

INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGIA Y RADIOBIOLOGIA

Empleo de leucocitos marcados como agentes de diagnóstico. Revisión bibliográfica

Lic. Hilda Costa Mola *

Costa Mola, H.: *Empleo de leucocitos marcados como agentes de diagnóstico. Revisión bibliográfica.*

El diagnóstico de abscesos en ocasiones es clínicamente difícil y un tratamiento apropiado es demorado. En su detección se han empleado ultrasonido y gammagrafía con Ga-67, los cuales no son específicos para procesos inflamatorios basados en el hecho de que estos procesos están asociados a una acumulación de leucocitos, se marcaron isotópicamente éstos y se emplearon en la detección de inflamaciones entre los diferentes isótopos empleados para el mareaje, el In-111 ha sido el más utilizado. Este es necesario enlazarlo con un agente quelante lipofílico para efectuar el mareaje por simple difusión en la membrana celular. Se han empleado en la detección de inflamaciones en abdomen y hueso. No resultan ventajosos para diagnosticar el rechazo a trasplantes renales ni en infartos del miocardio, existen algunos intentos de utilizar esta técnica en la realización del diagnóstico diferencial entre abscesos y tumores, lo cual aún no ha sido confirmado. Por otra parte, las plaquetas radiomarcadas se han empleado para detectar embolias pulmonares, en trombosis venosas y en rechazos a trasplantes renales el mareaje de células sanguíneas ha sido muy fructífero para el diagnóstico. Este reserva nuevos éxitos en la medida que sean perfeccionados los métodos de aislamiento y mareaje.

En ocasiones el diagnóstico de abscesos es clínicamente difícil y un tratamiento apropiado es demorado. Además, existe el hecho de que en numerosas enfermedades, signos y síntomas, debido a focos sépticos, pueden ser atribuidos a la propia enfermedad o a su tratamiento. Alternativamente, puede suceder también que los rasgos clínicos sean tomados por un absceso, donde, en realidad no existe. Por estas razones se hace necesario poder detectar tempranamente los abscesos, localizarlos exactamente, para poder así aplicar un tratamiento adecuado. El ultrasonido, uno de los medios de diagnóstico más empleados en la actualidad, identifica colecciones de fluidos o tejidos de densidad anómalas; sin embargo, estos hallazgos pueden corresponder con quistes, hematomas u otras colecciones, que pueden en general ser identificados mediante signos clínicos o aspiración de fluidos de las colecciones.¹

* Licenciada en bioquímica. Laboratorio de Radiofarmacia. Departamento de Medicina Nuclear.

En cuanto a los medios gammagráficos, el radiofármaco utilizado para estos fines ha sido Ga-67 citrato, pero las imágenes obtenidas presentan dificultades tales como:"

1. No pueden ser obtenidas hasta 48 horas después de inyectado.
2. Se acumula en algunos tumores, haciendo inespecífico el método en Oncología.^{2,3}
3. Las áreas de operación reciente, incluyendo las heridas de cicatrización normal acumulan Ga-67 y hacen el estudio menos útil en el período posoperatorio temprano.⁴
4. Se acumula normalmente en el colon, lo cual hace difícil determinar si el área de actividad corresponde a un proceso inflamatorio focal o se debe a una actividad colónica normal.⁵

Como se planteó anteriormente, los medios para diagnosticar los procesos inflamatorios no eran específicos. Por este motivo, poco tiempo después que se demostró que los eritrocitos podían ser marcados con isótopos de emisión gamma y basados en el hecho de que los procesos inflamatorios están asociados con una acumulación de leucocitos; *Thakur et al.*⁶ por la inyección de leucocitos autólogos marcados con In-111, obtuvieron imágenes en las cuales detectaban exitosamente los procesos inflamatorios.⁷

Ventajas del método de leucocitos radiomarcados:

1. Las imágenes pueden ser obtenidas entre 1 y 4 horas después de inyectado el radiofármaco.⁷
2. Pueden diferenciar abscesos de tumores.⁸
3. No se acumulan normalmente en el colon.¹

ISOTOPOS EMPLEADOS EN EL MARCAJE

El éxito de estas técnicas radica en un buen método de aislamiento de leucocitos y un mejor método de marcaje de los mismos.

Para decir que una técnica arroja buenos resultados en el marcaje, deberá cumplir los siguientes requisitos:

- a) Alta eficiencia de marcaje.
- b) Alta estabilidad. Que la actividad permanezca dentro de las células marcadas.
- c) Alta especificidad celular. Sólo los leucocitos deben ser marcados.
- d) Viabilidad normal. Que las células marcadas sean capaces de viajar al foco infeccioso tan fácilmente como las células no marcadas.

Para el marcaje de leucocitos se han empleado varios isótopos, tales como: Cr-51, Ga-67, Tc-99m, In-113m y el In-111^{9,10} La tabla 1 muestra algunas características de estos isótopos.

Tabla 1.

Isótopos	Vida media física	Energías Kev	Fuente de obtención	Forma química en que aparece
^{51}Cr	27, Bd	323	Reactor nuclear	$^{51}\text{CrO}_4$
^{67}Ga	78 h	92 182 300	Ciclotrón	^{67}Ga -citrato
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6.049 h	140	Generador	$\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$
$^{113\text{m}}\text{In}$	99,8 min	393	Generador	$^{113\text{m}}\text{InCl}_3$
^{111}In	2,8 d	173 247	Ciclotrón	^{111}In -oxina

^{51}Cr : este fue el primer marcador usado, pero la alta energía del fotón y larga vida media física son obviamente desventajosas.¹¹

^{67}Ga : los leucocitos marcados con ^{67}Ga evitan la demora del aclaramiento sanguíneo y el problema de la acumulación colónica normal de gammagramas realizados por la administración de ^{67}Ga citrato, sin embargo, tiene una eficiencia del mareaje de 6 % solamente.¹²

$^{99\text{m}}\text{Tc}$: este se ha empleado en forma de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sulfuro coloidal, el cual es fagocitado por los leucocitos. La eficiencia del mareaje es del 40 %, pero existe una determinada cantidad de adherencia no específica del coloide no fagocitado a la superficie celular y las partículas coloidales de mayor tamaño precipitan con los leucocitos.¹⁰ También se ha utilizado como $^{99\text{m}}\text{Tc}$ estaño pirofosfato,¹³ con una eficiencia de mareaje de 30 a 35 %. En este método no se observa adherencia inespecífica del coloide a la superficie celular, pero debido a la alta afinidad del pirofosfato por los eritrocitos, hay que eliminar estos últimos antes del mareaje.

$^{113\text{m}}\text{In}$: su vida media física es muy corta, por lo que ha sido desplazado por el ^{111}In .

^{111}In : este fue encontrado por McAfee y Thakur,^{9,10} como el mejor radionúclido de emisión gamma para el mareaje. Se ha empleado enlazado con la 8-hidroxiquinolina (oxina). La eficiencia del mareaje fue de 75 % a 95 %, al ser simple y eficiente la separación de la actividad no enlazada.

Por haber sido el ^{111}In el isótopo de preferencia para muchos autores,^{11,5-9} haremos referencia al mismo de forma más detallada.

Durante el decaimiento del ^{111}In son emitidos rayos gamma, electrones Auger y rayos X dentro de la célula, lo cual puede potencialmente alterar la función y la viabilidad celular,¹⁴ pues el ^{111}In parece enlazarse con el ácido desoxirribonucleico (DNA) en cierto grado después de entrar a la célula;¹ debido a esto, la afectación por radiación es mayor cuando la función celular está en íntima asociación con el DNA. Por otra parte, estudios previos han demostrado que las células polimorfonucleares [PMN] son marcadamente resistentes a los efectos de las radiaciones

ionizantes;¹¹⁵⁻¹⁷ quizás esto se deba a que no están comprometidas en síntesis activa de DNA.¹⁸

Se hace necesario enlazar al In-111 con un agente quelante, que tenga las características de ser lipofílico y que por tanto el mareaje celular se efectúe por simple difusión en la membrana celular de naturaleza lipoproteica.

Los agentes quelantes que se han empleado son: oxina, acetil acetona y tropolone. Sus estructuras químicas se observan en la figura.

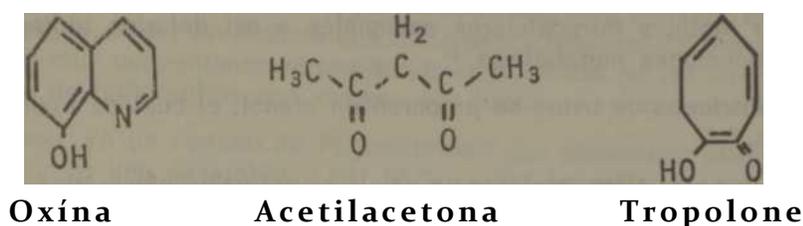


Figura. Estructuras químicas.

La mayoría de estos complejos son extraídos a bajos pH en cloroformo u otros solventes orgánicos.

Acetilacetona: es soluble en soluciones acuosas aceptables fisiológicamente, lo cual supera la desventaja de la oxina que tiene que ser disuelta en etanol.

En 1974¹⁹ fue utilizada la acetilacetona, por vez primera, en el mareaje de eritrocitos. En 1976, *McAfee* y *Thakur*⁹ influyeron al In-111 acetilacetona en un estudio realizado con diferentes agentes de mareaje. Los resultados obtenidos fueron aparentemente buenos, pero a pesar de esto prefirieron desarrollar el mareaje con In-111 oxina. *Sinn* y *Silvester*,²⁰ en 1979, extendieron el uso de la acetilacetona para formar complejos para marcar linfocitos, granulocitos y plaquetas. Ellos concluyeron que el In-111 acetilacetona no provocó daños celulares mayores que el In-111 oxina y que resultaba considerablemente fácil su preparación.

Más recientemente, en 1981,²¹ se realizó un estudio comparativo de mareaje celular con In-111 acetilacetona y con In-111 oxinato. Los resultados arrojaron que a pesar que la oxina es 21 veces más tóxica que la acetilacetona, a su vez es 120 veces más potente para el mareaje, por lo que cuando cada uno de estos agentes se usan en concentraciones tales que permitan igualarse las eficiencias de mareaje, las toxicidades de ambos compuestos son similares.

Oxina: el compuesto 8-hidroxiquinolina, conocido como oxina, es un agente lipofílico antibacteriano. Este forma 5 uniones octaédricas con el In-111. Siendo el complejo In-111 oxina el seleccionado por muchos autoi es para el mareaje de leucocitos.^{1,8,22-24} Además de ser el isótopo preferido por *McAfee* y *Thakur*⁹ en el estudio realizado por ellos con diferentes agentes radiactivos mencionados con anterioridad.

El complejo In-111 oxina disuelto en etanol difunde pasivamente a través de la membrana plasmática de los leucocitos y el In-111 se enlaza con los componentes intracelulares, produciendo así un mareaje estable.¹⁵

A continuación se mencionarán las causas de daño celular:

- a) La oxina es un agente quelante no específico de metales y probablemente daña las células por contaminantes de iones metálicos tales como hierro y cadmio (los cuales pueden ser encontrados en las soluciones de In) que forman quelatos con la oxina al ser transportados al interior de las células y además puede existir afectación celular por enlazar metales intracelulares esenciales y así dejarlos indisponibles para reacciones metabólicas.¹⁸
- b) Las soluciones de oxina se preparan en etanol, el cual es tóxico a las células.¹⁰
- c) Como la oxina tiene preferencia por la transferrina plasmática su utilización implica la eliminación del plasma,²⁵ lo cual se piensa que puede afectar las células y su funcionamiento, debido a que se hacen muy sensibles en ausencia de plasma a la manipulación *in vitro*.

No obstante estas dificultades planteadas, existen defensores de la oxina,²¹ los cuales refieren que la misma en concentraciones de 25 ng/mCi de ¹¹¹InU no resulta tóxica a la célula y no usan etanol en las preparaciones. Ellos obtienen un mejor rendimiento de mareaje que cuando utilizan acetilacetona.

Además, el compuesto In-111 oxina se produce de forma comercial, y tiene gran demanda.²⁶

Tropolone: es el agente quelante que se ha empleado más recientemente para el mareaje de células sanguíneas.

Las ventajas del tropolone se relacionan a continuación:

- Tiene una mayor liposolubilidad el In-111 tropolone que el In-111 acetilacetona y el In-111 oxina.
Es menos tóxico que la acetilacetona y la oxina.
- Es quizás su mayor ventaja su solubilidad en un medio salino isotónico, por lo tanto no es necesario para el mareaje el empleo de ningún solvente que pueda afectar la función celular, tal como etanol para oxina y amortiguador tris para acetil acetona.²⁷
Efectúa el mareaje celular en presencia de plasma ²⁵ que por ser el medio fisiológico es el idóneo.

UTILIZACION EN LA CLINICA

Los leucocitos radiomarcados han tenido una amplia utilidad en el diagnostico de procesos inflamatorios,²⁸ basado en el hecho de que estos procesos son infiltrados por leucocitos.

En un estudio realizado en 33 pacientes,²⁹ en los cuales se emitió un diagnóstico original de abscesos en diferentes lugares del organismo, se obtuvo una sensibilidad del 92 % y una especificidad del 86 % como medio de diagnóstico.

Se han realizado investigaciones en la detección de inflamaciones en zonas específicas del organismo:

En abdomen:^{1,22,30} se encontró en infecciones del abdomen superior²² una sensibilidad del método de diagnóstico del 93 % y una especificidad del 59 %. En cuanto al colon se ha sugerido⁷ que es una técnica no invasiva, tan exacta como la radiología convencional para estudiar la extensión de la colitis, al ser un método que no requiere preparación previa y es por lo tanto muy conveniente en pacientes, cuyo estado no les permite la realización de radiografías con enemas con bario, ni colonoscopia.

Hueso: en un estudio de 79 pacientes³¹ con problemas óseos (tabla 2) se encontró una sensibilidad del 50 % y una especificidad del 92 % con gammagramas realizados con In-111 acetilacetona. También se estudió^{32,33} la utilidad de leucocitos para encontrar la causa del dolor en una prótesis de articulación de cadera pues da buenas imágenes si se trata de una infección.

Tabla 2.

Grupos por impresión clínica inicial	Pacientes	VP	FN	VN	FP
I. Osteomielitis aguda hematógena	16	4	8	4	0
II. Osteomielitis posttrauma o por cirugía	20	9	3	7	1
III. Osteomielitis crónica reactivada	5	1	1	3	0
IV. Osteomielitis tuberculosa reactivada	5	0	4	1	0
V. Infección adyacente a prótesis de cadera	13	4	3	5	1
VI. Infección de la articulación	20	3	2	14	1
Total	79	21	21	34	3

Leyenda:

VP = Verdaderos positivos FN
 = Falsos negativos VN =
 Verdaderos negativos FP =
 Falsos positivos

En relación con los riñones se han utilizado pruebas²⁷ para visualizar el rechazo a trasplantes renales con granulocitos marcados con In-111. Los resultados arrojan que a pesar de que hay acumulación de algunos granulocitos marcados en el injerto cuando hay rechazo, este incremento fue demasiado pequeño, sin utilidad para el diagnóstico. Por otra parte,²⁹ se refiere captación positiva en 3 pacientes con rechazo a trasplantes renales.

En relación con el corazón, las células PMN han sido utilizadas para visualizar infartos del miocardio en animales de experimentación y en un estudio realizado en 3 pacientes,²⁹ no se encontró que fuera un buen marcador del infarto.

Una aplicación adicional de la técnica de leucocitos marcados con In-111 es en la estimación de la eficacia de las transfusiones de granulocitos en pacientes alloimmunizados,³⁶ lo que pudiera ser un buen medio para la selección del donante.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Como se relaciona anteriormente, existen numerosos estudios que refieren la utilidad de los leucocitos marcados isotópicamente para detectar procesos inflamatorios, limitando su alta especificidad para las lesiones que tienen infiltraciones PMN, hecho, que en general, no muestran los tumores sólidos. Basado en esto es que algunos autores pensaron en la posibilidad de utilizar esta técnica para hacer diagnóstico diferencial, lo cual no se ha confirmado debido a que se ha estudiado por pocos autores y esos trabajos sólo analizan una pobre cuasística, donde el número de pacientes analizados no es estadísticamente significativo para llegar a conclusiones definitivas.

A continuación se relacionan los artículos estudiados que tratan esta temática.

McDougall, et al.,²⁹ en 1979, estudiaron 33 pacientes de los cuales 7 tenían neoplasias en diferentes localizaciones. Con excepción de un caso los restantes no muestran captación positiva de leucocitos. La excepción resultó ser un paciente con un linfoma histiocítico del muslo que mostró captación incrementada; aunque esta captación fue menor que la encontrada en abscesos, pero fue interpretada como un foco séptico. Los autores explican la posibilidad que algunos linfocitos o macrófagos fueran marcados y éstos se acumularan en el tumor de las vías linfáticas.

Por su parte, *Fawcett, et al.*,⁸ en 1980, estudiaron 3 casos gammagráficamente con leucocitos marcados y con Tc-99m sulfuro coloidal con el objetivo de encontrar diferenciación entre tumores y abscesos en el hígado. El caso No. 1 arrojó un gammagrama de leucocitos positivo y el absceso fue comprobado posteriormente. Los casos Nros. 2 y 3 fueron negativos sus gammagramas y las neoplasias fueron corroboradas más tarde. Las pruebas realizadas con Tc-99m sulfuro coloidal muestran captación, tanto en tumores como en abscesos. En esta localización es conveniente tener en cuenta que el hígado normal muestra captación de leucocitos marcados, por tratarse de un órgano muy vascularizado, por lo que pequeñas lesiones no podrán ser visualizadas tanto si son abscesos como tumores.* Ante esta situación los autores tomaron la decisión de realizar gammagramas con ambos radio-fármacos, superponer las imágenes y así realizar un diagnóstico con la combinación de ambos estudios.

Otros autores estudiaron 3 pacientes,³⁷ con el objetivo de diagnosticar abscesos cerebrales y diferenciar los de neoplasias. En un primer caso se

pensaba que tenía metástasis cerebral de un carcinoma bronquial. El gammagrama mostró captación en 3 lesiones en cerebro y en la zona inferior del pulmón derecho. Más tarde se confirmó que las lesiones eran abscesos. Los otros 2 pacientes con sospecha de neoplasias intracraneales el estudio con leucocitos fue negativo y el diagnóstico fue encefalitis mononucleosis infecciosa y glioma.

*Peter et al*²⁵ estudiaron 101 casos, de los cuales uno era un paciente con carcinoma bronquial con una infección en el lóbulo superior derecho y dio positivo. Aunque todo parece indicar que no se trata de un falso positivo y que la infección fue la causa de la captación de leucocitos marcados.

En la literatura se encontró un falso positivo en una metástasis en pie de un carcinoma mucoepidermoide de pulmón. Los autores explican el hecho de que parte de la actividad en la lesión se debe a la acumulación del radiofármaco libre dentro del tumor activo, o sea, In-111 libre. Esa actividad es menor del 2 %. Además que se encontró un *pool* sanguíneo incrementado, el cual debe haber contribuido en una pequeña extensión a la positividad de la imagen.³⁸ La intensidad de la acumulación de leucocitos radiomarcados no fue tan elevada como en el caso de abscesos.

De todo esto se concluye que algunos autores^{8,29,37} refieren haber encontrado dependencia negativa de gammagramas de leucocitos, en tumores de diferentes localizaciones en 12 pacientes. Mientras, que a su vez, encontramos 2 casos^{29,38} de acumulación de leucocitos en tumores.

Por la pobre casuística estudiada hasta ahora por algunos autores y en muy diversas localizaciones, se hace necesario ampliar el estudio, fijando una sola localización para llegar a las afirmaciones concluyentes en esta temática.

MARCAJE DE PLAQUETAS

En los últimos años algunos autores han venido realizando con éxito el aislamiento y marcaje de plaquetas con isótopos radiactivos en la detección de embolias pulmonares,^{39,40} en trombosis venosas⁴⁰ y en rechazos a injertos de riñón.²⁶

Las plaquetas, al igual que los leucocitos, han sido marcadas fundamentalmente con In-111, utilizándose como agentes quelantes acetilacetona,²⁰ oxina⁴¹ y tropolone.^{27,42} Desde que fueron marcados los eritrocitos con isótopos de emisión gamma, comenzó una etapa muy fructífera en la utilización de las células sanguíneas radiomarcadas en el diagnóstico, las cuales aún con seguridad reservan nuevos éxitos en la medida que sean perfeccionados los métodos de aislamiento y marcaje.

SUMMARY

Costa Mola, H. *Use of labeled leukocytes as diagnostic agents. Bibliographic review.*

In occasions, diagnosis of abscesses is clinically difficult and an appropriate treatment is delayed. In the detection of abscesses ultrasound and ⁶⁷Ga scanning have been used, but such methods are not specific for inflammatory processes. Based on the fact that

such processes are associated with an accumulation of leukocytes, the leukocytes are isotopically labeled and were used in the detection of inflammations. Among different isotopes used for labeling, ¹¹¹In has been the most frequent used. It is necessary to bind it with a lipophilic chelating agent in order to carry out labeling by simple cell membrane diffusion. ¹¹¹In labeled leukocytes have been used in the detection of abdominal and bone inflammations. To use them for the diagnosis of rejection to renal transplantations and myocardial infarctions is not advantageous. Some approaches are made for using this technique in the differential diagnosis between abscesses and tumors, but it has not been proved yet. In the other hand, radiolabeled platelets have been used for detecting pulmonary embolism and labeling of blood cells has been very fructiferous for the diagnosis of venous thrombosis and rejection to renal transplantation. It deserves new success as isolation and labeling methods should be improved.

RÉSUMÉ

Costa Mola, H, *Emploi de leucocytes marqués comme agents de diagnostic. Revue bibliographique.*

Sur le plan clinique, le diagnostic des abcès est parfois difficile à poser et un traitement approprié est retardé. Dans son dépistage on a employé les ultrasons et la gammagraphie avec Ga-67, qui ne sont pas spécifiques pour les processus inflammatoires. Etant donné que ces processus sont associés à une accumulation de leucocytes, ils ont été marqués isotopiquement et ont été employés dans le dépistage d'inflammations. Parmi les isotopes employés pour le marquage, le In-111 a été le plus utilisé. Il faut faire la liaison avec un agent chélateur lipophile pour faire le marquage par simple diffusion dans la membrane cellulaire. Ils ont été employés dans le dépistage d'inflammations dans l'abdomen et les os. Ils ne sont pas avantageux pour diagnostiquer le rejet dans les transplantations rénales ni pour diagnostiquer l'infarctus du myocarde. Plusieurs tentatives ont été faites en vue d'utiliser cette technique dans la réalisation du diagnostic différentiel entre les abcès et les tumeurs, ce qui n'a pas encore été confirmé. D'autre part, les plaquettes radiomarquées ont été employées pour détecter des embolies pulmonaires; dans les thromboses veineuses et dans les rejets de transplantation rénales, le marquage de cellules sanguines a été très avantageux pour le diagnostic. De nouveaux succès seront atteints à mesure que les méthodes d'isolement et de marquage soient perfectionnées.

BIBLIOGRAFIA

1. Coleman, R. E. et al.: Indium-111 labeled leukocytes in the evaluation of suspected abdominal abscesses. *Am J Surg* 139: 99, 1980.
2. Lesk, D. M. et al.: The application of Ga-67 scanning in determining the operability of bronchogenic carcinoma. *Radiology* 128: 707, 1978.
3. Seabold, J. E. et al.: Gallium citrate Ga-67 scanning: clinical usefulness in lymphoma patients. *Arch Intern Med* 136: 1370, 1976.
4. Kumar, B.; R. E. Coleman; P. O. Alderson: Gallium citrate Ga-67 imaging in patients with suspected inflammatory processes. *Arch Surg* 110: 1237, 1975.
5. Pechman, R. et al.: Diagnostic significance of persistent colonic gallium activity: scintigraphic patterns. *Radiology* 128: 691, 1978.
6. Thakur, M. L. et al.: Indium-111 labeled autologous leukocytes in man. *J Nucl Med* 18: 1012, 1977.
7. Saverymuttu, S. H. et al.: Indium-111 autologous leukocyte scanning: comparison with radiology for imaging the colon in inflammatory bowel disease. *Br Med J* 285: 255, 1982.
8. Fawcett, H. D. et al.: Differentiating hepatic abscess from tumor: combined In-111 white blood cell and Tc-99m liver scans. *Am J Roentgenol* 135: 53, 1980.

9. *McAfee, J. G.; M. L. Thakur*: Survey of radioactive agents for in vitro labeling of phagocytic leukocytes. I. Soluble agents. *J Nucl Med* 17: 480, 1976.
10. *McAfee, J. G.; M. L. Thakur*: Survey of radioactive agents for in vitro labeling of phagocytic leukocytes. II. Particles. *J Nucl Med* 17: 488, 1976.
11. *McMillan, R.; J. L. Scott*: Leukocyte labeling with 51 chromium. I. Technic and results in normal subjects. *Blood* 32: 738, 1968.
12. *Burleson, R. L. et al.*: Scintigraphic demonstration of abscess with radioactive gallium labeled leukocytes. *Surg Gynecol Obstet* 141: 379, 1975.
13. *Linhart, N. et al.*: Tc-99m labelled human leukocytes: an in vitro functional study. *Acta Haematol* 63: 71, 1980.
14. *Anderson, R. E.; N. L. Warnar*: Ionizing radiation and the immune response. *Adv Immunol* 24: 215, 1976.
15. *Thakur, M. L. et al.*: Indium-111 labeled cellular blood components: mechanism of labeling and intracellular location in human neutrophils. *J Nucl Med* 18: 1022, 1977.
16. *Selvaraj, R. J.; A. J. Sbarra*: Effects of x-irradiation on the metabolic changes accompanying phagocytosis. *Nature* 210: 158, 1966.
17. *Holley, R. H. et al.*: Effect of high doses of radiation on human neutrophil chemotaxis, phagocytosis and morphology. *Am J Pathol* 75: 61, 1974.
18. *Zak Hireh, B. et al.*: Indium-111 labeled human polymorphonuclear leukocytes: viability, random migration, chemotaxis, bactericidal capacity and ultrastructure. *J Nucl Med* 20: 741, 1979.
19. *Sinn, H. et al.*: Die Markierung von Erythrozyten mit radioaktiven Indiumisotopen. *Nucl Med* 13: 180, 1974.
20. *Sinn, H.; D. J. Silvester*: Simplified cell labeling with indium-111 acetylacetone. *Br J Radiol* 52: 758, 1979.
21. *Goldemans, W. Th.*: Simplified cell labeling with indium-111 acetylacetone and indium-111 oxinate. *Br J Radiol* 54: 636, 1981.
22. *Rovekamp, M. H. et al.*: Diagnosis of upper-abdominal infections by In-111 labeled leukocytes with Tc-99m colloid subtraction technique. *J Nucl Med* 24: 212, 1983.
23. *Thakur, M. L. et al.*: Indium-111 labeled leukocytes for the localization of abscesses: preparation, analysis tissue distribution, and comparison with gallium-67 citrate in dogs. *J Lab Clin Med* 89: 217, 1977.
24. *McKeown, P. P. et al.*: Diagnosis of arterial prosthetic graft infection by indium-111 oxine white blood cell scans. *Circulation* 66: 130, 1982.
25. *Peter, A. M. et al.*: Imaging of inflammation with indium-111 tropolonate labeled leukocytes. *J Nucl Med* 24: 39, 1983.
26. *Van Royen, E. A. et al.*: Use indium-111 oxinate labeled granulocytes and trombocytes in kidney transplantation. *International Symposium on Medical Radionuclide Imaging Heidelberg, Federal Republic of Germany, Vol. 1 September, 1-5, 1980. P. 499.*
27. *Dewanjee, M. K.; S. A. Rao, P. Didisheim*: Indium-111 tropolone, a new high-affinity platelet label: Preparation and evaluation of labeling parameters. *J Nucl Med* 22: 281, 1981.
28. *Weiblen, B. J. et al.*: Studies of the kinetics of indium-111 labeled granulocytes. *J Lab Clin Med* 94: 246, 1979.
29. *McDougall, J. R. et al.*: Evaluation of In-111 leukocyte. Whole body scanning. *Am J Roentgenol* 133: 849, 1979.
30. *Schroth, H. J. et al.*: The application of radioactive for the proof of inflammation. *Eur J Nucl Med* 4: 359, 1979.
31. *Georgi, P. et al.*: Clinical Application of In-111-acetyl-acetone labeled blood cells *International Symposium on Medical Radionuclide Imaging. Vol 1, Heidelberg, Federal Republic Germany. September 1-5. 1980. P. 477.*
32. *Mountford, R. J. et al.*: Assessment of the painful hip prosthesis with In-111 labelled leukocyte scans. *Br J Radiol* 55: 378, 1982.

33. *Mckillop, J. H. et al.*: Comparison of gallium-67 citrate scintigraphy and indium-111 labeled leukocyte imaging for the diagnosis of prosthetic joint infection. Preliminary results. Proceedings of the Third World Congress of Nuclear Medicine and Biology. Vol. 1. Paris, France, August 29-September 2, 1982. P. 877.
34. *Weiss, E. S. et al.*: Imaging of the inflammatory response in ischemic canine myocardium with 111-indium labeled leukocyte. *Am J Cardiol* 40: 195, 1977.
35. *Thakur, M. L. et al.*: Indium-111 labeled leukocytes for imaging acute myocardial infarct in canine models. *J Nucl Med* 19: 744, 1978.
36. *Dutcher, J. P. et al.*: Rapid migration of indium labeled granulocytes to sites of infection. *N Engl J Med* 304: 586, 1981.
37. *Peters, A. M. et al.*: Diagnosing cerebral abscess with indium-111 labeled leukocytes. *Lancet* 2: 309, 1980.
38. *Sfakianakis, G. N. et al.*: Positive indium-111 leukocyte scintigraphy in a skeletal metastasis. *Amer J Roentgenol* 139: 601, 1982.
39. *Sostman, H. D. et al.*: Detection of pulmonary embolism in man with 111-In labeled autologous platelets. *Am J Roentgenol* 138: 945, 1982.
40. *Drvis, H. H. et al.*: Scintigraphy with In-111 labeled autologous platelets in venous thromboembolism. *Radiology* 136: 203, 1980.
41. *Scheffel, U.; M. F. Tsan, P. A. McIntyre*: Labeling of human platelets with 111-In 8 hydroxyquinoline. *J Nucl Med* 20: 524, 1979.
42. *Dewanjee, M. K. et al.*: Indium-111 tropolone, a new tracer for platelet labeling. *Radiology* 145: 149, 1982.

Recibido: 4 de abril de 1984

Aprobado: 8 de enero de 1985

Lic. *Hilda Costa Molas*

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Calle 29 y E, Vedado

Ciudad de La Habana

Cuba.