



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA NUCLEAR E**

**IMAGINOLOGIA MOLECULAR**

**EL GAMMAGRAMA RENAL COMO MÉTODO DE  
EVALUACIÓN EN LA NEFROPROTECCIÓN CON GELATINA  
SUCCINILADA EN PACIENTES TRATADOS CON PÉPTIDOS  
RADIOMARCADOS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR E  
IMAGINOLOGÍA MOLECULAR**

**PRESENTA:**

**DR. UVI CANCINO RAMOS**



**DR. EDGAR VALENTÍN GÓMEZ ARGUMOSA  
DIRECTOR DE TESIS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**MÉXICO, D.F.**

**2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

### **EL GAMMAGRAMA RENAL COMO MÉTODO DE EVALUACIÓN EN LA NEFROPROTECCIÓN CON GELATINA SUCCINILADA EN PACIENTES TRATADOS CON PÉPTIDOS RADIOMARCADOS.**

---

**Dr. Edgar Valentín Gómez Argumosa**

**Presidente de Tesis**

**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia**

**Subdirectora de Educación Médica**

**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dr. Uvi Cancino Ramos**

**Médico Residente de Tercer Grado Medicina Nuclear e Imagenología  
Molecular**

**Autor**

**Instituto Nacional de Cancerología**

El trabajo de ésta tesis se desarrolló en las instalaciones del Instituto Nacional de Cancerología, en el Departamento de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, bajo la dirección del Dr. F. Osvaldo García Pérez.

Agradezco al personal de enfermería a el Enfermero Gildardo Gámez, al enfermero Omar Balgañón, a los técnicos Armando Jiménez y Elsa Valdez, Residentes Lucero, Daniela, Anakaren, Sergio, Margarita, médicos adscritos al Dr. Sevastian Medina Ornelas, físico Omar Canseco y químicos que colaboraron para la elaboración del presente trabajo.

# Índice General

i.	ÍNDICE	PAG
ii.	Agradecimientos .....	6
iii.	Lista de cuadros, gráficas y abreviaturas .....	7
iv.	Resumen .....	9
1.	Introducción .....	11
2.	Marco teórico .....	12
3.	Metodología .....	34
a.	Planteamiento del problema .....	35
b.	Justificación .....	36
c.	Pregunta de investigación .....	37
d.	Objetivos: general y específico .....	37
e.	Descripción de Variables .....	38
f.	Muestreo .....	39
g.	Población .....	39
h.	Criterios de selección .....	40
i.	Alcance del estudio .....	40
j.	Instrumento .....	41
k.	Procedimiento .....	42
l.	Consideraciones Éticas .....	43

4. Análisis estadístico .....	44
5. Resultados .....	45
6. Discusión .....	50
7. Conclusiones .....	52
8. Referencias bibliográficas .....	54
9. Anexos .....	59

## *Agradecimientos*

Agradezco a cada una de las personas que me han apoyado en el camino:

A mi mamá Lupita, en primer lugar por otorgarme la vida y demostrar a lo largo de ella que ella es mi gran apoyo, un ejemplo de esfuerzo, dedicación, amor y sacrificio enorme por la familia, por nunca dejarme solo y alentarme a ser mejor cada día, por ayudarme a vencer mis miedos y conquistar mis metas, esto es en tu honor y va para ti madre.

A mi padre por otorgarme la vida así como por proporcionarme enseñanzas y valores en la vida que me han servido de guía en mi diario existir.

A mis hermanas Karina y Adriana para motivarlas a seguir creciendo profesionalmente y demostrarles que podemos conquistar lo que nos proponemos, muchas metas se pueden lograr con constancia, responsabilidad y dedicación, con mucho amor para ellas.

A la Dra Lucero Abundiz, por ser una gran persona y amiga que tiene toda mi admiración y que ha sido una gran maestra e impulsora para mi desarrollo profesional.

Al Dr Edgar V. Gómez Argumosa, por ser un apoyo invaluable durante mi desarrollo profesional y brindarme su amistad incondicional cuando lo he necesitado.

A los médicos adscritos del Servicio de Medicina Nuclear, a los Dr Osvaldo García, Dra Quetzali Pitalúa, Dr Sevastian Medina, Dra Irma Soldevilla, Dr Eleazar Ignacio, por su apoyo incondicional y sus grandes enseñanzas en el área.

A mis compañeros médicos de la residencia Daniela, Anakaren, Sergio, Margarita, Miguel, Angélica, Rocío por sus enseñanzas, cuestionamientos, aportes y experiencias.

Al personal administrativo, técnico y de enfermería del departamento de Medicina Nuclear, por su ardua labor, amabilidad y compañerismo para conmigo.

# *Índice de Tablas y Gráficas*

	PAG
<b>Tabla 1. Características Demográficas de la Población</b>	<b>45</b>
<b>Tabla 2. Evaluación de la función renal por los diferentes métodos</b>	<b>46</b>
<b>Gráfica 1. Curva ROC Cockcroft Gault</b>	<b>48</b>
<b>Gráfica 2. Curva ROC CKD-EPI</b>	<b>49</b>



## *Lista de Abreviaturas*

PRRNT: Terapia con péptidos radiomarcados

<sup>99m</sup>Tc: Tecnecio 99 metaestable

MAG3: Mercaptoacetiltriglicina

TNE: Tumores Neuroendocrinos

SSTR2: Receptores de somatostatina subtipo 2

MEN1: Neoplasia endocrina múltiple tipo 1

MEN2: Neoplasia endocrina múltiple tipo 2

SSA: Análogos de somatostatina estabilizados

TFG: Tasa de filtración glomerular

## *Resumen*

**INTRODUCCIÓN:** La terapia con péptidos radiomarcados (PRRNT) con  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC y  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE han demostrado eficacia en el tratamiento dirigido de varios tipos de tumores neuroendocrinos. Sin embargo, las mayores limitaciones para esta terapia es la toxicidad renal y hematopoyética. Los riñones han sido considerados como el órgano crítico por la filtración glomerular, la reabsorción en los túbulos proximales y la retención intersticial predominante del radiofármaco. La nefrotoxicidad severa ha sido reportada en un rango de 0 a 14%.

**OBJETIVO:** Determinar la correlación existente entre la tasa de filtrado glomerular evaluada por Cockcroft, CKD-EPI y gammagrama renal con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 en pacientes con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático y no gastroenteropancreático al finalizar al menos 3 ciclos de tratamiento, en pacientes tratados con péptidos radiomarcados y que utilizaron Gelatina Succinilada como método de nefroprotección.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional, transversal, retrospectivo, en el periodo comprendido de noviembre de 2014 a junio del 2018, para un total de 50 pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático y no gastroenteropancreático con enfermedad metastásica. Se incluyeron pacientes entre 18 a 78 años, con progresión a la primera línea de tratamiento y que concluyeron un periodo de 3 ciclos de terapia con  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC y/o  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, utilizando como agente protector Solución coloide (Gelatina Succinilada, 20g en 500ml). La nefrotoxicidad potencial y seguridad fue valorada mediante el Gammagrama Renal con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 al realizar un análisis comparativo univariado con depuración de creatinina calculada mediante fórmula de Cockcroft-Gault utilizando el sistema Acute Nephrotoxicity Grading System According to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Version 4.03).

**RESULTADOS:** 50 pacientes contaban con los criterios de inclusión para este estudio, estos concluyeron el tratamiento con PRRNT con al menos 3 terapias con  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC y/o  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, evaluando el grado de nefrotoxicidad mediante Gammagrama renal y creatinina sérica, ninguno presentó algún grado de nefrotoxicidad severa. El promedio de edad fue 58 (41.5-63) años. gammagrama renal inicial con un FPRE de  $312.4 \pm 86.7$  ml/min. La media de creatinina fue de  $0.73 \pm 0.15$ ; la media de la tasa de filtrado glomerular al inicio del estudio fue de 86.5 (75.7-110.5) calculada mediante la fórmula de Crockcoft-Gault y de 94 (85.7-110) mediante la fórmula de CKD-EPI. En las curvas ROC se obtuvo un área bajo la curva de 0.53 para CKD-EPI para una sensibilidad de 50% y especificidad de 89% y un área bajo la curva de 0.47 para Cockcroft Gault para una sensibilidad de 25% y especificidad de 82%

**CONCLUSIÓN:** El tratamiento con  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC y  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE es una terapia prometedora para los pacientes con tumores neuroendocrinos bien y moderadamente diferenciados. En cuanto al método de protección renal empleado durante la administración de estos péptidos radiomarcados que fue Gelatina Succinilada (Gelafundin) se pudo corroborar la seguridad de su administración y grado de confiabilidad en nefroprotección, lo cual sugiere que este puede ser un método de nefroprotección seguro ante la falta de aminoácidos esenciales. Al realizar la evaluación pre y postterapéutica en pacientes tratados se pudieron detectar cambios más sutiles en el deterioro de la función tubular que no se vieron reflejados en el filtrado glomerular.

**Palabras clave:** Terapia con péptidos radiomarcados (PRRNT),  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, nefrotoxicidad,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3.

## *Introducción*

Dada la poca frecuencia y curso clínico indolente de los tumores neuroendocrinos (TNE) su diagnóstico y tratamiento suelen verse en estadios avanzados de la enfermedad, su registro en las bases de datos es escaso y existen pocas para establecer su epidemiología, la más grande ha sido proporcionada por The National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) de Estados Unidos en 2012 donde, 34 233 (52,7%) eran mujeres. De 45 318 TNE con un grado conocido, 23 126 fueron G1, 7416 fueron G2 y 14 766 fueron G3. De los 53 465 TNE con estadio conocido, 28 031 fueron localizados, 10 777 fueron regionales y 14 657 metastásicos al momento del diagnóstico. La incidencia anual ajustada por edad fue de 1,09 x 100 000 personas en 1973 y aumentó a 6,98 por 100 000 personas en 2012. El mayor aumento fue en pacientes >65 años, con aumento de más de 8 veces, 25,3 x 100 000 personas.

Las técnicas de diagnóstico han mejorado y probablemente hayan aumentado las tasas de diagnóstico de TNE y la estadificación. La mayor incidencia se asocia con el aumento en la detección de la enfermedad en estadio temprano. La terapia con péptidos radiomarcados (PRRNT) está indicado para el tratamiento de pacientes con expresión positiva de receptores de somatostatina subtipo 2 (SSTR2) o TNE metastásico o inoperable. Los pacientes candidatos para la PRRNT que usan análogos de somatostatina radiomarcados son principalmente aquellos TNE que expresan SSTR2 del tracto gastroenteropancreático y bronquial, también pueden incluir pacientes con feocromocitoma, paraganglioma, neuroblastoma o carcinoma medular de tiroides. Los candidatos ideales para la PRRNT son aquellos con carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados y moderadamente diferenciados (TNE grado 1 o 2) de acuerdo con la clasificación reciente OMS 2010.

## *Marco Teórico*

### Generalidades Tumores Neuroendocrinos.-

Los tumores neuroendocrinos (TNE) surgen de las células del sistema endocrino difuso. Comprenden una amplia familia de tumores, los más comunes son los tumores carcinoides (que con mayor frecuencia surgen en los pulmones y los bronquios [llamados broncopulmonares], el intestino delgado, el apéndice, el recto y el timo) y los tumores neuroendocrinos pancreáticos.

Otros menos comunes incluyen los que surgen en las glándulas paratiroides, tiroideas, suprarrenales y pituitarias.

Un análisis de la base de datos de The US Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) estimó que la incidencia de tumores neuroendocrinos en los Estados Unidos fue de 5,25 casos por 100,000 personas en el año 2004.<sup>(1)</sup> Este análisis sugiere que la incidencia de tumores neuroendocrinos está aumentando y que la prevalencia de individuos con tumores neuroendocrinos en el Estados Unidos puede exceder 100.000.<sup>(1)</sup> Otros análisis independientes de la base de datos SEER también encontraron que la incidencia de tumores neuroendocrinos gastrointestinales (GI) aumentó de 1975 a 2008 aumentando 3.65 veces en los Estados Unidos y de 3.8 a 4.8 veces en el Reino Unido. .<sup>(2,3)</sup> Las razones de este aumento no están claras, aunque podrían estar determinadas por un mejor diagnóstico y clasificación de los mismos.<sup>(4)</sup>

Los tumores neuroendocrinos también pueden surgir en el contexto de síndromes genéticos hereditarios, incluidos neoplasias endocrinas múltiples (MEN) tipos 1 y 2. La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), asociada con mutaciones en el gen *menin*, se caracteriza por múltiples tumores de la paratiroides, pituitaria y glándulas pancreáticas.<sup>(5)</sup> La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), asociada con mutaciones en el protooncogén *RET*, se caracteriza por el desarrollo de cáncer de tiroides medular, feocromocitoma (a menudo bilateral) e hiperparatiroidismo.

Los tumores neuroendocrinos también se han asociado con la enfermedad de Von HippelLindau, complejo de esclerosis tuberosa y neurofibromatosis. <sup>(7,8)</sup>

Los pacientes pueden o no tener síntomas atribuibles a la hipersecreción hormonal. Estos síntomas incluyen enrojecimiento intermitente y diarrea en pacientes con síndrome carcinoide<sup>(9)</sup>, hipertensión en pacientes con feocromocitoma<sup>(10)</sup> y síntomas atribuibles a la secreción de insulina, glucagón, gastrina y otros péptidos en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos.<sup>(11)</sup>

Se consideran pacientes con síntomas hormonales tener tumores "funcionales", y aquellos sin síntomas se consideran tumores "no funcionales".

El diagnóstico y tratamiento adecuado de los tumores neuroendocrinos a menudo implica la colaboración entre especialistas en múltiples disciplinas, utilizando métodos bioquímicos, radiológicos y quirúrgicos específicos. Los especialistas incluyen patólogos, endocrinólogos, radiólogos (incluidos los especialistas en medicina nuclear) y médicos, radioterapeutas y oncólogos quirúrgicos.

#### Clasificación histológica y estadificación de los tumores neuroendocrinos

Los tumores neuroendocrinos generalmente se subclasifican por el sitio de origen, etapa y características histológicas.

#### Clasificación histológica

Los tumores neuroendocrinos se clasifican histológicamente según la diferenciación del tumor (bien o mal diferenciado) y el grado tumoral (grados 1-3). La mayoría de los tumores neuroendocrinos se dividen en 3 amplias categorías histológicas: bien diferenciado, de bajo grado (G1); bien diferenciado, intermedio (G2); y pobremente diferenciado, de alto grado (G3).

La diferenciación tumoral y el grado tumoral a menudo se correlacionan con el recuento mitótico y el índice de proliferación Ki-67. De hecho, los esquemas de clasificación histológica más comúnmente utilizados, que incluyen la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos y los sistemas de la OMS, incorporan la tasa mitótica y el índice Ki-67. <sup>(11,13,14)</sup> Numerosos estudios han confirmado que la tasa mitótica aumentada y el índice Ki-67 elevado son asociados a un curso clínico más agresivo y peor pronóstico. <sup>(15-18)</sup> En la mayoría de los casos, los tumores de bajo grado bien diferenciados tienen un recuento mitótico de menos de 2/10 campo de alto poder (HPF) y/o un índice Ki-67 de menos de 3%. Los tumores bien diferenciados de grado intermedio generalmente tienen un recuento mitótico de 2 a 20/10 HPF y/o un índice Ki-67 de 3% a 20%. En tumores de alto grado, el recuento mitótico generalmente excede de 20/10 HPF y/o el índice Ki-67 excede el 20%. El grado generalmente se define por el recuento mitótico y / o índice Ki-67, el que sea mayor <sup>(19,20)</sup>. Una recomendación clave es que la diferenciación tumoral, la tasa mitótica y el índice Ki-67 deberían incluirse en el informe de patología. Hacerlo permite al médico tratante factorizar estos datos en el cuadro clínico para tomar decisiones de tratamiento apropiadas.

La clasificación de los carcinoides pulmonares y del timo varía de la de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en algunos sistemas de clasificación, y en particular no incluye Ki-67 e incluye la evaluación de la necrosis. Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados de pulmón y timo se consideran típicos (bajo grado, <2 mitosis / 10 HPF y sin necrosis) o atípicos (2-10 mitosis/10 HPF y/o focos de necrosis).

Los carcinomas neuroendocrinos mal diferenciados son de citología de células pequeñas o de células grandes, con más de 10 mitosis/10 HPF. <sup>(21,22)</sup>

Sigue habiendo un debate considerable sobre el umbral proliferativo de Ki-67 más apropiado para la determinación del grado tumoral y las decisiones de tratamiento consiguientes<sup>(23,24)</sup>. Una revisión retrospectiva de la base de datos de 252 pacientes con carcinoma neuroendocrino GI de alto grado sugirió que la quimioterapia basada en platino es más activa en aquellos con un índice Ki-67 mayor o igual al 55%.<sup>(25)</sup> Un análisis de datos de 274 pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos encontró que un límite de Ki-67 del 5% (en lugar del 2%) era el indicador pronóstico óptimo.<sup>(26)</sup> Un análisis comparable basado en 691 pacientes con tumores neuroendocrinos yeyunales-ileocecales encontró similarmente que un el umbral de 5 mitosis/10 HPF proporcionó mejor información pronóstica que una de 2 mitosis/10 HPF.<sup>(27)</sup>

### Estadificación Tumoral

Los tumores neuroendocrinos se clasifican de acuerdo con el sistema de estadificación del tumor (T), ganglios linfáticos (N), metástasis (M) del American Joint Committee on Cancer (AJCC). El AJCC introdujo su primer sistema de estadificación TNM para la clasificación de tumores neuroendocrinos en su 7ma edición del AJCC Cancer Staging Manual.<sup>(28)</sup> Los carcinoides del estómago, duodeno/ ámpula / yeyuno / íleon, colon / recto y apéndice tienen sistemas de estadificación separados. La asociación de la etapa tumoral con el pronóstico se ha confirmado en los análisis de la base de datos SEER y la Base Nacional de Datos de Cáncer.<sup>(29-34)</sup>

Un análisis reciente de 691 pacientes con tumores neuroendocrinos yeyunales-ileoceles tratados en el Centro de Cáncer Moffitt entre 2000 y 2010 reveló tasas de supervivencia a 5 años de 100%, 100%, 91% y 72% para las etapas I a IV, respectivamente, validando aún más el sistema de estadificación TNM<sup>(27)</sup>.



Sin embargo, este análisis también sugirió que, a diferencia de otras neoplasias malignas, el tamaño del tumor primario y la profundidad de invasión tenían poca relación con la supervivencia en la enfermedad en estadio temprano. <sup>(24)</sup> Se informaron resultados similares en un análisis reciente de 6792 tumores neuroendocrinos de intestino delgado en la base de datos SEER, que encontraron que los resultados fueron similares para pacientes con tumores T1 y T2. <sup>(35)</sup> Estos resultados han sido respaldados en análisis adicionales, confirmando que la presencia de ganglios linfáticos y metástasis a distancia es la más fuerte efecto sobre la supervivencia. <sup>(36,37)</sup>

### Opciones de tratamiento en los Tumores Neuroendocrinos

Los pacientes con TNE pueden presentar tumores locales, con metástasis regionales o distantes o sin metástasis a distancia. El sitio común de metástasis es el hígado. Pueden permanecer clínicamente silentes hasta que exista una carga tumoral significativa.

Las opciones terapéuticas incluyen cirugía, análogos de somatostatina estabilizados (SSA), interferón, quimioterapia, agentes dirigidos molecularmente, terapias locorregionales y terapia con péptidos radiomarcados (PRRNT). Los cuidados paliativos de apoyo y el control del dolor también juegan un papel importante en el manejo del paciente. Estas opciones no son mutuamente excluyentes y, en su mayor parte, son intercambiables. Las opciones de atención, incluida la PRRNT, deben ser elegidas e implementadas en una secuencia correcta por un equipo multidisciplinario experimentado. Este enfoque debería proporcionar el mayor beneficio mientras se minimizan los riesgos y los efectos secundarios y se garantiza la mejor calidad de vida posible para el paciente. La cirugía con intención curativa siempre se debe realizar siempre que sea posible; en casos seleccionados, y dentro de un enfoque multidisciplinario, la PRRNT puede ser beneficioso como una terapia neoadyuvante para hacer que un paciente sea accesible para la cirugía.

Para tumores funcionalmente activos, estrategias citorreductoras como la quimioembolización transarterial (TACE), embolización transarterial (TAE), la ablación por radiofrecuencia (RFA) y otras técnicas como la radioterapia interna selectiva (SIRT) siempre deben considerarse con la intención de mejorar los síntomas clínicos. El manejo óptimo de los TNE es la remoción quirúrgica temprana antes del desarrollo de metástasis regionales o distantes. Desafortunadamente, muchos pacientes son diagnosticados con enfermedad metastásica, cuando la erradicación completa de sus tumores no será posible. La extirpación del tumor primario está indicada para prevenir complicaciones como hemorragia o obstrucción del intestino delgado.

Incluso en presencia de metástasis hepáticas, la eliminación del tumor primario tiene varias ventajas y parece tener un impacto pronóstico positivo sobre la supervivencia (38-41). Las metástasis hepáticas aisladas o solitarias pueden extirparse quirúrgicamente, mientras que una infiltración hepática más difusa suele tratarse con un enfoque locorregional. Los abordajes locorregionales o las terapias ablativas locales se dirigen predominantemente a metástasis hepáticas con el objetivo de lograr el control local del tumor y aliviar los síndromes secretorios funcionales.

Se aplican diferentes técnicas según los hallazgos individuales (tamaño y distribución de las lesiones hepáticas, su morfología, focal o difusa, y su vascularización), la actividad funcional del TNE y la experiencia disponible localmente. En un individuo con pocas lesiones hepáticas con una lesión primaria preferiblemente reseca, las lesiones hepáticas pueden tratarse mediante resección quirúrgica con o sin RFA o termoablación intersticial inducida por láser. En aquellos con enfermedad hepática multifocal o difusa que causa una alta carga tumoral, TACE y TAE son las opciones preferidas<sup>(42,43)</sup>. Las técnicas de embolización local son particularmente útiles en el tratamiento de pacientes con metástasis hepáticas funcionalmente activas.

Después de TACE, se logran tasas de respuesta sintomática de 60-95% y tasas de respuesta bioquímica de 50-90% y se ha informado una respuesta radiológica de 33-80%<sup>(44-46)</sup>. La duración de la respuesta es entre 18 y 24 meses. Se alcanzan tasas de respuesta similares con TAE solo<sup>(43)</sup>. En general, el procedimiento puede requerir más de una sesión de tratamiento para garantizar la efectividad y la consolidación del tratamiento y minimizar el riesgo de complicaciones.

El SIRT en un estudio prospectivo en 34 pacientes, la tasa de respuesta objetiva fue del 50%<sup>(46)</sup>.

Entre los tratamientos médicos, los dos agonistas de receptores de somatostatina (SSTR) más utilizados son el octreotide y lanreotide. Desempeñan un papel esencial en el control de los TNE, tanto sintomáticos como asintomáticos, y deben considerarse como terapia de primera línea. Los SSA se pueden usar con prácticamente todas las otras opciones terapéuticas disponibles. Como la gran mayoría de los TNE expresan receptores de somatostatina subtipo 2 (sstr2) en un 87-92%, a los pacientes siempre se les debe ofrecer esta terapia junto con otras opciones terapéuticas concurrentes y para la atención de apoyo. Los SSA de acción prolongada poseen acción inhibidora secretora y están aprobados para aliviar los síntomas del síndrome carcinoide, como enrojecimiento, diarrea o obstrucción bronquial, y para prevenir la crisis carcinoide.

El tratamiento con los SSA puede controlar el síndrome clínico en 40-90% de los pacientes sujetos a dosis y carga tumoral<sup>(47, 48)</sup>. Sin embargo, los pacientes pueden volverse refractarios al control del síndrome y necesitan incrementos de dosis incrementales de SSA. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con progresión tumoral requieren un tratamiento adicional, incluido el uso de PRRNT.

El reciente estudio PROMID realizado en Alemania mostró la efectividad de la SSA de acción prolongada como agente terapéutico antiproliferativo en los TNE de intestino medio.

En este estudio, el tiempo hasta la progresión del tumor en pacientes que recibieron octreotida LAR 30 mg por vía intramuscular mensual fue más del doble que en los pacientes que recibieron solo placebo (6,0 frente a 14,3 meses)<sup>(49)</sup>.

El interferón-alfa (IFN- $\alpha$ ) se ha utilizado en TNE, especialmente aquellos con síndrome carcinoide, durante más de 25 años. Se considera el principal fármaco antisecretor utilizado para el tratamiento de tumores funcionales<sup>(50)</sup>. El IFN- $\alpha$  reduce eficazmente los síntomas relacionados con la hipersecreción en pacientes con síndrome carcinoide de manera similar a los SSA. También se observan respuestas de crecimiento tumoral parcial en 10-15% de los pacientes con carcinoides malignos y estabilización en 39%. También se ha demostrado que IFN- $\alpha$  es eficaz en tumores pancreáticos endocrinos. El efecto secundario muy común del IFN- $\alpha$ , a saber, un "síndrome similar a la gripe", limita tanto el uso de altas dosis como la duración del tratamiento debido a la intolerancia que obliga a su interrupción. La quimioterapia sistémica es efectiva en algunos pacientes, especialmente en aquellos con TNE poco diferenciado (grado 3, OMS 2010) o TNE progresivo del páncreas<sup>(51)</sup>. El tratamiento estándar para el carcinoma neuroendocrino (grado 3) es cisplatino y etopósido. La tasa de respuesta con esta combinación es del 42-67% y su duración suele ser corta, oscilando entre 8 y 9 meses<sup>(52)</sup>. La combinación de irinotecán y cisplatino o quimioterapia FOLFOX (5-fluorouracilo o capecitabina y oxaliplatino) puede ser una alternativa<sup>(53)</sup>.

La PRRNT es muy rara vez una opción de tratamiento adecuada para el carcinoma neuroendocrino (grado 3), debido a la baja expresión de sstr, pero se puede considerar después de la falla de la quimioterapia y si <sup>111</sup>In-pentetreotida (OctreoScan) o el PET-CT con <sup>68</sup>Ga-DOTATOC / DOTATATE muestra una expresión de sstr de moderada a alta.

En los últimos años, la eficacia de las terapias dirigidas moleculares para el tratamiento de NET ha sido evaluada en ensayos clínicos. Estas terapias incluyen inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la tirosina cinasa únicos o múltiples.

Los medicamentos con mayor evidencia de eficacia son sunitinib y everolimus (RAD-001). Ambos conducen a la extensión de la supervivencia libre de progresión (SLP) de pacientes con TNE pancreático avanzado. Para everolimus, un inhibidor de mTOR, existe evidencia de eficacia en el control de TNE que surge de otros sitios asociados con el síndrome carcinoide<sup>(54)</sup>. Los fármacos antiangiogénicos más desarrollados son el sunitinib y el anticuerpo anti-VEGF bevacizumab. En un estudio de fase II, bevacizumab en combinación con octreótido LAR condujo a la remisión tumoral parcial en el 18% de los pacientes y la enfermedad estable en el 77%<sup>(55)</sup>. La tasa de remisión objetiva fue inferior al 10%. Everolimus se ha estudiado en más de 1,000 pacientes con NET y se ha incluido en varios ensayos clínicos (RADIANT-1, RADIANT-2, RADIANT-3, RAMSETE). La actividad antitumoral se ha confirmado en RADIANT-1 en pacientes con TNE pancreáticos metastásicos progresivos después del fracaso de al menos una línea de quimioterapia citotóxica. La eficacia de everolimus se ha confirmado en un gran ensayo internacional controlado con placebo que incluye 410 pacientes con NET pancreática progresiva (RADIANT-3)<sup>(56)</sup>. El everolimus redujo significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad y condujo a una prolongación de la SLP en 6,4 meses (11 frente a 4,6 meses) en comparación con el placebo. La respuesta tumoral objetiva fue baja (4,8% de remisiones parciales).

En el enfoque de apoyo global al paciente, y al administrar la PRRNT, la nutrición y el control del dolor son un componente esencial de la atención. El tratamiento del dolor en pacientes con TNE sigue los principios generales seguidos en oncología pediátrica y de adultos<sup>(57)</sup>. El tratamiento eficaz de TNE, como la PRRNT, puede aliviar el dolor, incluido el dolor óseo. El tratamiento de la metástasis ósea dolorosa también es obligatorio con la administración de bisfosfonatos como terapia de apoyo.

### Panorama Histórico de la terapia con péptidos radiomarcados

La terapia con péptidos radiomarcados (PRRNT) se utilizó por primera vez en la década de 1990 utilizando octreotide radiomarcado. El ensayo inicial de fase I investigó la seguridad y eficacia del uso de altas actividades del compuesto de diagnóstico  $^{111}\text{In}$ -octreótido como radiofármaco terapéutico. Los resultados en términos de eficacia clínica se atribuyeron al efecto de la emisión intracelular de Auger y electrones de conversión por  $^{111}\text{In}$  después de la internalización del complejo péptido-receptor.

Las remisiones parciales fueron excepcionales y, 3 pacientes desarrollaron leucemia o síndrome mielodisplásico del grupo que recibió la dosis acumulada más alta (90-100 GBq)<sup>(58)</sup>. En Europa el  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide fue abandonado como opción terapéutica y se emplearon los emisores  $\beta$  más eficientes  $^{90}\text{Y}$  y  $^{177}\text{Lu}$ . Sin embargo, en Estados Unidos todavía se usa pentetreotide, principalmente debido a la falta de disponibilidad de radiotrazadores  $\beta$  emisores. Los emisores  $\beta$  de alta energía, como el  $^{90}\text{Y}$  con un rango en tejidos blandos más largo, se consideraron más prometedores para el tratamiento del tumor voluminoso. Posteriormente se desarrolló un nuevo análogo, Tyr3-octreotide, con un perfil de afinidad similar para sstrs. Vinculado a un quelante macrocíclico (DOTA), que permite el radiomarcaje simple y estable de  $^{111}\text{In}$  y  $^{90}\text{Y}$  a [DOTA0, Tyr3] -octreotide ( $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC)<sup>(59)</sup>. La PRRNT en la que se emplea  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC se utilizó por primera vez en 1996 en un paciente de Basilea, Suiza. La excelente respuesta subjetiva y objetiva después de varios ciclos de  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC condujo a altas expectativas en cuanto al potencial terapéutico de PRRNT en pacientes con TNE. Desde entonces, otros centros en todo el mundo han llevado a cabo ensayos clínicos con  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC<sup>(60)</sup>. Desde el año 2000, se sintetizó octreotato (Tyr3, Thr8-octreotide), un análogo más nuevo con afinidad mejorada para los sstr2. El análogo quelado [DOTA0, Tyr3] -octreotato (DOTATATE) puede marcarse con el isótopo  $\beta\gamma$  emisor  $^{177}\text{Lu}$  y se ha utilizado en estudios clínicos.

Se observaron resultados más prometedores con  $^{90}\text{Y}$ -DOTA0-Tyr3-octreotide ( $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC) y con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA0-Tyr3-octreotate ( $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate)<sup>(61)</sup>. El  $^{177}\text{Lu}$  Lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) es un radionucleido emisor de radiaciones beta y gamma con rango máximo de penetración de 2 mm y vida media de 160 horas.<sup>(62)</sup> En un ensayo de un grupo de  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate de 310 pacientes con TNE gastroenteropancreáticos, se produjeron remisiones tumorales completas en 2% de los pacientes y remisiones parciales en 28%.<sup>(61)</sup> La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 33 meses. La eficacia y seguridad de  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate fue comparado en el estudio de terapia con tumores neuroendocrinos fase 3 (NETTER-1) al compararlo con con dosis altas de octreotida de acción prolongada repetible (LAR) en pacientes con TNE de intestino medio positivos a receptores de somatostatina metastásicos y en progresión.<sup>(63)</sup>

El segundo estudio se basó en datos de 1214 pacientes con TNE positivos a receptores de somatostatina, incluidos TNE-GEP, que recibieron  $^{177}\text{Lu}$  en un solo sitio en los Países Bajos. Los pacientes inicialmente incluidos en el estudio recibieron el agente radiofarmacéutico como parte de un programa de acceso ampliado.

Se informó la reducción total o parcial del tumor en el 16% de un subconjunto de 360 pacientes con TNE-GEP que fueron evaluados para la respuesta de la FDA el cual aprobó su uso en el territorio de Estados Unidos en Enero de 2018.<sup>(64)</sup>

Los efectos secundarios comunes de Lutathera incluyen linfopenia, niveles elevados de enzimas en ciertos órganos (aumento de  $\gamma$ -glutamilttransferasa, aspartato aminotransferasa y / o alanina aminotransferasa), vómitos, náuseas, hiperglucemia e hipocalcemia.<sup>(64)</sup>

## Indicaciones y contraindicaciones

### Indicaciones

La PRRNT está indicada para el tratamiento de pacientes con expresión positiva de sstr2 o NET metastásico o inoperable. Los pacientes candidatos son principalmente aquellos con TNE que expresan sstr2 del tracto gastroenteropancreático y bronquial, pero también pueden incluir pacientes con feocromocitoma, paraganglioma, neuroblastoma o carcinoma medular de tiroides. Los candidatos ideales para PRRNT son aquellos con carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados y moderadamente diferenciados definidos como TNE grado 1 o 2 de acuerdo con la clasificación reciente OMS 2010.

### Contraindicaciones

#### Absolutas

- Embarazo.
- Enfermedades concomitantes agudas graves.
- Desorden psiquiátrico severo que no se pueda manejar.

#### Relativas

- Lactancia (si no se suspende).
- Función renal severamente comprometida: para la PRRNT con  $^{90}\text{Y}$  la función renal normal ajustada por edad es esencial. Los pacientes con una función renal comprometida aún pueden considerarse para el tratamiento con péptidos marcados con  $^{177}\text{Lu}$ . Para  $^{177}\text{Lu}$  se puede tolerar un grado leve a moderado de insuficiencia renal (por ejemplo, creatinina  $\leq 1,7$  mg / dl). La tasa de filtración glomerular (TFG) y la tasa de extracción tubular (TER) deben ser al menos del 60% de los valores normales medios ajustados por edad.
- Médula ósea severamente comprometida:

Los valores de referencia sugeridos son:

Leucocitos totales  $< 3,000$  /  $\mu\text{l}$ , con recuento absoluto de neutrófilos  $< 1,000$  /  $\mu\text{l}$   
Plaquetas  $< 75,000$  /  $\mu\text{l}$  para  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE,  $< 90,000$  /  $\mu\text{l}$  para  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC,  
Glóbulos Rojos  $< 3,000,000$  /  $\mu\text{l}$ .



### Advertencias especiales

#### Función renal

El riñón es el órgano que limita la dosis en las actividades normalmente utilizadas para la PRRNT. Los efectos secundarios que involucran el riñón y la médula ósea son leves si hay adecuada protección renal. La función renal debe evaluarse mediante pruebas de laboratorio (creatinina y BUN) o mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina (por ejemplo, la fórmula de Cockcroft-Gault). Estudios adicionales, p. La medición de la TFG con recolección de orina de 24 horas o métodos de medicina nuclear (p. ej.,  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 con determinación de TER,  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA GFR o flujo plasmático renal efectivo usando hippurano) debe realizarse en pacientes con factores de riesgo de toxicidad renal o insuficiencia renal y en todos los niños.

#### Consideraciones especiales

La obstrucción renal siempre debe descartarse o de lo contrario corregirlo antes. La quimioterapia mielotóxica previa y la radioterapia externa de campo extendido a médula ósea (pelvis, columna vertebral), especialmente si se realiza en las semanas anteriores al PRRNT, aumentan el riesgo de falla de la médula ósea. Dependiendo de la cantidad de actividad inyectada de  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC o  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, los valores de plaquetas bajos persistentes después de un ciclo anterior de PRRNT pueden impedir la temporización y la dosificación de ciclos posteriores. Un paciente con insuficiencia hepática pendiente debe considerarse con precaución antes de ser enviado a PRRNT.

#### Preparación del paciente

##### Protección renal

Junto con la médula ósea, los riñones son los órganos críticos en la PRRNT, especialmente cuando se usa  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC. La reabsorción tubular proximal del radiopéptido y la posterior retención en el intersticio dan lugar a una irradiación renal excesiva.

La nefrotoxicidad puede verse agravada por factores de riesgo, como la hipertensión preexistente o la diabetes mellitus. Para contrarrestar y reducir la alta retención renal de los radiopéptidos, los aminoácidos cargados positivamente, tales como L-lisina y/o L-arginina, son infundidos para inhibir competitivamente la reabsorción tubular proximal del radiopéptido. La administración concomitante de estos aminoácidos conduce a una reducción significativa en la dosis absorbida renal, que oscila entre el 9% y el 53%.

La dosis absorbida renal se reduce aún más hasta en un 39% extendiendo el tiempo de infusión de la solución de aminoácidos durante 10 horas, y hasta un 65% extendiendo la protección durante 2 días después de la administración de radiopéptidos, cubriendo así la fase de eliminación renal de una forma más eficiente.

#### Protocolos de protección con aminoácidos

La lisina y/o la arginina deben diluirse adecuadamente en grandes volúmenes de solución salina normal para hidratar al paciente, a menos que el paciente sufra insuficiencia cardíaca (p. Ej. Enfermedad de la válvula cardíaca carciñoide), en cuyo caso la sobrecarga de volumen debe ser evitado. En particular, se deben evitar las soluciones hiperosmóticas ya que pueden inducir desequilibrios electrolíticos peligrosos que pueden llevar a un metabolismo severo, acidosis y arritmias cardíacas. Una dilución apropiada es 25 g de aminoácido en 1 l de solución salina normal.

Antes de comenzar la infusión de aminoácidos, realizar medidas contra las náuseas y los vómitos administrando un antiemético (por ejemplo, antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, como granisetron) y/o un corticosteroide (por ejemplo, dexametasona). El antiemético puede repetirse si es necesario.

La infusión debe iniciarse 30-60 minutos antes de la administración del radiopéptido y debe mantenerse por 4 horas. Se debe prestar especial atención y cuidado para evitar el posible desequilibrio electrolítico (hipercalemia e hipernatremia) y la consecuente acidosis metabólica, que puede provocar náuseas y vómitos leves.

## Esquemas propuestos de protección con aminoácidos

### 1. Protocolo de protección de 50 g de un día

Una solución que contiene un cóctel de 50 g de lisina y arginina (25g de lisina y 25g de arginina) diluida en 2 l de solución salina normal infundida durante 4 h, comenzando 30-60 minutos antes de PRRNT.

### 2. Protocolo de protección de tres días de 25 g

Durante el día 1, se infunde un cóctel de 25 g de lisina diluido en 1 l de solución salina normal durante 4 h, comenzando 30-60 minutos antes del PRRNT. Esto es seguido por la administración de una solución de 12,5 g de lisina en 500 ml de solución salina normal durante 3 h dos veces al día el segundo y el tercer día después de la terapia. Este protocolo tiene como objetivo maximizar la protección renal mientras se minimizan los efectos secundarios de la infusión de aminoácidos.

### 3. Protocolo de protección de tres días de 50 g

Una solución de 50 g de lisina y arginina (25 g / 25 g) diluida en 2 l de solución salina normal infundida durante 4 h durante el primer día comenzando 30-60 minutos antes de la terapia. Esto es seguido por la administración de 12,5 g de lisina adicional diluida en 500 ml de solución salina normal infundida durante 3 h dos veces al día el día 2 y el día 3 después de la terapia.

### 4. Un día 50 g + gelofusina

La captación renal de análogos de somatostatina radiomarcados puede atribuirse en parte al sistema transportador renal endocítico mediado por receptor que implica endocitosis dependiente de cubilina mediada por megalina a través del túbulo proximal.

La gelifusina, una molécula de gelatina bovina succinilada usada comúnmente como un expansor plasmático, puede administrarse para reducir aún más la dosis de radiación absorbida en el riñón (aproximadamente 45%) a través de su interacción con el sistema transportador mediado por el receptor megalina / cubilina. Las reacciones anafilactoides severas se describen en aproximadamente 0.04%. El médico tratante debe conocer estos efectos y estar preparado para tratarlos en consecuencia con medicamentos antihistamínicos, corticosteroides o epinefrina. Un protocolo de protección consiste en un cóctel de 25 g de lisina + 25 g de arginina diluida en 2 l de solución salina normal infundida durante 4 h a partir de 30-60 min antes del tratamiento e infusión de gelifusina en bolo de 1 ml / kg de peso corporal durante 10 min antes de la terapia, seguido de infusión de gelifusina a 0,02 ml / kg / min durante 3 h después de la infusión de radiopéptido. Debido a las reacciones inmunogénicas adversas notificadas, se deben monitorizar los signos vitales durante la infusión de Gelifusine.

#### Efectos secundarios y subagudos de la terapia con péptidos radiomarcados

La PRRT es generalmente bien tolerada. Los efectos secundarios agudos suelen ser leves y autolimitados. Las náuseas o, más raramente, los vómitos están relacionados con la administración concomitante de aminoácidos protectores de los riñones. Otros efectos secundarios subagudos están relacionados con la radiopéptido en sí mismo, como supresión de la médula ósea, pérdida leve de cabello (observada con <sup>177</sup>Lu-octreotato) o, más raramente, una exacerbación de un síndrome clínico. El efecto secundario subagudo más común de la PRRT, que ocurre entre 4 y 6 semanas después del tratamiento es la supresión de la médula ósea. Por lo general, la toxicidad hematológica es leve y reversible. La toxicidad grado 3 o 4 puede ocurrir en menos del 15% de los pacientes.

### Efectos secundarios a largo plazo

Los efectos secundarios graves a largo plazo de la PRRT son insuficiencia renal o síndrome mielodisplásico (MDS) / leucemia. La protección adecuada de los riñones con la fusión simultánea de aminoácidos con carga positiva y/o gelafundin es obligatoria en la PRRT. Con los avances en la experiencia y el conocimiento sobre la PRRT, los casos de daño renal severo en etapa final son actualmente muy raros. Los estudios han demostrado que una disminución mayor y más persistente en el aclaramiento de creatinina es más frecuente si hay factores de riesgo de toxicidad renal tardía, particularmente diabetes e hipertensión de larga duración y mal controlada. Con una adecuada protección renal de aminoácidos, la toxicidad renal grado 3 a 4 ocurre en menos más del 3% de los pacientes. Un estudio reciente, sin embargo, informa una toxicidad renal de grados 3 a 4 en el 9% de sus pacientes. Esta incidencia relativamente alta está probablemente relacionada con las actividades relativamente altas administradas por ciclo y con el hecho de que los pacientes con antecedentes preexistentes.<sup>(66)</sup>

### Mecanismos de captación renal de péptidos radiomarcados

Hay varios radiofármacos utilizados para la terapia con radionúclidos. Cada radiotrazador tiene diferentes patrones de biodistribución que determinan la toxicidad potencial y los efectos secundarios. La mayoría de estos radiotrazadores se excretan a través del riñón y el hígado. Los radiotrazadores utilizados para PRRT se eliminan principalmente por los riñones a través de la filtración glomerular. La barrera para la filtración consiste en membrana basal, célula endotelial glomerular y célula epitelial visceral, es decir, el podocito. El grado de filtración depende de la carga de la molécula, el tamaño y la unión a proteínas.

Agua, iones y moléculas de pequeño tamaño en la sangre podrían pasar esta barrera y entrar en el espacio de Bowman, pero esta barrera cargada negativamente impide el paso de proteínas grandes o cargadas negativamente, o ambas.

Los poros de la membrana glomerular permiten la filtración libre de moléculas con un radio de 1,8 nm (o un peso de 12 kDa), mientras que las moléculas de 44,2 nm (que pesan 70 kDa) se filtran solo de forma muy limitada. Las moléculas pequeñas unidas a proteínas grandes como la albúmina no pasarían el filtro glomerular. La mayoría de los péptidos radiomarcados se eliminan mediante filtración glomerular porque pesan <12 kDa y no están unidos a proteínas grandes.

Después de la filtración glomerular, los péptidos con tamaño pequeño son parcialmente reabsorbidos por los túbulos proximales, y la mayoría de la radioactividad se excreta por los riñones. Aproximadamente el 3% de la actividad total es absorbida por las células del túbulo proximal.

Después de la reabsorción, el radioligando se transporta a los lisosomas y es retenido en la célula tubular proximal que consecuentemente ocasiona exposición prolongada a la radiación. El sistema megalina y cubilina desempeña un papel clave en la reabsorción de péptidos de bajo peso molecular a través de endocitosis.

Además de la exposición del radiotrazador durante la filtración glomerular y la reabsorción tubular, la expresión del receptor de somatostatina causa la captación del radiotrazador en el riñón. La investigación del riñón reveló la expresión diferencial. Los receptores de somatostatina (SR) 2A se encuentran en los glomérulos y todos los 5SR se expresan en túbulos. Células tubulares, glomérulos y vasa recta en el riñón se ha encontrado que expresa SR2. Se encontró una reducción media del 18% en la captación renal durante el tratamiento con octreotida, lo que apoya la participación de los receptores de somatostatina en la captación renal del radiotrazador.

Los trazadores más comúnmente utilizados para la terapia con radionúclidos receptores de péptidos (PRRT) son DOTATA-TE radiomarcado, DOTA-NOC y DOTATOC. Aunque su tamaño y carga son similares, tienen diferentes afinidades para los subtipos de receptores de somatostatina.<sup>(77)</sup>

El problema de la alta absorción renal de compuestos radiomarcados puede superarse mediante la administración conjunta de aminoácidos catiónicos que reducen la captación renal de péptidos radiomarcados y fragmentos de anticuerpos. La PRRT, la lisina (Lys) y la arginina (Arg) generalmente se aplican por vía intravenosa para reducir la captación renal. Se ha demostrado que la administración oral en animales también reduce la captación renal de fragmentos de anticuerpos y de radiopéptidos. Como alternativa a la aplicación oral o intravenosa de Lys o Arg, los expansores de plasma basados en gelatina (Gelofusine [GF], B Braun Medical BV; Hemaccel, Sanofi-Aventis Pharma BV) pueden administrarse por vía intravenosa a pacientes<sup>(78)</sup>.

#### Terapia con péptidos radiomarcados en México

En los reportes de la República Mexicana en pacientes con tumores neuroendocrinos metastásicos, se cuenta con la experiencia del instituto nacional de cancerología como centro único que reportan en 2016 con tratamientos de 30 pacientes que recibieron un total de 49 ciclos de <sup>90</sup>Y-DOTATOC (21 dosis) y <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (28 dosis), con una media de 1,5 ciclos por paciente; 56.7% mostraron respuesta morfológica parcial; 73,3% respuesta molecular y bioquímica, y 76,6% respuesta clínica. La mediana de supervivencia global desde el diagnóstico fue de 54 meses y la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 32 meses.<sup>(67)</sup>

#### Evaluación de la función renal durante la terapia con péptidos radiomarcados

Los teragnósticos etiquetados como radionúclidos diagnósticos o terapéuticos han ganado una aplicación clínica creciente para el diagnóstico y la terapia de diversos cánceres, incluidos los tumores neuroendocrinos (TNE) y recientemente el cáncer de próstata. Los productos etiquetados con <sup>68</sup>Ga y los productos terapéuticos marcados con <sup>177</sup>Lu o <sup>90</sup>Y ya están disponibles en algunos países. La terapia con péptidos radiomarcados (PRRT) es un enfoque terapéutico altamente eficiente para el tratamiento sistémico de TNE metastásicos o inoperables.

Las tasas de respuesta objetiva se informaron en el rango de 15%-35% .<sup>(66)</sup> En general, la PRRT es bien tolerada con toxicidad moderada en la mayoría de los pacientes. Las toxicidades renales y hematopoyéticas son las principales limitaciones de este enfoque terapéutico. Los riñones se han considerado como el "órgano crítico" debido a la filtración glomerular predominante, la reabsorción tubular y la retención del marcador por los túbulos proximales.

La nefrotoxicidad grave, que se informó en el rango de 0% -14%,<sup>(68-70)</sup> depende de varios factores, como la cantidad de la actividad de radiofármaco administrada única y la dosis acumulada, el intervalo de tratamiento entre los ciclos, el radioisótopo empleado, la dosis absorbida renal, presencia de factores de riesgo de los pacientes y características de la protección renal. En la literatura, la documentación de la nefrotoxicidad se ha realizado utilizando diferentes criterios y pruebas de función renal, pasando de la medición básica del nivel de creatinina en plasma a métodos más precisos y sofisticados.

#### Medición de la función renal

La función renal puede evaluarse midiendo la eliminación de compuestos administrados endógenamente o exógenamente. El aclaramiento de inulina se considera el estándar de oro para medir la tasa de filtración glomerular (TFG). Sin embargo, su medición requiere una infusión intravenosa (i.v.) continua de inulina y múltiples colecciones de sangre u orina, lo que no es práctico para el uso clínico habitual. Su disponibilidad y gasto son otros factores que están limitando su aplicación de rutina.

#### Marcadores endógenos para la función renal

La creatinina, un aminoácido con una masa molecular de 113 D, se filtra libremente por el glomérulo. La creatinina sérica es el metabolito más comúnmente usado para la evaluación de la función renal, aunque hay varios inconvenientes.



Sus niveles no son lo suficientemente precisos debido a importantes interferencias y limitaciones preanalíticas y analíticas. Su nivel se ve afectado por varios factores, como la dieta, edad y masa muscular. Su sensibilidad diagnóstica se considera insuficiente cuando hay una reducción moderada de la TFG. Con la disminución de la función glomerular, hay eliminación por secreción tubular, por lo que los niveles séricos de creatinina pueden estar dentro del rango normal incluso con un valor de TFG de  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , que se denomina "rango de ceguera de creatinina". Por lo tanto, su uso como el medio para evaluar los niveles de la función renal no se recomienda.

La medición de la depuración de creatinina con la recolección de orina durante 24 horas a menudo es un método poco fiable e inconveniente con un coeficiente de variación del 25%.<sup>(71)</sup> Se han introducido ecuaciones para estimar los niveles de TFG (eTFG) basados en la creatinina sérica para superar sus limitaciones. Para la predicción del aclaramiento de creatinina y la estimación del FG, se recomiendan 2 fórmulas; la ecuación de Cockcroft-Gault (C-G) y la Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal (4v-MDRD), respectivamente.<sup>(72,73)</sup> MDRD parece ser más confiable que la ecuación CG.

El grupo de trabajo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), propuso una nueva ecuación para estimar el IFG con el fin de minimizar los errores de la ecuación anterior. Esta ecuación fue construida a partir de una población de 8254 individuos provenientes de 10 estudios diferentes, incluyendo el estudio MDRD. Contando con una medición directa del FG mediante aclaramiento de iotalamato. Esta nueva ecuación (CKD-EPI) logró mejorar la precisión y exactitud frente a la medida directa de IFG; especialmente, para valores superiores a  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . Los autores sugieren que MDRD, podría ser sustituida por CKD-EPI en la práctica clínica<sup>(74,75)</sup>. Se considera que la ecuación con mejor comportamiento en el paciente renal crónico es CKD-EPI.

**Fórmula de Cockcroft:** 
$$\frac{(140 - \text{edad}) \times (\text{peso Kgs}) \times 0.85}{72 \times \text{Creat sangre (mg/dl)}}$$

#### **MDRD**

IFG=175×(creatinina)-1.154×(edad)-0.203× (0.742 para sexo femenino) × (1.212 para “etnia negra”)

#### **CKD-EPI**

Fórmula para “etnia negra”

Sexo femenino y creatininemia ≤ 0.7 mg/ml; IFG = 166 × (creatinina/ 0.7)-0.329× (0.993) edad y creatininemia >0.7 mg/ml; IFG=166×(creatinina/0.7)-1.209× (0.993) edad

Masculino y creatininemia ≤ 0.9mg/ml; IFG=163×(creatinina/0.9)-0.411× (0.993) edad y creatininemia >0.9 mg/ml; IFG=163× (creatinina/ 0.9)-1.209× (0.993) edad

Fórmula para “etnia blanca”

Sexo femenino y creatininemia ≤ 0.7 IFG = 144 × (creatinina/ 0.7)-0.329 × (0.993) edad y creatininemia > 0.7 IFG = 144 ×(creatinina/ 0.7)-1.209 × (0.993)edad

Masculino y creatininemia ≤ 0.9 IFG = 141 × (creatinina/ 0.9)-0.411× (0.993) edad y creatininemia > 0.9 IFG = 141 × (creatinina/0.9)-1.209 × (0.993) edad

La cistatina C es una proteína básica con un peso molecular de 13,3 kDa. Se filtra libremente en el glomérulo, se reabsorbe y se cataboliza en el túbulo proximal sin ninguna secreción tubular. El nivel de cistatina C depende del FG y no se ve afectado sustancialmente por la dieta, estado nutricional, enfermedades inflamatorias o malignas.<sup>(75)</sup> El nivel de cistatina C sérica se considera sensible para detectar una reducción leve del nivel de TFG entre 60 y 90 ml / min /1.73 m<sup>2</sup>. Existen varias fórmulas publicadas para estimar la TFG a partir de la cistatina C sérica; sin embargo, sus validaciones no se realizan en un gran número de sujetos, por lo tanto, no se recomienda la predicción de TFG basada en cistatina C.

## *Metodología*

**Diseño del Estudio:** Estudio observacional, transversal analítico, retrospectivo, que comprende el periodo del 1 de noviembre de 2014 al 1 de junio del 2018, en pacientes con tumores neuroendocrinos del Instituto Nacional de Cancerología. Apoyados en los datos solicitados al Servicio de INCanet y posterior revisión exhaustiva de expedientes clínicos del periodo señalado.

Estudio realizado para evaluar la tasa de filtrado glomerular por Cockcroft, CKD-EPI y gammagrama renal con  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3, para determinar la sensibilidad y especificidad así como la relación entre las mismas, en pacientes con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático y no gastroenteropancreático con enfermedad metastásica, que recibieron tratamiento con  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC y  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE (al menos tres ciclos), y que además fueron premedicados con Gelatina Succinilada (GelaFundin), como terapia nefroprotectora.

Se captaron 62 pacientes con diagnóstico neuroendocrino en el periodo de estudio, de los cuales se excluyeron 12 pacientes por no tener el mínimo de dosis de tratamiento (3 dosis), 50 cumplían los criterios de inclusión.

## *Planteamiento del Problema*

El registro de los tumores neuroendocrinos en las bases de datos es escaso y existen pocas bases de datos para establecer su epidemiología, la más grande ha sido proporcionada por The National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) estimó que la incidencia de estos tumores en los Estados Unidos fue de 5,25 casos por 100,000 personas en el año 2004. Debido a su difícil diagnóstico la mayoría inician tratamiento en el contexto de enfermedad metastásica, debido a esto, después de la falla a la primera línea de tratamiento la terapia con péptidos radiomarcados toma importancia en el tratamiento de la enfermedad, los efectos adversos que pueden ocurrir son los de toxicidad hematológica y renal, la nefrotoxicidad ha sido reportada hasta en un 14% de los pacientes tratados, por tal razón es necesario establecer un método de nefroprotección apropiado y un método sensible y específico para la evaluación de la función renal es importante en este tipo de pacientes.

## *Justificación*

Los tumores neuroendócrinos, debido a su frecuencia y curso clínico indolente en etapas tempranas, constituyen una entidad que es de complejo diagnóstico siendo abordada de manera tardía e iniciando su tratamiento en estadios avanzados de la enfermedad, debido a que el inicio de tratamiento muchas veces comienza en el entorno de enfermedad diseminada metastásica, diferentes terapias para tratar estos tumores han surgido, en el que los análogos de somatostatina como la sandostatina tienen un papel importante, sin embargo, cuando existe falla al tratamiento y/o progresión de la enfermedad quedan pocas opciones terapéuticas, en este contexto clínico ha surgido al terapia con péptidos radiomarcados con  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC y  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE los cuales han presentado buena tasa de respuesta parcial, dentro de los efectos adversos de esta terapia se encuentran la toxicidad renal y hematopoyética que pueden desarrollar, por tal motivo el monitoreo de la función hematológica y renal son importantes en la evaluación pre y postterapéutica. No existen suficientes estudios que evalúen la función renal inicial y final así como los efectos deletéreos sobre esta, en México tampoco se cuentan con aminoácidos esenciales para la nefroprotección durante la administración de péptidos radiomarcados, es por eso que en el Instituto Nacional de Cancerología se estableció el protocolo de infusión con gelafundin previa administración de los péptidos radiomarcados. Con este estudio se podrá determinar cuanto se ve afectada la función renal en estos pacientes después de 3 terapias y buscar si existe alguna correlación con los métodos más comunes para determinar el filtrado glomerular como el que se determina por la creatinina sérica mediante la fórmula de cockcroft gault y CDK-EPI, que de tener significancia podría traducirse en cambiar el seguimiento de la nefrotoxicidad para mejorar el costo-beneficio en estos casos.

## *Pregunta de Investigación*

¿Cuál es la forma más eficaz de evaluar la función renal ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3, Cockcroft-Gault ó CKD-EPI) en pacientes con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático y no gastroenteropancreático premedicados con Gelatina Succinilada (Gelafundin), que recibieron tratamiento con  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC y/o  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE ?

## *Objetivos*

### *Objetivo General*

Determinar la eficacia del flujo plasmático renal efectivo corregido por superficie corporal del  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 versus el filtrado glomerular evaluada por Cockcroft y CKD-EPI en pacientes con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático y no gastroenteropancreático premedicados con Gelatina Succinilada (Gelafundin), que recibieron tratamiento con  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC y  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE.

### *Objetivos Específicos*

- I. Describir las características demográficas de la población.
- II. Evaluar la función renal mediante el Gammagrama renal con  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3, Cockcroft y CKD-EPI en pacientes con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático y no gastroenteropancreático, antes y después del tratamiento.
- III. Determinar la correlación de TFG por gammagrama renal con  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 vs Cockcroft-Gault y CKD-EPI.

## Variables

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES
<b>Variable dependiente</b>				
Flujo Plasmático Renal Efectivo	Examen utilizado para verificar que tan bien está funcionando la secreción tubular en los túbulos colectores (cantidad de plasma que afluye a región renal, que participan en la producción de orina). Es el volumen de plasma perfundido por los túbulos renales por unidad de tiempo.	El aclaramiento MAG3 se calculó utilizando un método común basado en gammacámara.	Cuantitativa continua	mL/min/1,73m <sup>2</sup>
Tasa de Filtrado glomerular	Examen utilizado para verificar qué tan bien están funcionando los riñones, determinado por la fuerza física y neta que produce el transporte de agua y de solutos a través de la membrana glomerular	Calculado por la fórmula CKD-EPI, Cockcroft-Gault (que incluyen valores de creatinina, edad, peso y género del paciente)	Cuantitativa continúa	mL/min/1,73m <sup>2</sup>
<b>Variable independiente</b>				
Insuficiencia renal	Trastorno parcial o completo de la función renal. Incapacidad de excretar los productos metabólicos residuales y agua.	Determinada directamente por la tasa de filtrado glomerular (TFG) Normal FG ≥ 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	Cualitativa ordinal	G1 G2 G3 (Reducción moderada del FG 30-59 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )  G4 (Reducción severa de FG: 15-29 mL/min/ 1,73m <sup>2</sup> ) G5
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el día de la inclusión.	Edad de la paciente de acuerdo a los datos de su credencial de lector.	Cuantitativa	Números enteros 18 a 78 años
Peso	Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona	Medida será realizada cuando inicia el tamizaje y al momento de incluir la paciente al estudio	Cuantitativa continúa	Será reportado en Kilogramo
Talla	Instrumento para medir la estatura	Medida será realizada cuando inicia el tamizaje y reportada en expediente clínico	Cuantitativa continua	Será reportado en metros

Diabetes Mellitus	Condición en la que el páncreas ya no produce suficiente insulina o las células dejan de responder a la insulina que se produce, de modo que la glucosa en la sangre no puede ser absorbida en las células del cuerpo.	Pacientes diagnosticados con DM controlada y no	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 0= No
Hipertensión Arterial	Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias.	Pacientes diagnosticados con HTA controlada y no	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 0= No
Cardiopatía	Enfermedad que afecta el corazón o los vasos sanguíneos.	Pacientes con diagnóstico de: enfermedad de la arteria coronaria insuficiencia cardíaca congestiva y endocarditis.	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 0= No

## *Muestreo*

Tipo de muestreo no probabilístico, intencional.

## *Población*

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático y no gastroenteropancreático y enfermedad metastásica, que recibieron tratamiento con  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC y  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE (al menos tres ciclos), y que además fueron premedicados con Gelatina Succinilada (GelaFundin), como terapia nefroprotectora, evaluados en el periodo del 1 de noviembre de 2014 al 1 de junio del 2018, en el servicio de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cancerología.



## *Criterios de Inclusión*

- ✓ Evidencia de sobreexpresión de receptores de somatostatina confirmados por PET-CT con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC.
- ✓ Pacientes mayores a 18 años
- ✓ Ambos géneros.
- ✓ Diagnóstico corroborado por patología y estudios de inmunohistoquímica positivos.
- ✓ Enfermedad Metastásica con falla a primera línea de tratamiento (sandostatina).
- ✓ Pacientes que, al menos, hayan cumplido 3 ciclos de tratamiento con  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC y/o  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE.

## *Criterios de Exclusión*

- Pacientes embarazadas.
- Falla renal de reciente diagnóstico (FG <60 ml/min).
- Plaquetas <75,000 /  $\mu\text{L}$  (para  $^{90}\text{Y}$ ); <90,000 /  $\mu\text{L}$  (para  $^{177}\text{Lu}$ ).
- Recuento de glóbulos blancos <3,000 /  $\mu\text{L}$ , con cuenta absoluta de neutrófilos <1,000/ $\mu\text{L}$ .
- Pacientes con segundo primario.
- Pacientes con menos de 3 dosis de tratamiento con  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC o  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE.

## *Alcance del Estudio*

Es un estudio observacional, transversal analítico, retrospectivo.

## *Instrumento*

Sistema de expediente electrónico (PACS) del Instituto Nacional de Cancerología.

La gammacámara que se utilizó fue una Symbya truepoint Spect CT 16, Siemens.

**Fórmula de Cockcroft:** 
$$\frac{(140 - \text{edad}) \times (\text{peso Kg}) \times 0.85}{72 \times \text{Creatinina en sangre (mg/dl)}}$$

### **Fórmula para “etnia blanca”**

Sexo femenino y creatininemia  $\leq 0.7$  IFG =  $144 \times (\text{creatinina} / 0.7) - 0.329 \times (0.993)^{\text{edad}}$

edad y creatininemia  $> 0.7$  IFG =  $144 \times (\text{creatinina} / 0.7) - 1.209 \times (0.993)^{\text{edad}}$

Masculino y creatininemia  $\leq 0.9$  IFG =  $141 \times (\text{creatinina} / 0.9) - 0.411 \times (0.993)^{\text{edad}}$  y

creatininemia  $> 0.9$  IFG =  $141 \times (\text{creatinina} / 0.9) - 1.209 \times (0.993)^{\text{edad}}$

Fórmula para corregir el FPRE obtenido por el  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$  por la superficie corporal:

$20 + 0.407 \times (\text{Aclaramiento del MAG3 in mL/min/1.73 m}^2)$

Statistical Package for the Social Sciences/Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS).

## *Procedimiento*

- I. Se presentó el protocolo de estudio a los asesores teórico y metodológico.
- II. Se presentó ante el comité de investigación y el comité de ética en investigación.
- III. Se realizó el presente estudio en el área de medicina nuclear.
- IV. Se obtuvo información del sistema INCAnet (PACS), para la elaboración de la base de datos aplicando criterios de inclusión y exclusión, para la selección adecuada de pacientes.
- V. Se evaluaron estudios de Gammagrama Renal con MAG3 pre y postterapia, obteniéndose niveles de Filtrado Glomerular así como Creatinina sérica y se calculó el FPRE corregido por la superficie corporal obtenido por el  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 así como la TFG mediante la fórmula de Cockcroft-Gault y CKD-EPI.
- VI. El protocolo se desarrolló en un lapso de cuatro años.
- VII. Al final de este periodo los datos recabados se vaciaron en un formato para su análisis.
- VIII. Al recabar y vaciar los datos se clasificó la información en base al grado de insuficiencia renal.
- IX. Se realizó análisis estadístico de los datos.

## *Consideraciones Éticas*

De acuerdo a la NOM-012-SSA3-2012, establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

- 11. De la seguridad física y jurídica del sujeto de investigación

Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

- TITULO SEGUNDO De los Aspectos Eticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I.
  - ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en la siguiente categoría:
    - I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de expedientes.
  - ARTICULO 22: Del consentimiento informado

## ***ANÁLISIS ESTADÍSTICO***

Para la captura de datos se utilizó el programa Excel y para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 21.0.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Para la descripción de las variables cualitativas, realizamos estadísticos descriptivos presentados como frecuencias y porcentajes. Para la descripción de variables cuantitativas (edad, peso, talla, etc) se realizaron las pruebas de normalidad: Kolmogórov-Smirnov, por contar con una población mayor a 30; para conocer si los datos presentan distribución normal o libre distribución. Se reportaron en media y desviación estándar las variables con distribución normal, y en mediana y rango intercuartílico, las variables con libre distribución.

Para evaluar la función renal a través de la tasa de filtrado glomerular antes (basal, previo inicio del tratamiento) y después del tratamiento (final, posterior al tercer ciclo de tratamiento), se empleó la prueba de Wilcoxon generalizada, por la distribución libre de los datos.

Se procedió a determinar la eficacia (sensibilidad y especificidad) del gammagrama renal con  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 en contraste con la tasa de filtrado glomerular calculada por la CKD-EPI y Cockcroft Gault expresada en proporciones en curvas ROC.

Se realizó Correlación de Pearson, considerando significativo cuando es  $> 0.3$ , para una  $p$  significativa  $< 0.05$ .

## *Resultados y Análisis de Resultados*

En el periodo comprendido de noviembre de 2014 a junio del 2018, posterior a la aprobación de nuestro proyecto por los Comités de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Cancerología, se realizó la revisión y recolección de datos de los pacientes que fueron tratados con péptidos radiomarcados durante este periodo de tiempo, se reclutaron un total de 62 pacientes de los cuales se excluyeron 12 pacientes por no cumplir con todos los criterios de inclusión de nuestro estudio, por lo que sólo fueron incluidos un total de 50 pacientes (80.6% de la muestra total) en el periodo de tiempo antes señalado.

Las características basales de la población de estudio se reportan en la **Tabla 1**, sin embargo, a continuación, describimos los datos más sobresalientes de la misma.

El promedio de edad fue 58 (41.5-63) años. En cuanto a las comorbilidades las asociadas fueron: hipertensión 4 (8%), diabetes mellitus + hipertensión 4 (8%), hipertensión + cardiopatía 2 (4%) y sin comorbilidades asociadas un total de 40 pacientes (80%).

Se encontró un gammagrama renal inicial con un FPRE de  $312.4 \pm 86.7$  ml/min.

La media de creatinina fue de  $0.73 \pm 0.15$ ; la media de la tasa de filtrado glomerular al inicio del estudio fue de 86.5 (75.7-110.5) calculada mediante la fórmula de Crockcoft-Gault y de 94 (85.7-110) mediante la fórmula de CKD-EPI.

**Tabla 1. Características Demográficas de la Población**

CARACTERISTICAS	<i>n</i> = 50
Edad (Años) <i>Mediana (p25-p75)</i>	58 (41.5-63)
Talla (m) <i>Media ± DE</i>	1.61 ± 0.1
Peso (kg) <i>Mediana (p25-p75)</i>	61.7 (50.7-74.2)
Gammagrama renal (FPRE ml/min) <i>Media ± DE</i>	312.4 ± 86.7
TFG por Cockcroft-gault (CG1) <i>Mediana (p25-p75)</i>	86.5 (75.7-110.5)
TFG por CKD-EPI <i>Mediana (p25-p75)</i>	94 (85.7-110)
Creatinina Sérica (mg/dL) <i>Media ± DE</i>	0.73 ± 0.15
Sexo	
Femenino	33 (66%)
Masculino	17 (34%)
Comorbilidades	
HAS	4 (8%)
HAS/DM	4 (8%)
HAS/Cardiopatía	2 (4%)
Sin comorbilidades	40 (80%)
<i>TFG: Tasa de filtrado Glomerular</i> <i>CG1: TFG calculada por Crockcoft Gault</i> <i>FPRE: Flujo Plasmático Renal Efectivo</i> <i>HAS: Hipertensión Arterial Sistémica</i> <i>DM: Diabetes Mellitus tipo 2</i>	

Variables cualitativas reportadas en frecuencias y porcentajes. Variables cuantitativas reportadas en medias y DE, ó medianas y p25-p75, según su distribución.

Mediante análisis bivariado se evaluó el funcionamiento renal, cambio antes y después del inicio del tratamiento, mediante las fórmulas de CKD-EPI, Crockcoft-Gault y gammagrama renal con <sup>99m</sup>Tc-MAG3 el cual se encuentra reportado en la **tabla 2**.

Se evaluó la función renal en función de CKD-EPI, Crockcoft y MAG3, donde corroboramos una mejoría significativa de las mediciones de la función renal basales, comparado con su evaluación final.

**Tabla 2. Evaluación de la función renal por los diferentes métodos.**

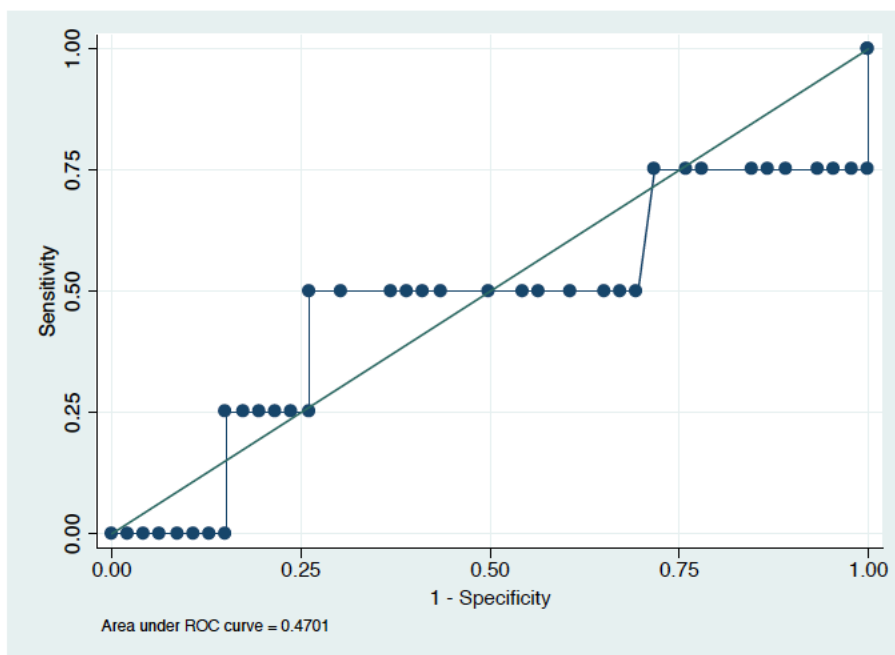
MÉTODO	Basal	Final	p
MAG3 FPRE (ml/min)	326.8	250.9	0.0001
CG FG (ml/min)	97.6	94.2	0.0002
CKD-EPI FG (ml/min)	97.5	94.5	0.0001

*FPRE: Flujo Plasmático Renal Efectivo*  
*CG FG: TFG calculada por Crockcoft Gault*  
*CKD-EPI FG: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

Se utilizó prueba no paramétrica de Wilcoxon  $p \leq 0.05$

En el análisis de eficacia, mediante la curva ROC se obtuvo que la fórmula de Cockcroft-Gault tiene un área bajo la curva de 0.47.

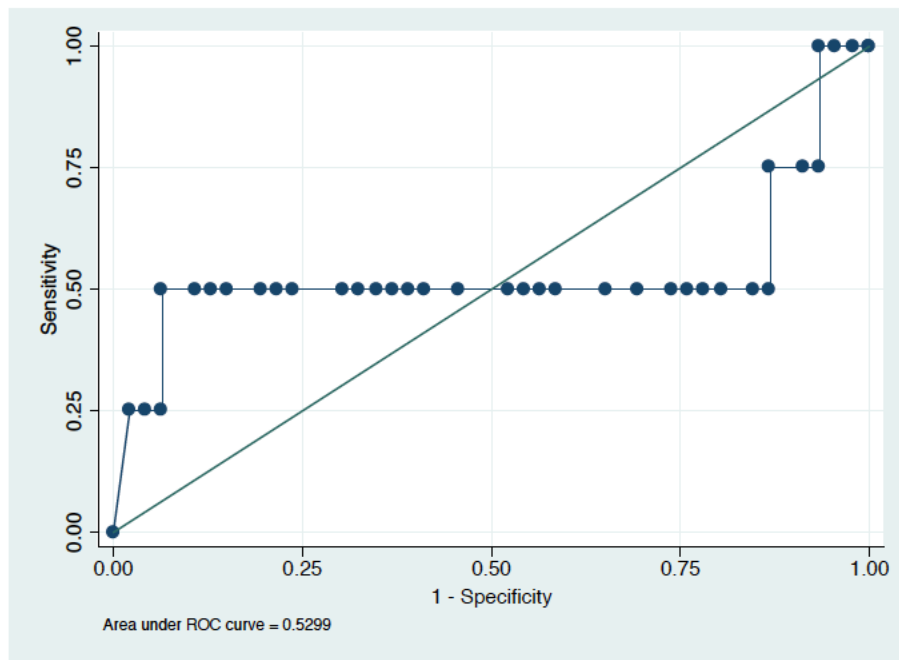
**Gráfica 1. CURVA ROC COCKCROFT GAULT**





En el análisis de eficacia mediante la curva ROC se obtuvo que la fórmula de CKD-EPI tiene un área bajo la curva de 0.52.

**Gráfica 2. CURVA ROC CKD-EPI**



Los datos obtenidos en el área bajo la curva, señalan que entre los métodos para discriminar una función renal adecuada en relación al gammagrama renal con  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3, obtenemos un área bajo la curva de 0.47 para Cockcroft Gault comparado con 0.53 para CKD-EPI, que si bien no existe una diferencia significativa entre ellos, la fórmula de CKD-EPI sería levemente superior a la de CG. (**Gráfica 1 y 2**). Además podemos señalar que la fórmula de CKD-EPI, presenta mayor especificidad al momento de traspolar los datos obtenidos en el gammagrama, ejemplo, con valores mayor o igual a 122 ml/min obtenido en el gammagrama renal con  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 la fórmula de CKD-EPI presenta una sensibilidad de 50%, con una especificidad del 89%; mientras que con igual valor de 122 ml/min obtenido en el gammagrama renal con  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 la fórmula de Cockcroft Gault reporta datos menores, con una sensibilidad de 25%, con una especificidad del 82%. (**ver anexo 1 y 2**).

Se realizó la correlación de Pearson entre gammagrama renal y Cockcroft-Gault; donde se obtuvieron datos no significativos  $p=0.67$  ( $p \leq 0.05$ ), con una  $r=0.06$ , traducida en una ínfima correlación.

Se realizó la correlación de Pearson entre gammagrama renal y CKD-EPI; donde se obtuvieron datos no significativos  $p=0.88$  ( $p \leq 0.05$ ), con una  $r=0.021$ , traducida en una escasa correlación.

## *Discusión*

El  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 se excreta vía renal principalmente a través de la secreción tubular proximal; en consecuencia, su eliminación es una medida de la función de la célula tubular y no es una medida de la tasa de filtración glomerular (TFG). Por esta razón, la ecuación de regresión no debe usarse para calcular el aclaramiento de creatinina del aclaramiento de MAG3; sin embargo, la ecuación de regresión muestra que, en promedio, el aclaramiento de creatinina es aproximadamente 40% del aclaramiento de MAG3. Si una pérdida en la función renal resulta en una pérdida proporcional en la TFG y la función tubular, entonces cualquiera de las mediciones servirá como un índice aceptable de la función renal.

El estudio realizado en la universidad de Emory en Estados Unidos sugiere que, a pesar de que los riñones lo manejan de forma diferente, los aclaramientos de MAG3 y creatinina corregidos con superficie corporal están altamente correlacionados (correlación de Pearson = 0,80). En consecuencia, en pacientes normales y con insuficiencia renal crónica, cualquiera de las medidas puede servir como un índice de la función renal. Este argumento es respaldado por el hecho de que la desviación estándar de MAG3 y aclaramientos de creatinina (expresados como porcentaje de la media) en sujetos normales fue de 30% para MAG3 y 34% para el aclaramiento de creatinina, sugiriendo que las dos medidas son similares para definiendo la normalidad. Finalmente, los datos preliminares sugieren que el aclaramiento de MAG3 basado en la cámara es más reproducible que el aclaramiento de creatinina en pacientes con enfermedad renal estable. <sup>(76)</sup>

Al comparar los datos de función renal obtenida por los 3 métodos (el  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 por el método de la gammacámara versus el Filtrado Glomerular (FG) por los métodos de Cockcroft Gault y CKD-EPI a partir de la creatinina plasmática) comparado con su final se obtuvieron para el FPRE del MAG3 que tuvo una disminución en promedio de 75.1ml/min (326.8 basal – 250.9 final) mientras que el FG de Cockcroft Gault presentó una disminución de 3.4 ml/min (97.6 basal – 94.2 final) y el FG de CKD-EPI disminuyó en 3ml/min (97.5 basal – 94-5 final).

De los resultados obtenidos podemos concluir que el FPRE determinado por el MAG3 presentó una mayor disminución en la escala numérica siendo más sensible a los cambios deletéreos que se presentan por la administración de los péptidos radiomarcados así como se verifica la seguridad de la administración de la terapia con previa infusión de Gelafundin, produciendo cambios mínimos en la función renal sin llegar a grados 3 o 4 de nefrotoxicidad.

Al realizar la corrección del MAG3 por la superficie corporal como se realizó en el estudio de la universidad de Emory y compararlo con los métodos de cálculo de FG de Cockcroft Gault y CKD-EPI a partir de la creatinina sérica y como puede observarse en las curvas ROC se obtuvo un área bajo la curva de 0.53 para CKD-EPI para una sensibilidad de 50% y especificidad de 89% y un área bajo la curva de 0.47 para Cockcroft Gault para una sensibilidad de 25% y especificidad de 82% ambas siendo útiles para discriminar una función renal adecuada en relación al gammagrama renal con MAG3.

## Conclusión

El número de pacientes con nefrotoxicidad después de PRRT con péptidos radiomarcados es bajo.

No se pudieron identificar factores de riesgo (por ejemplo, hipertensión, diabetes) que conduzcan a una disminución anual adicional de la función renal. Con los avances en la experiencia y el conocimiento sobre la PRRT, los casos de daño renal severo en etapa final son actualmente muy raros.

Sin embargo, a pesar de la protección del riñón, la pérdida de la función renal puede ocurrir después del PRRT, con una pérdida de aclaramiento creatinina de aproximadamente 4% por año para  $^{177}\text{Lu}$ -octreotato y 7% por año para 90Y-DOTATOC según el estudio de Rotterdam<sup>(65)</sup> para nuestro caso si se observó una diferencia de hasta 75.9 ml/min en promedio entre el renal basal y el final en los pacientes evaluados lo que corrobora que la terapia no es inocua; al inicio del estudio, 3 pacientes se encontraban con deterioro leve de la función renal por Gammagrama renal y durante el estudio en la segunda dosis 3 tuvieron deterioro moderado y 2 leve de la función renal; para la tercera dosis 5 presentaron deterioro moderado y 2 deterioro leve de la función renal, es importante señalar que ninguno presentó un deterioro severo de la función.

La sensibilidad y especificidad de los métodos de cálculo del filtrado glomerular por la fórmula de Cockcroft-Gault y CKD-EPI se pudieron determinar mediante curvas ROC teniendo la mejor sensibilidad de 50% y una especificidad del 89% para CKD-EPI mientras que para Cockcroft-Gault reporta datos menores con una sensibilidad de 25% y especificidad del 82%.

De los resultados de este estudio podemos concluir que el FPRE determinado por el MAG3 presentó una mayor disminución en la escala numérica siendo más sensible a los cambios deletéreos que se presentan por la administración de los péptidos radiomarcados así como se verifica la seguridad de la administración de la

terapia con previa infusión de Gelafundin, produciendo cambios mínimos en la función renal sin llegar a grados 3 o 4 de nefrotoxicidad.

### **Limitantes del estudio**

En primera instancia es un estudio retrospectivo, meramente exploratorio, con una *n* limitada; que bien podría alcanzar mayor poder estadístico y podría ser realizado de manera prospectiva y en un estudio controlado, para generar mayor evidencia en la realización de estudios nefroprotectores en pacientes con tumores neuroendocrinos.

## Referencias Bibliográficas

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
2. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:R153-163.
3. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. *J Cancer* 2012;3:292-302.
4. Hallet J, Law CH, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015;121:589-597.
5. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med* 1998;129:484-494.
6. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, et al. Mutations in the RET protooncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993;2:851-856.
7. Anlauf M, Garbrecht N, Bauersfeld J, et al. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch* 2007;451 Suppl 1:S29-38.
8. Larson AM, Hedgire SS, Deshpande V, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors in patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Genet* 2012;82:558-563.
9. Jenson RT, Norton JA. Carcinoid Tumors and Carcinoid Syndrome. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* Vol. Vol 2 (ed 6). Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins; 2001:1813-1826.
10. Joynt KE, Mosehi JJ, Baughman KL. Paragangliomas: etiology, presentation, and management. *Cardiol Rev* 2009;17:159-164.
11. Klimstra DS, Arnold R, Capella C, et al. Neuroendocrine Neoplasms of the Pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F., Hruban, R. H., Theise, N.D., ed. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC; 2010:322-326.
12. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators.
13. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
14. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451:757-762.
15. Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol* 2002;20:2633-2642.
16. Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N, et al. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. *J Clin Oncol* 2011;29:2372-2377.
17. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:1083-1092.
18. Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113:256-265.
19. Basturk O, Yang Z, Tang LH, et al. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2015;39:683-690.
20. van Velthuysen ML, Groen EJ, van der Noort V, et al. Grading of neuroendocrine neoplasms: mitoses and Ki-67 are both essential. *Neuroendocrinology* 2014;100:221-227.

21. Marx A, Shimosato Y, Kuo TT, et al. Thymic neuroendocrine tumours. In: Travis WD BE, Muller-Hermelink HK, Harris CC, ed. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC; 2004.
22. Beasley MB, Thunnissen FB, Hasleton PS, et al. Carcinoid tumour. In: Travis WD BE, Muller-Hermelink HK, Harris CC, ed. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC; 2004.
23. Klimstra DS. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol* 2013;40:23-36.
24. Kulke MH. Are neuroendocrine tumors going mainstream? *J Clin Oncol* 2013;31:404-405.
25. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013;24:152-160.
26. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 2010;23:824-833
27. Strosberg JR, Weber JM, Feldman M, et al. Prognostic validity of the American Joint Committee on Cancer staging classification for midgut neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013;31:420-425.
28. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th). New York: Springer; 2010.
29. Chagpar R, Chiang YJ, Xing Y, et al. Neuroendocrine tumors of the colon and rectum: prognostic relevance and comparative performance of current staging systems. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1170-1178.
30. Landry CS, Woodall C, Scoggins CR, et al. Analysis of 900 appendiceal carcinoid tumors for a proposed predictive staging system. *Arch Surg* 2008;143:664-670.
31. Landry CS, Brock G, Scoggins CR, et al. A proposed staging system for rectal carcinoid tumors based on an analysis of 4701 patients. *Surgery* 2008;144:460-466.
32. Landry CS, Brock G, Scoggins CR, et al. A proposed staging system for small bowel carcinoid tumors based on an analysis of 6,380 patients. *Am J Surg* 2008;196:896-903; discussion 903.
33. Landry CS, Brock G, Scoggins CR, et al. Proposed staging system for colon carcinoid tumors based on an analysis of 2,459 patients. *J Am Coll Surg* 2008;207:874-881.
34. Landry CS, Brock G, Scoggins CR, et al. A proposed staging system for gastric carcinoid tumors based on an analysis of 1,543 patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:51-60.
35. Kim MK, Warner RR, Roayaie S, et al. Revised staging classification improves outcome prediction for small intestinal neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013;31:3776-3781.
36. Curran T, Pockaj BA, Gray RJ, et al. Importance of lymph node involvement in pancreatic neuroendocrine tumors: impact on survival and implications for surgical resection. *J Gastrointest Surg* 2015;19:152-160
37. Qadan M, Ma Y, Visser BC, et al. Reassessment of the current American Joint Committee on Cancer staging system for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 2014;218:188-195.
38. Kerström G, Hellman P, Hessman O. Midgut carcinoid tumors: surgical treatment and prognosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:717-28.
39. Plöckinger U, Couvelard A, Falconi M, Sundin A, Salazar R, Christ E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: well-differentiated tumor/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology.* 2008;87:20-30.
40. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, Komminoth P, Ferone D, Hyrdel R, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: well-differentiated colon and rectum tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology.* 2008;87:31-9.
41. Givi B, Pommier SJ, Thompson AK, Diggs BS, Pommier RF. Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival. *Surgery.* 2006;140:891-7.



42. Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2008;87:47–62.
43. Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, Eichler K, Hedayati A, Nour-Eldin NE. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol*. 2009;72:517–28.
44. Kamat PP, Gupta S, Ensor JE, Murthy R, Ahrar K, Madoff DC, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization in the management of patients with large-volume liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31:299–307.
45. Ruzsniewski P, Malka D. Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumors. *Digestion*. 2000;62 Suppl 1:79–83.
46. King J, Quinn R, Glenn DM, Janssen J, Tong D, Liaw W, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer*. 2008;113:921–9.
47. Ruzsniewski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, O'Toole D, Arnold R, Tomassetti P, et al. Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6 month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. *Neuroendocrinology*. 2004;80:244–51.
48. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:169–88.
49. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27:4656–63.
50. Öberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP tumors. *Digestion*. 2000;62 Suppl 1:92–7.
51. Moertel CG, Johnson CM, McKusick MA, Martin Jr JK, Nagorney DM, Kvols LK, et al. The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Ann Intern Med*. 1994;120:302–9.
52. Fjallskog ML, Janson ET, Falkmer UG, Vatn MH, Öberg KE, Eriksson BK. Treatment with combined streptozotocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic tumors. *Neuroendocrinology*. 2008;88:53–8.
53. Bajetta E, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumors? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007;59:637–42.
54. Pavel M, Hainsworth JD, Baudin E, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus plus octreotide LAR vs placebo plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2). *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 8:viii4.
55. Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung SC, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol*. 2008;26:1316–23.
56. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:514–23.
57. Patrick DL, Ferketich SL, Frame PS, Harris JJ, Hendricks CB, Levin B, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Symptom Management in Cancer: Pain, Depression, and Fatigue, July 15–17, 2002. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1110–7.
58. Valkema R, De Jong M, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Lugtenburg PJ, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA]-octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med*. 2002;32:110–22.
59. De Jong M, Bakker WH, Breeman WA, Bernard BF, Hofland LJ, Visser TJ, et al. Pre-clinical comparison of [DTPA0] octreotide, [DTPA0,Tyr3] octreotide and [DOTA0,Tyr3] octreotide as

- carriers for somatostatin receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. *Int J Cancer*. 1998;75:406–11.
60. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, Anthony LB, Pauwels S, Kvols LK, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med*. 2005;46 Suppl 1:62S–6S.
61. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124-30.
62. van der Zwan WA, Bodei L, Mueller-Brand J, de Herder WW, Kvols LK, Kwekkeboom DJ. GEPNETs update: radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: R1-8.
63. Strosberg, J., El-Haddad, G., Wolin, E., Hendifar, A., Yao, J., Chasen, B., ... & Bushnell, D. (2017). Phase 3 trial of 177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *New England Journal of Medicine*, 376(2), 125-135.
64. FDA approves new treatment for certain digestive tract cancers. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm594043.htm>
65. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. *J Nucl Med* 2005;46(Suppl 1):83S–91S
66. Kwekkeboom, D. J., & Krenning, E. P. (2016). Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Hematology/oncology clinics of North America*, 30(1), 179-191.
67. Medina-Ornelas, S. S., & García-Pérez, F. O. (2017). Eficacia de los análogos de somatostatina radiomarcados (<sup>90</sup>Y-DOTATOC y <sup>177</sup>Lu-DOTATATE) en pacientes con tumores neuroendocrinos metastásicos, experiencia de centro único en México. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*, 36(3), 166-174.
68. Kwekkeboom DJ, Krenning EP: Peptide receptor radionuclide therapy in the treatment of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30:179-191
67. Arveschoug AK, Kramer SM, Iversen P, et al: Monitoring kidney function in neuroendocrine tumor patients treated with (90)Y-DOTATOC: Associations with risk factors. *Curr Radiopharm* 2015;8:49-55
69. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al: Response, survival, and long term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y- DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011;29:2416-2423
70. Marincek N, Jörg AC, Brunner P, et al: Somatostatin-based radiotherapy with [90Y-DOTA]-TOC in neuroendocrine tumors: Long-term outcome of a phase I dose escalation study. *J Transl Med* 2013;15:11-17.
71. Prigent A: Monitoring renal function and limitations of renal function tests. *Semin Nucl Med* 2008;38:32-46
72. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-254
73. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41
74. Levey A, MD, Stevens L, Schmid C, Zhang Y, Castro A, Feldman H, Kusek J, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh j, MHS for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9): 604-612.
75. Levey A, Stevens L, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(S3): S4-S16.
75. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W: How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007;40:153-161

76. Esteves, F. P., Halkar, R. K., Issa, M. M., Grant, S., & Taylor, A. (2006). Comparison of camera-based  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 and 24-hour creatinine clearances for evaluation of kidney function. *American Journal of Roentgenology*, 187(3), W316-W319.
77. Erbas, B., & Tuncel, M. (2016, September). Renal function assessment during peptide receptor radionuclide therapy. In *Seminars in nuclear medicine* (Vol. 46, No. 5, pp. 462-478). WB Saunders.
78. Gotthardt, M., van Eerd-Vismale, J., Oyen, W. J., de Jong, M., Zhang, H., Rolleman, E., ... & Boerman, O. (2007). Indication for different mechanisms of kidney uptake of radiolabeled peptides. *Journal of nuclear medicine*, 48(4), 596.

# *Anexos*

**Anexo 1. Sensibilidad y especificidad CKD-EPI en relación a gammagrama renal con <sup>99m</sup>Tc-MAG3.**

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified
( >= 66 )	100.00%	0.00%	8.00%
( >= 69 )	100.00%	2.17%	10.00%
( >= 71.9 )	100.00%	4.35%	12.00%
( >= 74 )	100.00%	6.52%	14.00%
( >= 75 )	75.00%	6.52%	12.00%
( >= 78 )	75.00%	8.70%	14.00%
( >= 79 )	75.00%	13.04%	18.00%
( >= 81 )	50.00%	13.04%	16.00%
( >= 82 )	50.00%	15.22%	18.00%
( >= 85 )	50.00%	19.57%	22.00%
( >= 86 )	50.00%	21.74%	24.00%
( >= 87 )	50.00%	23.91%	26.00%
( >= 88 )	50.00%	26.09%	28.00%
( >= 91 )	50.00%	30.43%	32.00%
( >= 92 )	50.00%	34.78%	36.00%
( >= 92.9 )	50.00%	41.30%	42.00%
( >= 93 )	50.00%	43.48%	44.00%
( >= 93.6 )	50.00%	45.65%	46.00%
( >= 94 )	50.00%	47.83%	48.00%
( >= 96 )	50.00%	54.35%	54.00%
( >= 96.3 )	50.00%	58.70%	58.00%
( >= 98 )	50.00%	60.87%	60.00%
( >= 100 )	50.00%	63.04%	62.00%
( >= 100.2 )	50.00%	65.22%	64.00%
( >= 102 )	50.00%	67.39%	66.00%
( >= 103 )	50.00%	69.57%	68.00%
( >= 109 )	50.00%	76.09%	74.00%
( >= 116 )	50.00%	78.26%	76.00%
( >= 117 )	50.00%	80.43%	78.00%
( >= 118 )	50.00%	84.78%	82.00%
( >= 120 )	50.00%	86.96%	84.00%
( >= 122 )	50.00%	89.13%	86.00%
( >= 123 )	50.00%	93.48%	90.00%
( >= 124 )	25.00%	93.48%	88.00%
( >= 126 )	25.00%	95.65%	90.00%
( >= 138 )	25.00%	97.83%	92.00%
( > 138 )	0.00%	100.00%	92.00%

**Anexo 2. Sensibilidad y especificidad de la fórmula de Cockcroft-Gault en relación a gammagrama renal con <sup>99m</sup>Tc-MAG3.**

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified
( ≥ 45 )	100.00%	0.00%	8.00%
( ≥ 52 )	75.00%	0.00%	6.00%
( ≥ 61 )	75.00%	2.17%	8.00%
( ≥ 63 )	75.00%	4.35%	10.00%
( ≥ 64 )	75.00%	6.52%	12.00%
( ≥ 68 )	75.00%	10.87%	16.00%
( ≥ 70 )	75.00%	13.04%	18.00%
( ≥ 72 )	75.00%	15.22%	20.00%
( ≥ 75 )	75.00%	21.74%	26.00%
( ≥ 76 )	75.00%	23.91%	28.00%
( ≥ 77 )	75.00%	28.26%	32.00%
( ≥ 78 )	50.00%	30.43%	32.00%
( ≥ 79 )	50.00%	32.61%	34.00%
( ≥ 81 )	50.00%	34.78%	36.00%
( ≥ 82 )	50.00%	39.13%	40.00%
( ≥ 84 )	50.00%	43.48%	44.00%
( ≥ 86 )	50.00%	45.65%	46.00%
( ≥ 87 )	50.00%	50.00%	50.00%
( ≥ 88 )	50.00%	56.52%	56.00%
( ≥ 90 )	50.00%	58.70%	58.00%
( ≥ 97 )	50.00%	60.87%	60.00%
( ≥ 100 )	50.00%	63.04%	62.00%
( ≥ 104 )	50.00%	69.57%	68.00%
( ≥ 109 )	50.00%	73.91%	72.00%
( ≥ 110 )	25.00%	73.91%	70.00%
( ≥ 112 )	25.00%	76.09%	72.00%
( ≥ 114 )	25.00%	78.26%	74.00%
( ≥ 116 )	25.00%	80.43%	76.00%
( ≥ 119 )	25.00%	82.61%	78.00%
( ≥ 131 )	25.00%	84.78%	80.00%
( ≥ 132 )	0.00%	84.78%	78.00%
( ≥ 135 )	0.00%	86.96%	80.00%
( ≥ 145 )	0.00%	89.13%	82.00%
( ≥ 169 )	0.00%	91.30%	84.00%
( ≥ 174 )	0.00%	93.48%	86.00%
( ≥ 209 )	0.00%	95.65%	88.00%
( ≥ 239 )	0.00%	97.83%	90.00%
( > 239 )	0.00%	100.00%	92.00%