota (Alexander Ulano-vski, Alemania)
- Distribución heterogénea de los radionucleidos y dosimetría externa (Karine Beaugelin, Francia)
- Modelo MCNP para estimar dosis externa en biota (Karolina Stark, Suecia)
- Distribución heterogénea de los radionucleidos y dosimetría interna (José María Gomez-Ros, España)
- Dosimetría de gases nobles para la biota (incluyendo exposición a radón en animales que viven en madrigueras) (Jordi Vives I Batlle, Bélgica)

- Dosimetría de partículas calientes (Corryn McGuire, Reino Unido)
  - Maniqués voxel para la biota: Retos y controversias (Kathryn Higley, EE.UU.)
  - Maniqués voxel en dosimetría de la biota: ranas, ratones, etc. (Sakae Kinase, Japón)
  - Dosimetría de plantas (Vasyl Yoschenko, Japón)
  - ¿Es importante la microdosimetría cuando se evalúa la dosis a la biota de exposiciones crónicas a dosis bajas? (Leslie A. Braby, EE.UU.)
  - Caracterización de la calidad de la radiación basada en la nanodosimetría (Hans Rabus, Alemania)
  - Dosimetría EPR para peces (Elena Shishkina, Rusia)
  - Incertidumbres en dosimetría de biota en estudios de campo (Jordi Vives I Batlle, Bélgica)
  - Herramientas dosimétricas para estudios de campo (Tom Hinton, Francia)
  - Uso de una perspectiva paisajista para refinar los escenarios de exposición (Larry Kapustka, Canadá)
  - Avances multidisciplinarios en la dosimetría de campo: de los satélites a las heces (Mike Wood, Reino Unido)
  - Lecciones aprendidas en EURADOS de utilidad para la dosimetría de la biota (Rick Tanner, Reino Unido).
- Además, el taller contó con cuatro sesiones de discusión:
- **Dosimetría interna y biocinética en flora y fauna.** Presidida por José María Gomez-Ros (Ciemat) y Jordi Vives I Batlle (SC-K•CEN). Entre los temas tratados se encuentran: la necesidad (o no) de los modelos biocinéticos para evaluar las dosis a la biota. En qué casos es necesario utilizar un modelo biocinético en lugar de un modelo de equilibrio; Como mejoran los modelos biocinéticos el cálculo de la dosis. Disponibilidad de datos sobre efectos biológicos a nivel de órgano que justifiquen la necesidad de modelizar la dosis en órganos. Radionucleidos y órganos específicos que serían particularmente apropiados para ser utilizados en los modelos biocinéticos; Parámetros para los que no hay información y posibilidad de utilizar alometría para calcular el valor de algunos de estos parámetros; lecciones que podemos aprender de los modelos farmacocinéticos en humanos/mamíferos; aceptación de los cambios por parte de los reguladores y los grupos interesados en general.
  - **Dosimetría de la biota:** ajustarse al propósito. Presidida por Justin Brown (NRPA) y Elisabeth Hansen (NRPA). En esta sesión se discutió sobre: el propósito final de la dosimetría de la biota (En gestión ambiental: acciones del regulador en exposiciones planificadas; acciones del evaluador en exposiciones existentes y de emergencia; acciones del investigador para conocer la exposición externa e interna, en el laboratorio y en estudios de campo); las herramientas disponibles para la dosimetría de la biota (modelos simplificados como los descritos por ICRP (publicación 108), Erica, RESRAD-BIOTA; modelos complejos *ad hoc*; modelos tradicionales de análisis semi-em-píricos; medidas (obviamente solo de exposición externa).
  - **Incertidumbres en la dosimetría de la biota.** Presidida por Tom Hinton (IRSN) y Karolina Stark (SU). Partiendo del hecho de que las incertidumbres están en las suposiciones que se hacen en la estimación de la dosis, se discutieron los siguientes aspectos que influyen en las incertidumbres: deposición del contaminante; características del suelo y la distribución

del contaminante en profundidad; incorporación de la contaminación en plantas y animales (CR, concentration ratios); edad, forma y tamaño de la planta o el animal; distribución del contaminante en el cuerpo; homogeneidad espacial del contaminante (externamente); uso temporal del hábitat por parte de los animales que se mueven libremente en él; variación en las dietas o en el uso del hábitat en función de la estación del año o de la edad; dosis específicas en órganos, factores de ponderación y RBE (*Relative Biological Effectiveness*); validación de los modelos.

- **¿Qué mejoras son necesarias en la dosimetría de biota?** Presidida por Nick Beresford (CEH) y Karine Beaugelin (IRSN). La discusión sobre este tema está íntimamente ligada con los aspectos discutidos en la sesión "Dosimetría de la biota: ajustarse al propósito". Así, se siguieron discutiendo los temas surgidos en dicha sesión. Entre los temas tratados se encuentran: la interac-

ción de las especies con el medioambiente en el que habitan; el beneficio que puede tener el uso de maniqués voxelizados para el conocimiento de los efectos radioinducidos; la importancia de los distintos estadios de desarrollo en la vida de un animal (o planta) en la variación temporal de las dosis recibidas; necesidad de mejorar la dosimetría de plantas.

Un tema que surgió durante todas las sesiones de discusión, es la necesidad de tener siempre presentes los efectos radioinducidos cuando se tratan aspectos de dosimetría en biota. Se propuso realizar un segundo taller en el que se trataran de manera conjunta la dosimetría y los efectos biológicos de la radiación ionizante en la biota. Como resultado de las conclusiones alcanzadas en el taller, está previsto preparar un trabajo para su publicación en una revista científica internacional, aún por determinar.

Almudena Real - Organizadora del taller

## PUBLICACIONES

### Publicaciones AAPM

#### **Monitor unit calculations for external photon and electron beams: Report of the AAPM Therapy Physics Committee Task Group No. 71**

Esta publicación de la Asociación Americana de Físicos en Medicina (AAPM) es un protocolo para el cálculo de las unidades de monitor (UM) para haces de fotones y electrones. Este protocolo fue escrito por el Grupo de Trabajo 71 del Comité de Dosimetría Física en Radioterapia y ha sido aprobado formalmente por la AAPM para uso clínico. El Protocolo define la nomenclatura para las cantidades dosimétricas utilizadas, junto con las instrucciones para su determinación y su medida. Los cálculos se realizan utilizando la dosis por UM bajo condiciones de normalización,  $DO'$ , que se determina para haces de fotones y electrones.

Para electrones, por ejemplo, la profundidad de normalización se define como el punto de máxima dosis a lo largo del eje central del haz incidente en un fantoma de agua. Se definirá la UM como aquella que en dicho punto de normalización deposita una dosis de 1cGy.

ISBN: 978-1-936366-32-3

Disponible en: 

#### **Dosimetric effects caused by couch tops and immobilization devices: Report of AAPM Task Group 176**

La utilización, en unidades de radioterapia, de dispositivos externos que permanecen en contacto con el paciente durante la irradiación tiene implicaciones dosimétricas no despreciables. Estos elementos son, por ejemplo, los materiales de inmovilización y el propio tablero de la mesa de tratamiento. Las consecuencias son una combinación compleja de aumento de dosis en piel, reducción de dosis en el blanco y, en general, de variaciones en la distribución de dosis. La preocupación por esta cuestión se ha incrementado con el uso generalizado de tableros de fibra de carbono, óptimos para la obtención de imá-

genes de verificación del posicionamiento del paciente pero que ofrecen una mayor atenuación y un mayor incremento de dosis en piel que los clásicos tableros tipo raqueta. Este informe del Grupo de Trabajo 176 de la AAPM sirve para presentar un estudio de datos publicados que ilustran la magnitud de los efectos dosimétricos de una amplia gama de dispositivos externos al paciente dosimétricos. El informe también proporciona métodos para modelar distintos tableros de mesas de tratamiento en sistemas de planificación de tratamiento para que el físico pueda calcular con precisión dichos efectos dosimétricos.

ISBN: 978-1-936366-29-3

Disponible en: 

### Publicaciones CSN

#### **DID-20.13 Últimos avances en radioprotectores de origen natural**

*Colección: Documentos I + D. Referencia: DID-21.13*

Como ya indicamos en la sección *Noticias de España*, esta publicación se enmarca en las líneas de cooperación del CSN con grupos de investigadores en el ámbito de la Protección Radiológica. Los avances científicos han permitido conocer y comprender los efectos biológicos de las radiaciones y a partir de ahí desarrollar líneas de investigación encaminadas a la búsqueda de agentes con efecto radioprotector. Los autores de esta publicación hacen una introducción a los conceptos básicos de radiación, fuentes, dosimetría, radiosensibilidad en personas, especies y líneas celulares, mecanismos de reparación y uso de biomarcadores tras la exposición a radiación ioni-



## Publicaciones

zante y posteriormente un estudio riguroso de radioprotectores de origen natural.

Disponible en: **I**

### Publicaciones IAEA

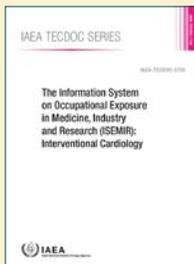
#### **Use of Graded Approach in the Application of the Management System Requirements for Facilities and Activities**

Colección IAEA TECDOC 1740

El objetivo de esta publicación es proporcionar una guía práctica para ayudar a los usuarios de la publicación IAEA Safety Requirements

No. GS-R-3 a desarrollar y aplicar un método de clasificación apropiado a los riesgos, la complejidad y la importancia de las actividades de una organización. Proporciona la ayuda y dirección basada en los ejemplos prácticos de clasificación que actualmente son usados en Estados miembros de OIEA.

ISBN: 978-92-0-105114-1



Disponible en: **J**

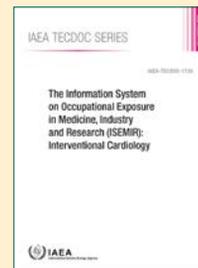
#### **The Information System on Occupational Exposure in Medicine, Industry and Research (ISEMIR): Interventional Cardiology**

Colección IAEA TECDOC 1735

Esta publicación presenta los resultados alcanzados por el Grupo de Trabajo en Cardiología Intervencionista en la evaluación

del estado en protección radiológica ocupacional en cardiología intervencionista (IC) en todo el mundo. También describe las principales actividades para el desarrollo de una base de datos internacional para poder ser utilizada en las instalaciones de IC como una herramienta de referencia y mejora la práctica de la protección radiológica ocupacional en esta área.

ISBN: 978-92-0-100514-4



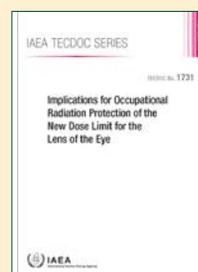
Disponible en: **K**

#### **Implications for Occupational Radiation Protection of the New Dose Limit for the Lens of the Eye**

Colección IAEA TECDOC 1731

La publicación proporciona una guía provisional sobre las implicaciones del nuevo límite de dosis en el cristalino para la protección radiológica ocupacional, aplicable en exposición planificada. El nuevo límite de dosis para el cristalino del ojo se incluye en el apartado 3 de la GSR Part 3: Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards, (2011).

ISBN: 978-92-0-115213-8



Disponible en: **L**

## CONVOCATORIAS 2014

“más información en [www.sepr.es](http://www.sepr.es)”

### SEPTIEMBRE

- **International Conference on Radioecology & Environmental Radioactivity**  
Del 7 al 12 de septiembre en Barcelona (España).  
Más información: **A**
- **3er Congreso mundial de seguridad clínica (3WCCS)**  
Del 10 al 12 de septiembre en Madrid (España).  
Más información: **B**
- **IRPA Africano (AFRIRPA04)**  
Del 13 al 17 de septiembre en Rabat (Marruecos).  
Más información: **C**
- **11th International Symposium on Chromosomal Aberrations (ISCA11)**  
Del 12 al 14 de septiembre en Rodas (Grecia).  
Más información: **D**
- **41th Annual meeting of the European Radiation Research Society (ERR2014)**  
Del 14 al 19 de septiembre en Rodas (Grecia).  
Más información en: **E**
- **2nd ERA (European Radon Association) Workshop**  
El 15 de septiembre en Praga (República Checa).  
Más información: **F**
- **9th International Symposium on the Natural Radiation Environment (NRE9)**  
Del 23 al 26 de septiembre en Hirosaki (Japón).  
Más información en: **G**

### OCTUBRE

- **6th International MELODI Workshop: Integrating observational and experimental ionising radiation research**  
Del 7 al 9 de octubre en Barcelona (España).  
Más información: **H**

### NOVIEMBRE

- **NATO-2014 Preparedness for Nuclear and Radiological Threats**  
Del 18 al 20 de noviembre en Los Ángeles (Estados Unidos).  
Más información: **I**

### DICIEMBRE

- **International Conference on Occupational Radiation Protection: Enhancing the Protection of Workers - Gaps, Challenges and Developments**  
Del 1 al 5 de diciembre en Viena (Austria).  
Más información: **J**
- **7th Workshop EAN-NORM on Disposal of NORM in EU member states**  
Del 2 al 4 de diciembre en Vlissingen (Holanda).  
Más información: **K**
- **Topical day on Building Materials**  
El 5 de diciembre en Vlissingen (Holanda).  
Más información: **L**

## AGOSTO

### Wilhelm and Else Heraeus Physics School on Ionizing Radiation and Protection of Man (EURADOS)

*Directores del curso:* Wilhelm and Else Heraeus Physics School on Ionizing Radiation and Protection of Man (EURADOS)

*Organizado por:* Eurados con la colaboración del Instituto de protección Radiológica Helmholtz Zentrum Munchen (Alemania)

*Lugar:* Physikzentrum Bad Honnef (Alemania).

*Fecha:* del 10 al 22 de agosto de 2014.

*Objetivos:* Un año más se celebra este curso de verano dirigido a graduados y doctorados, de gran prestigio y condiciones de participación excelentemente favorables. Cuenta con grandes expertos entre sus profesores, que impartirán 80 conferencias de actualización sobre aspectos básicos de la radiación ionizante y sus efectos, repartidas en tres grandes campos:

A) Física de las Radiaciones y Dosimetría

B) Radioecología

C) Epidemiología de las radiaciones ionizantes

*Inscripción y precio:* La inscripción puede realizarse hasta el 30 de junio. Su precio (200€) cubre las clases, alojamiento y manutención. El número de asistentes es limitado.

*Página web:* 1

## SEPTIEMBRE

### Course on Monte Carlo Methods in Radiation Therapy (based on the CRC Press Taylor & Francis Book, 2013)

*Directores del curso:* Frank Verhaegen, MAASTRO Clinic, Maastricht, Holanda. Joao Seco, Massachusetts General Hospital, Boston, EEUU.

*Lugar:* Brasenose College at Oxford University, Reino Unido.

*Fecha:* del 4 al 6 de septiembre de 2014.

*Información:* Tanto la matriculación como la adquisición del libro se pueden hacer a través de la página web que se indica.

*Página web:* 2

### Máster en Protección Radiológica en Instalaciones Radiactivas y Nucleares

*Organizado por:* la Universidad Politécnica de Valencia en colaboración con Titania, spin-off de dicha Universidad. Participación de diversas entidades de prestigio del campo de la protección radiológica de las instalaciones radiactivas (campo sanitario, industrial y de investigación) y de las instalaciones nucleares tales como Consejo de Seguridad Nuclear, Iberdrola, Enresa, GD Energy Services S.A.U., Tecnatom, Instituto de Seguridad Industrial Radiofísica y Medioambiental (ISIRYM), Hospital Clínico Universitario, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Centro Nacional de Dosimetría, Sección de Seguridad Radiológica de la Conselleria de Gobernación y Justicia, Protección Civil de la Delegación del Gobierno en la Comunidad Valenciana, Regimiento Nuclear Biológico Químico Radiológico, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Oncovisión, etc.

*Fechas y modalidad:* del 29 de septiembre de 2014 al 31 de julio de 2015. Semipresencial. Preinscripción abierta.

*Dirigido a:* interesados en el campo para adquirir conocimientos en profundidad generales y específicos necesarios al desarrollar tareas relacionadas con la Protección Radiológica.

*Contenidos:* el título se compone de un Módulo General, Módulo Específico de Instalaciones Radiactivas, Módulo Específico de Instalaciones Nucleares y Módulo Avanzado, con diferentes contenidos teóricos y prácticos en instalaciones radiactivas y nucleares (siguiendo IS-03 del Consejo de Seguridad Nuclear).

*E-mail:* a

*Página web:* b

### Máster en Protección Radiológica y Física Hospitalaria

*Organizado por:* la Universidad Politécnica de Valencia en colaboración con Titania, spin-off de dicha Universidad. Participación de diversas entidades de prestigio del ámbito de las Instalaciones Radiactivas (principalmente del campo de la física hospitalaria), tales como Consejo de Seguridad Nuclear, Hospital Clínico Universitario, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Hospital Provincial de Castellón, Técnicas Radiofísicas, GD Energy Services, S.A.U., Centro de Investigación Príncipe Felipe, Conselleria de Gobernación y Justicia, Centro Nacional de Dosimetría, Oncovisión, etc.

*Fechas y modalidad:* del 29 de septiembre de 2014 al 17 de diciembre de 2015. Semipresencial. Preinscripción abierta.

*Dirigido a:* interesados en el campo para adquirir conocimientos en profundidad generales y específicos necesarios al desarrollar tareas relacionadas con la Protección Radiológica y la Física Hospitalaria.

*Contenidos:* el título se compone de un Módulo General, Módulo Específico de Instalaciones Radiactivas, Módulo de Conocimientos Transversales en Física Hospitalaria, Módulo de Especialización en Medicina Nuclear y Radiodiagnóstico y Módulo de Especialización en Radioterapia, con contenidos teóricos y prácticos en instalaciones específicas.

*E-mail:* c

*Página web:* d

## OCTUBRE

### International School of Heavy Ions III. Course on Hadrons in Therapy and Space (EURADOS)

*Organizado por:* Curso organizado por EURADOS.

*Lugar:* Ettore Majorana Centre, Erice, Sicilia, Italia.

*Fecha:* Del 1 al 4 de octubre de 2014.

*Objetivo:* los protones e iones pesados se utilizan en clínica para el tratamiento del cáncer, sin embargo representarían uno de los riesgos principales para la salud en una futura misión a Marte. En este curso se discutirá el estado actual de las terapias que utilizan partículas cargadas y como esta información puede utilizarse para estimar y mitigar el riesgo de radiación en futuras misiones a Marte.

*Documento de difusión:* 3

*Página web:* 4

### Máster en energía nuclear y aplicaciones (MINA) (Ciemat)

*Organizado por:* el Ciemat y la Universidad Autónoma de Madrid en colaboración con la Universidad de Cantabria, la Universidad del País Vasco, la Universidad Politécnica de Valencia, la Universidad Politécnica de Madrid y la Universidad Autónoma de Barcelona.

*Fecha:* del 1 de octubre de 2014 al 30 de junio de 2015.

*Lugar y horario:* CIEMAT. Avda. Complutense, 40. 28040-Madrid. Jornada completa.

*Objetivos:* Proporcionar una formación general en el área de la Ciencia y la Tecnología Nuclear para postgraduados, que permita su integración profesional en el ámbito de la Industria Nuclear.

El máster está estructurado en 575 horas de clases teóricas y prácticas a las que se suman 625 horas de estudio, y un Proyecto Fin de Máster de 300 h. Los alumnos que concluyan con éxito el proyecto obtendrán el título de Máster (1500 hr.). Existe la posibilidad de matricularse en asignaturas sueltas. Este máster tiene la consideración de "Estudio Propio" y se rige por la Normativa de Estudios Propios de la Universidad Autónoma de Madrid.

**Dirigido a:** titulados superiores o de grado de facultades o escuelas científicas o tecnológicas, tales como ingenierías, física, química, matemáticas, etc.; así como a profesionales relacionados con el sector nuclear.

**Documento de difusión:** 5

**Página web:** 6

### Técnico Experto en Protección Radiológica en Instalaciones Radiactivas. Técnico Experto en Protección Radiológica en Instalaciones Nucleares

**Organizado por:** la Universidad Politécnica de Valencia en colaboración con Titania, Spin-Off de dicha Universidad. Participación de diversas entidades de prestigio del ámbito de las Instalaciones Radiactivas y de las Instalaciones Nucleares tales como GD Energy Services S.A.U., Iberdrola, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Hospital Clínico Universitario, etc.

**Fechas y modalidad:** Los dos cursos se impartirán en paralelo, del 13 de octubre de 2014 al 12 de diciembre de 2014. Semipresencial.

**Dirigido a:** personal que ha de formarse para reconocimiento de experto en protección contra las radiaciones ionizantes según la IS-03 del Consejo de Seguridad Nuclear. Técnicos que desarrollan su labor profesional en el ámbito industrial, sanitario, nuclear etc. y que realizan funciones de protección radiológica, bajo la dirección del Jefe de Servicio o Unidad Técnica de Protección Radiológica para su entrenamiento continuado en dicha disciplina.

**Contenidos:** Los cursos se componen de un Módulo General (ambas especialidades), Módulo Instalaciones Radiactivas y Módulo Instalaciones Nucleares, con contenidos teóricos y prácticos en instalaciones radiactivas y nucleares.

**E-mail:** e

**Página web:** f

- **EURADOS training course: European Technical Recommendations for Monitoring Individuals Occupationally Exposed to External Radiation (Radiation Protection 160) (EURADOS).**

**Organizado por:** el Grupo de Trabajo 2 de EURADOS para la "Armonización de la Dosimetría Personal" en colaboración con el Instituto Superior Técnico, campus Tecnológico e Nuclear (antiguo Instituto Tecnológico e Nuclear), Loures (cerca de Lisboa), Portugal.

**Fecha:** del 13 al 17 de Octubre de 2014.

**Lugar:** Instituto Superior Técnico, Campus Tecnológico e Nuclear, Laboratório de Protecção e Segurança Radiológica, Estrada Nacional 10, km 139,7 - 2695-066 Bobadela LRS, Portugal

**Documento de difusión:** 7

**Página web:** 8

- **Determinación de contaminación radiactiva por transuránicos en suelos: Metodología (Ciemat)**

**Organizado por:** la Unidad de Formación en Protección Radiológica y Tecnología Nuclear del Ciemat

**Fechas y lugar:** del 20 al 23 de octubre de 2014. Ciemat, Avda. Complutense 40. 28040 MADRID.

**Objetivos:** poner en conocimiento del personal interesado, técnicas que se han utilizado para la determinación de contaminación radiactiva en suelo. Durante todo el curso se hace referencia a los trabajos llevados a cabo en la caracterización radiológica de Palomares (Almería).

**Documento de difusión:** 9

**Página web:** 10

Segunda edición del CURSO:

## La Protección Radiológica en las industrias NORM

18 al 20  
de noviembre  
2014

Tras la exitosa primera edición, organizada por el Ciemat, en colaboración con Enresa, el Consejo de Seguridad Nuclear (CSN) y la Sociedad Española de Protección Radiológica (SEPR) en 2012, se va a celebrar la segunda edición del curso sobre la Protección Radiológica en las industrias NORM.

Con el afán de conseguir la implicación de más organismos en la tarea de formación en todas las cuestiones relacionadas con las industrias NORM, así como tener más alcance a nivel nacional, en esta ocasión el curso va a celebrarse en las instalaciones del Centro Nacional de Aceleradores (CNA), perteneciente a la Universidad de Sevilla.

Se busca en esta edición, además de proporcionar la formación teórica básica y necesaria a los actores involucrados, mostrar algunos de los aspectos prácticos necesarios para llevar a cabo las evaluaciones de las industrias NORM, clave para asegurar la seguridad de las mismas.

El curso tendrá una duración de 3 días, incluyendo discusiones y sesiones prácticas del uso de técnicas de laboratorio, sesiones prácticas del uso de códigos de evaluación o de la aplicación de las Guías de Seguridad 11.2, 11.3 y 11.4 del CSN. Además contará con profesores de reconocido prestigio en todas las cuestiones relacionadas con las industrias NORM, provenientes de todas las instituciones participantes.

Adicionalmente, en la actualidad se está gestionando la visita a una industria NORM en la zona.



PRECIO: 500 euros para no asociados a la SEPR (400 euros para socios).  
(El precio incluye documentación y tres comidas de trabajo)

Para más información enviar un correo a los organizadores del curso:  
Juan Carlos Mora Cañadas (jc.mora@ciemat.es) y Rafael G<sup>a</sup>-Tenorio G<sup>a</sup>-Balmaseda (gtensorio@us.es).

# CURSO PROTECCIÓN RADIOLÓGICA A PIE DE TUBO: ARCOS EN C

Como se puede comprobar en cualquier centro hospitalario, la utilización de equipos de configuración de arcos en C es una práctica habitual hoy en día en instalaciones sanitarias ajenas a los Servicios de Radiología, como quirófanos, cardiología, etc... Paralelamente a la extensión del uso de estos equipos, se ha producido una creciente complejidad tecnológica, coherente con el aumento de sus capacidades clínicas y que llevó a la SEPR a plantarse la conveniencia de organizar algún tipo de actividad docente relativa a su uso.

Así pues, consciente de esta problemática y dentro de sus objetivos, la SEPR organizó el pasado 27 de septiembre de 2013, en el Hospital Ramón y Cajal una Jornada cuya finalidad fue transmitir a los operadores de radiodiagnóstico médico que operan equipos de rayos X con configuración de "arco en C" los fundamentos operacionales básicos que compatibilizaran la obtención de una calidad de imagen suficiente con la consecución de un nivel de protección radiológica adecuado tanto para el paciente como para el personal que participa en una práctica radiológica.

La Jornada se articuló en cuatro presentaciones teóricas, detalladas a continuación, y una práctica virtual; el formato digital de la revista RADIOPROTECCIÓN permite que sus lectores asociados accedan *online* a cada una de las presentaciones, recogidas a continuación utilizando el vínculo asociado a cada imagen:



## Aspectos legales relacionados con el manejo de los arcos en C

Natividad Ferrer. *Jefe del Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.*

## Protección operacional a pie de tubo: caso del paciente

Xavier Pifarré. *Adjunto del Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda.*



## Especificidades operacionales del trabajo a pie de tubo

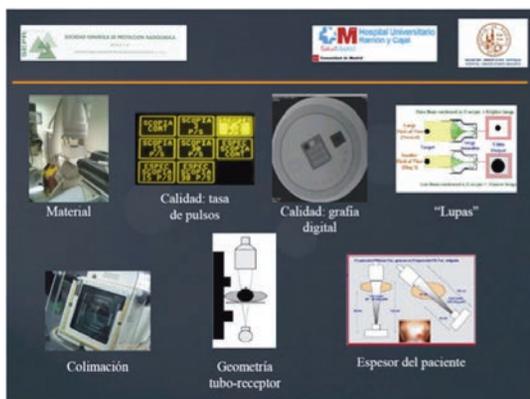
Patxi Rosales. *Jefe del Servicio de Protección Radiológica del Hospital Universitario Basurto. Bilbao.*

## Protección operacional a pie de tubo: caso del trabajador

Patxi Rosales. *Jefe del Servicio de Protección Radiológica del Hospital Universitario Basurto. Bilbao.*



Por lo que respecta a la práctica, con el fin de que pudiera llevarse a cabo para un número de alumnos considerable, fue articulada a partir de sucesivos vídeos, en los que se trataron aspectos ya comentados en las sesiones teóricas, pero procurando incidir en su puesta en práctica. Se recogen a continuación los vídeos utilizados en la citada práctica, accesibles igual que las anteriores presentaciones mediante el vínculo ligado a cada imagen.



Los asistentes pudieron plantear cuestiones a lo largo de todas las presentaciones, cerrándose la Jornada se cerró con una discusión final.

# Socios colaboradores de la SEPR



ALMARAZ  
TRILLO



PHILIPS

FUJIFILM



PROINSA  
GRUPOEULEN

GRUPO  ENUSA

 tecnatom

**GEOCISA**

 Westinghouse