



**“Análisis de los Criterios de Selección de Radiofármacos
Utilizados en la Localización de Ganglio Centinela Marcados con
 ^{99m}Tc ”**

***CARRERA: ESPECIALIZACIÓN EN RADIOQUÍMICA
Y APLICACIONES NUCLEARES***

Alumno: Alejandra Clachar Hernández
Director: Graciela Rabiller
Diciembre 2011



UNSAM
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE
SAN MARTÍN

INDICE

RESUMEN	6
ANTECEDENTES	7
OBJETIVO GENERAL	9
OBJETIVOS ESPECIFICOS	10
1. INTRODUCCION	11
2. GANGLIO CENTINELA	14
2.1. DEFINICIÓN	14
2.2. METÁSTASIS.....	15
2.3. METÁSTASIS LINFÓGENAS	16
2.4. SISTEMA LINFÁTICO	17
3. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA	19
3.4. IMPORTANCIA DE LA TÉCNICA	20
3.5. LINFOGAMMAGRAFÍA	20
3.6. DESCRIPCIÓN E INSTRUCCIONES	21
3.6.1. Linfogammagrafía preoperatoria.....	21
3.6.2. Estudio en Quirófano	22
3.6.3. Equipamiento.....	23
3.7. INTERPRETACIÓN DEL ESTUDIO	24
3.8. TÉCNICAS DE MARCACIÓN	25
3.8.1. Colorante Vital	25
3.8.2. Radiotrazadores	27
3.8.2.1. Comportamiento de los coloides de acuerdo al tamaño de las partículas.....	28
3.8.2.2. Mecanismo Farmacológico del Radiofármaco.....	29
3.6.2.3. Dosis del radiofármaco.....	31
3.6.2.4. Tiempo óptimo de la inyección del radiofármaco	32
3.6.2.5. Sitio de inyección del Radiofármaco	32

3.6.2.6. Utilidad Clínica	34
4. PREPARACIÓN DEL RADIOFÁRMACO.....	34
4.4. OBTENCIÓN DEL ^{99m} Tc	34
4.2. MARCAJE DEL FÁRMACO.....	35
4.2.2. Nanocoloides de seroalbúmina humana- ^{99m} Tc.....	35
4.2.3. Sulfuro Coloidal- ^{99m} Tc.....	36
4.2.4. Sulfuro de antimonio coloidal- ^{99m} Tc.....	37
4.2.5. Sulfuro de renio coloidal- ^{99m} Tc	37
5. CONTROL DE CALIDAD DE LOS RADIOFÁRMACOS	38
5.1. CONTROLES FÍSICO-QUÍMICOS	38
5.1.1. Características Organolépticas.....	38
5.1.2. Tamaño y número de partículas	39
5.1.3. pH.....	39
5.1.4. Actividad	40
5.1.5. Actividad específica	40
5.1.6. Concentración de Actividad	40
5.1.7. Pureza radionucleídica	41
5.2. CONTROLES QUÍMICOS.....	41
5.2.1. Pureza Química.....	41
5.2.2. Pureza Radioquímica	42
5.3. CONTROLES BIOLÓGICOS	43
5.3.1. Esterilidad.....	43
5.3.2. Toxicidad	43
5.3.3. Endotoxinas Bacterianas	43
5.3.4. Biodistribución	43
CONCLUSIONES.....	45
BIBLIOGRAFIA	47

AGRADECIMIENTOS

Primero que nada agradezco a Dios quien me dió la oportunidad, la fe, la salud y la esperanza para realizar este trabajo.

A la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), a esta institución de enorme calidad, que brindó todo el económico durante la realización de este proyecto.

Al Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad social (CENDEISS) por encargarse de todo el trámite de este proyecto.

Quiero agradecerle a mi asesora de tesis, la Dra. Graciela Rabiller, por ser mi guía en este proyecto.

A la Dra. Cristina Zarlenga, por sus conocimientos invaluable que me brindó para llevar a cabo esta investigación, por el trato tan amable y la disponibilidad que siempre tuvo con nosotros.

A mis padres, Mercedes y Manuel quienes me enseñaron de pequeña a luchar por mis metas. Detrás de este logro están ustedes, su apoyo, confianza y cariño. Gracias por ser mis mejores amigos y darme la oportunidad de hacer este sueño compartido, por alentarme a hacer lo que quiero y ser como soy. Mi triunfo es de ustedes! Los amo con todo mi corazón.

A mi hermana Glenda, por ser mi mejor amiga, mi compañera y cómplice en todo momento, por el apoyo y el amor que me has dado. "Siempre juntas sin importar la distancia". Te amo.

A mis amiguitos, Crosby Johnson y Carolina Parada, por ser incondicionales, por aceptarme como soy y estar a mi lado en los buenos y malos momentos en todo

este tiempo que convivimos juntos, sin ustedes no hubiera podido sobrevivir sola aquí. Terminamos pueden creerlo? Jamás los olvidaré.

Al Dr. Luis Paulino Hernández, agradecida eternamente por la confianza depositada en mi. "Tito" lo logramos!

A la Dra. Sandra Varela, por ser como una segunda madre para mi. Por su estímulo para seguir y poder realizar este sueño, porque siempre ha estado ahí para mi, porque fue mi gran ayuda en todo momento, nunca dejó que mi falta de madurez me hiciera abandonar el cumplimiento de mis metas.

A la Dra. Angela Alfaro, por ser también como una segunda madre, apoyarme en todo momento y toda la paciencia que me ha tenido en estos años.

A todos los profesores de la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA) que me asesoraron, porque cada uno con sus valiosas aportaciones, me ayudaron a crecer como persona y como profesionalista.

A Kari y a Sandra por preocuparse siempre por nosotros y hacer que nuestra estancia aquí fuese placentera.

Finalmente, agradezco a mis compañeros de clase, especialmente aquellos que me brindaron cariño, comprensión y apoyo, dándome con ello, momentos muy gratos.

RESUMEN

La presente monografía tiene como objetivo explicar en que consiste la biopsia selectiva del ganglio centinela indicando así los criterios de selección de los radiofármacos utilizados en este procedimiento describiendo los métodos de control que se realizan sobre éstos para obtener un buen resultado en el estudio médico.

El objetivo de este trabajo radica en conocer las características de los radiofármacos usados en la cirugía radioguiada a fin de determinar el más idóneo para este tipo de procedimiento.

ANTECEDENTES

En los últimos años el tratamiento oncológico ha ido evolucionando hacia técnicas quirúrgicas menos agresivas y a la menor radicalidad de las resecciones. En esta evolución tiene un papel importante la introducción de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el esquema diagnóstico-terapéutico de algunas neoplasias, como el cáncer de mama o el melanoma maligno. Hasta su introducción, el tratamiento de estos tumores incluía la resección tumoral con márgenes libres de enfermedad y la linfadenectomía radical de las estaciones de drenaje de dicho tumor con doble intención, realizar la estadificación tumoral (que indicará cual es la mejor opción terapéutica a seguir) y ayudar al control locorregional del tumor primario. Sin embargo, más del 70-80% de las linfadenectomías practicadas en el cáncer de mama no presentan infiltración metastásica en los ganglios linfáticos extirpados. Es decir, que en este porcentaje de pacientes podría obviarse la morbilidad derivada de la linfadenectomía, que incluye complicaciones a corto plazo, como los linfocelos y la hemorragia, y a medio-largo plazo, como el linfedema o la celulitis de toda la extremidad.

La biopsia selectiva del ganglio centinela aporta la información necesaria para la estadificación ganglionar de la tumoración, por lo que convierte la linfadenectomía profiláctica en linfadenectomía selectiva. De esta manera, se reserva la resección ganglionar para los pacientes con infiltración metastásica, que son los que van a necesitar una cirugía más amplia para conseguir un buen control locorregional de la enfermedad.

Además, la visualización de drenaje linfático fuera de los territorios ganglionares habituales mejora la estadificación y plantea nuevas opciones terapéuticas para obtener un mejor control de la enfermedad y evitar recidivas.

En la última década la detección de ganglio centinela ha evolucionado hacia el concepto de cirugía radioguiada, en la que la disminución de la morbilidad quirúrgica se pretende no solo para las estaciones ganglionares, sino también

para la cirugía de la tumoración primaria. Así, la cirugía radioguiada de las lesiones mamarias, comúnmente llamada ROLL (radioguided occult lesion localisation), propone evitar las complicaciones derivadas de la colocación de un arpón localizador, entre ellas la rotura y el desplazamiento del mismo dentro del tejido mamario o la migración a otros órganos. Además, los buenos resultados obtenidos han impulsado su aplicación en otros tumores.

Aunque la cirugía radioguiada se viene aplicando desde hace más de dos décadas, sigue siendo una técnica en constante desarrollo.

Este trabajo pretende analizar los criterios de selección de radiofármacos utilizados en la localización de ganglio centinela, a fin de destacar la importancia de su implementación en el ámbito de la medicina nuclear.

OBJETIVO GENERAL

Analizar los criterios de selección de los radiofármacos utilizados en la localización de ganglio centinela

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Establecer el concepto de ganglio centinela.
- Identificar los radiofármacos que se pueden utilizar para la localización de ganglio centinela.
- Analizar las técnicas de marcación de los radiofármacos utilizados en la localización de ganglio centinela.
- Conocer el comportamiento de los radiofármacos utilizados en la localización de ganglio centinela una vez aplicados en el organismo.
- Determinar los métodos de control de calidad para la marcación de radiofármacos de uso hospitalario.
- Revelar la utilidad clínica de los radiofármacos en la localización del ganglio centinela.

1. INTRODUCCION

La Medicina Nuclear es una especialidad médica que emplea técnicas seguras y con un alto índice costo/beneficio para obtener información funcional y anatómica. Frecuentemente, la Medicina Nuclear permite detectar alteraciones mucho antes de que las enfermedades sean clínicamente detectables, lo que repercute significativamente en tratamientos tempranos más efectivos y pronósticos frecuentemente más favorables.

La Medicina Nuclear emplea pequeñísimas cantidades de radiofármacos para diagnosticar y tratar enfermedades. Los radiofármacos son sustancias que son atraídas hacia órganos o tejidos específicos. La cantidad de radiación a la que se está expuesto en las exploraciones de Medicina Nuclear es comparable y frecuentemente inferior a la recibida en exploraciones radiológicas de rutina. No es invasiva porque a diferencia de otras técnicas de diagnóstico que exigen cirugía o introducción de aparatos en el cuerpo, en medicina nuclear en la mayoría de los casos basta con una inyección endovenosa. Otras formas de administrar los radiofármacos es por vía oral, inhalatoria o intracavitaria.

Hoy en día, la Medicina Nuclear ofrece procedimientos útiles en todas las especialidades de la medicina, desde cardiología a neuropsiquiatría. Existen casi 100 evaluaciones distintas de Medicina Nuclear y no hay órgano que no pueda ser explorado mediante esta especialidad de la medicina moderna⁽¹⁾.

El desarrollo de la Radiofarmacia, trajo aparejado la formación de especialistas (Radiofarmacéuticos), entrenados en preparar, fraccionar, controlar y entregar los radiofármacos; ya que el uso de generadores, en especial ⁹⁹Molibdeno/^{99m}Tecnecio (⁹⁹Mo/^{99m}Tc), ha exigido la preparación in situ de los distintos radiofármacos a partir del radionucleído. De esta manera, las diferentes técnicas implementadas y la variedad de radiofármacos disponibles permiten estudiar los distintos procesos fisiológicos o bioquímicos que ocurren en el

organismo, en situación normal o patológica. En estos últimos años, se ha observado un resurgimiento en los procedimientos terapéuticos, los cuales están orientados a una radioterapia dirigida y específica, utilizando anticuerpos monoclonales, péptidos bioactivos y determinados radionucleídos. Los avances más significativos se están obteniendo en el campo de la oncología, reumatología y endocrinología mediante el uso de radionucleídos emisores beta.⁽²⁾

La radiofarmacia estudia los aspectos farmacéuticos, químicos, bioquímicos, biológicos y físicos de los radiofármacos.

“Un radiofármaco es toda sustancia que contiene un átomo radiactivo dentro de su estructura y que, por su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación, puede ser administrado en los seres humanos con fines diagnósticos ó terapéuticos”.

De acuerdo con el criterio de diseño, los radiofármacos pueden ser divididos en tres generaciones. En la primera de ellas, simplemente se radiomarcaban compuestos químicos que pudieran ser dirigidos a un órgano determinado sin un receptor específico, o se administraban radiopartículas que fueran captadas explotando procesos fisiológicos normales en el cuerpo. Por ejemplo, la fagocitosis fue la base para preparar coloides como el $^{99m}\text{Tc}_2\text{S}_7$ y el bloqueo capilar para desarrollar ^{99m}Tc -macroagregados de albúmina, dando origen a la gammagrafía hepática y pulmonar respectivamente. Dado que el ^{99m}Tc se obtiene del generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ en cantidades de nanogramos, estos agentes no fueron caracterizados por métodos químicos analíticos convencionales debido a las bajas concentraciones (escala micromolar).

La segunda generación de radiofármacos emergió en la década de los 80's como resultado del desarrollo de compuestos que tenían un radiometal unido con ligantes y con una geometría bien definida, como los complejos Tc(V) -oxo. Su biodistribución se establecía por sus características fisicoquímicas como tales como carga total, peso molecular, forma y lipofilia. De este trabajo surgió el

concepto de agentes quelantes bifuncionales (BFCA por sus siglas en inglés), que son ligantes que no sólo enlazan al radiometal, sino que también pueden unirse por otro extremo de la molécula a receptores biológicos, por ejemplo los derivados del ácido iminodiacético. El concepto fue expandido en los años 90 para incluir el acoplamiento de radiometales con fragmentos bioactivos usando BFCA a y se iniciaron así los estudios en el diseño de radiofármacos de tercera generación.

Los radiofármacos diagnósticos de tercera generación se utilizan en medicina nuclear para obtener imágenes de blancos moleculares específicos, y son únicos en su capacidad para detectar in vivo sitios bioquímicos determinados tales como receptores y enzimas. El agente bifuncional se encuentra ubicado entre el radionúclido y la molécula blanco, este coordina firmemente al ión metálico y está covalentemente enlazado con la molécula específica del receptor de forma directa o con una molécula de unión. El fragmento bioactivo sirve como un transportador que lleva al radionúclido al sitio receptor en las células o moléculas blanco.

Las moléculas bioactivas específicas de los receptores que pueden ser fracciones de anticuerpos, péptidos, péptido miméticos, análogos de ADN, oligonucleótidos antisentido y ligantes no peptídicos. Los agentes de este tipo representan un cambio sustancial en los paradigmas del desarrollo farmacéutico por el empleo de las capacidades propias del organismo como vectores de radionúclidos, en lugar de considerar al organismo como un simple tubo de ensayo donde interactúan moléculas extrañas.⁽³⁾

La finalidad de este trabajo es profundizar en la utilidad clínica que se le dan a los radiofármacos en el ámbito de la medicina ya sea para diagnóstico o tratamiento, con el fin de destacar la importancia de la adquisición, preparación, marcación y mecanismo farmacológico de los mismos.

2. Ganglio Centinela

El creciente conocimiento sobre biología tumoral hace que la cirugía oncológica sea actualmente más racional y acorde con el enfoque interdisciplinario de la terapia oncológica. En este cambio, la biopsia del ganglio centinela tiene un papel importante, pues aporta la información necesaria sobre el estado ganglionar convirtiendo la linfadenectomía profiláctica (para conocer el estado de afectación de los ganglios regionales) en linfadenectomía terapéutica (cuando los ganglios están afectados), que será útil en los pacientes con infiltración metastásica, quienes van a necesitar una cirugía más amplia para conseguir el control locorregional de la enfermedad.

2.1. Definición

El Ganglio Centinela (GC) es el primer ganglio o grupo de ganglios que reciben el drenaje linfático de un tumor primario, es decir, el ganglio con las máximas probabilidades de albergar una metástasis inicial (Figura 1).

El concepto de GC está basado en la hipótesis de que el drenaje linfático de los tumores malignos sigue un patrón ordenado y predecible hacia una región ganglionar determinada. El estado de este primer ganglio predice el de los demás. Así, si el GC no tiene metástasis los demás no serán metastásicos. De este modo si se tiene la capacidad de identificar el GC se podrá estadificar oncológicamente una región ganglionar sin necesidad de extirpar el resto de ganglios linfáticos.

La biopsia del GC actualmente se ha convertido en el estándar de manejo en estados tempranos de cáncer mamario y melanoma.

En definitiva, se trata de conseguir información sobre el grado de extensión de la enfermedad de la forma más selectiva posible, para determinar el tratamiento más eficaz y adecuado, de modo que pueda individualizarse en cada caso.⁽⁴⁾

Las células de las neoplasias malignas tienen la capacidad de dar origen a metástasis.

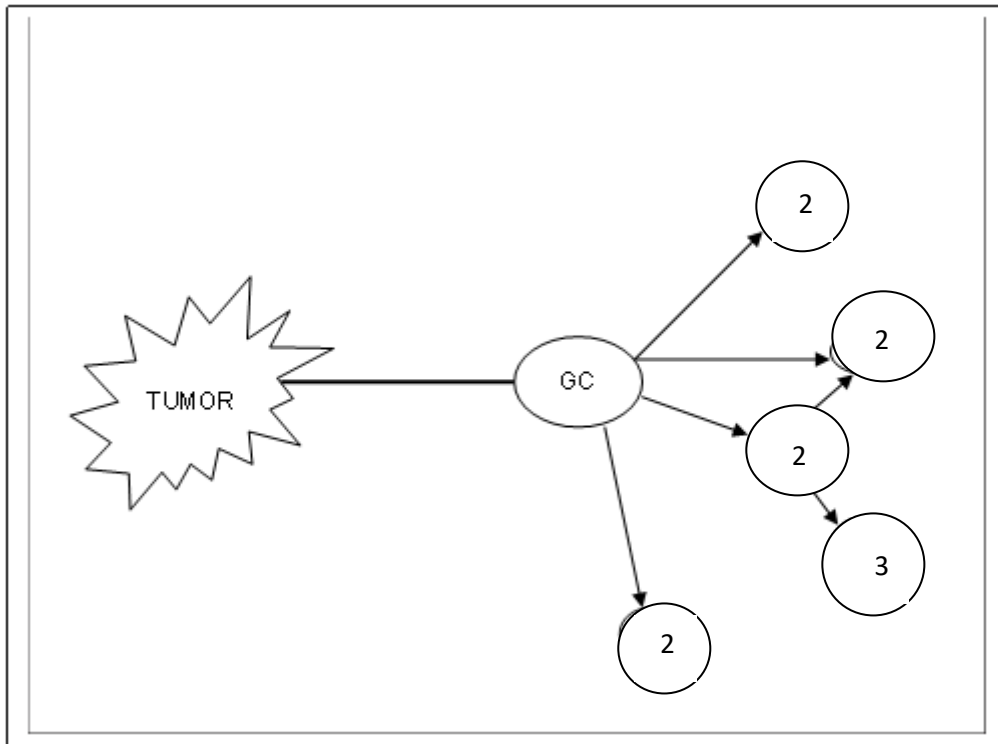


Figura 1. El ganglio centinela (GC) es el ganglio en la ruta directa de diseminación linfática que recibe en primer lugar la linfa del tumor, su estado histológico predice el estado de los demás ganglios (segundos y terceros relevos).

2.2. Metástasis

Es la transferencia de una enfermedad o proceso patológico desde un órgano o sector a otro no directamente conectado con el primero. Metástasis tumoral es la extensión discontinua de un tumor a territorio más o menos alejado de la neoplasia primaria, formándose un tumor secundario cuyas células parenquimatosas son semejantes a las del tumor de origen y no a las del órgano en que asienta la metástasis.

Las fases en la producción de una metástasis son las siguientes:

- Desprendimiento (separación celular)
- Invasión

- Penetración vascular
- Transporte intravascular
- Embolización con muerte celular
- Embolización con crecimiento (colonización)

Según el medio de transporte de las células tumorales se reconocen tres tipos principales de metástasis: linfógenas (vía linfática), hematógenas (vía sanguínea) y transcelómicas (a través del líquido de una cavidad serosa o del líquido cefalorraquídeo).

2.3. Metástasis Linfógenas

En general son las más frecuentes. Las células tumorales penetran en un pequeño vaso linfático, que carece de membrana basal, y son transportadas por la linfa hasta el ganglio linfático regional; allí pueden proliferar e invadir el ganglio constituyendo una metástasis ganglionar linfática. Desde ese ganglio puede seguir el proceso a otros ganglios más distantes. Las metástasis ganglionares se producen habitualmente en el sentido de la corriente linfática, por lo cual aparecen en general ordenadamente, primero en los ganglios que drenan el territorio del tumor primario y así sucesivamente, alejándose.

Se estima que la mayoría de las células o grupos de células tumorales que llegan al ganglio son destruidos y no llegan a formar metástasis.⁽⁵⁾

La tecnología para la biopsia del ganglio centinela por parte de la medicina nuclear incluye tres aspectos principales:

- Radiofármacos
- Linfocentellografía
- Detección intraoperatoria con sonda de gamma

2.4. Sistema Linfático

Es una red de ganglios linfáticos, conductos y vasos linfáticos que producen y transportan linfa desde los tejidos hasta el torrente sanguíneo. El sistema linfático es uno de los componentes principales del sistema inmunitario del cuerpo.

La linfa es un líquido entre transparente y blanquecino compuesto de:

- Glóbulos blancos, especialmente linfocitos, las células que atacan a las bacterias en la sangre
- Líquido proveniente de los intestinos, llamado quilo, que contiene proteínas y grasas

Los ganglios linfáticos son estructuras pequeñas, suaves y redondas o en forma de frijol que por lo general no se pueden ver ni sentir fácilmente. Se localizan en racimos en diversas partes del cuerpo como el cuello, las axilas y la ingle, al igual que en el interior del centro del tórax y el abdomen(Figura 2).

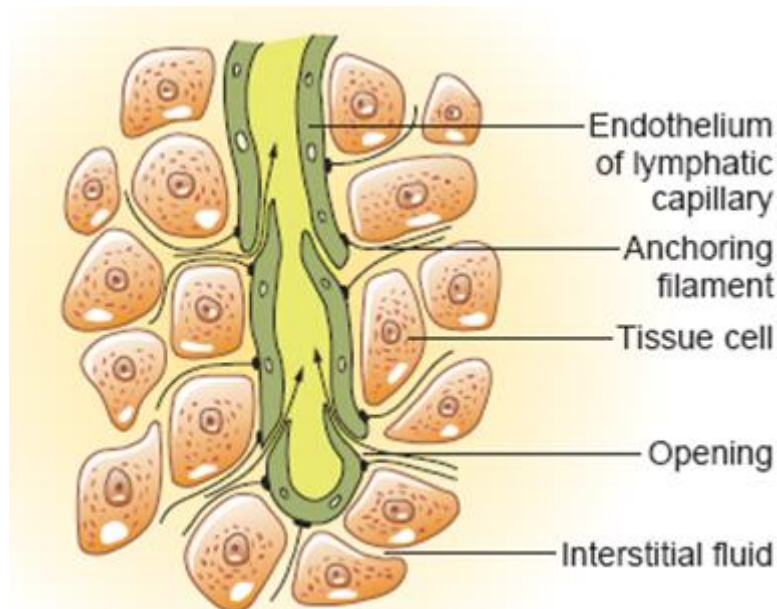


Figura 2. Representación de los capilares linfáticos

Los ganglios linfáticos producen células inmunitarias que ayudan al cuerpo a combatir las infecciones, al igual que filtran el líquido linfático y eliminan material extraño, como bacterias y células cancerosas. Cuando las bacterias son reconocidas en el líquido linfático, los ganglios linfáticos producen más glóbulos blancos para combatir la infección, lo cual hace que dichos ganglios se inflamen.

El sistema linfático comprende las amígdalas, las adenoides, el bazo y el timo. Los ganglios linfáticos se encuentran a lo largo del cuerpo y son una parte importante del sistema inmunitario. Ayudan al cuerpo a reconocer y combatir gérmenes, infecciones y otras sustancias extrañas. El término "ganglios inflamados" hace referencia al agrandamiento de uno o más ganglios linfáticos.

Las áreas comunes en donde se pueden palpar los ganglios linfáticos (con los dedos) son, entre otras:

- La ingle
- La axila
- El cuello (hay una cadena de ganglios linfáticos a cada lado de la parte frontal del cuello, en ambos lados del cuello y por debajo de cada lado de la parte posterior del cuello)
- Debajo de la mandíbula y la barbilla
- Detrás de los oídos
- Sobre la parte posterior de la cabeza

Los ganglios linfáticos se pueden inflamar a causa de una infección, afecciones inflamatorias, un absceso o cáncer. Otras causas del agrandamiento de los ganglios linfáticos son raras. La infección es de lejos la causa más común de este problema.

Cuando se presenta una inflamación súbita y dolorosa, usualmente la causa suele ser una lesión o una infección, pero si el agrandamiento es gradual e indoloro, puede ser el resultado en algunos casos de cáncer o tumor.

3. Biopsia selectiva del Ganglio Centinela

Esta técnica se basa en que, para un determinado tumor maligno que se extiende por vía linfática, existe un primer ganglio ("Ganglio Centinela") de drenaje de su zona. Solamente una vez alcanzado e invadido éste es posible la diseminación hacia otras zonas linfáticas. Si está libre de tumor, los demás también lo estarán.

Si está infiltrado, los demás pueden estarlo o no. De esta circunstancia depende que sea necesario o no algún tratamiento adicional de cada cáncer en cada paciente en concreto. Naturalmente que es posible extirpar todos los ganglios que se pueda de una región para su estudio, pero esto produce complicaciones de por vida a gran número de pacientes (hasta en un 40% de los casos) y debe ser evitado siempre que se pueda (linfedema, trastorno neurológico y trófico, etc.)

Los ganglios no se encuentran aislados sino en grupos y, a simple vista, es imposible la localización del que interesa. Además, no siempre se sabe a qué región drena una determinada zona; con esta técnica se encuentra hasta un 38% de casos de drenajes "no esperados" respecto al conocimiento clásico de los mapas linfáticos.

Si el ganglio está libre de infiltración tumoral, no es necesario extirpar otros, con lo que se evitan complicaciones citadas con anterioridad y se ahorra al paciente una cirugía agresiva. Esto es válido para diversos tumores malignos, entre los que destaca el Melanoma y para el cáncer de mama. Es útil en cualquier cáncer que posea diseminación por vía linfática.

Si el ganglio está infiltrado se procede a linfadenectomía regional, con la ventaja de que ya se tiene conocimiento exacto del grupo o grupos ganglionares que deben ser extirpados y la seguridad de haberlo hecho ya con el primer ganglio.⁽⁶⁾

La biopsia selectiva del ganglio centinela tiene aplicación en el melanoma y otros tumores de la piel, cáncer de mama, cáncer laríngeo, cáncer del suelo de la boca,

cáncer de pene y de vulva, entre otros; en general, todos los tumores malignos que puedan presentar diseminación linfática.

3.4. Importancia de la técnica

- Evitar la linfadenectomía completa de la cadena afectada (sólo en los casos en los que el GC es negativo para células neoplásicas).
- Realizar una mejor estadificación ganglionar (segundo factor del sistema de estadiaje TNM), puesto que se estudia en profundidad a aquel ganglio con una máxima probabilidad de invasión tumoral (el Ganglio Centinela).

La base de esta exploración es la siguiente:

- Si el GC es negativo (sin invasión tumoral) el resto de la cadena también lo será, con las implicaciones pronósticas y terapéuticas que ello conlleva.
- Si el GC es positivo, el resto de la cadena puede o no serlo, pero se debe proceder a la linfadenectomía de la zona y a las actuaciones terapéuticas adicionales que procedan.⁽⁴⁾

3.5. Linfogammagrafía

La linfogammagrafía es un método poco invasivo, seguro, que nos permite valorar:

- Ubicación del ganglio centinela en especial en el melanoma y cáncer de mama.
- Evaluación de los ganglios linfáticos regionales.
- Individualización pre-operatoria o pre-radioterapia de ganglios linfáticos y sus vías de drenaje.
- Estudio del linfedema.
- Estudio, extensión y vigilancia de los procesos malignos hemolinfáticos.

3.6. Descripción e instrucciones

El estudio consiste en la evaluación de las alteraciones morfológicas del sistema linfático y grupos nodales a través de la administración en el espacio interdígital del sector en estudio, de la sustancia radioactiva (radiofármaco). Esta sustancia radioactiva emite (radiación) la cual será detectada por la cámara gamma (SPECT).

La búsqueda del GC comienza con una búsqueda preoperatoria y continúa con la búsqueda intraoperatoria utilizando el colorante azul patente y métodos radioisotópicos. Para valorar los focos de actividad se recurre a la imagen gammagráfica habitual captada por gammacámara y a la medición de actividad a través de una sonda detectora.

Esta técnica, como se mencionó anteriormente, ayuda en la identificación de los canales y los ganglios linfáticos y para definir drenajes linfáticos no predecibles, por lo que es de especial utilidad en el melanoma; sin embargo, su eficacia preoperatoria en el cáncer de mama es controversial. La ventaja es que puede ayudar en la localización del ganglio centinela y así contribuir a una extensión mínima de la disección.

Otro aspecto fundamental de la linfocentellografía es su capacidad para diferenciar el GC de ganglios secundarios.⁽⁷⁾

3.6.1. Linfogammagrafía preoperatoria

El día anterior u horas antes de la intervención quirúrgica se realiza la linfogammagrafía. Se inyecta el radiofármaco. Se adquieren imágenes inmediatas con un estudio dinámico y secuencial, centrando el campo de visión de la gammacámara sobre la zona de inyección y de posible drenaje linfático. Posteriormente, se obtiene imágenes estáticas en distintas proyecciones según la

zona, durante las primeras horas post-administración (habitualmente a 1,2 y 4 h), hasta la identificación del GC.

3.6.2. Estudio en Quirófano

En quirófano y convenientemente anestesiado se inyectan 3 ml de azul patente V al 2% (azul isosulfán) por vía intradérmica (melanoma) o subareolar (mama) y se practica un masaje para facilitar la difusión del colorante. A los 10-20 minutos se realiza la incisión en la zona marcada y se localiza el ganglio y su conducto aferente, que se ha teñido de azul.

Esta identificación se complementa con la detección por radioisótopos midiendo la emisión gamma con la sonda portátil. Se realizan tres mediciones:

In vivo: Introduciendo la sonda a través de la incisión quirúrgica y colocándola sobre el ganglio sospechoso.

Actividad de fondo: Desplazando la punta de la sonda hacia la vecindad del ganglio.

Ex vivo: Midiendo la actividad sobre el ganglio ya extraído. Una elevada actividad exvivo confirma que se trata, definitivamente, del ganglio centinela.

La detección de otro punto con altos niveles de actividad indicaría otro ganglio activo (Figura 3).⁽⁸⁾

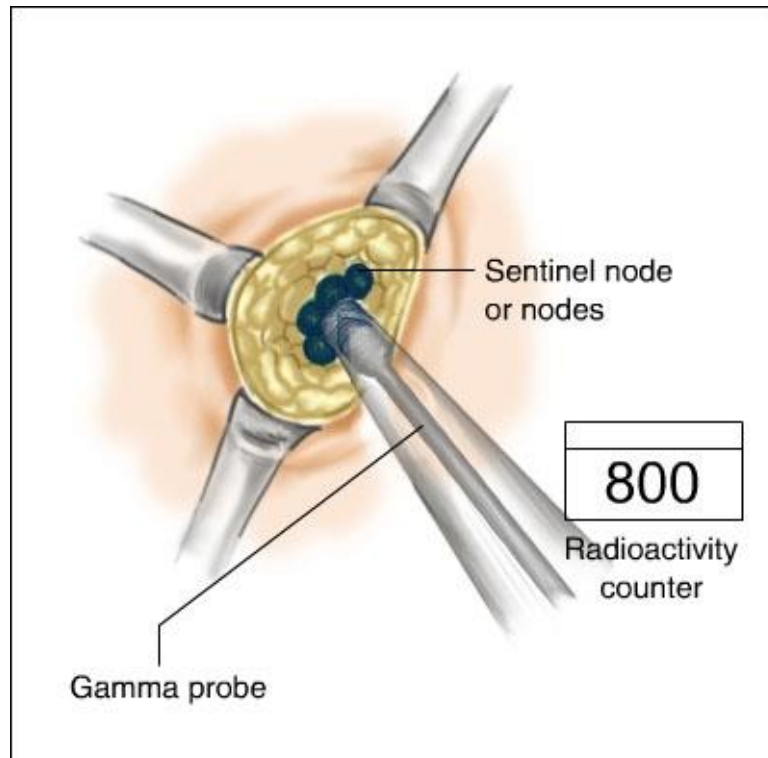


Figura 3. Biopsia selectiva Ganglio Centinela

3.6.3. Equipamiento

Cámara gamma: Debe estar disponible si se desea realizar la linfogammagrafía, ya que la imagen que se obtenga permitirá la localización de la mayor radioactividad existente fuera del sitio de inyección.

Sonda Gamma portátil: se trata de una sonda manual que permite la identificación de ganglios linfáticos radioactivos en el mismo campo quirúrgico. En el mercado existen diferentes instrumentos detectores, los cuales tienen el mismo principio de una cámara gamma, es decir, son detectores de radiación gamma; sin embargo, tienen la ventaja de ser portátiles, lo cual permite su uso intraoperatorio.

Deben cumplir con las siguientes características:

- Alta sensibilidad

- Capacidad de colimación
- Resolución espacial, que es la distancia mínima a la que dos fuentes radioactivas puntuales pueden detectarse separadamente
- Discriminación energética
- Eficacia de conteo, sobre todo para el ^{99m}Tc , aunque debe poder identificar otros isótopos radioactivos
- Diámetro pequeño
- Fácil manejo
- Calidad de blindaje
- Alarma audible y presentación en pantalla de los eventos detectados (cuentas por segundo)

Fundamentalmente, hay dos tipos sondas basadas en detectores de cristales de centelleo (NaI, CsI) o en semiconductores (CdZnTe o CdTe).

Con estos detectores, al estar en contacto con la radiación emitida por el isótopo radioactivo (^{99m}Tc en el caso del GC), el equipo detecta esas radiaciones gamma (fotones) y transforma los fotones en una señal eléctrica, la cual es amplificada a través de un preamplificador localizado en la sonda. Las señales son transferidas al módulo de lectura, donde son procesadas, contadas y mostradas en pantalla, o por una alarma audible, proporcional a la actividad detectada, que le permite al cirujano localizar la áreas de alta actividad.^(7,8)

3.7. Interpretación del estudio

Se suelen extirpar como ganglios centinelas aquellos que se tiñen con el colorante y/o muestran presencia de actividad isotópica, al menos tres veces la detectada en el campo quirúrgico. El o los ganglios extirpados se remiten a anatomía patológica para confirmar intraoperatoriamente si existe metástasis o no; si es así se practica el vaciamiento ganglionar (linfadenectomía radioguiada).

Es importante recordar algunos aspectos importantes del GC:

- No tiene porqué ser único. Por distintos conductos aferentes las células neoplásicas pueden alcanzar distintos GC.
- No tiene porqué necesariamente ser el más próximo a la lesión tumoral. La anatomía de la vía linfática es muy variable. Ganglios más alejados pueden recibir la linfa por drenaje directo desde la zona de asiento del tumor antes que ganglios más cercanos.
- En la linfogammagrafía preoperatoria el GC no es necesariamente el foco más activo. La distancia a la gammacámara puede determinar que un ganglio de disposición más profunda aparezca menos activo que un ganglio superficial, más próximo al detector.
- El GC no es necesariamente el primero que aparezca en la linfogammagrafía preoperatoria. Otros ganglios pueden recibir el trazador y el colorante más tarde y seguir igualmente centinela.⁽⁸⁾

3.8. Técnicas de Marcación

Desde el punto de vista histórico, han coexistido dos técnicas para la marcación del GC: la utilización de colorantes y el empleo de trazadores isotópicos. Inicialmente se utilizó uno u otro según el aprendizaje y las experiencias personales, pero más tarde varios grupos iniciaron el empleo combinado de ambas técnicas, ya que diversos estudios evidenciaban una exactitud mayor con el método combinado.⁽⁹⁾

3.8.1. Colorante Vital

Se investigaron distintos colorantes vitales para la identificación del GC: azul de metileno, azul de isosulfán, azul patente o vital, feniloxalato (cyalume^R) y fluoresceína. El azul de isosulfán y el azul patente demostraron que son los más

útiles por tener difusión mínima en los tejidos adyacentes, ser captados rápidamente por los canalículos linfáticos y teñir el GC de un azul brillante que se visualiza con facilidad. El azul de metileno se difunde con rapidez en los tejidos periféricos mostrando escasa retención temporal en el ganglio centinela; el feniloxalato tiñe el GC, pero se necesita una habitación oscura para su visualización; y la fluoresceína difunde ampliamente por los tejidos circundantes, lo que dificulta la diferenciación entre el GC y los ganglios adyacentes^(9,10). El azul de isosulfán fue el primero utilizado para detección del GC. Sin embargo, se han descrito mayor número de efectos secundarios, entre ellos urticaria, eritema, edema perioral, desaturación de oxígeno y anafilaxia. Lo mismo ocurre con el azul vital, ya que el 50% de la dosis absorbida por vía linfática se une a las proteínas del suero y puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Por el contrario, no se han descrito reacciones anafilácticas secundarias al azul de metileno, a excepción de ulceración de la piel en los casos de inyección subdérmica. Por ello, además de tener un menor coste, es la alternativa de elección al azul e isosulfán.

El volumen de colorante a inyectar es diferente en función al tipo de tumor, oscilando de 0,5 a 1 ml para el melanoma y de 3 a 5ml para los mamarios. De igual manera, el tiempo que debe de transcurrir desde la inyección del colorante hasta la realización de la incisión también varía en función del tumor. Se ha descrito esperar cinco minutos para realizar la incisión en el melanoma y un minuto para los tumores gastrointestinales. En el cáncer de mama se necesitan cinco minutos para los tumores del cuadrante inferoexterno o superointerno. Estos valores de referencia se modifican si se añade masaje cutáneo local tras la inyección del trazador.^(10,11)

El 90% de los colorantes se elimina por bilis y el 10% por la orina, lo cual tiñe la orina de azul.

La combinación de colorantes o radiofármacos con lidocaína en la misma jeringa puede producir la precipitación de la droga o competencia por el radionucleído, por lo que deben inyectarse con jeringas separadas.

Las técnicas para la identificación intraoperatoria del GC han variado de manera significativa. Desde el uso del azul de isosulfán al 1% o del azul patente al 3%, del uso de marcadores radioactivos como el ^{99m}Tc y su mapeo con sondas especiales, ambas de manera individual, hasta la combinación de las dos técnicas.

La variante técnica con la utilización del azul solo, como método para identificar el mapeo linfático del GC, en el cáncer de mama, es de fácil implementación, pero altamente dependiente de la habilidad y experiencia del cirujano actuante.

Tiene la ventaja de ser un método seguro, barato, sencillo y rápido, pero tiene las desventajas de que depende de la habilidad del médico cirujano, no detecta ganglios extraaxilares, presenta reacciones alérgicas y en algunas ocasiones deja un tatuaje azul permanente⁽⁹⁾.

3.8.2. Radiotrazadores

El agente ideal para realizar esta exploración debería presentar la máxima captación del trazador en el GC, escasa retención en el lugar de la administración y mínima distribución a los ganglios linfáticos secundarios, por lo que dentro de las principales características se encuentran:

- Ser un coloide con un rango adecuado de tamaño de partículas y que presenten muy poca dispersión de tamaño respecto del valor medio.
- Que se pueda marcar con solución de pertecneciato de sodio (^{99m}Tc)
- Que posea una pureza radioquímica constante durante más de 4 hs.
- Que se pueda transportar fácil y eficientemente a través de los vasos linfáticos.
- Que quede retenido en el ganglio centinela el tiempo necesario para que este pueda ser evaluado.
- Que posea alta estabilidad “in vivo”

Tipos de radiofármacos usados ampliamente para la detección del GC:

- ^{99m}Tc - sulfuro de antimonio
- ^{99m}Tc - sulfuro coloidal
- Coloide basados en albúmina: Nanocoloide, Microagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc .^(10,11)
- El coloide preformado de sulfuro de renio (^{99m}Tc)

3.8.2.1. Comportamiento de los coloides de acuerdo al tamaño de las partículas

El porcentaje de coloide transportado por los linfáticos está en función del tamaño de las partículas del coloide, que es un factor crítico para la realización de esta técnica. Una de las grandes dificultades potenciales son las partículas pequeñas (menores a los 4nm), que pueden intercambiarse con capilares venosos al atravesar la membrana capilar provocando la ausencia de migración por vía linfática o ir más allá del GC y marcar ganglios secundarios. Las partículas de tamaño superior, del orden de centenas de nanómetros (de 100 a 500nm) tienen un pasaje escaso a ganglios secundarios, pero su migración es dificultosa y gran parte de ellas quedan en el espacio intersticial del sitio de inyección, lo cual hace necesario su tamizaje, que debe realizarse bajo normas de radioprotección adecuadas y con los filtros pertinentes. Por lo tanto, el tamaño de las partículas es fundamental para su migración, las más adecuadas son las que están en el orden de decenas de nanómetros (10-100nm) ya que pasan a los capilares linfáticos.⁽⁹⁾

Las partículas de tamaño reducido pueden penetrar en la membrana de los capilares sanguíneos, y por lo tanto, ser captadas por los macrófagos del sistema reticuloendotelial, mientras que las de tamaño superior a 500 nm son incapaces de migrar desde el sitio de la inyección impidiendo la visualización del drenaje linfático.

Estudios comparativos del sulfuro coloidal, la albúmina sérica humana y el coloide de albúmina marcados con ^{99m}Tc mostraron que la albúmina sérica humana presentaba un lavado más rápido de los lugares de administración proporcionando una mejor definición de los canales linfáticos. Asimismo, la albúmina permitía una localización prequirúrgica e intraoperatoria más rápida. Sin embargo, la capacidad de retención en los ganglios linfáticos era reducida, añadiendo dificultad a la localización del GC si ésta se realiza en un plazo superior a las 2-4 horas.^(11,12)

Los nanocolides, con diámetros de 2 a 20nm, que incluyen compuestos tecneciados de seroalbúmina humana, dextrano o trisulfuro de antimonio; in vivo muestran una gran facilidad de difusión, con visualización rápida de canales linfáticos y aparición de numerosos ganglios de drenaje, no sólo del primario. Otro grupo de coloides, de tamaño intermedio, entre 50 y 80nm, incluye la albúmina nanocoloidal, el sulfuro coloidal de tecnecio filtrado y el sulfuro de renio, que muestran una buena delimitación de los ganglios de drenaje. Finalmente, se considera un tercer grupo de coloides, de tamaño superior a 100nm, como el sulfuro coloidal de tecnecio no filtrado (100 a 400nm) o la albúmina microcoloidal de tecnecio (1000nm), con estas partículas se observa menos ganglios de drenaje y, por tanto, ser mas selectivos a la hora de detectar verdaderos GC, en vez de un grupo de ganglios primarios y secundarios. No obstante, existe el riesgo de que no se produzca migración efectiva del trazador y que éste, quede retenido por fagocitosis rápida en el lugar de inyección

3.8.2.2. Mecanismo Farmacológico del Radiofármaco

Los radiofármacos tienden a acumularse en su órgano diana debido a la afinidad que tiene por un determinado órgano, un tipo de tejido o una función celular concreta. Esta fijación en el órgano diana se realiza por diversos mecanismos de acción.⁽¹³⁾

Como se comentó anteriormente el coloide elegido debe reunir ciertas características como son: alta proporción de partículas de tamaño pequeño (30-50nm) para la rapidez del drenaje linfático y la visualización de las vías aferentes, y una proporción de partículas de mayor tamaño (80nm) para la permanencia en el o los ganglios linfáticos. El mecanismo del drenaje del coloide se debe a:

1. Dispersión : Transporte a través de los linfáticos
2. Fagocitosis : Retención en ganglios

Las partículas del radiotrazador migran del espacio intersticial al interior de los vasos linfáticos y de allí se mueven gracias a las contracciones y relajaciones rítmicas de la musculatura lisa de estos vasos. Una vez transportadas a los ganglios linfáticos son retenidas mediante atrapamiento o fagocitosis por los macrófagos. Los factores que influyen en la migración del trazador radioactivo son:

- La actividad muscular y respiratoria, que aumenta la presión linfática y por lo tanto el flujo linfático.
- La anestesia porque algunos anestésicos usados pueden disminuir el flujo linfático.
- El tamaño de la partícula
- El número de partículas inyectadas, se estima que por cada partícula de coloide, ingresan cuatro partículas de agua.⁽¹⁴⁾

El uso de radioisótopos para la localización del GC, es una técnica superior al uso del azul solo y su adición a esta última aumenta el porcentaje de localización. Las ventajas que aportan los radiotrazadores respecto a los colorantes vitales son las siguientes:

- Aportan una imagen del mapa linfático del tumor a través de la linfogammagrafía

- Indica cuales son las estaciones de drenaje y el número y localización del GC en esa estación: importante en el melanoma, ya que la localización del tumor primario no marca el patrón de drenaje, y en la mama, porque permite explotar otras cadenas de drenaje como la cadena mamaria interna o la supraclavicular, sobre todo en casos de drenaje múltiple.
- Es posible identificar la localización del ganglio antes de realizar la incisión quirúrgica
- Al precisar la localización del GC permiten realizar una incisión más pequeña, sólo para acceder a éste.
- Permite la verificación de la escisión del ganglio al colocar la sonda directamente en la herida y comprobar que no existe actividad residual.
- La señal acústica ofrece una guía auditiva y, cuando se combina con el colorante, se obtiene una guía visual y acústica, que repercute en una mayor rapidez en la localización
- Puede inyectarse el día anterior o unas horas antes.⁽¹⁰⁾

La combinación de ambos métodos, conocido como SNOLL (sentinel node and occult lesion localisation), aumenta la posibilidad de identificación del GC a la vez que minimiza la incidencia de falsos negativos.

La sonda le da al cirujano una sensación de dirección y permite la detección de ganglios invisibles debido a su contenido radioactivo; el azul contribuye como una guía visual cuando el ganglio es expuesto. También la combinación de ambas técnicas acelera la curva de aprendizaje de cada método por separado.⁽⁹⁾

3.6.2.3. Dosis del radiofármaco

La dosis recomendadas van de 7MBq (0.2 mCi) - 370 MBq (10mCi), pero se recomienda estandarizar la actividad en 37 MBq (1mCi), con lo que técnicamente resulta fácil el proceso de detección con la sonda gamma. Se utilizan dosis más altas cuando se administra por vía intratumoral, esto es debido a que la fracción

de radiocoloide que se incorporará por el drenaje linfático del tumor será menor.⁽¹⁴⁾

El volumen en que está contenida la dosis también es variable y se encuentra entre 1 y 3 ml. El volumen que se ha de inyectar debe ser pequeño porque de ese modo no se distorsiona la fisiología del flujo linfático y no se corre el riesgo de no visualización del GC, además los canales linfáticos son muy ricos en el nivel subdérmico, en comparación con la zona peritumoral, por lo que un volumen pequeño del trazador permite una identificación adecuada del GC en caso de que la inyección sea subdérmica o subareolar.

3.6.2.4. Tiempo óptimo de la inyección del radiofármaco

El tiempo de inyección no es crítico; sin embargo, debe ser adecuado para que el trazador radioactivo migre hasta el GC, 2 a 24h constituyen una ventana razonable.

3.6.2.5. Sitio de inyección del Radiofármaco

El sitio de inyección constituye materia de debate y es uno de los puntos bastantes controversiales de la técnica de GC. En los tumores cutáneos, así como en los ginecológicos, la vía de inyección más natural es la peritumoral o intradérmica. No ocurre lo mismo en la patología mamaria, que pese a haber sido ampliamente estudiada, todavía no existe acuerdo sobre la metodología más óptima, de manera que cada centro aplica la que mejor resultado aporta a su equipo. En la mama, la inyección puede ser superficial o profunda, ya sea de tipo peritumoral o intratumoral (Figura 3).

Inyección superficial: se realiza una inyección subdérmica, intradérmica, subareolar o periareolar. Se basa en que la mama y su tejido cutáneo comparten los vasos linfáticos debido a que ésta procede embriológicamente del ectodermo.

Es la vía de administración más sencilla y la que garantiza mayor porcentaje de drenaje a la región axilar, por la riqueza de vasos linfáticos de la piel.

Su principal desventaja es el pobre drenaje hacia ganglios extra-axilares.

Inyección profunda: se realiza una peritumoral (la más utilizada) o intratumoral. Se basa en que la inyección dentro o cercana al tumor será la que mejor recoja la vía linfática de diseminación de éste. Además, esta vía de administración tiene en cuenta la linfagiogénesis originada por los factores de crecimiento del endotelio vascular expresados por el tumor.

Inyección peritumoral: se inyecta el radiotrazador en cuatro puntos alrededor de la lesión tumoral, preferiblemente con un volumen de 0,25ml, siendo un volumen final total de 1ml. Su principal desventaja es la dificultad para visualizar ganglios intramamarios o la detección intraoperatoria de GC cercanos al punto de inyección.

Inyección intratumoral: se inyecta en el centro de la lesión utilizando un menor volumen de 0,2 a 0,5ml. Aporta un mapeo linfático muy aproximado al drenaje tumoral con elevada visualización de ganglios extraaxilares, de los trayectos linfáticos y una excelente reproducibilidad. Esta vía de administración ha sido menos utilizada ya que favorece la diseminación metastásica, especialmente si se aplica un masaje sobre el punto de inyección. Sin embargo, esta posible diseminación ha quedado descartada por algunos autores. Su ventaja frente al resto de vías de inyección es la posibilidad de realizar cirugía radioguiada de la lesión mamaria y la detección del GC con una única inyección.

Se recomienda el uso de masaje post-inyección del radiofármaco^(9,15). Al realizar un masaje se estimulan los capilares linfáticos, favoreciendo la dispersión del radiofármaco hacia el ganglio linfático.

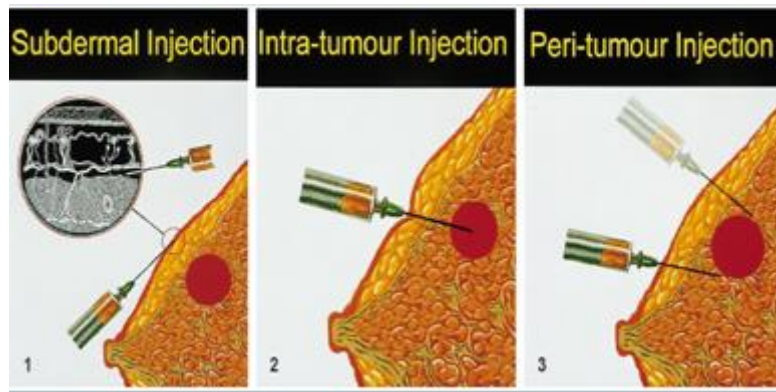


Figura 3. Esquema de las diferentes vías de administración a) Subdermal, b) Intratumoral, c) Peritumoral

3.6.2.6. Utilidad Clínica

Se utiliza para la valoración y localización del GC en tumores sólidos: cáncer de mama, melanoma, cáncer de pene, entre otros. La técnica es un indicador de metástasis ganglionar regional. Evita la morbilidad que ocasiona la linfadenectomía innecesaria, limitándola a aquellos casos en que el GC esté histológicamente invadido y permite describir la dirección efectiva del flujo linfático pudiendo identificar más de una vía de drenaje. Por otro lado permite adecuada estadificación del tumor.^(8,16,17)

4. Preparación del Radiofármaco

4.4. Obtención del ^{99m}Tc

Generador: sistema que incorpora un radioisótopo padre que en su desintegración origina otro radioisótopo (radioisótopo hijo). Una vez separado del padre por un proceso químico, el radioisótopo hijo se utilizará como parte integrante de un radiofármaco. El radioisótopo padre posee un periodo de semidesintegración largo, mientras que el radioisótopo hijo posee un periodo de semidesintegración corto.

Concretamente el ^{99m}Tc se obtiene de un generador de $^{99}\text{Mo} - ^{99m}\text{Tc}$. Este generador está constituido por una columna de vidrio o plástico repleta de un material adsorbente, la alúmina, donde se adsorbe el radioisótopo padre (el ^{99}Mo). El radioisótopo hijo (^{99m}Tc) crece como consecuencia de la desintegración del padre.

Debido a las diferentes propiedades químicas de ambos radioisótopos, puede extraerse el hijo con un solvente apropiado, permaneciendo el padre en la columna con obtención de ^{99m}Tc , en solución estéril y apirógena, bajo forma de pertecnectato sódico ($^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$). Esto es lo que llamaremos elución. Para cada eluido, se anota la fecha, la hora y su actividad por mililitro (mL).

Una vez que se obtiene el eluido con una concentración de actividad, se usa un volumen determinado para marcar el fármaco.

4.2. Marcaje del fármaco

Los kits de fármacos que se van a marcar tienen los siguientes componentes:

- El sustrato/principio activo (actúa como transportador)
- Excipientes (antimicrobianos, antioxidantes, sustancias tampón...)
- Agente reductor (responsable de la reacción de marcaje)

La unión con el fármaco es mediante una reacción de oxidación-reducción.

4.2.2. Nanocoloides de seroalbúmina humana- ^{99m}Tc

El agente diagnóstico se presenta como un polvo liofilizado estéril, apirógeno y no radiactivo compuesto por seroalbúmina humana como nanocoloide, cloruro estannoso dihidratado, glucosa anhidra, polivinilpirroli-dona, fosfato monosodico anhidro y fitato de sodio.

Siguiendo las indicaciones del manual de instrucciones reconstituir el polvo liofilizado con, no más de, 2 ml de solución de pertechnetato de sodio (^{99m}Tc) con una actividad mínima de 185-5550 MBq (5-150 mCi) y dejarlo reaccionar durante 10 minutos.

El ^{99m}Tc presenta valencia +7, fácilmente modificable por diferentes factores: por los radicales libres producidos por la radiólisis del agua, por la propia radiación ionizante, por los iones cloro presentes en el eluido y por la presencia de impurezas orgánicas. Además, el ^{99m}Tc con valencia +7 es poco reactivo y, por tanto, no es adecuado en los procesos de marcaje molecular, siendo necesaria su reducción a valencias menores (+5, +4, +3, etc.) por diferentes agentes reductores (Cl_2Sn , ascorbatos, SO_4Fe , etc.). La unión del fármaco con el ^{99m}Tc se debe a la presencia del agente reductor, el más utilizado es el ión Sn^{2+} .

Durante el proceso de obtención del complejo ^{99m}Tc -quelante se pueden producir compuestos no deseados, por procesos de oxidación o de hidrólisis, tales como: ^{99m}Tc libre como $^{99m}\text{TcO}_4^-$ que no ha sido reducido por el Sn^{+2} , ^{99m}Tc reducido unido a Sn^{+2} hidrolizado, ^{99m}Tc hidrolizado como $^{99m}\text{Tc O}_2^-$ que no reacciona con el agente quelante, de ahí la importancia de la presencia de antioxidantes en los radiofármacos. No debe quedar $^{99m}\text{TcO}_4^-$ sin reducir. En caso de que quedara, debe ser una cantidad mínima, menor al 5%, ya que afecta la calidad de las imágenes y puede interferir en el diagnóstico. ^(18,19)

4.2.3. Sulfuro Coloidal- ^{99m}Tc

El agente diagnóstico se presenta compuesto por tres viales (A, B y C); el vial A es un polvo liofilizado, estéril, apirógeno, no radiactivo de tiosulfato de sodio anhidro, acetato de sodio y manitol. El vial B es una solución estéril, apirógena y no radiactiva de HCl 1N y el vial C es una solución estéril, apirógena y no radiactiva de buffer acetato pH 7.5-8.0.

Siguiendo las indicaciones del manual de instrucciones se adiciona, en el vial A, no más de 4 ml de solución de pertechnetato de sodio (^{99m}Tc), recientemente eluida, con una actividad mínima de 1850 MBq (50 mCi); a continuación agregar 0.5 ml de la solución B y colocar el vial de reacción en un baño de agua a 100 °C durante cinco minutos. Dejarlo enfriar a temperatura ambiente y adicionar 2 ml de la solución C, en estas condiciones resulta una solución inyectable, blanquecina, vía intravenosa (I.V), de bióxido de tecnecio (IV) con un pH de 5.0-7.0.

Una excepción a la necesidad de tener que reducir el Tc del estado de oxidación +7 la supone la preparación de sulfuro coloidal- ^{99m}Tc (Tc_2S_7). El tiosulfato de sodio tiende a descomponerse en bisulfito, HSO_3^- azufre ya sea por la presencia de microorganismos, la luz solar, un pH ácido, alta concentración, la presencia de Cu(II). Al agregar un ácido al polvo liofilizado de tiosulfato de sodio, rápidamente se va a descomponer en azufre coloidal por tener la característica de ser un reductor poderoso.⁽²¹⁾

4.2.4. Sulfuro de antimonio coloidal- ^{99m}Tc

El agente diagnóstico se presenta compuesto por dos viales (A y B); el A contiene 1 ml de solución estéril, apirógena y no radiactiva de sulfuro de antimonio al 1% y de polivinipirrolidona; el B contiene 1 ml de solución estéril, apirógena y no radiactiva de acetato de sodio al 10%.

Siguiendo las indicaciones del manual de instrucciones adicionar en el vial A, no más de, 2 ml de solución de pertechnetato de sodio (^{99m}Tc) con una actividad mínima de 1480 MBq (40 mCi) y colocarlo en un baño de agua a 100 °C durante 20 a 30 minutos; dejarlo enfriar hasta temperatura ambiente y adicionar 0.5 ml de la solución buffer contenida en el vial B.

4.2.5. Sulfuro de renio coloidal- ^{99m}Tc

El agente diagnóstico se presenta compuesto por dos viales (A y B); el A contiene 1 ml de solución estéril, apirógena y no radiactiva de sulfuro de renio, gelatina y

ácido ascórbico; el B contiene un polvo liofilizado, estéril, apirógeno y no radiactivo compuesto por pirofosfato de sodio y cloruro estannoso dihidratado.

Siguiendo las indicaciones del manual de instrucciones adicionar en el vial B 2.0 ml de solución fisiológica estéril y apirógena agitando vigorosamente hasta lograr la total disolución del polvo liofilizado. Tomar 0.5 ml de la solución del vial B y agregarla en el vial A colocándolo, a continuación, en una protección de plomo de no menos 6 mm de espesor en todas sus dimensiones; agregar en el vial A, no más de, 2 ml de solución de pertecneciato de sodio (^{99m}Tc) con una actividad mínima de 1480 MBq (40 mCi) y colocarlo en un baño de agua a 100 °C durante 20 a 30 minutos; dejarlo enfriar hasta temperatura ambiente.

5. Control de Calidad de los Radiofármacos

Tras la preparación de un radiofármaco, antes de su empleo, es necesario verificar una serie de controles para comprobar la calidad del radiofármaco, y el cumplimiento de los requisitos propios de su forma farmacéutica por Farmacopea.

De esta forma se podrá garantizar que el comportamiento del radiofármaco será el correcto y que su aplicación se obtendrá el beneficio que justifica su utilización.

Los controles que se deben realizar a los radiofármacos pueden agruparse en función de los aspectos que consideren: aspectos físico-químicos, biológicos y radiológicos de la preparación radiofarmacéutica.

5.1. Controles físico-químicos

5.1.1. Características Organolépticas

Hay que considerar todos los aspectos organolépticos del preparado: aspecto, turbidez, color, entre otros, comprobando especialmente la ausencia de partículas extrañas. No debe modificarse su color inicial.

5.1.2. Tamaño y número de partículas

Al ser el preparado una suspensión de partículas, es preciso controlar el tamaño de las partículas y su número por dosis, ya que su biodistribución, así como su factor de seguridad, dependen directamente de estos parámetros.

El tamaño de las partículas se determina al microscopio electrónico y una cámara de recuento celular. El rango de tamaño de las partículas debe coincidir con el indicado por las monografías específicas de la Farmacopea y las declaradas en la autorización del producto.

El microscopio electrónico es capaz de ofrecer imágenes reales de las partículas, funciona mediante el bombardeo de electrones sobre la muestra. Los electrones son dispersados cuando pasan a través de una fina sección del espécimen y luego detectados y proyectados hacia una imagen sobre una pantalla fluorescente, pero posee un gran inconveniente: normalmente sólo se pueden examinar muestras desecadas. Debido a ello, no suele aportar información sobre la solvatación o la configuración en solución y, además, la preparación de la muestra puede alterar las partículas. Para solventar estos problemas, se ha desarrollado recientemente el microscopio electrónico de barrido ambiental (EssEM), que permite observar el material en estado húmedo.⁽²⁰⁾

El tamaño de la partícula no es muy importante cuando el coloide se emplea en exploraciones hepatoesplénicas, pero sí lo es cuando se va a emplear en estudios del sistema linfático. En las preparaciones de administración intraarticular las partículas deben tener un diámetro entre 50 y 200nm.

5.1.3. pH

El valor inyectable no tiene una importancia capital en los inyectables de administración endovenosa gracias al gran poder tamponante de la sangre y a los volúmenes pequeños que normalmente se inyectan, pero debe ser rigurosamente

estabilizado a un valor de 7.4 en los radiofármacos inyectables de administración intratecal.

Los valores de pH de estos radiofármacos deben encontrarse en un rango de 4.0 y 7,0. El pH debe ser ácido para la marcación con ^{99m}Tc de sulfuro de antimonio y sulfuro coloidal, pero se bufferiza antes de la inyección para que no produzca quemaduras al paciente.

5.1.4. Actividad

Es el número de núcleos radioactivos que desintegra en la unidad de tiempo. Las actividades de los radiofármacos que se manejan normalmente son del orden de megabequerelios (MBq) o milicurios (mCi).

5.1.5. Actividad específica

Es la radioactividad de un radionucleído por unidad de masa del elemento o de la forma química de la que forma parte. Este es el parámetro que importa a la hora de hacer un estudio de Medicina Nuclear.

Es el porcentaje de rendimiento de marcación de un radiofármaco. La idea es que este valor sea alto para que en poca cantidad de radiofármaco haya la mayor cantidad posible.

5.1.6. Concentración de Actividad

Es la radioactividad de un radionucleído por unidad de volumen de la preparación radioactiva. En base a ella se calcula el volumen o la cantidad de radiofármaco necesario para la realización de una determinada exploración.

5.1.7. Pureza radionucleídica

Es la fracción porcentual de radioactividad del radionucleído de una preparación radiofarmacéutica en relación a su radioactividad total. Las impurezas radionucleídicas pueden deberse a: Impurezas del blanco, reacciones secundarias del blanco, productos de decaimiento radioactivo, proceso de producción.

Al eluir el generador, la cantidad de ^{99m}Mo original en el eluido debe ser tan baja como sea posible, porque cualquier contaminación con un radionucleído de semivida larga aumenta la dosis de radiación sin proporcionar beneficios al paciente.

5.2. Controles químicos

5.2.1. Pureza Química

Determinación cualitativa y cuantitativa de productos químicos presentes en la composición del radiofármaco. Las impurezas químicas pueden deberse a los reactivos utilizados en la preparación, procesos de purificación, a la interacción entre el material del envase y el producto final.

Una medida habitual para garantizar la calidad es medir el eluido del generador para determinar la presencia de alúmina (Al_2O_3). La reacción de color de una muestra estándar se compara con una muestra correspondiente del eluido del generador. Se considera que la concentración es aceptable si el color es menos intenso que la muestra estándar. La comparación se realiza de forma visual y cualitativa.

Se ha demostrado que una concentración de aluminio superior interfiere con la biodistribución normal de ciertos radiofármacos, lo que produce una mayor actividad pulmonar en el caso del sulfuro coloidal marcado con ^{99m}Tc .

5.2.2. Pureza Radioquímica

Para la determinación de la pureza radioquímica se analiza una pequeña alícuota del radiofármaco. El resultado se presenta en tanto por ciento de la actividad como radiofármaco, tomando la actividad de la alícuota inicial como referencia. Los métodos cromatográficos son los más empleados en el control de calidad radioquímica de los radiofármacos.

Se emplean diversos sistemas de cromatografía, tanto ascendentes como descendentes. sílica gel (ITLC-SG). Los solventes son muy variados: etanol, acetona, solución salina, metil-etil-cetona (MEK), en función de lo que se busca controlar.

Las complejas características de la química del tecnecio destacan la relevancia de comprobar la pureza radioquímica del producto final. Las causas de las impurezas radioquímicas pueden ser un marcado inicial defectuoso, la radiólisis, la descomposición, los cambios de pH, la exposición a la luz o la presencia de agentes oxidantes o reductores.

In vivo, las impurezas contribuyen a la actividad de fondo o a otra localización no deseada y degrada la calidad de la imagen.

La determinación de la pureza radioquímica de los tres radiofármacos, que debe ser superior al 95%, se realiza por cromatografía ascendente en ITLC(SG) (thin layer chromatographic strip impregnated with silica gel) como soporte y metiletilcetona como solvente el Rf del coloide de tecnecio (^{99m}Tc) es de 0.0 mientras que el del pertecneciato de sodio (^{99m}Tc) es 1.0.

5.3. Controles biológicos

5.3.1. Esterilidad

La esterilidad es un requisito indispensable en las preparaciones de administración parenteral, por lo que hay que controlarla, especialmente en los equipos reactivos empleados en la preparación de radiofármacos extemporáneos.

A los radiofármacos se les realiza un test de esterilidad, el cual consiste en la incubación de la muestra a ensayar en medios de cultivo y su finalidad es la de verificar la ausencia de microorganismos (bacterias, hongos, levaduras) siendo esto una condición fundamental para un inyectable.

5.3.2. Toxicidad

El test de toxicidad tiene la finalidad de verificar la ausencia de sustancias que en forma directa o indirecta provoquen un efecto nocivo en el paciente. Las causas más comunes de toxicidad son: la cantidad de droga y la introducción de compuestos indeseados durante la producción.

5.3.3. Endotoxinas Bacterianas

Los pirógenos son habitualmente endotoxinas solubles y termoestables, que producen fiebre al ser administrados a un ser vivo. Debe contener menos de 175 UI/ml de la inyección, en donde V es la dosis máxima recomendada en ml a la fecha de vencimiento.

5.3.4. Biodistribución

Permite estimar el comportamiento in vivo de un radiofármaco antes de ser administrado a un ser vivo. En determinados casos en los que el radiofármaco va a tener una biodistribución muy precisa tras su administración, con una

gran afinidad por un órgano diana concreto, la comprobación de su comportamiento biológico puede ser útil.

El ensayo de distribución fisiológica debe realizarse en tres animales, sacrificándolos en un tiempo determinado tras la administración del radiofármaco para extraer los órganos y verificar la distribución de la radioactividad en estos. El órgano diana debe contener en cada órgano considerado una fracción determinada mínima de la actividad total administrada especificada en la monografía correspondiente.

Los kits fríos, deben ser marcados con el eluido de ^{99m}Tc obtenido del generador, esta preparación final deberá realizarse en condiciones asépticas de acuerdo con las instrucciones del fabricante y habrá que controlar aquellos parámetros no controlados, o especialmente sensibles a variaciones, que puedan afectar a la calidad del medicamento y que no pueda garantizar el fabricante: control del eluido del generador, tamaño de partícula, verificación del rendimiento de la reacción de marcaje, entre otros, antes de administrar el radiofármaco. (13, 22, 23).

CONCLUSIONES

La identificación del ganglio es más precisa cuando se utilizan coloides radiomarcados ya que brindan la información necesaria para llevar a cabo la localización exacta y precisa del ganglio centinela.

Los coloides radiomarcados son los agentes más utilizados para la localización y evaluación funcional del ganglio centinela y las vías linfáticas. La captación y posterior retención dependen, principalmente, de los procesos de fagocitosis de las partículas coloidales así como de su homogénea dispersión en la linfa que garantiza la llegada hacia y dentro de los ganglios.

El porcentaje de coloide transportado está en función del tamaño de las partículas del coloide, que es un factor crítico para la realización de esta técnica, el tamaño de partícula ideal en estudios realizados se encuentra en el orden de los 50-80 nm, pero el Consenso Argentino indica que el tamaño de partículas puede oscilar entre 50-200nm.

No existe un radiofármaco ideal pero a nivel internacional se utilizan diversos tipos de radiofármacos para realizar estudios de localización de ganglio centinela. Los radiofármacos utilizados en Argentina actualmente son el Nanocoloide de albúmina-^{99m}Tc y el sulfuro de antimonio-^{99m}Tc. La preparación del Nanocoloide de albúmina-^{99m}Tc es más simple, en comparación con la del sulfuro de antimonio-^{99m}Tc, ya que no requiere de calentamiento para favorecer la reacción, por lo que la marcación de éste es instantánea y el tamaño de partículas se fija más a los ganglios primarios.

La disponibilidad de un método de radiomarcado simple y reproducible es esencial en el desarrollo de radiofármacos para el uso clínico rutinario, por lo que es de vital importancia realizar una correcta marcación de estos ya que de ello depende la correcta visualización del estudio que se le realice al paciente.

No se puede tener un control de la distribución del radiofármaco desde el momento en que se va aplicar al paciente hasta la llegada de éste al ganglio

centinela, como consecuencia lo mejor es programar un método específico para tratar de obtener siempre los mismos resultados.

Después de la aplicación del radiotrazador seleccionado se debe de tomar en consideración para la correcta dispersión del radiofármaco dos factores influyentes como lo son:

- La profundidad de la inyección.
- El masaje post-inyección: Ayuda a facilitar la migración del radiofármaco al ganglio, evitando que quede retenido en el sitio de inyección. Por otro lado, si el tamaño de partícula es grande favorece su pasaje a través de los capilares linfáticos.

La práctica segura de los procedimientos diagnóstico y terapéutico realizados en el ámbito de la Medicina Nuclear, requiere del permanente suministro de radiofármacos de alta calidad, preparados de acuerdo a las Buenas Prácticas en Radiofarmacia. Los Radiofármacos no tienen acción farmacológica, pero su administración en humanos hace imperativo que se cumplan los requisitos exigidos a los productos farmacéuticos convencionales, además de los específicos por tratarse de sustancias radioactivas para garantizar su seguridad y eficacia. Luego de la preparación de un radiofármaco y previo a su utilización en pacientes, es necesario verificar la calidad del mismo, para lo cual deben ser sometidos a una serie de controles. El profesional encargado de la Radiofarmacia debe ser consciente de su responsabilidad en la preparación y control de la calidad de los radiofármacos, garantizando a través de estos procedimientos que las preparaciones efectuadas sean de calidad, seguras y eficaces.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.cnea.gov.ar/xxi/notas/medicinanuclear/2.asp.htm>, consultada el 15 de noviembre de 2011.
2. <http://caebis.cnea.gov.ar/IdEN/...5...NUCLEAR/Radiofarmacia.htm>, consultada el 17 de noviembre de 2011.
3. E. VERDERA, Silvia; GOMEZ DE CASTIGLIA, Silvia. "Radiofármacos *Terapéuticos*". Comité de Radiofarmacia, edición de internet, diciembre de 2007, http://alabimn.net/comites/rf/material/radiofarmacos_terapeuticos.pdf, consultada el 17 de noviembre de 2011.
4. DR. DELGADO, "*Ganglio Centinela (Sentinel Node Concept)*", 10 de Septiembre de 2010, <http://medicablogs.diariomedico.com/drdelgado/2010/09/10/ganglio-centinela-sentinel-node-concept/htm>, consultado el 21 de noviembre 2011.
5. CHUAQUI J, Benedicto; DUARTE G, Ignacio; GONZALEZ B, Sergio; ROSENBERG G, Helmer. *Manual de Patología General, Capítulo 5: Alteraciones de Crecimiento y Desarrollo*. Chile: Pontificia Universidad Católica De Chile, sf.
6. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/Patient/page2.htm>, consultada el 20 de noviembre 2011
7. Linfografía Radioisotópica Para marcación de ganglio centinela, www.iadt.com/serviciosMedicos/Pag%20MNuclear/pdf.../22.pdf, consultada el 22 de noviembre 2011.
8. DIAZ GARCIA, César. *Técnicas de Exploración en Medicina Nuclear*. Barcelona: Editorial Masson, 1ª ED, 2004, p 180-183
9. HERNANDEZ MUÑOZ, Gerardo; BARROS, Alfredo Carlos, DEL CASTILLO, René. *Ganglio Centinela en Mastología*. España: Edición Médica Panamericana 2006, p 120-127.
10. PAREDES BARRANCO, Pilar. *Nuevas Aplicaciones de la Cirugía Radioguiada en los Tumores Ginecológicos*. Programa de Radiología Diagnóstica, Terapéutica y Nuclear. España: Universidad de Barcelona, 2006-2007.
11. BENITEZ SEGURA, Ana María. *Linfogammagrafía y biopsia del ganglio centinela en el carcinoma no palpable de mama*. Tesis Doctoral L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona, España, 2004. RIAÑO CABRERA, Néstor. *Fundamentos de química analítica básica. Análisis cuantitativo*, Colombia: 2da edición, febrero, 2007.

12. FERNANDEZ, A; SICART, Vidal. "El ganglio centinela. Concepto y Aplicaciones Clínicas en neoplasias de mama y melanoma". Revista Española Medicina Nuclear, num 19, año 2000.
13. MALLOL, Jesus. Manual de Radiofarmacia. España: Díaz de Santos, 2008, p 34, 41-49.
14. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Cáncer de Mama en personas de 15 años y más. 1st Ed. Santiago: Minsal, 2005.
15. Vidal-Sicart, S; M.E.RIOJA, Martín. "Detección gammagráfica e intraoperatoria del ganglio centinela en el cáncer de mama". Revista Española, Medicina Nuclear, 2009; 28(1): 41-43.
16. PADILLA LONGORIA, Dr. Rafael; ALFEIRAN RUIZ, Dr. Antonio; LEON, Dr. Eucario. "*Manejo de los relevos linfáticos y determinación del ganglio centinela en melanoma*". 1er Consenso Nacional de Expertos en Melanoma del Capítulo de Tumores de Piel y Melanoma de la Sociedad Mexicana de Oncología y la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología. México: Vol. 4 Suplemento 2, 2005.
17. HUÑIS, Dra. Melisa, HUÑIS, Dr. Brian, HUÑIS, Dr. Adrián Pablo. "*Cáncer de pene. Tumor de baja frecuencia y de alto impacto médico y psicológico. Actualización de su manejo actual*". Argentina: Cátedra de Oncología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Maimónides, <http://www.intramed.net/UserFiles/archivos/Cáncer%20de%20pene.pdf>, consultado el 25 de noviembre de 2011.
18. VALLE DIAZ DE LA G, Ana M^a. RADIOFARMACIA. Servicio de Farmacia Hospital Universitario San Cecilio Granada, <http://www.slideshare.net/ugcfarmacigranada/radiofarmacia>, consultado el 25 de noviembre del 2011.
19. M. L. MORENO, Marcos; TORRALBA ARRANZ, A. "*Unidad de Radiofarmacia Hospitalaria: creación y desarrollo*", España: Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Vol. 27, Num 1, 2003.
20. AULTON, Michael E. Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. España: Elsevier, segunda edición, 2004, p 76.
21. RIAÑO CABRERA, Néstor. Fundamentos de química analítica básica. Análisis cuantitativo, Colombia: 2da edición, febrero, 2007.
22. HARVEY A, Ziessman, JANIS P, O'Malley; JAMES H, Thrall. Medicina Nuclear. Los requisitos en radiología, España: Tercera Edición, 2007, pag 9-14.

23. Farmacopea Argentina, Argentina: séptima edición, Primer volumen, 2002.
24. “*Reunión de Consenso Ganglio Centinela*”. Revista Venezolana Oncológica 2010, <http://www.scielo.org.ve/pdf/rvo/v22n2/art10.pdf>, consultada el 20 de noviembre de 2011.
25. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/.../000913.htm>, consultada el 22 de noviembre de 2011.
26. <http://www.salud.com/cancer/tipos-cancer-mama.asp>, consultada el 22 de noviembre de 2011.
27. PIÑERO, Antonio; GIMENEZ, Julia; MERCK, Belén; VAZQUEZ Carlos. “Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria”. Revista Española Patológica, 2007, Vol 40, num 2: 91-95.
28. MASLOSKI, Jéssica Edith; PIAT, Giselle Lillyan; LUJAN SANCHEZ, Ana María; DE LA ROSA Dr. Julio Cesar. “*Melanoma*”, Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. N° 183, Argentina, Julio, 2008.
29. CASANOVA SEUMA, Josep Manel; MARTI, Rosa María; BARADAD BRUSAU, Manel. LA PIEL EN LA PRÁCTICA DIARIA. Estadificación y pronóstico del melanoma. Servicio de Dermatología, España: Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Universitat de Lleida, Lleida, diciembre, 2006.
30. GUTIERREZ VIDRIO, Rosa María. “*Cáncer de piel*”, Revista Facultad Medicina UNAM, Vol.46, num 4, Julio-Agosto, 2003.
31. MEDINA VILLASEÑOR, Efraín A. “*Cáncer de pene. Revisión de las características clínico-patológicas*”. México: Editorial GAMO, Vol. 9, Núm. 6, noviembre – diciembre 2010.
32. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/pene/HealthProfessional.htm>, consultada el 26 de noviembre de 2011.
33. TARGARONA SOLER, Eduardo M; TRIAS FOLCH, Manuel. Terapéutica mínimamente invasiva y nuevas tecnologías en cirugía general y digestiva. España: MASSON, 2003, p 31.

