

**“Radiofármacos de ^{99m}Tc :
Biodistribuciones alteradas observadas por interacciones
farmacológicas o patologías preexistentes en el paciente”**

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

Alumna: Bioq. Farm. Natalia Córdoba
Directora: Dra. Graciela Rabiller



Índice

1 - Introducción	3
2 - Objetivos	5
3 - Desarrollo	6
3.1 - Radiofármacos de ^{99m} Tc	7
3.2 - Técnicas diagnósticas frecuentes en Medicina Nuclear	11
3.3 - Biodistribución anómala asociada a la preparación y formulación del radiofármaco	17
3.4 - Biodistribución anómala asociada a la técnica de administración	20
3.5 - Biodistribución anómala causada por la fisiopatología del paciente y los cambios bioquímicos asociados	22
3.5.1 - Neoplasias	24
3.5.2 - Alteraciones hormonales	26
3.5.3 - Procesos inflamatorios	27
3.5.4 - Infartos	28
3.5.5 - Lesiones traumáticas	30
3.5.6 - Excreción del radiofármaco	32
3.6 - Biodistribución anómala asociada a procedimientos médicos	34
3.7 - Biodistribución anómala causada por interacciones farmacológicas	36
3.8 - Dificultades encontradas y desafíos a futuro	45
4 - Resultados	47
5 - Conclusiones	51
6 - Referencias bibliográficas	52

1 - Introducción

Un radiofármaco es un producto medicinal con fines clínicos que, cuando está disponible para su empleo, contiene uno o más radionucleídos. Al ser administrados en el paciente son de utilidad para el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías. En general, la localización depende de la molécula marcada y la detección o el efecto terapéutico dependen del radionucleído.

La Medicina Nuclear es una especialidad médica que permite realizar diagnósticos y tratamientos mediante la utilización de los radiofármacos, los cuales se administran al paciente a través de diferentes vías, la más utilizada es la vía intravenosa.

Los radiofármacos que se emplean para diagnóstico se administran en dosis mínimas, por lo que no tienen acción farmacológica y, en general, no tienen efectos secundarios ni reacciones adversas graves.

Una vez que el radiofármaco se inyecta en el paciente se distribuye y, mediante diferentes mecanismos, se localiza en un sistema, tejido u órgano. La distribución de este radiofármaco es detectada por un equipo detector de radiación y almacenada digitalmente. La información es procesada obteniendo imágenes de todo el cuerpo u órgano en estudio. Estas imágenes, a diferencia de las obtenidas en radiología, son imágenes funcionales y moleculares, es decir, muestran cómo están funcionando los órganos y tejidos explorados o revelan alteraciones de los mismos a un nivel molecular.

En el desarrollo de cualquier estudio de Medicina Nuclear, además del conocimiento de los mecanismos de localización de los radiofármacos empleados, es necesario tener presente las posibles interacciones que podría tener el agente diagnóstico, que puedan dar lugar a alteraciones en la biodistribución del mismo. Estas interacciones provocan variaciones en el camino metabólico del radiofármaco, pudiendo incluso dar lugar a falsos positivos o negativos, y llevar a un diagnóstico erróneo.

Existen varios factores que se asocian al uso de los radiofármacos y pueden afectar la biodistribución. Se describen cinco categorías:

- Factores asociados con la preparación y la formulación del radiofármaco
- Factores causados por procedimientos médicos
- Factores causados por la técnica de administración y tiempo de realización del estudio
- Factores causados por la fisiopatología del paciente y los cambios bioquímicos asociados
- Factores asociados por interacción con fármacos.

2 - Objetivo

El objetivo de este trabajo es la detección de biodistribuciones anómalas de radiofármacos de ^{99m}Tc a fin de poder analizar sus causas, prevenir interacciones evitables a futuro y mejorar la interpretación de las imágenes para un diagnóstico seguro.

Dada la gran importancia que tiene la detección de estas biodistribuciones alteradas en el diagnóstico del paciente es necesaria una estrecha colaboración entre los médicos nucleares y los profesionales en Radiofarmacia, quienes investigan e interpretan sus posibles causas.

Los resultados observados se documentarán y serán de utilidad para la mejora continua en todas las etapas involucradas en los estudios de Medicina Nuclear, desde las administrativas, hasta las técnicas y profesionales; serán un instrumento de consulta útil y de fácil manejo para la práctica diaria de la especialidad.

Además de prevenir interacciones evitables, este trabajo contribuirá en la trazabilidad de todo proceso vinculado al paciente en el servicio, ya que con el registro de estos datos se podrá ir "*hacia atrás*" y saber en qué etapa estuvo el problema en el contexto de una mala imagen. Para esto, no sólo es importante el registro de las patologías y medicamentos de los pacientes, sino el trabajar bajo un sistema integrado de aseguramiento de la calidad.

3 - Desarrollo

En el transcurso de este trabajo se expondrán los distintos hallazgos sobre biodistribuciones anómalas que se observaron en el Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas. Para mayor enriquecimiento del estudio también se sumarán ejemplos de bibliografía a fin de complementar la información.

El trabajo que se presenta requiere contar con información relevante sobre cómo son los distintos tipos de estudios analizados y los radiofármacos utilizados para cada uno, ya que la naturaleza fisicoquímica de la molécula tiene gran importancia en su biodistribución en el paciente.

La Radiofarmacia es la disciplina que se ocupa de la investigación, desarrollo y regulación del uso de los radiofármacos y utiliza como pilares a la Química, la Bioquímica y la Farmacia. Se nutre, además, de otras ciencias como la Radioquímica y la Radiofarmacología.

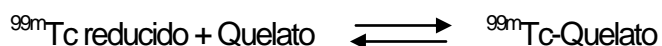
- La Radioquímica aporta los conocimientos necesarios para la buena elección del radioisótopo a utilizar en la marcación, a fin de causar el menor daño radiobiológico al paciente y obtener la mejor calidad de imagen.
- La Radiofarmacología estudia los mecanismos de distribución y acción de los radiofármacos a fin de que, incorporados al paciente, sigan el camino metabólico esperado y proporcionen la información buscada. Es decir, estudia la interacción de estas moléculas con determinados órganos o funciones de los mismos.

Dentro de esta ciencia es fundamental el aporte de la Farmacocinética, que estudia los procesos que ocurren en el paciente posterior a la administración de un fármaco: absorción, distribución -localización y concentración-, metabolismo y excreción.

3.1 – Radiofármacos de ^{99m}Tc

En la Radiofarmacia Hospitalaria se marcan diferentes moléculas con distintos radionucleídos. Uno de ellos es el ^{99m}Tc , con el cual se obtienen radiofármacos para poder realizar distintos estudios diagnósticos. En el presente trabajo se analizará la biodistribución anómala de radiofármacos marcados con este radionucleído, que es más utilizado para diagnóstico en Medicina Nuclear por estar muy cercano a ser considerado un trazador ideal.

El ^{99m}Tc presenta múltiples estados de oxidación que van del -1 al +7, siendo los más estables en solución el +7 y +4. Para ser incorporado a un ligando, este radionucleído debe tener valencias menores que +7 (se eluye como $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$), lo que exige el uso de reductores, siendo el más usado el cloruro de estaño ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).



Las propiedades químicas que posee le permiten unirse con diferentes sustratos:

- Moléculas simples
- Péptidos y anticuerpos
- Coloides y macroagregados insolubles
- Antibióticos
- Moléculas complejas, entre otros.

El ^{99m}Tc tiene un período de semidesintegración de 6 horas adecuado para la realización del estudio y es emisor de fotones gamma de energía de 140 keV, que permiten obtener imágenes con buena resolución espacial, y ausencia de radiación beta, lo que permite administrar una actividad que no implique una dosis alta de irradiación al paciente.

Pero la característica más importante que posee es su obtención a través de generadores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Un generador de radionucleídos es un dispositivo que permite la separación radioquímica efectiva de un radionucleído hija que se forma por el decaimiento radioactivo de un radionucleído madre: el radionucleído madre (^{99}Mo) es retenido químicamente en una columna cromatográfica, y la hija ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) es eluída utilizando una solución adecuada en función de sus propiedades fisicoquímicas, en forma simple y con buena eficiencia.

Por razones prácticas, la mayoría de los sistemas de generadores de radionucleídos que son útiles para aplicaciones médicas involucran un equilibrio donde el radionucleído madre tiene un período de semidesintegración más largo que el de la hija: el período de semidesintegración del ^{99}Mo es 66h y del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 6h. Esto representa un sistema conveniente de producción de radionucleídos, ya que en los servicios de Medicina Nuclear se puede obtener en forma diaria un eluído de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ estéril, libre de pirógenos y sin portador, sin requerir de instalaciones complejas para su producción o de transporte diario para su uso.

La Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA) ha sido pionera durante décadas en la producción y distribución de radioisótopos para aplicaciones médicas gracias al reactor RA-3, ubicado en el Centro Atómico de Ezeiza (CAE). Este reactor garantiza la producción nacional de ^{99}Mo y cubre la demanda de radioisótopos para uso médico en el país. Además, ya se inició la obra civil del Reactor Nuclear Argentino Multipropósito RA-10 que, una vez en funcionamiento, cubrirá el 100% del suministro de radioisótopos para uso médico del mercado nacional y gran parte de la demanda en América Latina.

En la Radiofarmacia Hospitalaria se obtienen comercialmente juegos de reactivos (kits) para la preparación de radiofármacos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Estos kits fríos tienen uno o más viales que contienen los reactivos necesarios para realizar la marcación: el agente complejante (ligando) y el agente reductor (SnCl_2), generalmente liofilizados. Sólo es necesario agregar el eluído de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$

obtenido del generador y realizar alguna operación simple, como ajuste de pH o entrega de calor. Puede contener además otros aditivos como ligandos intermediarios, antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, etc.

Una vez administrados en el paciente, los radiofármacos utilizados para fines diagnósticos se distribuyen hacia un sistema, tejido u órgano según las propiedades de la molécula marcada. Puede ser una localización *sustrato no específica*, donde los radiofármacos ingresan en un camino metabólico incorporándose a reacciones bioquímicas propias de la fisiología o la patología del órgano o tejido, o *sustrato específico*, donde el radiofármaco es un constituyente de un ligando o su sustrato específico en una reacción bioquímica definida por ambos componentes (es un mecanismo vinculado a la Radiofarmacia Molecular).

El radiofármaco se localiza y produce una señal detectable permitiendo obtener imágenes de las estructuras internas del cuerpo para evaluar su anatomía y funcionamiento.

Estas técnicas de Medicina Nuclear se indican para varios fines:

- Morfología de un órgano o sistema
- Fisiología de un órgano o sistema
- Análisis bioquímico del metabolismo
- Análisis farmacocinético cuantitativo
- Localización de tumores mediante receptores de membrana celular
- Localización de inflamaciones/infecciones.

Es importante también el concepto de biotransformación, que es la modificación de una molécula por medio de reacciones bioquímicas generalmente catalizadas por enzimas. Los principales órganos metabolizadores de compuestos son el hígado y el riñón. En ellos se observará

por lo tanto, radioactividad en los barridos de estudios realizados con compuestos radioactivos que tengan metabolismo por estas vías.

Luego, el radiofármaco sigue una vía de excreción conforme a sus características fisicoquímicas. Este proceso debe ser lo más rápido posible, a fin de reducir la dosis de irradiación recibida por el paciente y aumentar la relación lesión o área patológica versus el fondo.

El principal equipo utilizado en los servicios de Medicina Nuclear para fines diagnósticos es el Tomógrafo Computarizado por Emisión de Fotones Únicos o SPECT. Este equipo detecta fotones gamma con energías comprendidas entre 59 y 364 keV, los cuales se producen como parte del proceso de desintegración radiactiva del radionucleído. Brinda información funcional acerca de procesos que ocurren a nivel tisular o celular, a partir de la biodistribución de los radiofármacos. Ante la necesidad de información más precisa de órganos y estructuras anatómicas más complejas, o de más difícil diagnóstico para la gammagrafía convencional, se desarrollaron los equipos híbridos SPECT-CT, que permiten la fusión de la imagen gammagráfica con la radiológica.

3.2 - Técnicas diagnósticas frecuentes en Medicina Nuclear

Uno de los estudios más habituales que se realiza en los servicios de Medicina Nuclear es la centellografía ósea (o gammagrafía ósea), que se utiliza para identificar áreas anormales o lesiones en dicho tejido: fracturas, tumores óseos, zonas de metástasis, etc. Para realizar un estudio de centellografía ósea se utiliza una molécula llamada Metilendifosfonato (MDP) marcada con ^{99m}Tc , obteniendo el complejo ^{99m}Tc -MDP. Los difosfonatos se adsorben sobre los cristales de hidroxapatita mineral del hueso, evidenciando zonas metabólicamente activas. Se capta de manera fisiológica en áreas de tejido en crecimiento y en forma patológica cuando existen lesiones o anomalías. Este radiofármaco se administra en forma endovenosa y al ser hidrofílico tiene eliminación renal.

En la imagen 1 se muestra cómo es la distribución normal de ^{99m}Tc -MDP en un paciente. Al tener eliminación renal es frecuente ver zonas de hipercaptación en riñón y vejiga, que se tratan de evitar teniendo en cuenta los tiempos de toma de imágenes.

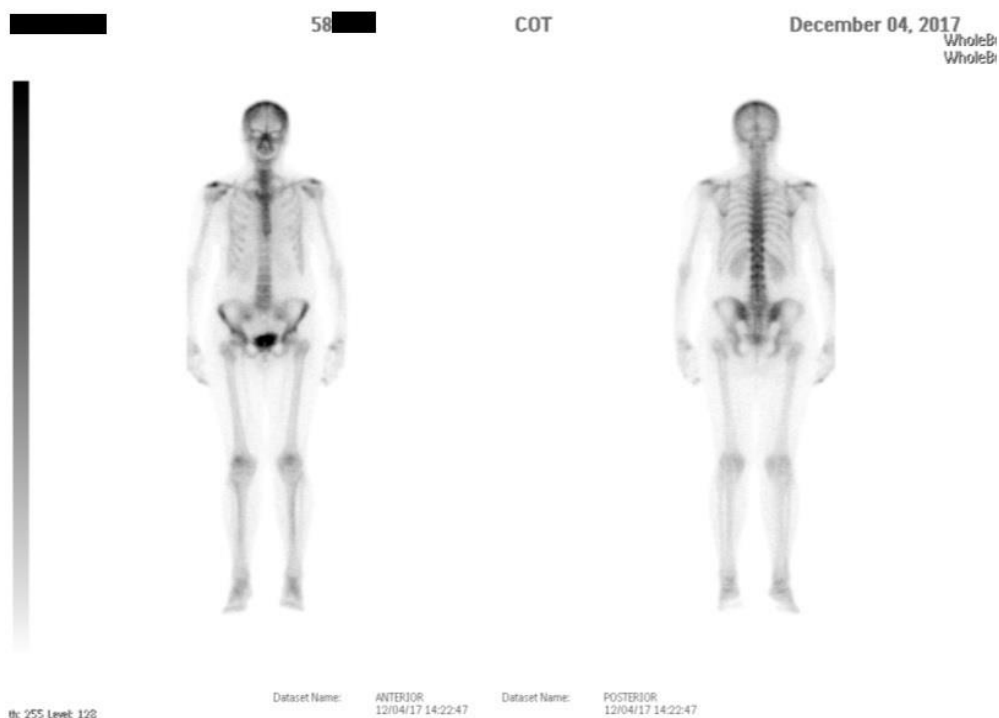


Imagen 1: Centellograma óseo con biodistribución normal de ^{99m}Tc -MDP
Centro de Medicina Nuclear Hospital de Clínicas.

Otro de los sistemas que se evalúa habitualmente en los servicios de Medicina Nuclear es el renal, que puede ser estudiado desde el punto de vista dinámico valorando la vascularización parenquimatosa y la funcionalidad, o de modo estático, proporcionando información sobre la morfología.

El estado funcional del riñón se determina con el radiorenograma, que es un estudio dinámico en el que se obtienen imágenes del tránsito del radiofármaco en el sistema renal, evaluando sus tres fases: vascular, parenquimatosa y excretora. Se marcan regiones de interés (ROI) para obtener una representación gráfica llamada curva de actividad/tiempo, que es un reflejo de la actividad funcional de cada riñón. La molécula que se marca con ^{99m}Tc para realizar este estudio es el Ácido Dimetilentriaminopentacético (DTPA). El ^{99m}Tc -DTPA se administra vía endovenosa y es totalmente filtrado por el glomérulo, siendo eliminado sin secreción, ni reabsorción (farmacocinética monocompartmental). Este radiofármaco, administrado por diferentes vías, también es utilizado para estudios de ventilación pulmonar, cisternografía, vaciamiento gástrico, entre otros.

En el caso de los pacientes en que se quiere diferenciar una dilatación de una obstrucción en el sistema renal se realiza una prueba de diuresis forzada con furosemida. La furosemida es un diurético, y al aumentar la producción de orina fuerza la eliminación, observándose un brusco descenso en la curva de actividad/tiempo. Si hay un patrón de obstrucción la respuesta es nula.

Para diagnosticar hipertensión renovascular se debe realizar un radiorenograma posterior a la administración de captropil, que es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La captación del riñón sano no cambia o se incrementa levemente, mientras que el riñón patológico muestra un importante descenso de actividad. En la curva de actividad/tiempo en el riñón patológico se ve un retraso del pico máximo y un alargamiento de la fase de eliminación.

En la imagen 2 se muestra cómo es la distribución normal de ^{99m}Tc -DTPA en un paciente, con adecuada respuesta al diurético.

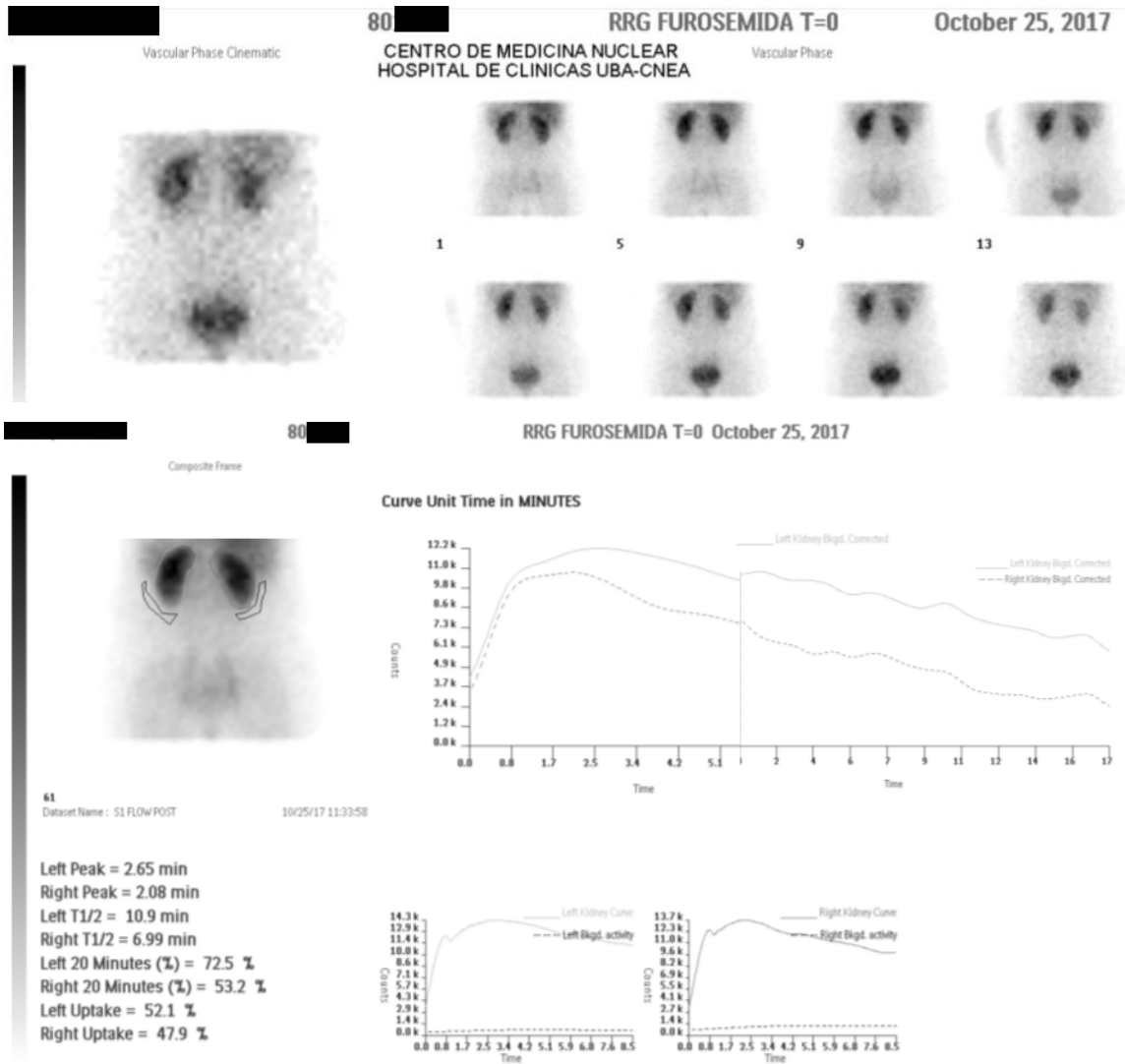


Imagen 2: Radiorenograma con furosemida con biodistribución normal del ^{99m}Tc -DTPA. Centro de Medicina Nuclear Hospital de Clínicas.

La centellografía renal es el estudio que se realiza para obtener información morfológica de los riñones, aunque también evalúa la funcionalidad ya que el radiofármaco utilizado se localiza en la corteza renal funcionante. Para realizar un estudio de centellografía renal se utiliza una molécula llamada Acido 2,4-dimercaptosuccínico (DMSA) marcada con ^{99m}Tc .

Uno de los factores que influyen en la preparación del radiofármaco ^{99m}Tc -DMSA es el pH del medio. A pH ácido, el DMSA se une a ^{99m}Tc en estado de oxidación +3, formando el compuesto empleado para los estudios estáticos de centellografía renal. Pero a pH básico, el DMSA se une al ^{99m}Tc en estado de

oxidación +5, formando un compuesto con distinto comportamiento *in vivo*. El ^{99m}Tc -DMSA se administra vía endovenosa y al ser hidrofílico tiene eliminación renal. Por su naturaleza química, es importante evitar la descomposición del radiofármaco por acción de la luz. En la imagen 3 se muestra cómo es la distribución normal de ^{99m}Tc -DMSA en un paciente.

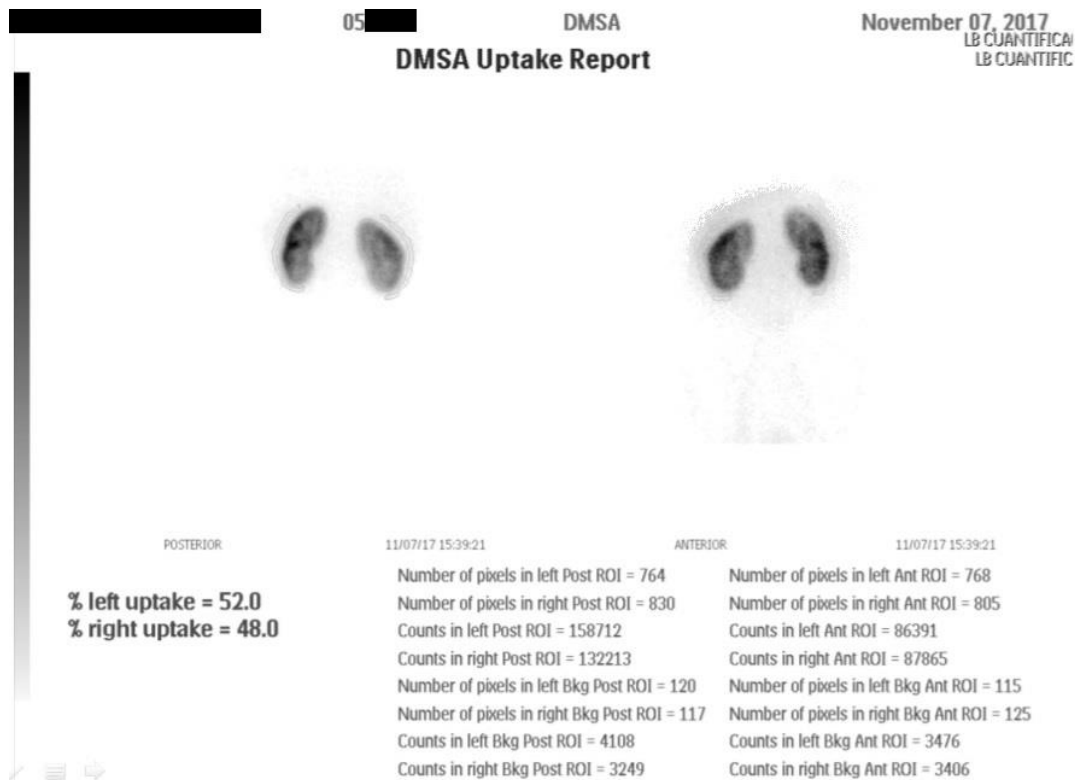


Imagen 3: Centellograma renal con biodistribución normal de ^{99m}Tc -DMSA. *Centro de Medicina Nuclear Hospital de Clínicas.*

Otro de los estudios que se realizan en forma frecuente es la perfusión miocárdica. En este estudio se evalúa la irrigación sanguínea del corazón. Se obtienen dos conjuntos de imágenes que muestran el flujo sanguíneo: uno después de un período de reposo y otro tras un período de esfuerzo, que puede ser físico (caminar en una cinta sinfín) o farmacológico (administrando dipiridamol). La molécula que se marca con ^{99m}Tc es el metoxiisobutilisonitrilo (MIBI). El ^{99m}Tc -MIBI es lipofílico y se localiza en el miocardio por difusión pasiva a través de la membrana celular y posteriormente mitocondrial. Su principal vía de eliminación es la hepatobiliar. En la imagen 4 se muestra un estudio de perfusión cardíaca con ^{99m}Tc -MIBI. Este radiofármaco también se utiliza para evaluar la glándula paratiroides.

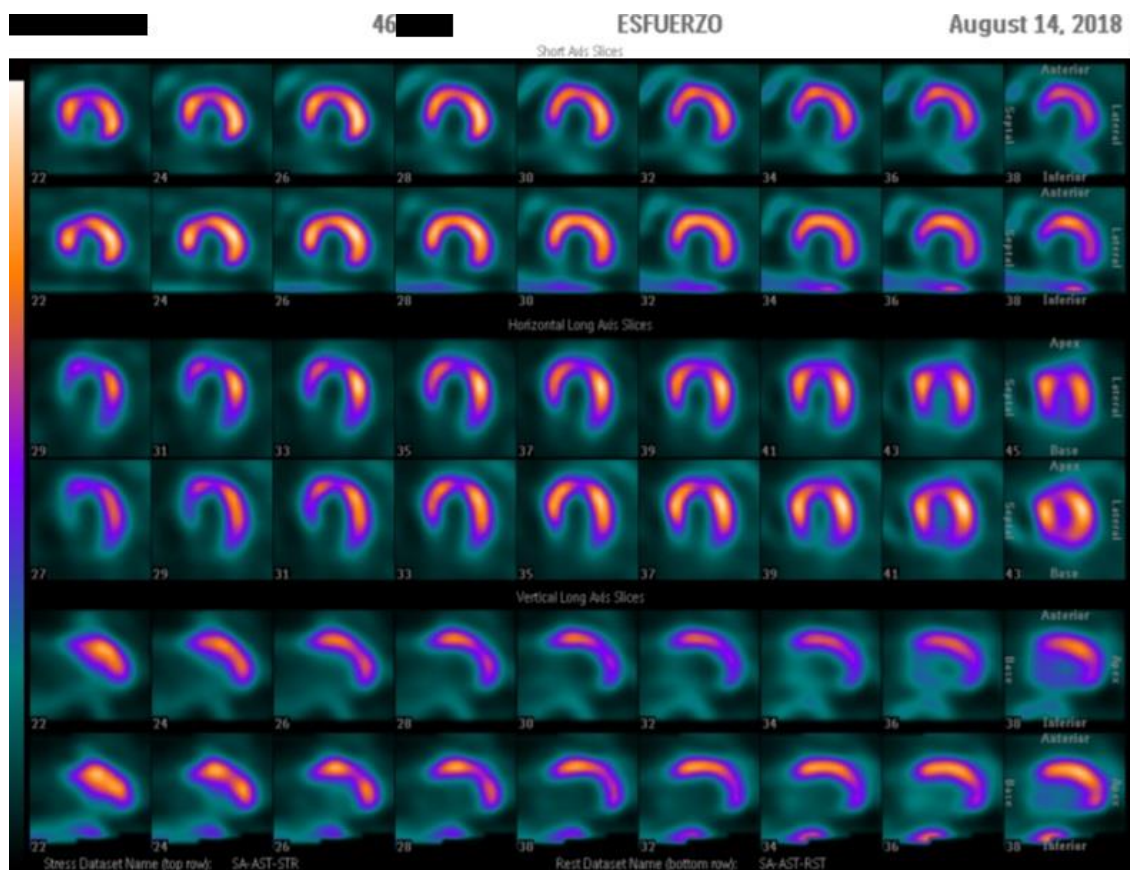


Imagen 4: Perfusión cardíaca con ^{99m}Tc -MIBI. Centro de Medicina Nuclear Hospital de Clínicas.

Para el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP) se realiza un estudio de ventilación/perfusión pulmonar. Para realizar la perfusión pulmonar se marcan macroagregados de albúmina con ^{99m}Tc (^{99m}Tc -MAA).

Estos agregados tienen un diámetro de entre 10 y 100 μm , mayor que el de los capilares pulmonares, y producen un bloqueo capilar temporal tras su inyección intravenosa, permitiendo conocer la distribución del árbol arterial pulmonar. Las áreas con perfusión reducida se revelarán como zonas de baja captación del radiofármaco. Posteriormente, los fragmentos resultantes, son degradados por el sistema reticuloendotelial. En la imagen 5 se observa un estudio de perfusión pulmonar.

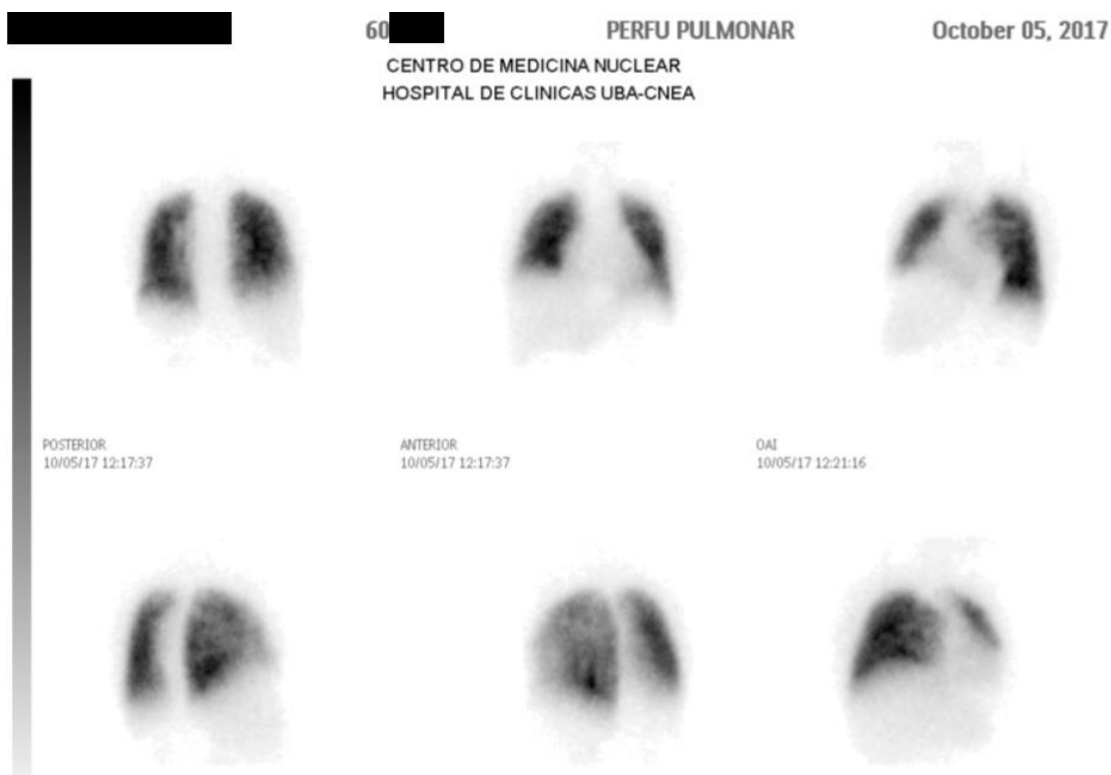


Imagen 5: Perfusión pulmonar con ^{99m}Tc -MAA. *Centro de Medicina Nuclear Hospital de Clínicas.*

La centellografía de ventilación pulmonar informa sobre el grado de distribución relativa del aire en los pulmones, y evidencia los sectores que están hipoventilados o no ventilados. Para la realización del estudio se utilizan actualmente aerosoles, que pueden ser de ^{99m}Tc -DTPA. El paciente respira en circuito cerrado el aerosol durante unos minutos y las partículas en suspensión se distribuyen por el árbol bronquial de forma proporcional a la ventilación pulmonar. En las imágenes de pacientes sanos, se observa una distribución homogénea de la actividad de los dos pulmones.

3.3 - Biodistribución anómala asociada a la preparación y formulación del radiofármaco.

Un radiofármaco, como todo producto para administración en seres humanos, debe cumplir con requerimientos de calidad, seguridad y eficacia. En el caso particular del radiofármaco, y a diferencia de los fármacos en general, no se evalúan solo parámetros referentes a su calidad como fármaco para uso endovenoso, sino también parámetros propios de su naturaleza radiactiva:

- Pureza radioquímica
- pH
- Aspecto físico del radiofármaco
- Biodistribución
- Pirógenos
- Toxicidad
- Esterilidad

Estos requerimientos se cumplen en base a las Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas (BPR), las que combinan Buenas Prácticas de Fabricación y Control (disposiciones ANMAT para aprobación de fármacos convencionales) además de las Normas de Protección Radiológica (ARN).

Uno de los controles que se debe realizar posterior a la marcación es la pureza radioquímica, que es la fracción porcentual de la radioactividad del radionucleído que está presente en la preparación radiofarmacéutica en la forma química declarada en relación a la radioactividad total de ese radionucleído.

La presencia de impurezas radioquímicas en un radiofármaco produce una pobre calidad de imagen debido a que provocan radiación de fondo en los tejidos circundantes, además de producir irradiación innecesaria al paciente.

Luego de la separación radioquímica, se pueden separar las siguientes especies químicas:

- $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ libre que no ha sido reducido por el Sn^{+2}
- ^{99m}Tc reducido e hidrolizado (coloide)
- Radiofármaco de ^{99m}Tc deseado.

El $^{99m}\text{TcO}_4^-$ o tecnecio libre aparece por reducción incompleta o por reoxidación posterior. Si hay tecnecio libre en la dosis administrada se podrá visualizar en la imagen captación en estómago, glándula salival y tiroides.

El tecnecio libre puede aparecer si:

- Se marca el vial con actividad demasiado alta.
- Ingresó oxígeno al vial de reacción por defectos del cierre o de la manipulación al marcar.
- Se utilizan eluidos que no son frescos.

El Tecnecio reducido-hidrolizado aparece por variaciones de pH o exceso de Cl_2Sn :

- En kits con pH neutro y concentración de ligando baja hay más riesgo que aparezca esta impureza.
- En el caso de ligandos débiles o que se unen al tecnecio mediante reacciones de cinética lenta.

Si hay tecnecio reducido en la dosis administrada se podrá observar en la imagen captación hepática, en bazo y médula ósea.

Además de la pureza radioquímica, en la Radiofarmacia Hospitalaria también deben realizarse controles tales como la visualización de la integridad física del generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ en la recepción y del aspecto físico del radiofármaco

luego de la marcación y antes de ser administrado. Cualquier variación del color o la claridad de la solución deben ser analizadas ya que puede reflejar cambios en el radiofármaco que podrían alterar eventualmente su comportamiento biológico. Los demás requerimientos deben ser cumplidos por la empresa productora de los generadores y kits reactivos fríos, y la calidad del producto ya marcado debe ser garantizada por parte de la Radiofarmacia Hospitalaria siguiendo las Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas.

Las imágenes con biodistribuciones alteradas no se asocian a errores en la preparación del radiofármaco en el Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas ya que se realizan los controles de calidad correspondientes previo a la administración en el paciente, por lo cual no se debería observar una distribución alterada debida a esta causa, según nuestro Sistema de Gestión de Calidad.

3.4 - Biodistribución anómala asociada a la técnica de administración y a los tiempos de realización del estudio.

Uno de los factores que pueden afectar la biodistribución de un radiofármaco son los causados por una incorrecta administración del mismo, por ejemplo en los casos de inyección extravascular. En general, en los estudios diagnósticos en los que se usan radiofármacos de ^{99m}Tc , la extravasación del radiofármaco no invalida el estudio. Sin embargo, puede dar lugar a dosis absorbidas altas en la zona de la inyección y alterar la farmacocinética del radiofármaco, especialmente si el mismo tiene un volumen pequeño y/o una actividad alta. En la imagen 6 se observa la zona de inyección de una administración incorrecta para un estudio de centellografía ósea.

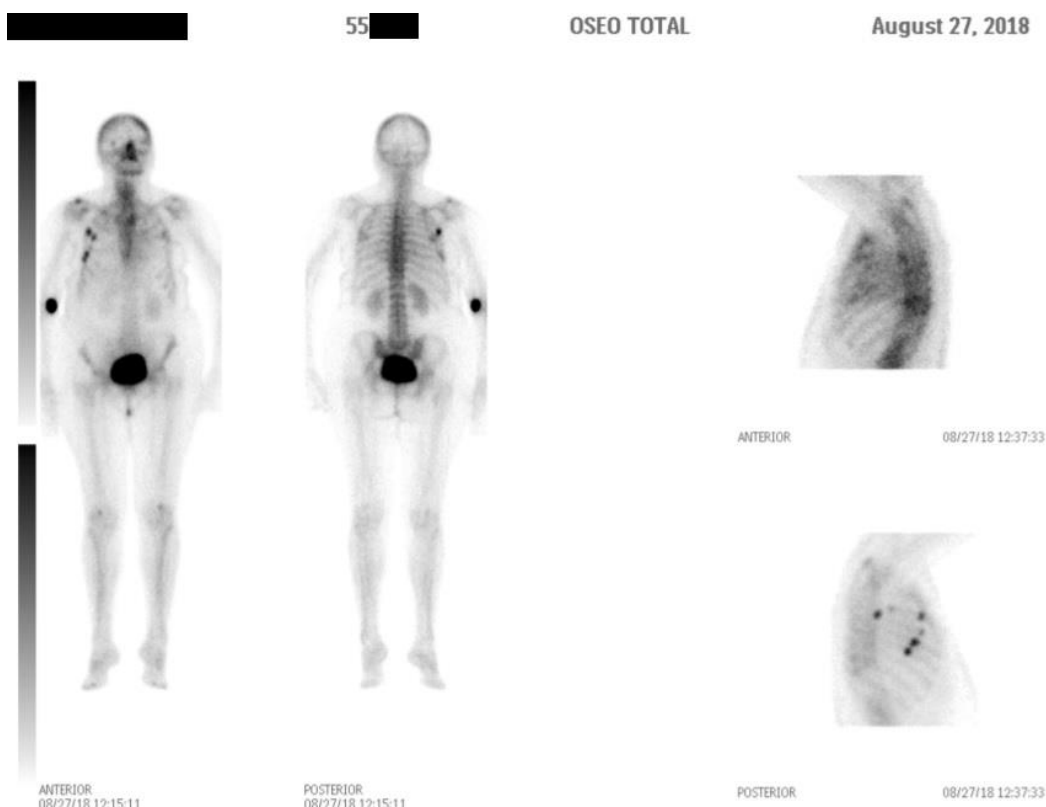


Imagen 6: Centellograma óseo con incorrecta administración del radiofármaco. Centro de Medicina Nuclear Hospital de Clínicas.

La radiación en el sitio de inyección puede ocultar una posible zona de hipercaptación ósea, por ende es de suma importancia tratar de evitarla y, en caso de que ocurra, registrar e informar al médico especialista en Medicina Nuclear responsable.

Las causas de una errónea inyección del radiofármaco son varias: entorno de trabajo muy concurrido, distracciones, falta de formación para las situaciones de emergencia, pacientes con una vía venosa difícil, etc.

Como se mencionó anteriormente, muchos de los radiofármacos tienen eliminación renal, por lo que es frecuente ver zonas de hipercaptación en vejiga, que se tratan de evitar teniendo en cuenta los tiempos de toma de imágenes. En el caso de los centellogramas óseos, cuando los tiempos no se respetan, se pueden observar zonas de hipercaptación en el sistema renal que pueden ocultar zonas de hipercaptación patológica, por ejemplo lo que se observa en la imagen 7 a nivel de vejiga. La captación es tan alta que oculta gran parte del tejido óseo en la zona de la pelvis. En situaciones como estas es importante tomar medidas inmediatas para evitar que el paciente deba repetir el estudio en otro momento.



Imagen 7: Centellograma óseo con captación aumentada en vejiga. *Centro de Medicina Nuclear Hospital de Clínicas.*

3.5 - Biodistribución anómala causada por la fisiopatología del paciente y los cambios bioquímicos asociados.

Otros de los factores que pueden afectar la biodistribución de un radiofármaco son los causados por la fisiopatología del paciente y los cambios bioquímicos asociados.

Cuando hay un patrón de captación que ocurre en órganos individuales y no en el sistema estudiado generalmente se debe a una patología específica del paciente.

En las imágenes de centellografía ósea, ocasionalmente se pueden encontrar áreas de captación extraósea anormal del radiofármaco en muchos órganos, que pueden deberse a diferentes causas:

- Neoplasias benignas (calcinosis tumoral, miositis osificante) o malignas (sarcomas, adenocarcinomas, metástasis)
- Alteraciones hormonales
- Infartos
- Procesos inflamatorios
- Lesiones traumáticas
- Excreción del radiofármaco.

Hay varios mecanismos posibles que conducen a una captación extraósea del ^{99m}Tc -MDP: el aumento de la permeabilidad capilar y la vascularización regional, la expansión del fluido extracelular, la elevada concentración de calcio en los tejidos o presencia de otros iones metálicos (por ejemplo hierro y magnesio), entre otros.

El conocimiento de los mecanismos de captación extraósea del ^{99m}Tc -MDP puede mejorar el valor diagnóstico de la centellografía ósea. Después de la administración intravenosa, el ^{99m}Tc -MDP se difunde libremente desde el

espacio vascular hacia el compartimento del líquido extracelular. Cualquier proceso patológico que resulte en la expansión del fluido extracelular resultará en una mayor captación de $^{99m}\text{Tc-MDP}$.

La fase inicial de la distribución de $^{99m}\text{Tc-MDP}$ en tejidos normales está directamente relacionada con el flujo sanguíneo y la vascularización. El aumento de la perfusión regional se asocia a una mayor concentración del trazador en los tejidos inflamados debido al aumento de la permeabilidad capilar. Por el contrario, en las regiones no vascularizadas, disminuye el suministro de $^{99m}\text{Tc-MDP}$. Aunque el flujo sanguíneo regional es el principal determinante de la distribución anormal del radiofármaco, el aumento de la perfusión por sí solo no puede explicar el aumento de captación de $^{99m}\text{Tc-MDP}$ en tejidos blandos en algunas afecciones inflamatorias, traumáticas y neoplásicas. Se han sugerido como factores adicionales que conducen a concentraciones tisulares significativamente mayores del radiofármaco el tono simpático alterado que abre los plexos vasculares locales, los compuestos vasoactivos que alteran la permeabilidad capilar normal y la neovascularización.

La concentración de $^{99m}\text{Tc-MDP}$ en los tejidos sanos es proporcional al contenido de calcio, de concentración baja en músculo y alta tejido óseo, y hay una correlación similar entre el contenido de calcio y la captación de radiofármaco presente en los estados patológicos. Por ejemplo, el aumento de calcio en el infarto de miocardio o en el daño del músculo esquelético conduce al aumento de concentración del difosfonato. El MDP actúa como un ligando que se adsorbe sobre el calcio del tejido localizando el ^{99m}Tc en la fase mineral, sin interacción significativa con el sustrato orgánico.

La relación molar de calcio y fosfato, el área de superficie cristalina y la presencia de otros iones metálicos son factores que determinan la adsorción de los difosfonatos. Los sitios de calcificación rápida son, con frecuencia, acumulaciones de fosfato de calcio amorfo con una baja relación molar de $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}$ y una gran área de superficie. Estas características producen una

ávida adsorción del radiofármaco, en comparación con la de la hidroxiapatita madura (alta relación molar $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}$ y matriz cristalina). En el caso de presencia de otros iones, como la adición de magnesio a los depósitos de fosfato de calcio, disminuye significativamente la unión de $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$.

Las altas concentraciones de hierro en los tejidos blandos también producen una absorción extraósea de $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$. Se sugiere que el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se disocia del MDP en presencia de niveles elevados de hierro en los tejidos: el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ liberado forma uniones en el sitio de reacción o forma complejos solubles de biodistribución diferentes al $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$, y producen una visualización alterada en la imagen de la centellografía ósea.

3.5.1 - Neoplasias

La calcinosis tumoral es una afección neoplásica benigna caracterizada por depósitos periarticulares de cristales de calcio y fosfato en tejidos blandos. Las sales de calcio se depositan sobre las articulaciones, más comúnmente en los hombros, las caderas y los codos, rodeados por una cápsula de tejido conectivo. Estas masas periarticulares indoloras absorben el $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$, que puede visualizarse en la imagen del paciente.

Los sarcomas, en cambio, son neoplasias malignas y varían enormemente en sus características histológicas y de diferenciación. La mayoría de los sarcomas de tejidos blandos acumulan $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ debido a la calcificación y a la hipervascularidad. El osteosarcoma extraesquelético es una neoplasia maligna poco frecuente y agresiva, en donde el $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ se concentra en las regiones calcificadas de la formación de hueso nuevo maligno.

En pacientes con cáncer de mama se observó captación del radiofármaco en el tejido neoplásico, como se visualiza en la imagen 8. El mecanismo de captación del $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ en mama está relacionado con variaciones en las

condiciones metabólicas del paciente (alteración en el metabolismo del calcio), la reacción inflamatoria y vascularidad tumoral.

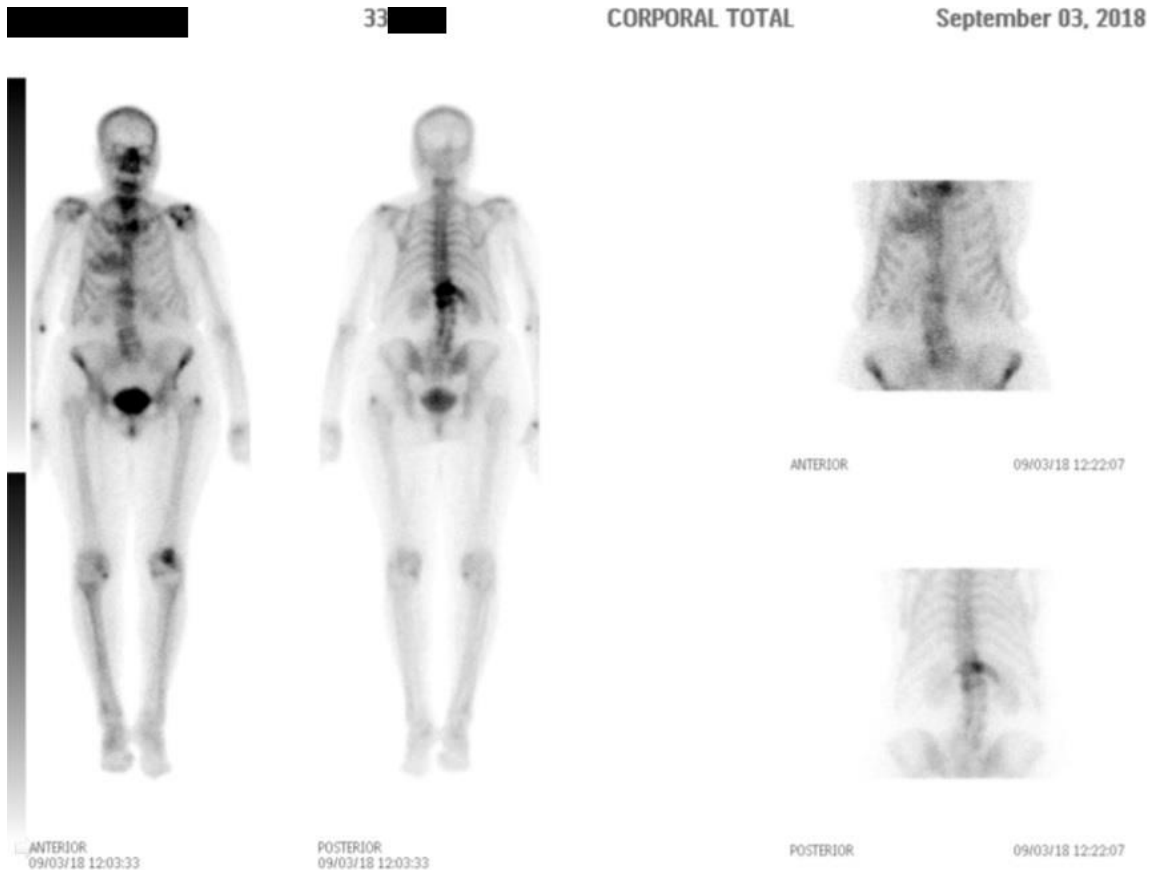


Imagen 8: Centellograma óseo con captación de ^{99m}Tc -MDP en mama. *Centro de Medicina Nuclear Hospital de Clínicas.*

El hígado es el sitio de metástasis extraóseo más frecuente: su extenso lecho vascular y su alto flujo sanguíneo lo hacen excepcionalmente vulnerable. Se ha observado que las metástasis en hígado, producidas por gran variedad de carcinomas, acumulan ^{99m}Tc -MDP. El adenocarcinoma de origen gastrointestinal es la neoplasia primaria que más comúnmente tiene metástasis hepáticas visualizadas en las centellografías óseas. Aunque las calcificaciones en las metástasis hepáticas son frecuentes, no es la única causa de acumulación de ^{99m}Tc -MDP; también influyen los cambios en la perfusión regional y la necrosis tumoral.

En la centellografía ósea también se pueden observar, en pacientes con derrames en serosas, un aumento difuso de la captación del radiofármaco en ellas. La afectación neoplásica del revestimiento de la serosa pleural o peritoneal altera su permeabilidad y puede producir una exudación de un fluido que se parece al plasma. El ^{99m}Tc -MDP ingresa a la cavidad pleural o peritoneal en presencia de derrames malignos y en forma menos frecuente en exudados benignos. En la imagen 9 se observa localización del radiofármaco en el espacio pleural en la centellografía ósea. No se sabe con exactitud cuál es el mecanismo por el cual se acumula ^{99m}Tc -MDP en la superficie pleural, ya que no se realizan rutinariamente gammagrafías óseas en pacientes con esta afectación.

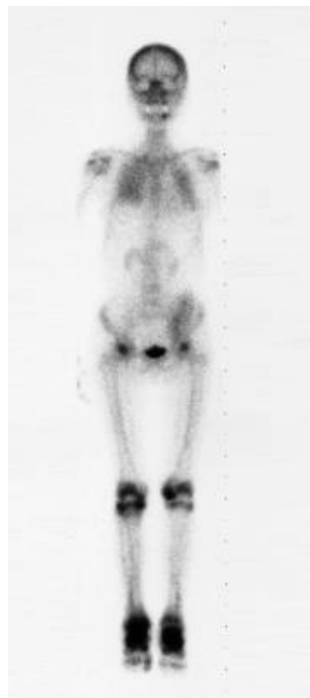


Imagen 9: Centellograma óseo captación en espacio pleural. *J Nucl Med Technol* 2003; 31:149–153.

3.5.2 – Alteraciones hormonales

Los iones divalentes sistémicos (calcio, fósforo y magnesio) están normalmente bajo un control hormonal estricto, donde la hormona paratiroidea desempeña un papel importante en esta regulación.

En el hiperparatiroidismo primario, ocurre una secreción excesiva de la hormona paratiroidea (aún con niveles normales de calcio) que causa hipercalcemia, al acelerar el recambio óseo y aumentar la absorción de calcio. El parénquima renal puede mostrar captación en la gammagrafía ósea debido a terapia con fármacos nefrotóxicos, pero también se ha observado en los casos de pacientes con hipercalcemia por la presencia de depósitos de calcio.

En el hiperparatiroidismo secundario hay una secreción compensatoria de la hormona paratiroidea en respuesta a la hipocalcemia, generalmente causada por una insuficiencia renal crónica que altera la absorción del calcio. La alta frecuencia de calcificación pulmonar en pacientes con insuficiencia renal crónica prolongada conduce a un patrón de captación difusa de ^{99m}Tc -MDP en los pulmones en las centellografías óseas.

El hiperparatiroidismo secundario prolongado, asociado con insuficiencia renal crónica, puede evolucionar hacia un hiperparatiroidismo terciario. Después del trasplante renal, el tejido paratiroideo hipertrofiado puede volverse "autónomo" y continuar produciendo un exceso de hormona paratiroidea, lo que resulta en una hipercalcemia grave. Las calcificaciones se observan con mayor frecuencia en el pulmón, pero también pueden darse en el riñón trasplantado.

3.5.3 – Procesos inflamatorios

Una bursa es una bolsa pequeña que protege y amortigua los huesos y otras partes del cuerpo como los músculos, tendones o piel. La inflamación de la bursa se denomina bursitis, y se produce cuando se usa demasiado una articulación o por una lesión. A medida que la inflamación persiste, se desarrollan precipitados de calcio dentro del líquido bursal. La calcificación y la hiperemia local pueden dar como resultado el depósito de ^{99m}Tc -MDP en la bolsa inflamada.

Este depósito de cristales dentro de la articulación produce una marcada hiperemia sinovial y edema, que son las características de las artropatías. El aumento de la perfusión regional y la permeabilidad permiten la extravasación de $^{99m}\text{Tc-MDP}$ en el intersticio sinovial edematoso, donde se une a los cristales de calcio y urato.

La formación de abscesos produce infiltración neutrofílica y edema en los tejidos circundantes. Esto es responsable de la difusión del radiofármaco y su retención dentro de estos tejidos. En los abscesos crónicos, la respuesta exudativa es menor, formándose tejido de granulación con áreas de necrosis y posterior calcificación, donde se observa depósito de $^{99m}\text{Tc-MDP}$.

3.5.4 – Infartos

El bazo puede visualizarse en la centellografía ósea de pacientes con anemia falciforme, ya que esta patología suele causar disfunción esplénica. La enfermedad de las células falciformes es un trastorno hereditario de los glóbulos rojos, donde la hemoglobina tiene forma de barras rígidas, cambiando la forma de los glóbulos rojos. Se supone que los eritrocitos tienen forma de disco, pero en la anemia falciforme la forma es de media luna o de hoz. Las células en forma de hoz no son flexibles y no pueden cambiar de forma fácilmente, pudiendo obstruir los vasos sanguíneos y causar un bloqueo que enlentece o detiene el flujo de sangre. Cuando esto sucede, el oxígeno no puede llegar a los tejidos. La hipoxia tisular en un paciente con esta patología puede producir un infarto esplénico. En el infarto esplénico hay una deposición focal de sales de calcio y hierro (hemosiderina), y ambas conducen a la localización del $^{99m}\text{Tc-MDP}$. Por este motivo se puede observar captación en bazo en las centellografías óseas de estos pacientes. Obviamente, es necesaria la presencia de un suministro vascular residual. En la imagen 10 se muestra captación de bazo en una centellografía ósea.

El daño isquémico a las membranas celulares da como resultado el rápido flujo intracelular de calcio, que precipita como una sal dentro de las mitocondrias. Además, las proteínas desnaturalizadas actúan como sustratos para el depósito de calcio. Por ende, el ^{99m}Tc -MDP se localiza en células dañadas por la isquemia, si hay flujo sanguíneo residual.

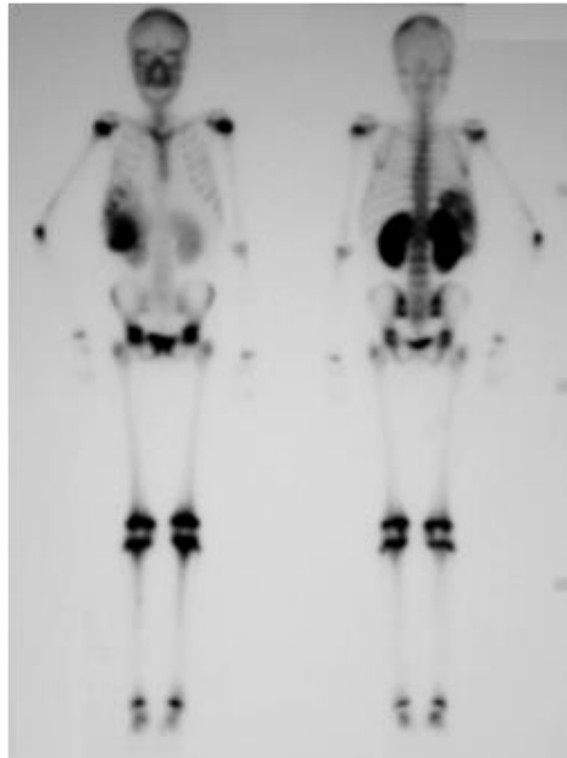


Imagen 10: Centellograma óseo captación en bazo. *J Nucl Med* 2002; 43:346–353.

Generalmente, después de 7-10 días, las áreas de isquemia ya no son visualizadas con ^{99m}Tc -MDP. El ^{99m}Tc -pifosfato es un radiofármaco que tiene una afinidad mayor que ^{99m}Tc -MDP para tejido infartado, y es el agente principal para la obtención de estas imágenes.

Otro tejido que puede tener captación extraósea de ^{99m}Tc -MDP debida a una isquemia es el cerebro. Los infartos agudos del cerebro muestran una mayor captación del radiofármaco debido al daño isquémico de las membranas celulares, que produce una rápida afluencia intracelular de calcio conduciendo

a la precipitación del mismo en las mitocondrias. La isquemia en cerebro muestra la captación del trazador en un patrón bien definido en la región del cráneo según la arteria obstruida. En la imagen 11 se observa captación del radiofármaco debida a un accidente cerebro vascular isquémico. El aumento de la captación de trazadores en el cerebro no es específico de infarto. También se puede observar en otras afecciones, que producen daños en la barrera hematoencefálica, como neoplasias primarias, metástasis o inflamación.

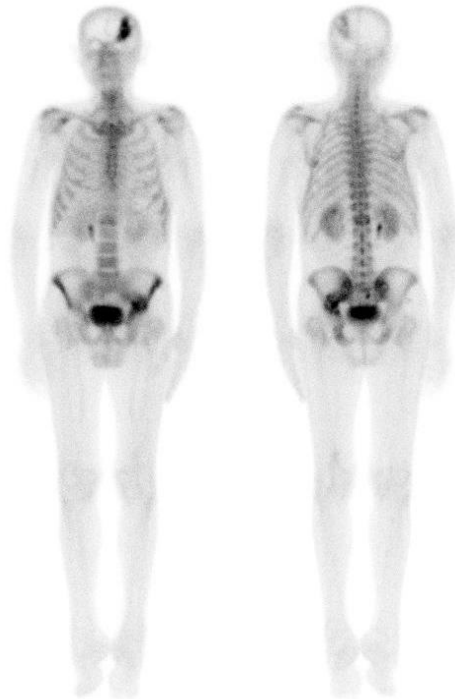


Imagen 11: Centellograma óseo captación en cerebro. *J Nucl Med 2002; 43:346–353.*

3.5.5 – Lesiones traumáticas

Las lesiones por estrés musculoesquelético se producen luego de una actividad física intensa o no habitual. Cuando un esfuerzo se realiza repetitivamente en un músculo o tendón, se produce daño rápidamente. La afluencia de calcio, la inflamación y el edema en la región lesionada pueden conducir a un depósito local de ^{99m}Tc -MDP. En la centellografía ósea, el músculo lesionado es generalmente visualizado, con una concentración máxima del radiofármaco en las primeras 48 horas después de la lesión.

Los hematomas postraumáticos se organizan rápidamente por el crecimiento interno de los capilares y la migración de los fibroblastos. Dentro del coágulo, precipitan el hierro y el calcio en un patrón irregular, amorfo. El ^{99m}Tc -MDP se localiza dentro del sitio de la hemorragia, dependiendo de la hiperemia y la cantidad de hierro y sales de calcio depositadas. En la visualización de la centellografía ósea se pueden observar hematomas de tejidos blandos.

En la imagen 12 se visualiza foco hipercaptante redondeado en calota posterior derecha en relación con un antecedente traumático.

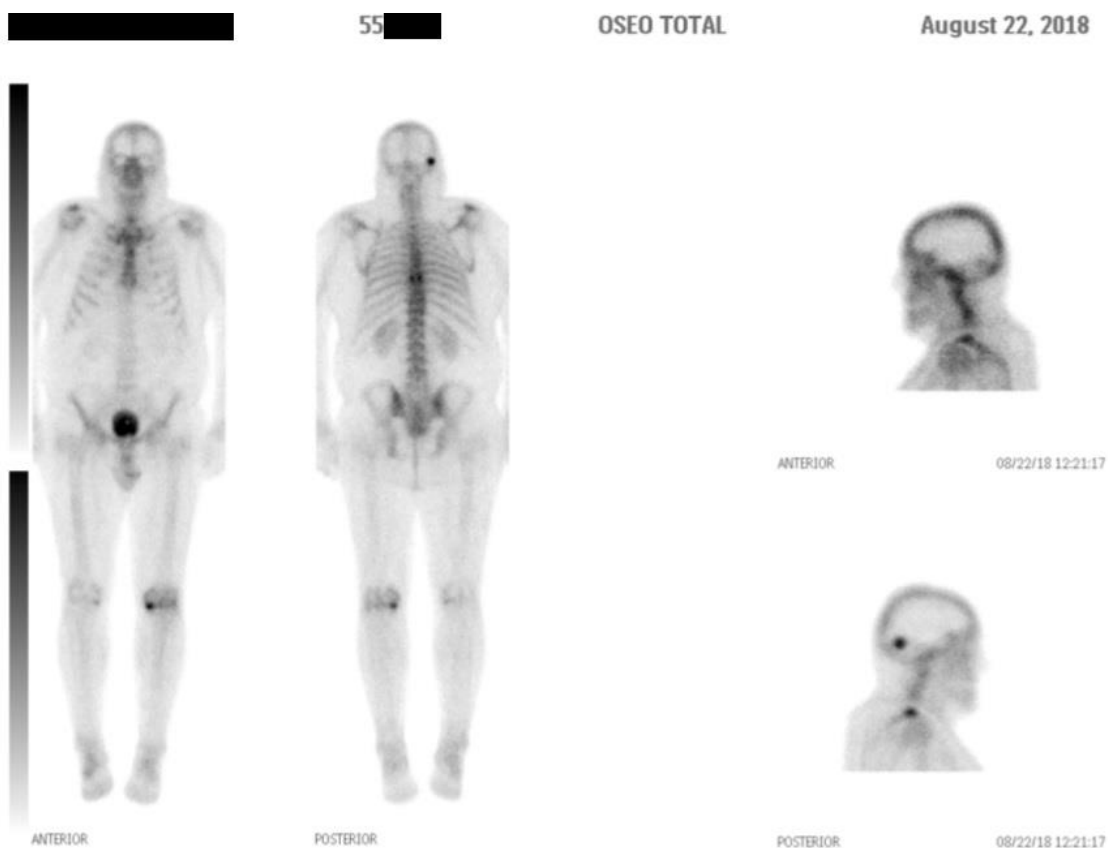


Imagen 12: Centellograma óseo con hiper captación del radiofármaco en calota. *Centro de Medicina Nuclear Hospital de Clínicas.*

La osificación heterotópica es la formación de hueso nuevo reactivo que se produce en los tejidos blandos después de un traumatismo. Los osteoblastos se unen rápidamente a los fibroblastos en proliferación dentro de la lesión, formando tejido hueso. El radiofármaco se une fuertemente a este tejido ya que es metabólicamente activo posterior a la lesión. A medida que el hueso

madura, las anomalías disminuyen en intensidad, acercándose a la aparición de un hueso adyacente normal, con captación normal del radiofármaco.

3.5.6 – Excreción del radiofármaco

Debido a que la vía principal de eliminación de $^{99m}\text{Tc-MDP}$ es la renal, las imágenes de rutina pueden proporcionar información diagnóstica sobre los riñones y el tracto urinario.

Dado que los riñones que funcionan en forma normal pueden visualizarse en la centellografía ósea, la obstrucción en el tránsito de la orina o los cambios en la ubicación del riñón también pueden ser visibles en las imágenes.

La obstrucción del tracto urinario impide la salida normal del $^{99m}\text{Tc-MDP}$ a través de la orina y la retención del radiofármaco se visualiza dentro del sistema urinario dilatado proximal al bloqueo. La acumulación de orina dentro del sistema colector es una anomalía común de los tejidos blandos que se observa en la centellografía ósea. En las imágenes 13 y 14 se visualiza alteración en la eliminación del radiofármaco.

Las alteraciones en la morfología y la ubicación del riñón y las del tracto urinario pueden ser anomalías secundarias a causas congénitas, a una intervención quirúrgica o un desplazamiento debido a una masa adyacente, y el $^{99m}\text{Tc-MDP}$ excretado en la orina las puede poner en evidencia. Las imágenes pueden ser muy útiles en el reconocimiento de anomalías renales congénitas, como el riñón pélvico y el riñón en herradura. Los desvíos urinarios quirúrgicos pueden complicar la interpretación de las centellografías óseas, ya que el drenaje urinario alterado y los dispositivos de recolección cubren las estructuras óseas y el daño intersticial impide la excreción normal de $^{99m}\text{Tc-MDP}$, produciendo una captación renal difusa bilateral en las centellografías óseas.



Imagen 13: Centellograma óseo con captación renal del radiofármaco. *Centro de Medicina Nuclear Hospital de Clínicas.*



Imagen 14: Centellograma óseo con captación renal del radiofármaco. *Centro de Medicina Nuclear Hospital de Clínicas.*

3.6 - Biodistribución anómala asociada a procedimientos médicos

La biodistribución de los radiofármacos también se puede alterar significativamente debido a procedimientos médicos, como la radioterapia, la cirugía y la diálisis.

Los efectos de la radioterapia en la biodistribución de los radiofármacos, dependiendo del nivel de dosis de radiación, pueden ser transitorios o permanentes. En la fase temprana de la radioterapia, predomina una respuesta inflamatoria, con aumento de la permeabilidad vascular y migración de leucocitos. En los estudios óseos, la captación de ^{99m}Tc -MDP en áreas de tejidos blandos dentro de un campo de radiación puede aumentar y ser visualizada en la imagen. El efecto a largo plazo de la radioterapia es la reducción del flujo sanguíneo como resultado de la fibrosis, por lo que la captación ósea de ^{99m}Tc -MDP puede reducirse.

La cirugía reciente, en general, conduce a la acumulación de radiofármacos en cicatrices y tejidos ubicados alrededor del sitio de la operación. En general, toda intervención quirúrgica ocasiona una agresión que rompe la estabilidad interna del organismo. El mismo responde con una respuesta inflamatoria con el fin defensivo de aislar y destruir al agente dañino, así como reparar el tejido u órgano dañado. El edema local produce la captación del radiofármaco en el tejido adyacente de la cirugía.

La insuficiencia renal crónica y la diálisis son causas de alteración de la biodistribución y eliminación de varios radiofármacos. La eliminación de la mayoría de los radiofármacos se interrumpe en pacientes con función renal comprometida, lo que resulta en un pool sanguíneo de actividad prolongado.

En la hemodiálisis, pequeñas moléculas de soluto, como los agentes quelantes de ^{99m}Tc , se mueven desde el área de alta concentración en sangre al área de menor concentración en el dializado. En general, la diálisis no afecta de manera adversa los resultados de la imagen, siempre y cuando el radiofármaco administrado tenga tiempo para localizarse en su órgano de interés antes de

comenzar la diálisis. Para este grupo de pacientes lo recomendado es que el estudio de Medicina Nuclear se realice previo y alejado en tiempo a la diálisis, para que la imagen sea más segura.

Además, no solo puede ser afectada la biodistribución del radiofármaco. Por seguridad radiológica, es ideal que el paciente haya eliminado el mayor porcentaje del radiofármaco, ya que su dosis representa un riesgo de exposición para el personal de diálisis, así como también de contaminación del equipamiento.

3.7 - Biodistribución anómala causada por interacciones farmacológicas.

Otros de los factores que pueden afectar la biodistribución de un radiofármaco son los asociados a interacciones con fármacos que sean administrados al paciente al momento de la realización del estudio.

Se conoce como interacción farmacológica a la modificación del efecto de un fármaco por la acción de otro cuando se administran en forma conjunta. Esta acción puede ser de tipo sinérgico (cuando el efecto aumenta) o antagonista (cuando el efecto disminuye).

Como se mencionó anteriormente, los radiofármacos no ejercen acción farmacológica, pero un fármaco puede modificar la absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción del radiofármaco, o pueden afectar el estado fisiológico del órgano diana. Debido a ello, se altera la cantidad de fármaco disponible para localizarse en el sitio de interés.

Las interacciones farmacológicas son de gran importancia porque al afectar la biodistribución del radiofármaco, pueden ocasionar zonas de hipocaptación o hipercaptación en el órgano de interés u otras áreas, llevándonos a un diagnóstico erróneo.

En la clínica, las interacciones suelen ser predecibles mediante el conocimiento de cada fármaco, por detectarse mediante la monitorización de las concentraciones del fármaco o por la aparición de signos médicos. Pero en el caso de los radiofármacos no se dispone de suficiente bibliografía al respecto y muchas veces es una temática a la que no se le presta la importancia debida.

Los fármacos pueden interferir en las técnicas de Medicina Nuclear por numerosos mecanismos. Existen muchas clasificaciones propuestas para estas interacciones, una de las más extendidas las agrupa en las categorías: farmacológicas, toxicológicas y fisicoquímicas.

Se pueden describir de la siguiente manera:

- Interacciones farmacológicas: el efecto farmacológico es tal que interfiere en la vía de transporte del radiofármaco hacia el órgano diana. Es, por ejemplo, el caso de los analgésicos opioides (utilizados para dolor crónico) en un estudio de vías biliares. Estos provocan un patrón semejante a una obstrucción del conducto biliar por un retraso en el tránsito del radiofármaco desde la vía biliar al intestino.
- Interacciones toxicológicas: el fármaco ejerce un efecto tóxico en el órgano de interés o en otro, modificando la captación del radiotrazador. Un ejemplo es la nefrotoxicidad causada por algunos antibióticos (como los aminoglucósidos), que provoca un aumento inusual de la captación por parte de los riñones. Se produce daño en el órgano, aumenta la inflamación y por ende la permeabilidad, aumenta el flujo sanguíneo y al ser radiofármacos administrados vía endovenosa se concentran en esa zona.
- Interacciones físicoquímicas: se produce una interacción directa entre el trazador y el fármaco, creándose una molécula de mayor tamaño, con áreas de hipercaptación no deseadas. Estos complejos son retirados por las células de Kupffer del hígado, visualizándose este órgano en la imagen. Un ejemplo de este tipo de interacción es el hierro administrado en forma endovenosa, que forma complejos quelantes con radiofármacos de ^{99m}Tc .

El análisis de las biodistribuciones anómalas debidas a interacciones farmacológicas es muy dificultoso debido a la falta de información sobre la medicación que reciben los pacientes en los datos registrados en sus fichas. Es por eso que en los objetivos del trabajo se hace hincapié en la importancia de obtener un registro integral y completo de los datos del paciente, realizando un buen interrogatorio para poder sumar la mayor información posible.

En el caso del ^{99m}Tc -MDP las interacciones más importantes son las causadas por difosfonatos como el etidronato y el pamidronato (utilizados para tratamiento de la enfermedad de Paget, de la hipercalcemia tumoral y de la osteoporosis). Son de estructura similar al MDP, por lo que tienen una competencia en la unión al sitio de interés. Tanto el fármaco como el radiofármaco tienen el mismo mecanismo de acción, uniéndose estrechamente a la matriz ósea mediante un proceso de adsorción a la superficie de los cristales de hidroxiapatita. Al haber saturación de los sitios de unión del radiofármaco, se verá insuficiente visualización en la imagen ósea.

Los fármacos que contienen calcio (como el gluconato cálcico o la heparina cálcica) forman complejos de gran tamaño con el radiofármaco, y en la imagen se podría visualizar hígado. Otro elemento que puede formar complejos con el ^{99m}Tc -MDP es el aluminio, por lo que en la imagen de pacientes que se traten con fármacos que lo contengan en su composición (por ejemplo los antiácidos) se observará también visualización de hígado. Estas dos últimas interacciones son ejemplos de interacción fisicoquímica.

Otra interacción posible se da cuando se administra el radiofármaco en un paciente con tratamiento con glucocorticoides (medicamento de uso muy frecuente). Los glucocorticoides disminuyen la mineralización a nivel óseo, el MDP tiene menos avidez de unión a la matriz del tejido y por ende disminuye la captación del radiofármaco, visualizándose menos captación en las centellografías.

En el caso de fármacos nefrotóxicos, como la anfotericina B, aminoglucósidos, o antineoplásicos, se produce incremento de la retención renal del radiofármaco por el daño ocasionado a nivel tubular renal. Este es un ejemplo de interacción del tipo toxicológica. Se observó una biodistribución anómala en una paciente con cáncer de mama con quimioterapia con ciclofosfamida y doxorubicina. En la imagen 15 se observa el centellograma óseo de esta paciente.



Imagen 15: Centellograma con incremento en la retención renal por tratamiento con fármacos nefrotóxicos. *Centro de Medicina Nuclear Hospital de Clínicas.*

En pacientes que ingieren factores estimulantes de colonias (FEC) se observó aumento de captación en huesos que contienen médula ósea en su interior (huesos largos, huesos del cráneo, huesos de la pelvis, etc.), ya que estos fármacos estimulan de manera indirecta la remodelación ósea. Este tratamiento se utiliza para prevenir o reducir el riesgo de una infección mientras la capacidad del sistema inmune del paciente se encuentra reducida, como en la mielodisplasia.

La nifedipina es un bloqueador de canales de calcio, y es utilizada generalmente para el tratamiento de la angina de pecho. Este fármaco provoca inhibición de la proliferación osteoblástica, por lo que en la imagen se puede observar disminución de la captación ósea en pacientes con este tratamiento, ya que el ^{99m}Tc -MDP no tendrá tanta avidéz de unión en la matriz ósea.

Fármacos como el metotrexato, utilizado mucho en enfermedades reumáticas, son hepatotóxicos, y en los pacientes con este tratamiento se observa captación en hígado. La inhibición de la síntesis de proteínas por parte del metotrexato conduce a una pérdida de la integridad funcional de la membrana celular. Esto ocasiona la salida pasiva de K^+ y la entrada pasiva de Na^+ y Ca^{2+} . El Ca^{2+} intracelular forma complejos con el radiofármaco, visibles en la centellografía ósea. En la imagen 16 se muestra la centellografía ósea de un paciente con tratamiento con metotrexato.



Imagen 16: Centellograma óseo con captación hepática por tratamiento con metotrexato. *Centro de Medicina Nuclear Hospital de Clínicas.*

Como se mencionó anteriormente hay dos fármacos de uso habitual para la evaluación del sistema renal. Uno de ellos es el ^{99m}Tc -DMSA que se capta en corteza renal funcionante. La marcación de esta molécula debe prepararse en medio ácido ya que el estado de oxidación del tecnecio debe ser +3. En medio alcalino, el tecnecio se oxida a un estado pentavalente, formando un complejo con el DMSA que presenta una biodistribución diferente de aplicación

oncológica. Por este motivo, todos aquellos fármacos que alteran el estado ácido-base como el bicarbonato sódico o el cloruro de amonio, darán lugar a una variación en la biodistribución del ^{99m}Tc -DMSA, observándose mayor actividad de fondo. En la imagen 17 se observa un centellograma renal con captación del radiofármaco en hígado.

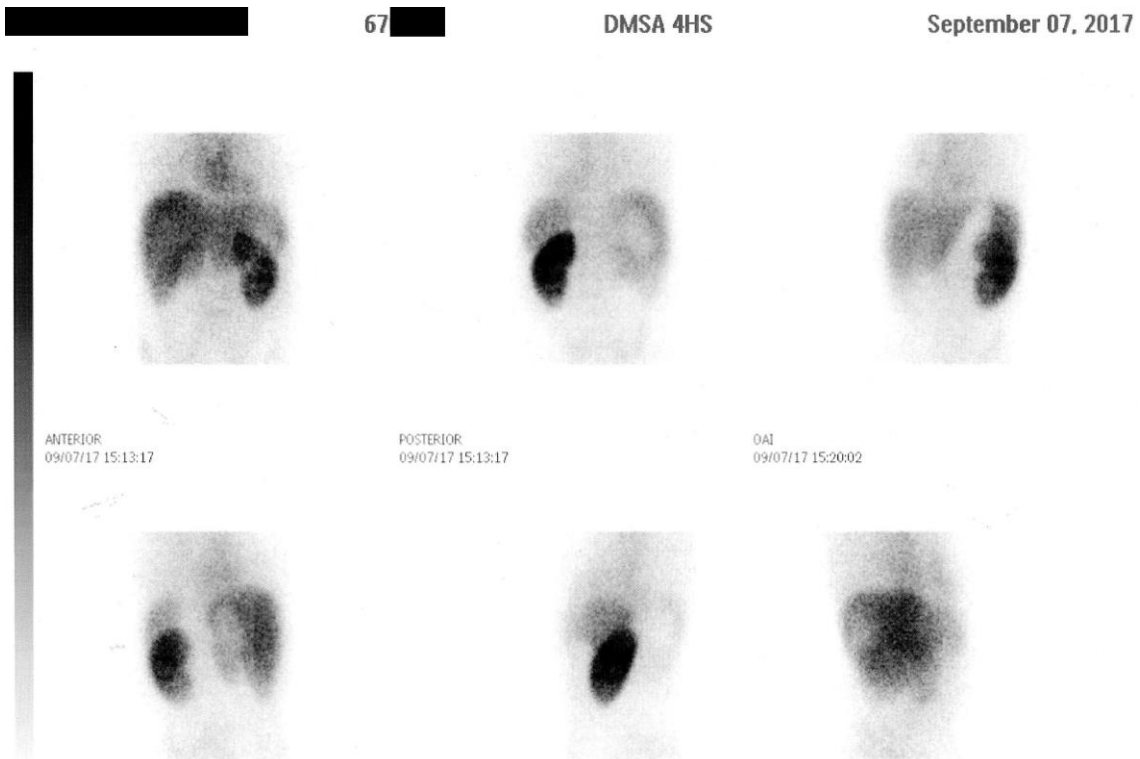


Imagen 17: Centellograma renal con captación hepática. Centro de Medicina Nuclear Hospital de Clínicas.

En los pacientes en tratamiento con IECAs, como el captopril, se observa menor captación a nivel renal, ya que este fármaco disminuye el flujo renal. Son fármacos ampliamente distribuidos en la población, por ende es importante considerarlos.

Los fármacos que contienen aluminio (como el cloruro de aluminio) pueden disminuir la captación renal y aumentar la captación en hígado por formación de coloides, que son fagocitados por las células de Kupffer hepáticas.

Para la evaluación de la función renal el radiofármaco que se utiliza es el ^{99m}Tc -DTPA. En pacientes en tratamiento con diuréticos (como la furosemida), aumenta la localización del radiofármaco en el riñón, ya que aumenta la producción de orina. Como se mencionó anteriormente, la furosemida puede formar parte del estudio en los casos en que se quiere diagnosticar una obstrucción renal.

Otro fármaco que produce cambios en la biodistribución del radiofármaco es la ciclosporina, que es un modulador del sistema inmune. Se observa alteración del estudio renal ya que este fármaco disminuye la tasa de filtrado glomerular, interviniendo en el mecanismo de localización del ^{99m}Tc -DTPA y modificando la curva de actividad/tiempo.

El ^{99m}Tc -DTPA también es utilizado para estudios no renales, como la ventilación pulmonar. En pacientes que se tratan con amiodarona (antiarrítmico) hay aumento de la tasa de aclaramiento del radiofármaco, ya que este fármaco produce toxicidad pulmonar. Cuando las microgotas de ^{99m}Tc -DTPA inhaladas llegan a la superficie epitelial alveolar, se difunden desde el espacio aéreo al espacio vascular y finalmente son filtradas por los riñones. Cualquier cambio o inflamación en la membrana alveolo-capilar aumenta la permeabilidad epitelial dando como resultado una eliminación más rápida de del radiofármaco.

Otro estudio que se realiza con mucha frecuencia en los servicios de Medicina Nuclear es el de perfusión miocárdica. Es muy habitual que pacientes que se presentan en el Centro para realizar este estudio estén recibiendo medicación que afecta la función cardíaca, por eso es de gran importancia el abordaje de las posibles interacciones farmacológicas que puedan causar resultados erróneos en el diagnóstico.

Los β -bloqueantes (como el bisoprolol, atenolol, etc.) son fármacos de uso frecuente indicados para el tratamiento de la hipertensión arterial y enfermedad coronaria, entre otros. Estos fármacos disminuyen las propiedades cardíacas: disminuyen la frecuencia cardíaca y flujo sanguíneo, y pueden dar resultados

dudosos durante el estrés. Lo mismo ocurre con los nitratos y los antagonistas cálcicos que, al ser fármacos vasodilatadores, también disminuyen el flujo coronario, esperando un resultado similar.

La doxorubicina, como se mencionó anteriormente, es un fármaco utilizado en quimioterapia y es cardiotoxico, por lo que en la imagen puede observarse disminución de la captación del ^{99m}Tc -MIBI, ya que el radiofármaco se retiene en mitocondrias según su condición funcional o su viabilidad.

Por todas estas razones, los tratamientos concomitantes deben tenerse en cuenta cuando se interpreten los resultados del estudio. La mayoría de los efectos de estos fármacos en la detección de los defectos de perfusión informan una disminución en la severidad de dichos defectos, es decir que el diagnóstico podría cambiar si al paciente se le suprime el tratamiento antes de la prueba. Sin embargo, siempre se debe tener en cuenta las posibles complicaciones isquémicas que el paciente corre el riesgo de sufrir si interrumpe la medicación.

El ^{99m}Tc -MAA utilizado para estudios de perfusión pulmonar tiene un mecanismo de localización dependiente del tamaño de partícula, produciendo un bloqueo capilar pulmonar temporal tras su inyección intravenosa. Cualquier fármaco con el que el paciente se trate que altere el tamaño de los macroagregados modificará su biodistribución, como la interacción causada por la administración de fármacos que contienen magnesio en su composición.

En general, todos los medicamentos broncodilatadores (utilizados para distintas enfermedades como el Asma o EPOC), provocan con el tiempo un aumento de la perfusión secundaria al aumento de la ventilación, como mecanismo compensatorio, pudiendo afectar en mayor o menor medida la imagen perfusión pulmonar.

Los fármacos que provocan fibrosis pulmonar alteran la biodistribución del radiofármaco, ya que se produce reducción del flujo sanguíneo. Ejemplos de fármacos que producen fibrosis pulmonar son la nitrofurantoína y

antineoplásicos como el busulfan y la bleomicina. También hay daño en pulmón en tratamiento con ciclofosfamida y metotrexato (ambos antineoplásicos), con disminución de la captación del radiofármaco.

3.8 - Dificultades encontradas y desafíos a futuro.

Uno de los mayores inconvenientes hallados durante el desarrollo del trabajo es la poca información documentada en las fichas clínicas que se archivan de los pacientes. Para evitar las posibles interacciones que fueron desarrolladas en el presente trabajo es necesario un buen interrogatorio al paciente, para tener la mayor información posible en cuanto a patologías y tratamientos al momento de hacerse el estudio. Es un desafío lograr que el personal se interiorice respecto a la importancia que tiene un buen registro de los datos del paciente.

Otro de los inconvenientes que se presentó es la falta de imágenes de cuerpo entero en los distintos estudios diagnósticos que se realizan. El análisis presentado se hizo en forma retrospectiva y, en general, las imágenes se centran solo en el órgano o sistema en estudio, y no se puede evidenciar que ocurrió en el resto del cuerpo.

Una de las perspectivas a futuro es continuar este análisis con los demás radiofármacos que se utilizan en este Centro de Medicina Nuclear. Actualmente, además de los estudios realizados con radiofármacos de ^{99m}Tc , también se realizan con ^{131}I , para evaluación y tratamiento de la glándula tiroides (con $^{131}\text{I}\text{Na}$) y de tumores neuroendocrinos (con MIBG: ^{131}I -metaiodobencilguanidina).

Con la reciente incorporación del Tomógrafo por Emisión de Positrones (PET) prototipo de CNEA en nuestras instalaciones se estima a futuro también realizar este estudio con radionucleídos emisores de positrones como el ^{18}F , cuyo radiofármaco más utilizado para la realización de estudios diagnósticos es la ^{18}F Fluordesoxiglucosa ($^{18}\text{F}\text{FDG}$).

También se prevé que este Centro de Medicina Nuclear cuente con radiofármacos de ^{177}Lu Lutecio (^{177}Lu). Actualmente la Radiofarmacia Hospitalaria del Hospital de Clínicas, junto con el grupo de Radiofarmacia del Centro Atómico Ezeiza (CAE) y especialistas en Física Médica del Centro de Medicina

Nuclear de la Fundación INTECNUS (Instituto de tecnologías Nucleares para la Salud) del Centro Atómico de Bariloche (CAB), en el marco de un proyecto de cooperación técnica del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA), ampliará las capacidades de producción de radiofármacos basados en péptidos, para el diagnóstico y tratamiento del cáncer. Se espera que concluido este proyecto, y con las futuras pruebas clínicas, se puedan producir radiofármacos de ^{177}Lu para ser utilizados por los pacientes de este Centro de Medicina Nuclear.

4 - Resultados

Luego de analizar los casos de pacientes con alteraciones en la biodistribución de radiofármacos y junto con la bibliografía sobre el tema se armaron distintos cuadros resumiendo toda la información para su consulta y manejo en la práctica diaria.

En la Tabla 1 se resumen las biodistribuciones alteradas de radiofármacos de ^{99m}Tc debidas a patologías de pacientes. En la tabla 2 se muestran las biodistribuciones alteradas debidas a procedimientos médicos anteriores a la realización del estudio. En las tablas 3-7 se resumen los efectos en la imagen que puede causar un tratamiento concomitante con los distintos radiofármacos utilizados en la práctica diaria.

Tabla 1: Biodistribuciones alteradas en centellografía ósea debidas a patologías preexistentes en el paciente

PATOLOGÍA	IMAGEN
Cáncer de mama	Captación en mama
Calcificación y metástasis	Captación en hígado
Derrame maligno (pleural, peritoneal)	Captación en zona de derrame
Hipercalcemia	Captación en riñón
Hipercalcemia, calcificación metastásica	Captación en pulmón
Anemia falciforme	Captación en bazo
Infarto (corazón, cerebro)	Captación en el tejido infartado
Osificación heterotópica	Captación en músculo

Tabla 2: procedimientos médicos que alteran la biodistribución del con ^{99m}Tc -MDP.

PROCEDIMIENTO MÉDICO	IMÁGEN
Radioterapia	En un principio: aumento de la captación A largo plazo: disminución de la captación
Cirugía reciente	Aumenta la captación del radiofármaco en tejidos adyacentes
Diálisis	Posible alteración de la biodistribución del radiofármaco

Tabla 3: Fármacos Que modifican imagen en centellografía ósea con ^{99m}Tc -MDP.

FÁRMACO	IMAGEN
Etidronato Pamidronato	Disminución de captación ósea
Glucocorticoides	Disminución de captación ósea
Aminoglucósidos Doxorrubicina/Ciclofosfamida Anfotericina B	Aumento de la captación renal
Gluconato cálcico Heparina cálcica	Captación en hígado
Fármacos con aluminio (antiácidos)	Captación en hígado
Hierro	Captación en hígado
Nifedipina	Disminución de la captación ósea
Factores estimulantes de colonias	Aumento de captación en huesos con médula ósea
Metrotexato	Captación en hígado

Tabla 4: Fármacos que modifican la imagen de perfusión cardíaca con ^{99m}Tc-MIBI.

FÁRMACO	IMAGEN
β-Bloqueantes	Defectos de perfusión menos evidentes
Nitratos	Defectos de perfusión menos evidentes
Antagonistas cálcicos	Defectos de perfusión menos evidentes
Doxorrubicina	Disminución de captación en miocardio

Tabla 5: Fármacos que modifican estudios con ^{99m}Tc-DTPA.

ESTUDIO	FÁRMACO	IMAGEN
Radiorrenograma	Furosemida	Aumenta la captación en riñón
	Ciclosporina	Alteración de la imagen
Ventilación pulmonar	Amiodarona	Aumento de aclaramiento del radiofármaco

Tabla 6: Fármacos Que modifican imagen en centellografía renal con ^{99m}Tc-DMSA.

FÁRMACO	IMAGEN
Bicarbonato Sódico Cloruro de amonio	Captación hepática
IECAs	Disminución de la captación renal
Fármacos con aluminio en su composición	Captación hepática y disminución de captación renal.

Tabla 7: Fármacos que modifican la imagen de perfusión pulmonar con ^{99m}Tc -MAA.

FÁRMACO	IMAGEN
Fármacos con magnesio en su composición	Alteración en la biodistribución del radiofármaco
Broncodilatadores	Reducción de defectos de perfusión
Ciclofosfamida Metrotexato	Disminuye captación pulmonar
Nitrofurantoína Busufan Bleomicina	Disminuye captación pulmonar

El uso diario de estas tablas debe ser acompañado con un buen interrogatorio al paciente, teniendo en cuenta a que patologías, procedimientos médicos o fármacos darles importancia según el tipo de estudio.

Es frecuente que el paciente desconozca enfermedades preexistentes o el nombre de medicamentos que toma, por lo que el profesional debe hacer un abordaje de aspectos puntuales y precisos, utilizando diferentes técnicas: facilitación del lenguaje, clarificación de los temas que no entienda, respuestas empáticas, interpretación de los síntomas que manifiesta el paciente, preguntas directas, entre otras.

5 - Conclusiones

Con los resultados obtenidos se concluye que se cumplió con el objetivo del presente trabajo de analizar biodistribuciones anómalas de radiofármacos de ^{99m}Tc a fin de poder identificar sus causas, prevenir interacciones evitables y mejorar la interpretación de las imágenes para un diagnóstico seguro.

La interpretación de las causas de las biodistribuciones alteradas de los radiofármacos requiere conocimientos bioquímicos y farmacéuticos, a fin de evaluar como el estado fisiológico del paciente y la química de los radiofármacos influyen en su farmacocinética. Esto muestra la importancia de la participación de los profesionales en Radiofarmacia y del trabajo multidisciplinario en la Medicina Nuclear.

El uso diario de las distintas tablas de interacciones, y el conocimiento de las causas por parte de profesionales y técnicos, mejorará la interpretación de las centellografías con artefactos, permitiendo un diagnóstico seguro para el paciente.

Además, continuando con este estudio se podrán evaluar posibles interacciones no documentadas, en el caso en que ocurran hallazgos en las imágenes.

Es un desafío a futuro para la Radiofarmacia Hospitalaria continuar con el análisis de las imágenes en estudios diagnósticos para poder mejorar la estadística, y sumar a otros radiofármacos marcados con distintos radionucleídos que se utilizan y utilizarán en este Centro de Medicina Nuclear.

6 - Referencias bibliográficas

Issa Loutfi, B. David Collier, Ahmed M. Mohammed. Nonosseous Abnormalities on Bone Scans. J Nucl Med Technol 31:149–153, 2003.

PatrickJ. Peller, Vincent B. Ho, MarkJ. KransdorJ. Extraosseous Tc-99m MDP Uptake: A Pathophysiologic Approach. RadioGraphics 13:715-734, 1993.

M. S. Buxton-Thomas, E. P. Wraight, B.Chir. High renal activity on bone scintigrams. A sign of hypercalcaemia?. The British Journal of Radiology, 56, 911-914, 1983.

Dia Shehab, Abdelhamid H. Elgazzar, B. David Collier. Heterotopic Ossification. J Nucl Med March 1, 2002 vol. 43 no. 3 346-353.

Perry J. Pickhardt and Michael McDermott. Intense Uptake of Technetium-99m-MDP in Primary Breast Adenocarcinoma with Sarcomatoid Metaplasia. The journal of nuclear medicine Vol. 38 No. 4, April 1997.

Carlo Aprile, Giovanni Bernardo, Mauro Carena Angelo Favino. Accumulation of ^{99m}Tc-Sn-Pyrophosphate in Pleural Effusions. Eur. J. Nucl. Med. 3, 219-222, 1978.

Antonie M. Romy, David L. Bushnell . Visualization of Metastatic Liver Disease on Technetium-99m Bone Scintigraphy. Clinical Nuclear Medicine Vol 12, April 1987.

Edward B. Silberstein, Stephen DeLong. Tc-99m Diphosphonateand Sulfur Colloid Uptake by the Spleen in Sickle Disease: Interrelationship and Clinical Correlates: Concise Communication. J Nucl Med 25: 1300-1303, 1984.

Jia Guo, Shuang Hu, Haitao Wang, Anren Kuang. Cerebral Infarction on ^{99m}Tc-MDP SPECT/CT Imaging. Clin Nucl Med 38: 925-927, 2013.

William B. Hladik III, Karl K. Nigg, and Buck A. Rhodes. Drug-Induced Changes in the Biologic Distribution of Radiopharmaceuticals. *Seminars in Nuclear Medicine*, Vol. XII, No. 2 (April), 1982.

Shankar Vallabhajosula, Ronan P. Killeen, Joseph R. Osborne. Altered Biodistribution of Radiopharmaceuticals: Role of Radiochemical/Pharmaceutical Purity, Physiological, and Pharmacologic Factors. *Semin Nucl Med* 40:220-241, 2010.

S. Hesslewood, E. Leung. Drug interactions with radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med* 21:348-356, 1994.

Agudo Martínez A., Gómez Perales J. Alteraciones en la biodistribución de los radiofármacos causadas por interacciones medicamentosas. *Alasbimn Journal*, 2012.

Fernández-Tresguerres Hernández-Gil I., Alobera Gracia M., Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 11:E151-7, 2006.

Barry M. Flynn, S. T. Treves. Diffuse Hepatic Uptake of Technetium-99m Methylene Diphosphonate in a Patient Receiving High Dose Methotrexate. *J Nuc Med* 28:532-534, 1987.

Patricia H. Hardenbergh, Michael T. Munley. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 49, No. 4, pp. 1023–1028, 2001.