



Universidad de San Martín
Instituto Dan Beninson
Especialidad de Radioquímica y aplicaciones nucleares

Monografías de Radiofármacos para uso diagnóstico
intrahospitalario y radiofármacos lipofílicos para estudios del
Sistema Nervioso Central

Alejandra Azofeifa Villalobos

Directora del trabajo:
Dra. Graciella Rabiller

Buenos Aires, 2008

Indice

Agradecimientos	4
Introducción	7
Historia Nuclear	9
Justificación	10
Objetivo General	11
Objetivos Especificos	11
Alcance	13
Conocimientos a adquirir	13
Tecnología	14
Desarrollo	16
Elección Radionucleido	20
Radionucleido y sus formas farmacéuticas	20
Elección según su forma química	21
Radiofármaco ideal	22
Distribución y eliminación	26
Mecanismo de acción	27
Radiofármacos para uso diagnóstico	29
Radiofármacos para uso terapéutico	35
Control de calidad	37
Estrategias para marcación	48
Métodos de marcación	50
Tipo de radiólisis	52
Marcación con ^{99m}Tc	54
Juego de reactivos	61
Marcación con otros metales	62
Marcación de biomoléculas	62
Marcación con iodo	67
Procedimientos generales para la marcación de radiofármacos	85
Radiofármacos	85
MDP	85

MAG-3	91
Dextran.....	97
ECD	102
MAA	106
Sestamibi	112
Sulfuro Coloidal	119
DMSA	124
DTPA	126
Mebrofenin	133
Pirofosfato	137
Interacción de radiofármacos	139
Tabla resumen de marcación de radiofármacos	147
Tabla resumen de biodistribución de radiofármacos	150
Trazadores lipofílicos SNC	
Introducción	152
Alteraciones observadas	154
Radiofármacos lipofílicos para estudios SNC	162
HMPAO	162
Monografía resumen	172
ECD	176
Monografía resumen	183
Cloruro de Talio	186
^{99m} Tc- MRP20	188
^{99m} Tc-DMG-2MP	189
^{99m} Tc-T691	190
Discusión	194
Práctica 1. Pirofosfato	197
Práctica 2. DTPA	200
Práctica 3. MDP.....	202
Práctica 4. Sulfuro de antimonio.....	204
Práctica 5. Macroagregados de albúmina.....	206

Práctica 6. IDA.....	208
Práctica 7. Test de endotoxinas (LAL).....	210
Práctica 8. ECD.....	212
Práctica 9. MIBI.....	216
Práctica 10. Marcación de Glóbulos Rojos.....	218
Práctica 11. Marcación de IgG-HYNIC (Radiofármaco preparado “in house”).....	221
Recomendaciones.....	225
Conclusiones.....	226
Anexos.....	228
Anexo 1.....	229
Anexo 2.....	230
Anexo 3.....	231
Anexo 4.....	232
Anexo 5.....	233
Bibliografía.....	240

Agradecimientos

Deseo agradecer la ayuda del personal CNEA para poder realizar las prácticas para llevar adelante el proyecto, su estrecha colaboración en la realización del presente trabajo, y su amistad que siempre me demostraron.

No puedo olvidar que este trabajo se realizó gracias al empeño personal de muchas personas del Instituto Dan Beninson que idearon un programa que fuera de gran utilidad en nuestro país en nuestra área de interés que es la radiofarmacia, sin ellos, este estudio, simplemente, nunca hubiera existido.

Quiero hacer una mención especial al Dr. Marcos Cohen y a la Msc. Celeste Furnaciari, a los que agradezco su fe en mí en toda la especialización, su implicación personal para hacerme entender toda la materia, nivelarme en temas antes desconocidos, y ayudarme a pesar de tener que integrar un tiempo para mí en sus complicadas programaciones del trabajo diario en el Centro Atómico de Ezeiza, y su apoyo constante. Llevo conmigo sus enseñanzas tanto académicas como para mi vivir diario.

Asimismo, deseo mostrar mi más profunda gratitud al Dr. Pozzi por toda su ayuda, apoyo y dedicación que nunca olvidaré. Mi gratitud por sus consejos, por el ánimo constante que me infundió.

Mi más sincero reconocimiento todos los integrantes, y profesores del Departamento de Aplicaciones nucleares y Radioquímica pues nunca pusieron el más mínimo impedimento para mi desarrollo académico y por el tiempo brindado aunque a veces requería alterar sus rutinas de trabajo diario, participaron activamente en aclarar mis dudas cuando fue necesario, y siempre me demostraron su apoyo incondicional. Ellos son artífices de pleno derecho de los resultados conseguidos en esta especialidad y les ofrezco todo mi cariño y amistad.

Gracias a la Dirección del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas por dar el apoyo para la realización de este trabajo.

Mi agradecimiento a la Dra. Graciella Rabillier, por su eficaz dirección, su total disponibilidad para ayudarme a solventar los problemas que fueron surgiendo durante el desarrollo de este trabajo, por sus buenos consejos, por preocuparse a tener todo lo necesario para poder llevar a cabo este trabajo, por su dedicación y sacrificio de su tiempo.

Mi más profundo agradecimiento a Christian Balparado, y Darío Rodríguez; así como al resto de amigos que llevo en mi corazón y que han colaborado desinteresadamente en la realización de mi especialidad, y todos los compañeros que han participado en algunos módulos por todas las experiencias vividas que llevo conmigo.

Al CENDEISSS y al Instituto Contra el Cáncer de Costa Rica, gracias por haber depositado su fe y confianza en mí. A la Dra. Astrid Alvarado y a la Lic. Yadira Orias por estar siempre pendientes de que nada nos faltara, vigilantes de nuestro progreso.

A la CCSS, especialmente a mi querido Servicio de Farmacia, del Hospital México de Costa Rica, gracias porque una vez más compruebo la gran familia que somos.

Gracias a mi familia y a todos mis amigos, por haber compartido conmigo los sinsabores que da la distancia, por haberme ayudado a soportarlos, por su apoyo incondicional, por el amor que me han demostrado, por no fallarme y estar junto a mí siempre, ustedes saben que me bendicen con su existencia. Mami gracias por tus oraciones y bendiciones que siempre me acompañan y a Papi gracias por estar junto a Dios recordándole cuanto lo necesito.

A Marce, mi compañera de viaje, tenemos algunas noches sin dormir, miles de historias que guardo y que me acompañarán por el resto de mi vida.

Y por supuesto a Dios, no lo dejo de último por ser menos importante, sino porque todo proyecto, y aprendizaje que en mi vida he tenido lo concluyo con Él. Gracias Padre, porque siempre estás junto a mí.

1. INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de la radiactividad han sido innumerables los intentos que se han realizando para su aplicación en medicina. Las posibilidades del uso de los isótopos radioactivos se han basado en la evolución de dos campos del conocimiento, por un lado la Instrumentación y por otro lado la Radiofarmacia. La aparición de la electrónica permitió el desarrollo de instrumentos de medición más precisos y la conjunción con la informática dio lugar al desarrollo de una gran cantidad de equipos, que permiten obtener imágenes estáticas y dinámicas de multitud de funciones fisiológicas.

La Radiofarmacia es una especialidad farmacéutica reconocida y practicada en todo el mundo. Se desarrolló a partir de mediados del siglo XX con el uso de moléculas o fármacos marcados con un radionucleído (radiofármacos), para la realización de estudios diagnósticos in vivo o in vitro, o para conseguir un efecto terapéutico. La Radiofarmacia puede ser considerada como la aplicación de la práctica farmacéutica al estudio, preparación, control y dispensación de los medicamentos radiofármacos, tanto en la vertiente industrial como hospitalaria.

Los radiofármacos se definen como toda sustancia que por su calidad, su forma farmacéutica y la radiación que emite, puede usarse en el diagnóstico o tratamiento de las enfermedades de los seres vivos mediante distintas vías de administración y sin ejercer acción farmacológica alguna.

La preparación de radiofármacos se debe regir por las Normas de Buena Práctica Radiofarmacéutica (BPR) y por las de Protección Radiológica, con el “objetivo primordial” de garantizar la calidad y las dosis prescritas de las preparaciones radiofarmacéuticas al momento de su administración al paciente. Los radiofármacos se deben preparar en una Unidad de Radiofarmacia de acuerdo a protocolos o procedimientos normalizados de trabajo y específicos para cada uno de ellos. Los procedimientos de trabajo y de control de calidad, suficientemente probados antes de su implantación definitiva, deben estar

redactados y firmados por el facultativo responsable de la Unidad de Radiofarmacia. Las instrucciones deben estar redactadas, de forma clara y concisa, todas las etapas del proceso.

En estos últimos años, se ha observado un especial interés en los procedimientos terapéuticos, los cuales están orientados a una radioterapia metabólica al utilizar anticuerpos monoclonales, (péptidos bioactivos unidos a determinados radionucleídos). Las respuestas más significativas con estos nuevos avances terapéuticos, se están obteniendo en el campo de la oncología, reumatología y endocrinología mediante el uso de radionucleídos emisores beta.

El desarrollo de la radiofarmacia, trajo aparejado la formación de especialistas o radiofarmacéuticos, capacitados en preparar, fraccionar, controlar y dispensar los radiofármacos. El uso de generadores (en especial, $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$), ha exigido la preparación in situ de los distintos radiofármacos al disponer de una fuente a nivel local del radionucleído.

Este profesional especialista es el Regente de la Radiofarmacia y tendrá la dirección científica-técnica, legal y administrativa de este establecimiento o laboratorio. Debe velar por el correcto almacenamiento y desecho tanto de los fármacos fríos, radionucleídos y radiofármacos de su Servicio.

Debe asegurar la asepsia de las preparaciones y de las instalaciones de la Radiofarmacia y asegurar al paciente productos de calidad.

El profesional radiofarmacéutico está llamado a brindar información y consejo al paciente en cuanto a los cuidados que deben de seguirse previo a la realización de un estudio diagnóstico o tratamiento que involucre la utilización de radiofármacos. Además deberá aconsejar al paciente de las medidas de seguridad que deberá poner en práctica luego de haber recibido el radiofármaco.

En cuanto a las funciones administrativas el radiofarmacéutico se encarga de los suministros de fármacos e insumos para el correcto funcionamiento de la unidad y si es del caso del manejo y capacitación continua del personal a su cargo.

El radiofarmacéutico debe de trabajar con personal de diferentes áreas relacionadas con la Medicina Nuclear (médicos nucleares, imagenólogos, personal de enfermería, entre otros) a fin de brindar servicios de calidad al paciente.

El poder contar con una guía que nos ayude a poder trabajar con los diferentes radiofármacos, poder realizar su control de calidad, y saber características particulares de los radiofármacos lipofílicos para estudios diagnósticos del sistema nervioso central es nuestro principal objetivo en este trabajo.

Historia de la Medicina Nuclear

La Medicina Nuclear inicia su desarrollo como especialidad a finales de los años 40, momento en el que se decide utilizar la energía nuclear con fines médicos. 1946 constituye una fecha histórica, ya que se construye el primer reactor productor de radionucleidos.

CRONOLOGÍA DEL DESARROLLO DE LA MEDICINA NUCLEAR EN EL MUNDO

1895 Descubrimiento de los Rayos X - Roentgen.

1896 Descubrimiento de la radioactividad de uranio - Becquerel.

1898 Descubrimiento de la radioactividad natural - Marie Curie.

1913 Desarrollo del concepto de isotopía - Soddy.

1923 Primera utilización de los trazadores en la exploración biológica - Hevesey.

1927 Puesta a punto de un detector de radiaciones - Geiger y Müller.

1931 Construcción del primer ciclotrón.

1934 Descubrimiento radioactividad artificial - Curie y Joliot.

1938 Primeros estudios de la fisiología del tiroides (^{131}I).

1939 Primeras aplicaciones terapéuticas.

1946 Construcción del primer reactor productor de radionúcleidos.

1951 Construcción del Scanner con cristal de centelleo de ioduro sódico, que permite realizar las primeras gammagrafías - Reed y Libby.

1952 El término "Medicina Nuclear" sustituye al de "Medicina Atómica" que se había empleado hasta entonces.

1956 Desarrollo de Radioinmunoanálisis.

1962 Aparición de los generadores de ^{99m}Tc , con cualidades idóneas como trazadores y posibilidades de unión a diversos fármacos.

1963 Construcción de la cámara de centelleo - Anger.

A partir de los años 60 el desarrollo de la Medicina Nuclear es imparable. Son de gran importancia la puesta a punto en los años 70 de la técnica del SPECT CEREBRAL, y en los años 80 del PET (Tomografía por emisión de positrones).

(1)

2. JUSTIFICACIÓN

Las actuales exigencias de calidad y la globalización de la economía exigen unificar criterios para la elaboración de los productos utilizados en la Radiofarmacia Hospitalaria y así poder enfrentar los crecientes avances tecnológicos cumpliendo con los estándares científicos nacionales e internacionales.

La corta vida útil de algunos radiofármacos condiciona que el producto final sea parcialmente preparado en el ámbito hospitalario y que se consideren sistemas no tradicionales de producción y control. Así, es responsabilidad de la Radiofarmacia en el hospital, la dispensación de dosis individuales, siendo práctica común la preparación de radiofármacos a partir del radionucleido (precursor o eluido de un generador) y un juego de reactivos adecuado. También puede ser responsable de la producción de radiofármacos a partir de reactivos propios, muestras autólogas de pacientes y biomoléculas tales como anticuerpos monoclonales y policlonales y péptidos.

A continuación se realiza una recopilación de monografías de los diferentes radiofármacos utilizados en los Servicios de Medicina Nuclear, con el fin de que se trabaje de la misma manera para optimizar la confiabilidad del diagnóstico y tratamiento, fruto de intercambio de experiencias entre Argentina y Costa Rica.

Se trata en particular el tema de los radiofármacos lipofílicos utilizados para estudios diagnósticos en el Sistema Nervioso Central.

3. OBJETIVO GENERAL

Unificar criterios de trabajo en radiofarmacia hospitalaria mediante la utilización de monografías que sean sencillas, confiables, de bajo costo y de rápido entendimiento.

Estudiar con énfasis los radiofármacos lipofílicos para estudios del Sistema Nervioso Central.

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Facilitar el establecimiento de una política unificada, para la marcación eficaz, efectiva y segura de los radiofármacos.
- b) Establecer protocolos de control de calidad en el proceso hospitalario y de postmarcación, demostrando así el compromiso de la Radiofarmacia con la calidad.
- c) Disponer de la formulación de los radiofármacos, para que en caso de necesidad se pueda realizar la preparación de los mismos, bajo los controles pertinentes de seguridad bacteriológica, pirogénica, según la normativa vigente del Ministerio de Salud y de regulación nuclear.
- d) Establecer criterios y desarrollar métodos para realizar una adecuada selección de medicamentos radiofármacos en el hospital, teniendo en cuenta su seguridad, calidad, eficacia y costo.
- e) Gestionar la adquisición de radiofármacos y establecer normas para el almacenamiento y conservación de los medicamentos radiofármacos en el hospital, con el fin de cubrir adecuadamente las necesidades de éste.

- f) Establecer las dosis adecuadas, la dispensación, conocer la biodistribución, mecanismo de acción y la utilidad del radiofármaco.
- g) Llevar a cabo actividades, en colaboración con el resto del personal sanitario, con el fin de que cada paciente reciba una adecuada calidad asistencial.
- h) Generar la elaboración de documentación adecuada con el fin de registrar todas las actividades de la radiofarmacia hospitalaria a fin de crear un sistema integrado de gestión de la calidad (SGC).
- i) Llevar a cabo actividades docentes, formativas, y de investigación en áreas relacionadas.
- j) Establecer las relaciones con los órganos directivos del hospital y formar parte de las Comisiones en las que sus conocimientos y experiencia sean necesarios o de utilidad, así con establecer vías de comunicación con otros profesionales sanitarios.
- k) Conocer y aplicar las normas básicas sobre Protección Radiológica.
- l) Participar en los programas de farmacovigilancia.

5. ALCANCE

Estas monografías están dirigidas a los Servicios de Medicina Nuclear, pequeños o grandes, privados o públicos. Y a las autoridades de la fiscalización de las actividades relacionadas con el manejo y utilización de los radiofármacos.

6. CONOCIMIENTOS A ADQUIRIR

El Radiofarmacéutico, durante su formación, deberá profundizar conocimientos respecto de:

- a) Las normas de buena práctica radiofarmacéutica (ARCAL XV).
- b) Los conocimientos sobre la radioquímica de los medicamentos radiofármacos.
- c) Las técnicas necesarias para la correcta preparación de radiofármacos a partir de generadores, equipos reactivos, muestras de sangre autóloga y precursores.
- d) Las técnicas instrumentales necesarias para el correcto control de calidad de los medicamentos radiofármacos.
- e) Los controles de evaluación de la viabilidad y funcionalismo celular.
- f) La dosimetría interna y dosis efectiva equivalente debida a los diferentes medicamentos radiofármacos.
- g) La gestión de residuos radiactivos.

7. TERMINOLOGÍA

- ❖ **Kit Radiofarmacéutico:** vial con material no radiactivo estéril y libre de pirógenos, que está compuesto por lo general por un fármaco específico y un reductor.
- ❖ **Marcación:** proceso de incorporación de un átomo radiactivo a la molécula, para la formación de un radiofármaco.
- ❖ **Radiofármaco:** producto radiactivo, farmacéutico y/o medicinal producido para uso clínico, diagnóstico o terapéutico; son productos radioactivos de calidad farmacéutica que pueden presentarse en una variedad de formas químicas: pueden ser moléculas radiactivas, sales inorgánicas o moléculas marcadas.
- ❖ **Radiofarmacia (Farmacia Nuclear):** servicio clínico que produce, prepara, dispensa radiofármacos y asegura la calidad en el diagnóstico o en la terapia usada en pacientes referidos al servicio de Medicina Nuclear de un Hospital.
- ❖ **Radiofarmacéutico (Farmacéutico Nuclear):** profesional con licencia de farmacéutico o farmacéutico nuclear (si es aplicable), quien conoce los requerimientos de entrenamiento locales e internacionales.
- ❖ **Compounding:** preparación de kits radiofarmacéuticos desde pocos ingredientes primarios con la adición de radioisótopos, o modificando la formulación de radiofármacos comerciales.
- ❖ **Protocolos Compounding:** El compounding debe ser guiado bajo control de un profesional radiofarmacéutico. Dentro de lo posible que sea reconocido por los protocolos de la Farmacopea y si es necesario sea aprobado por un comité nacional y/o internacional.
- ❖ **Autorización Compounding:** Compounding es limitado a la práctica clínica en acuerdo en acuerdo con la prescripción médica o los requisitos de un paciente en específico. El proceso de compounding de

radiofármacos debe estar bajo la supervisión y responsabilidad de un radiofarmacéutico. Los radiofármacos compounding no están a la venta.

- ❖ **Manufactura:** la licencia de manufactura bajo una autoridad competitiva como la FDA, asegura que el proceso de manufactura sea aprobado por una autoridad gubernamental para la producción farmacéutica. La manufactura tiene aprobación del gobierno para suplir de productos registrados y aprobados, de seguridad, calidad y eficacia. La manufactura debe guiarse por las GMP.
- ❖ **Equipos:** los equipos, instrumentos y accesorios para la preparación y control de calidad de los radiofármacos deberán ser diseñados, seleccionados y ubicados de acuerdo a las actividades a realizar, sometidos a mantenimiento y limpieza, de acuerdo a procedimientos escritos de tal manera que no representen una fuente de contaminación, calibrados y verificando su funcionamiento periódicamente de acuerdo a los manuales de operación.
- ❖ **Aseguramiento de la Calidad:** se logra mediante un conjunto de disposiciones preestablecidas y sistemáticas, el cumplimiento que tienen es asegurar la obtención de la calidad requerida. Incluye el control de calidad y no se limita a operaciones de laboratorio, sino que debe intervenir en todas las decisiones que puedan afectar la calidad del radiofármaco. Se deberá contar con todos los recursos necesarios para garantizar que las tareas se ejecuten de forma confiable.
- ❖ **Radionucleído:** son nucleídos inestables que se desintegran, emitiendo al hacerlo partículas y o Radiación Electromagnética. (2)

8. DESARROLLO

La mayoría de los radionucleídos que se utilizan en Medicina Nuclear (MN), se obtienen artificialmente mediante reacciones nucleares en un reactor, generadores o a partir de ciclotrones. La posibilidad de administrar actividades adecuadas para obtener una buena calidad de imagen queda relegada a los isótopos radiactivos de corto periodo de semidesintegración y que sean emisores de radiaciones gamma. Los isótopos metastables, término utilizado para aquellos nucleidos que permanecen en estado excitado durante un tiempo medible, cumplen estos requisitos y son los más utilizados en Medicina Nuclear.

La importancia fundamental que presentan los isótopos radiactivos en el diagnóstico médico es debido, por una parte, a la propiedad de ser reconocidos (localización) y medidos (cuantificación) en cantidades infinitesimales.

Junto a esta doble característica, que viene definida por el adjetivo “radiactivo”, hemos de considerar otra, no menos importante, que viene implícita en el término isótopo y que permite reproducir el comportamiento químico y biológico de los respectivos isótopos naturales no radiactivos.

Los isótopos radiactivos pueden ser utilizados como trazadores y como indicadores. Un trazador se define como un elemento o sustancia que, introducida en un sistema químico o biológico, se mezcla rápida y uniformemente con los constituyentes del sistema y que siendo siempre identificable y diferenciable de ellos, reproduce fielmente su comportamiento sin influenciarlo. Las características fundamentales de un trazador son:

- ❖ Equivalencia, desde el punto de vista químico y biológico, con el sistema objeto de estudio.
- ❖ Ausencia de efectos sobre el comportamiento del sistema.
- ❖ Posibilidad de identificación y separación de los restantes elementos.

Un indicador se define como un elemento o sustancia que tiene la propiedad de adquirir, en una estructura anatómica y espacialmente definida, una concentración significativamente diferente de la que adquiere en la estructura espacialmente contigua y que le permite ser identificado. Las características de un indicador son:

- ❖ Capacidad para distribuirse de forma significativamente diferente entre la estructura objeto de estudio y el espacio contiguo.
- ❖ Posibilidad de ser identificado y cuantificado.

Las diferencias entre un indicador y un trazador son importantes. La equivalencia química y biológica con los elementos que se están estudiando y la no interferencia con su comportamiento, son esenciales para los trazadores, mientras que carecen de importancia para los indicadores. La distribución anatómica y, en general espacial, es de importancia fundamental para los trazadores.

Un trazador puede, aunque no necesariamente, actuar como indicador. Así ocurre con los radioisótopos del yodo, que siendo trazadores del metabolismo del yodo, al concentrarse selectivamente en la tiroides, permiten visualizar la glándula, comportándose en este sentido como un indicador.

Algunos indicadores están dotados de una afinidad muy elevada por el tejido constituyente de un determinado órgano y, en consecuencia, de características altamente específicas para el mismo. Un indicador de estas características, además de informar de la localización y extensión del órgano en cuestión, actuará como indicador negativo ante estructuras heterogéneas en el seno de este órgano.

Otros tipos de indicadores interfieren o se insertan en procesos metabólicos genéricos y comunes a varios tejidos aunque, de forma preponderante, a nivel de la lesión que interesa resaltar y se conocen como indicadores positivos.

Los indicadores radiactivos son empleados en el diagnóstico médico fundamentalmente para la delimitación de órganos, el reconocimiento de lesiones y la determinación de alteraciones funcionales.

Los trazadores tienen también aplicaciones muy amplias, ya sea como elementos radiactivos simples o en forma de compuestos marcados. En estos últimos se reconocen dos partes fundamentales: el vector selectivo, identificado con la molécula soporte y el vector información, que se corresponde con el elemento radiactivo.

La elección del radionucleido empleado en los procedimientos de marcaje se realizará en función de: la aplicación o información que se desea obtener, la energía de emisión, el periodo de semidesintegración, la tasa de contaje, las propiedades de la molécula marcada y el cociente “área de interés/fondo”.

Los radionucleidos más utilizados son ^{123}I , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga . Las características más relevantes son: su alto porcentaje de emisión gamma, su disponibilidad, su facilidad de marcaje y su costo. La enorme difusión de los radiofármacos tecneciados es debido, por una parte, a la facilidad del tecnecio de formar complejos con diferentes ligandos por enlaces covalentes coordinados y, por otra, a las propiedades del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, como son: el periodo de semidesintegración de 6 horas la no emisión de radiación β/α y la emisión de fotones de 140 KeV con alto rendimiento (para efectos prácticos de este trabajo, se usará esta energía pues no requerimos de mayor precisión).

Para la obtención de este tipo de radionucleidos se emplean los llamados generadores (1,2), combinación de radionucleidos con relación genética. Mediante procedimientos químicos puede conseguirse una separación selectiva del radionucleido “hijo” del radionucleido “madre”. El más utilizado es el generador de $^{99}\text{Mo} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$ con obtención de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, en solución estéril y apirógena, bajo forma de pertecneciato de sodio ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4\text{Na}$). El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 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 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 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.). El más utilizado es el $\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Durante el proceso de obtención del complejo $^{99\text{m}}\text{Tc}_{\text{quelante}}$ se pueden producir compuestos no deseados, por procesos de oxidación o de hidrólisis, tales como:

- ❖ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ libre como $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ que no ha sido reducido por el Sn^{+2}
- ❖ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ reducido unido a Sn^{+2} hidrolizado
- ❖ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ hidrolizado $^{99\text{m}}\text{TcO}_2^-$ que no reacciona con el agente quelante, entre otros. (3).

Los radiofármacos se pueden presentar bajo diferentes formas farmacéuticas, como soluciones verdaderas de sales inorgánicas ($^{131}\text{I}\text{Na}$) o de compuestos orgánicos $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DTPA (dietilentriaminopentaacético), como soluciones coloidales ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfuro coloidal), como suspensiones (macroagregados de albúmina marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$), como microesferas, como gases (^{133}Xe) aerosoles ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DTPA), etc.

La vía de administración más frecuentemente utilizada es la vía endovenosa.

Los radiofármacos pueden definirse por el radionucleido que contienen, por la forma química que adoptan o por la forma farmacéutica que presentan, y la elección se realizará en función de las características del radiofármaco y de las propiedades del órgano a estudiar.

Los radiofármacos se pueden clasificar según su uso: terapéutico o diagnóstico.

- ❖ Radiofármacos uso terapéutico: se administran con el propósito de irradiar tejido interno, y se basan en:
 - 1) El efecto de las radiaciones sobre el tejido blanco (target)

2) Selectividad de la localización de la fuente radiactiva (in situ)

❖ Radiofármacos uso diagnóstico: Son verdaderos trazadores radiactivos, y se utilizan para:

- 1) Visualizar la anatomía del órgano o sistema
- 2) Evaluar el comportamiento fisiológico a nivel de los tejidos
- 3) Analizar a través de su metabolismo el comportamiento bioquímico
- 4) Determinar cuantitativamente sus parámetros farmacocinéticos

Para su desarrollo se deben considerar dos aspectos importantes:

- 1) Elección del radionucleido
- 2) Elección de su forma química

Elección del Radionucleído

Los emisores alfa o beta no se utilizan en el diagnóstico por dos razones: poseen alta transferencia de energía lineal (LET) dándole al paciente una alta dosis de radiación. No son capaces de interaccionar con el cristal dando imágenes poco definidas.

Se recomiendan trazadores con energías de 120 a 400 keV. Si la energía gamma es demasiado baja se producirá una seria absorción y dispersión de la radiación en el tejido.

Se busca que el paciente reciba la dosis más baja posible al igual que la actividad residual en el cuerpo, después de finalizado el procedimiento diagnóstico. Para lograr estos propósitos se busca un radionucleido de corto período de semidesintegración ($T_{1/2}$), que no emita partículas β , ni radiaciones gamma de alta energía.

Radionucleidos y sus formas farmacéuticas

Una clasificación sencilla de los radiofármacos:

- 1) Radionucleidos primarios: presentan utilidad diagnóstica y/o terapéutica en sus formas químicas más simples. Son soluciones de

compuestos inorgánicos del elemento respectivo, como por ejemplo el ^{131}I Na que constituye por sí mismo el radiofármaco.

2) Compuestos marcados: están formados por una molécula y una radionucleido primario de distinta naturaleza y especialmente adaptados para la administración en seres humanos. Por ejemplo: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -glucoheptanato de calcio.

Elección de su forma química

Se debe considerar que permita la incorporación al compartimiento biológico deseado, donde su cinética debe ser la adecuada (su cinética debe permitir que permanezca en circulación por corto tiempo, o localizarse en cierto tipo de tejido o excretarse de una forma determinada). Así mismo el radionucleido debe ser fácilmente incorporable a la estructura del compuesto sin alterar sus propiedades. Y su excreción debe ser lo más rápida posible una vez finalizada la prueba diagnóstica, de modo que se reduzca la dosis de radiación total del paciente.

La dosis de radiación absorbida por el organismo va a depender no sólo de la emisión del radionucleído que forma parte del radiofármaco administrado, sino, además, de la energía de esa emisión, del $T_{1/2}$ (F), y del tiempo que el radiofármaco permanece en el organismo $T_{1/2}$ (B). Para valorar conjuntamente la participación de ambos factores se define el “período de semidesintegración efectivo” $T_{1/2}$ (E), que expresa el tiempo en el cual la radiactividad suministrada al paciente pasa a ser la mitad. Este concepto se expresa mediante la fórmula:

$$T_{1/2} E = \frac{T_{1/2} F \times T_{1/2} B}{T_{1/2} F + T_{1/2} B}$$

Idealmente el $T_{1/2}$ E de un radiofármaco, es 1.50 veces la duración del procedimiento diagnóstico. Por ello se establece un compromiso entre la dosis mínima de radiación que se administra y la dosis máxima a ser inyectada al

paciente, de tal manera de obtener una buena estadística en la medición y que la calidad de la imagen sea óptima. (3)

La acción de los radiofármacos depende del tamaño, de la forma molecular y de la carga electrónica. El tamaño y la forma determinan la biodistribución de las moléculas, pudiendo seguir varios caminos en el torrente sanguíneo: permanecer en circulación, atravesar la membrana endotelial y salir al espacio intersticial, o bien, penetrar en los espacios intracelulares. Por otra parte, se ha observado que ciertas moléculas pequeñas pueden sufrir procesos de polimerización en el interior celular y, al aumentar su tamaño y peso molecular, no pueden salir de ellas; este hecho es de suma importancia en el diseño de radiofármacos utilizados en la localización de tumores puesto que aumentan la relación “radiofármaco en órgano de interés/radiofármaco en tejido circulante”. La forma de la molécula y las variaciones estéricas son también de gran importancia; la carga total del complejo determina su comportamiento en el organismo modificando la posibilidad de unión a las proteínas plasmáticas y la capacidad de atravesar membranas. Los radiofármacos no polares tienen la propiedad de atravesar las membranas.

Radiofármaco ideal:

Las características que debe poseer un radiofármaco para considerarse ideal son:

1. Fácilmente disponible

El radiofármaco debe obtenerse con facilidad, ser económico y poder estar disponible en cualquier servicio de Medicina Nuclear. La distancia existente entre el centro productor y el centro usuario limita la disponibilidad de aquellos radiofármacos de semiperiodo muy corto, si son provistos por Radiofarmacia Centralizada, no así si se dispone de una radiofarmacia hospitalaria.

2. Vida media efectiva corta

No superior al tiempo requerido para efectuar el estudio, evitando así una irradiación del paciente mayor de la estrictamente necesaria.

El tiempo requerido para el inicio del estudio (obtención de la imagen) depende fundamentalmente de la cantidad de actividad administrada, la fracción de actividad acumulada en el órgano diana y la ventana establecida para la gammacámara o scanner rectilinear. Si un radiofármaco contiene un radionucleído con una vida media física larga podría ser considerado un agente útil, siempre y cuando su vida media biológica sea relativamente corta y viceversa.

Por ejemplo el ^{169}Yb -DTPA que es rápidamente eliminado desde el organismo, es considerado un radiofármaco útil a pesar de la larga vida media del ^{169}Yb (32 días).

Radiofármaco que posean una vida media efectiva larga no son útiles ya que proporcionan una innecesaria dosis de radiación al paciente.

3. *Emisión radiactiva adecuada*

Los Radionucleidos que decaen por emisión de partículas no deberían ser usados como marcadores de radiofármacos. Estas partículas proporcionan un daño mayor por radiación al tejido que aquel que producen los rayos gamma y proporcionan una alta dosis de radiación al paciente, sin otorgar mayor información desde el punto de vista de imagen ya que este tipo de partículas es muy fácilmente atenuada por el tejido muscular.

Los más aceptados para este efecto son aquellos que emiten un rayo gamma cuya energía esté comprendida entre 30 y 300 keV. Energías inferiores a 30 keV son prácticamente absorbidas en su totalidad por el tejido y no son detectadas externamente por los detectores de NaI (TI), lo cual impide que se obtenga información adecuada. Por otro lado, rayos gamma con energías superiores a 300 keV son muy difíciles de colimar efectivamente con plomo u otros metales pesados.

Además, la sensibilidad de los detectores de NaI (TI) decrece con el aumento de energía particularmente sobre 300 keV. La situación ideal sería que los

rayos fueran monocromáticos y posean una energía de aproximadamente 150 keV condiciones muy adecuadas para los colimadores actuales. Respecto de la abundancia de fotones ésta debería ser lo suficientemente alta para minimizar el tiempo de imagen.

4. Selectividad elevada por el órgano diana

Para cualquier estudio diagnóstico o tratamiento terapéutico, el radiofármaco debe localizarse en el órgano deseado, debiendo ser la captación en los tejidos circundantes lo más baja posible. Es decir, la relación entre la captación del órgano diana y los tejidos circundantes debe ser lo más alta posible.

5. Inercia metabólica

El radiofármaco no debe ser metabolizado in vivo antes de su localización en el órgano diana, puesto que esto podría ocasionar una baja eficacia.

La mayoría de los radiofármacos no son metabolizados durante la exploración, sin embargo, en algunos casos, después de su acumulación en el órgano diana el radiofármaco participa en una función metabólica del mismo pudiendo obtenerse así una información funcional de ese órgano.

6. Dosimetría

La radiactividad inherente al radiofármaco es un efecto inevitable para el paciente que requiere ser valorado en razón de la relación costo/beneficio.

Mientras que el beneficio determina su aplicación clínica por la acción terapéutica o diagnóstica, el costo lo determina la irradiación originada, tras su administración. La energía, el periodo de semidesintegración, biodistribución, metabolismo, excreción y tiempo de permanencia del radiofármaco dentro del organismo son parámetros determinantes de la dosimetría.

La dosimetría debida a la radiación ionizante de un radiofármaco, se valora mediante la determinación de la dosis absorbida en cada zona del cuerpo que se mide en Gy (Gray), y la dosis efectiva que se mide en Sv (Sievert) y es un

parámetro que pondera las diferentes dosis absorbidas en los órganos más radiosensibles del cuerpo humano.

El radiofármaco ideal será aquel que presente una dosis absorbida alta en el órgano diana cuando se quiera conseguir un efecto terapéutico y una dosis efectiva baja tanto en su aplicación terapéutica como diagnóstica.

7. Otras

Adecuada reactividad química, fácil preparación, sencillo control de calidad, etc. En definitiva, el radiofármaco ideal debe poseer aquellas características que aporten una máxima eficiencia en el diagnóstico o tratamiento y una dosis de radiación mínima al paciente. Todos los radiofármacos aportan una radiación inevitable al paciente, no existiendo por tanto el radiofármaco ideal. La elección de un radiofármaco vendrá condicionada por el resultado del análisis de todos los factores anteriores.

Los radiofármacos marcados con ^{99m}Tc son los más utilizados con fines diagnósticos por las siguientes características del ^{99m}Tc , mencionadas anteriormente:

- ❖ Periodo de semidesintegración de 6 horas.
- ❖ Emisión de radiación gamma (sin emisión beta) de 140 keV de alto rendimiento.
- ❖ Facilidad de formación de compuestos de coordinación con diferentes ligandos.

Distribución y eliminación (5)

Después de la absorción o tras la inyección intravenosa, los radiofármacos se distribuyen y eliminan del organismo de forma similar a la de cualquier otro fármaco. Dependiendo de factores fisiológicos (flujo sanguíneo, situación fisiopatológica, entre otros) y de las propiedades fisicoquímicas del radiofármaco (liposolubilidad, unión a proteínas plasmáticas, entre otros) pueden eliminarse inalterados o después de sufrir un proceso de biotransformación metabólica.

Los radiofármacos se unen en distinto grado a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, aunque alguno se une específicamente a otras proteínas, como es el caso de los iones metálicos de In y Ga, los cuales se unen firmemente a la transferrina del plasma. En la unión del radiofármaco a las proteínas plasmáticas influyen factores debidos al radiofármaco como son la carga de éste y su pH, y factores debidos a las propias proteínas como su naturaleza y la concentración de aniones en el plasma.

De estos factores cabe destacar el papel que juega la composición de la proteína en grupos carboxilos, aminos e hidroxilos, así como la configuración de estos grupos en la estructura molecular. Estos factores determinan el alcance y la fuerza de unión con el radiofármaco lo que afecta a la distribución y aclaramiento plasmático del radiofármaco, así como a su captación por el órgano diana.

Mecanismos de acción (4)

Como se ha indicado, los radiofármacos no suelen presentar acción farmacodinámica por lo que su mecanismo de acción es en realidad un mecanismo de afinidad selectiva por el órgano diana.

Se localizan en una determinada región del organismo por uno de los siguientes mecanismos:

a) Transporte activo

El radiofármaco es captado en contra de un gradiente de concentración, por ejemplo el ^{131}I como ^{131}INa es captado por la glándula tiroides. Este mecanismo da información de la morfología y funcionalismo del órgano estudiado.

b) Bloqueo capilar

En este mecanismo se basa la gammagrafía de perfusión pulmonar. Se administra una suspensión de microesferas o macroagregados de albúmina con un tamaño superior al de los capilares pulmonares donde quedarán atrapadas. La distribución de las partículas administradas es proporcional a la perfusión regional.

c) Secuestro celular

El bazo es el órgano encargado de retirar los eritrocitos alterados o dañados de la circulación.

Inyectando eritrocitos marcados y sensibilizados con algún agente químico o con calor, éstos son retirados por el bazo obteniendo una imagen de este órgano.

d) Fagocitosis

Las células del sistema reticuloendotelial tienen la capacidad de fagocitar partículas de pequeño tamaño con un diámetro comprendido entre 20 - 500 nm. El tamaño de las partículas determina qué órgano es el más idóneo para su localización.

Las partículas más grandes son captadas por el bazo, las de tamaño medio por el hígado y las más pequeñas son captadas por la médula ósea.

e) Localización compartimental

La distribución espacial inicial del radiofármaco se restringe a un compartimiento definido, como puede ser el sistema circulatorio, líquido cefalorraquídeo y otros.

f) Adsorción química:

Cuando el radiofármaco se fija a la superficie de una estructura sólida como en el caso del $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ que se utiliza en estudios óseos a través de la hidroxiapatita.

g) Reacción antígeno-anticuerpo

Es el caso del empleo de anticuerpos marcados con un radionucleido para que se fijen sobre los antígenos específicos. Un ejemplo es el In-111-Oncoscint para localizar carcinoma colorectal.

h) Unión a receptores

Cuando el radiofármaco presenta alta afinidad por los sitios de unión de un determinado receptor. Como ejemplo el In-111-octeotrido para localizar tumores neuroendocrinos.

i) Difusión simple

El radiofármaco atraviesa las membranas por difusión simple para unirse a componentes celulares. Ejemplo: HMPAO utilizado para estudios en el sistema nervioso central que ingresa a cerebro por medio de difusión simple a través de la lipoficidad del mismo.

Radiofármacos para uso diagnóstico (6)

1. Sistema nervioso

Están autorizados radiofármacos de tecnecio-99m marcando la exametazima, y el bisisato. También se utiliza el Iodo-123 marcando el Ioflupano. Su solubilidad les permite atravesar la barrera hematoencefálica, siendo metabolizado un máximo de un 10% de la dosis administrada en el cerebro. El resto de actividad sigue una ruta de excreción por vía urinaria y entérica.

Su eficacia radica en estudios de perfusión cerebral y su seguridad se establece en índices de dosimetría aceptables (inferiores a 8 mSv/exploración) y no presentan contraindicaciones reseñables.

Se acepta su administración con un control de calidad superior al 90%.

2. Sistema renal

Se dispone de diferentes radiofármacos de tecnecio-99m, bien marcando el ácido dimercaptosuccínico (DMSA), bien el ácido dietilaminopentacético (DTPA) o bien la mertiatide (MAG-3).

Su eficacia diagnóstica radica en que permiten obtener imágenes del parénquima renal (DMSA) o bien permiten obtener imágenes dinámicas y morfológicas a la vez al ser eliminados específicamente por filtrado glomerular (DTPA) o son representativos del flujo plasmático renal (MAG-3).

El edetato (EDTA) marcado con cromo-51 es también un emisor gamma, y aunque sus características físicas no le permiten ser detectado como imágenes, su aclaramiento plasmático permite valorar el filtrado glomerular.

Con dosimetrías inferiores a 2 mSv/exploración no presenta contraindicaciones de interés. Control de calidad con un porcentaje superior al 95%.

3. Sistema reticuloendotelial

Se utilizan diversos radiofármacos marcados con tecnecio-99m. Su eficacia radica en el carácter coloidal de la molécula, según sea su tamaño permite

estudiar el sistema reticuloendotelial (hígado, bazo, médula ósea) o bien para valorar los vasos linfáticos.

En el primer caso se administra por vía endovenosa y en el segundo caso por vía subcutánea. Su dosimetría es del orden de 5 mSv/exploración. Presenta controles de calidad superiores al 95%.

4. *Sistema cardiaco*

Se utilizan diferentes radiofármacos marcando radioisótopos de tecnecio, talio y emisores de positrones cuya característica común es que son captados por el miocito en un alto porcentaje.

Marcados con tecnecio-99m se están utilizando la tetrofosmina y el metoxiisobutilisonitrilo (MIBI). El talio-201 en forma de cloruro tiene un comportamiento similar al potasio. Como radioisótopos emisores de positrones hay varios descritos, como el amonio-13, en la bibliografía científica, no estando disponible en muchos países latinoamericanos.

Los propios hematíes del paciente marcados con tecnecio-99m también se utiliza para valorar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Se requiere de procesos informáticos sofisticados para el tratamiento de las imágenes y delimitar las áreas de interés respecto al resto de su distribución en el organismo. Su eficacia radica en la valoración de zonas isquémicas del miocardio, así como su funcionalidad y su valoración en diferentes condiciones del paciente entre situación de estrés y de reposo.

La dosimetría del talio-201 es la más alta respecto al resto, así mismo como su costo mayor y menor disponibilidad por lo cual ha sido desplazado de la práctica clínica por los radiofármacos de tecnecio-99m que presentan controles de calidad superiores al 95%.

5. *Sistema pulmonar*

La eficacia diagnóstica con radiofármacos en el pulmón radica en que permite valorar dos funciones distintas según la vía de administración:

- ❖ La ventilación alveolar.

❖ La perfusión sanguínea del parénquima.

En el primer caso se administra el radiofármaco por vía inhalatoria en forma de aerosol y se obtienen imágenes de su distribución alveolar. En la práctica se utilizan aerosoles de tecnecio-99m marcando el dietilaminopentacético (DTPA) o bien radioisótopos de gases nobles como el Xenon-133 y el Criptón-81m.

Por otra parte, la perfusión sanguínea se determina por la administración intravenosa de macroagregados de albúmina humana marcada con tecnecio-99m que se localizan en los capilares del parénquima pulmonar permitiendo obtener imágenes de la perfusión sanguínea pulmonar.

La seguridad viene condicionada por el riesgo de espasmo bronquial en la ventilación y de la existencia de shunt cardio-pulmonar en los estudios de perfusión.

El control de calidad radica en la comprobación de las partículas de macroagregados de albúmina en un tamaño inferior a 150 μm y en un número no superior a 800 por dosis. La pureza radioquímica suele ser muy alta superior al 95%.

6. Sistema óseo

Para estos estudios existen diferentes radiofármacos marcados con tecnecio-99m. El principio activo del radiofármaco suele ser un complejo fosforado que se localiza en los huesos por fenómenos de adsorción sobre los cristales de hidroxapatita.

Cerca del 50% de la actividad se elimina por orina en la primera hora post inyección. Las áreas de mayor actividad osteogénica suelen captar mayor cantidad de radiofármaco, hecho que se traduce en una localización más intensa de la imagen gammagráfica del hueso. Su eficacia diagnóstica radica en la diferenciación de las distintas patologías del hueso, desde la localización de infección hasta la determinación de metástasis óseas derivadas de diferentes neoplasias.

Su seguridad dosimétrica se expresa en 6 mSv/exploración, teniendo que ser valorada su administración en pacientes con hipocalcemia.

Al igual que el resto de radiofármacos marcados con ^{99m}Tc presentan una alta pureza radioquímica (superior al 95%).

7. *Sistema endocrino*

Se utilizan radiofármacos del ^{99m}Tc y de diferentes radioisótopos del yodo (yodo-123, yodo-131) y otros radionucleidos como el Indio-111.

El tecnecio-99m en forma de pertecnato se distribuye dentro del organismo en la tiroides, estómago y plexos coroideos. Su eficacia diagnóstica radica en las diferentes patologías que cursan con afectaciones de estas áreas.

Radiofármacos del yodo-123 y yodo-131 como sal sódica son utilizados en las valoraciones de tiroides, ya que se metabolizan específicamente en esta glándula. Aunque las dosimetrías de las dosis radiactivas absorbidas por el organismo son más altas para los radioisótopos del yodo, continúan utilizándose por ser mejor su especificidad metabólica.

Todos ellos presentan una alta pureza radioquímica.

8. *Sistema hematológico*

Normalmente se utiliza el marcaje de las diferentes células sanguíneas disponiéndose de varios radiofármacos marcados con cromo-51, tecnecio-99m, indio-111.

Básicamente, el marcaje radica en la obtención de una muestra sanguínea del paciente, su purificación o enriquecimiento de la muestra en la célula de interés, su marcaje y purificación posterior antes de su readministración al paciente.

La eficacia diagnóstica varía según el tipo de célula marcada y su función dentro del organismo.

El marcaje de hematíes permite la visualización de los vasos sanguíneos y se utilizan para la determinación de la volemia, masa celular (cromo-51), función ventricular y búsqueda de sangrados ocultos (tecnecio-99m).

Una modalidad específica es la alteración morfológica final de los hematíes marcados con tecnecio-99m que permite valorar la imagen esplénica al ser este órgano el responsable de su catabolización.

Si las células marcadas con tecnecio-99m son los propios leucocitos del paciente, su localización permite valorar la existencia de focos infecciosos en las distintas zonas del organismo, ya sea en el tejido óseo, articular o en abscesos ocultos.

Finalmente, si las células marcadas con Indio-111-oxima son las plaquetas, permite valorar su cinética y establecer la supervivencia plaquetar en trombocitopenias. La seguridad de estas exploraciones radica en garantizar las condiciones asépticas de la manipulación de la sangre del paciente y evitar errores de identificación de las muestras.

La dosimetría oscila entre un 2 y 8 mSV/exploración. El control de calidad además de la pureza radioquímica del radiofármaco se establece en el rendimiento del marcaje y en la viabilidad final de las propias células marcadas.

9. Tumores sólidos

Radionucleidos como el galio-67 en forma de citrato se ha venido utilizando con este fin. Aunque no se conoce bien su tropismo se discute que su carácter catiónico sea el responsable de su localización. En este sentido otro radionucleido como el talio-201 en forma de cloruro parece tener el mismo comportamiento. Precisamente este carácter catiónico de la molécula se ha utilizado en el radiofármaco del tecnecio-99m marcando el metoxiisobutilisonitrilo (MIBI), estando autorizado su uso en el estudio de las neoplasias de mama. Las ventajas que a priori presenta este radiofármaco es su mejor detección externa con una menor radiación absorbida indeseable por el paciente. El MIBI presenta un hipermetabolismo tumoral en presencia de mitocondrias. Presentando así mismo una direnecia de recidiva de cicatriz post quirúrgica.

El iodo-123 marcando la metilbencilguanidina (MIBG) se utiliza para la localización y estudio de tumores originarios embriológicamente de la cresta neuronal como los neuroblastomas.

Otro radiofármaco utilizado en este campo es el indio-111 marcando un análogo de la somastostatina como es el octeótrido, que se utiliza en localizar tumores portadores de receptores de somastotatina. Recientemente se han desarrollado radiofármacos de tecnecio-99m marcando anticuerpos monoclonales específicos de diversos tumores. Su amplia biodistribución los hace muchas veces inespecíficos para la localización tumoral a estudiar.

Avances recientes de la utilización de emisores de positrones como el fluor-18 marcado a la desoxiglucosa parece obtener una mayor sensibilidad en la detección y localización de metástasis.

La eficacia diagnóstica de estos radiofármacos radica obviamente en la localización y control de recidivas de masas tumorales neoplásicas.

Su seguridad viene condicionada o por su dosimetría como es el caso del galio-67 y talio-201 o por la sensibilización a anticuerpos murínicos en el caso de los radiofármacos de anticuerpos monoclonales.

El control de calidad se mantiene en la tónica del resto de radiofármacos con una alta pureza radioquímica superior al 95%.

Radiofármacos para uso terapéutico (6)

El radiofármaco utilizado en terapia, una vez administrado y localizado en la célula o zona patológica de interés, la energía que es cedida provoca el efecto terapéutico que se desea. Según su biodistribución podemos considerar el tipo de terapia en:

1. Antiinflamatoria

Se trata de radiofármacos marcados con itrio-90, erbio-169, renio-185 y el oro-198 marcando moléculas de característica coloidal que se administran en cavidades corporales. El aspecto coloidal les permite permanecer dentro del recinto en el que se han administrado sin difundir fuera de él.

2. Metabólica

Otros radiofármacos con fines terapéuticos son los que aprovechan su metabolización para hacer llegar al área de interés su acción terapéutica. En este caso consideraríamos los radiofármacos marcados con iodo-131, estroncio-89 y samario-153.

El iodo-131 en forma de yoduro sódico es metabolizado en un 35% en la glándula tiroides siendo el resto eliminado en su mayor parte en orina. Patologías sucintas de interés para ser administrado son las neoplasias de la glándula y en su hiperfunción, siendo el radiofármaco que en estas patologías, el que tradicionalmente se viene empleando en los servicios de Medicina Nuclear.

Otro radiofármaco empleado marcado con iodo-131 es la metiliodobencilguanidina (MIBG) que se emplea en tumoraciones diagnosticadas y captantes de dicho radiofármaco, precursor de noradrenalina.

El estroncio-89 en forma de cloruro se utiliza como paliativo del dolor óseo en metástasis óseas de carcinoma de próstata. La localización de este radiofármaco en el hueso y en mayor parte en donde existe la metástasis representa un alivio del dolor.

En el mismo sentido se emplea el samario-153 formando complejo con el etilendiaminotetrametilfosfórico (EDTMP), que tanto se utiliza en metástasis óseas de carcinoma de próstata como de mama. Su tiempo efectivo es muy corto y requiere el uso de dosis de mayor actividad.

También tradicionalmente el fósforo-32 en forma de fosfato sódico se ha utilizado en el tratamiento de la policitemia vera como depresor medular.

Por regla general, los radiofármacos de uso terapéutico se distribuyen para su administración directa y sólo requieren del ajuste de la dosis para cada paciente. El propio laboratorio productor asegura su calidad no requiriendo de la práctica de controles de calidad.

Se encuentran en fase de ensayo clínico radiofármacos de anticuerpos tumorales específicos de cáncer de ovario y tumores cerebrales marcados con itrio-90 en el tratamiento de recidivas de estas enfermedades. En estos casos se requiere de una preparación y síntesis del radiofármaco en la propia Unidad de Radiofarmacia y es obligado garantizar su calidad mediante la determinación de la pureza radioquímica final del preparado.

Control de Calidad

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 Control de Calidad se define como una serie de test, observaciones y análisis que indican la identidad, calidad y cantidad de todos los ingredientes del producto controlado y que demuestren que la tecnología empleada en su formulación y manufactura da lugar a un producto con las características deseadas. En las moléculas marcadas destinadas a la administración en humanos hay dos aspectos a tener en cuenta en su control: por un lado el aspecto químico y radioquímico y por otro el aspecto farmacéutico.

El aspecto farmacéutico del control de las moléculas marcadas implica considerarlas como un producto farmacéutico, el que generalmente se administra por vía intravenosa y debe, por lo tanto, reunir todas las características y ser sometido a todos los controles correspondientes a un preparado inyectable: aspecto visual, pH, isotonicidad, esterilidad, etc. Una particularidad, sin embargo, de los radiofármacos es que, debido al corto período de semidesintegración del radionucleido, los mismos se preparan y utilizan generalmente en el día, mientras que los resultados de muchos de los controles aun no se han obtenido (ejemplo: el test de esterilidad requiere un mínimo de 7 días). Es, por lo tanto, de fundamental importancia que los precursores inactivos, el radionucleido empleado en la marcación, hayan sido preparados de acuerdo con las reglas generales de Buenas Practicas de Manufactura. Los Controles Farmacéuticos son realizados por el productor de los insumos radiofarmacéuticos.

Los controles serán clasificados en dos grandes grupos a saber:

1. Controles Físicoquímicos:

Inspección visual

La apariencia física de un radiofármaco es importante tanto en el momento de la recepción del producto como antes de ser administrados. El profesional radiofarmacéutico deberá estar familiarizado con el color, estado físico, aspecto del liofilizado de los diferentes radiofármacos.

Cualquier desviación del color y claridad de una solución debe ser analizada exhaustivamente, ya que puede reflejar cambios en el radiofármaco que podrían eventualmente alterar su comportamiento biológico.

Tamaño y número de partículas

Las suspensiones coloidales o preparaciones de agregados deben poseer un determinado tamaño de partículas de acuerdo al órgano que se desea estudiar. El tamaño se determina por filtración a través de membranas de diferentes diámetros de porosidad o microscopio como en el caso del MAA, utilizando una cámara de contaje de glóbulos, el porcentaje de la radiactividad retenida por cada filtro es calculado.

Pureza química

La pureza química de un radiofármaco es la fracción de masa total presente en una forma química deseada. Las impurezas químicas pueden ser introducidas inadvertidamente en el radiofármaco antes, durante y después de la marcación. Fundamentalmente importan las impurezas que puedan alterar el comportamiento fisicoquímico y/o biológico del radiofármaco o producir efectos tóxicos en el paciente. La determinación de las impurezas químicas se realiza por colorimetría, ensayos a la gota o análisis por activación.

pH

Todos los radiofármacos deben contener una concentración apropiada de iones hidrógeno, para su estabilidad e integridad. El pH ideal para su administración endovenosa debe ser alrededor de 7.4 aunque puede variar de 2 a 8, debido a la alta capacidad reguladora de la sangre. El pH de una solución es

universalmente medido con un electrodo de vidrio y pHmetro teniendo en cuenta la esterilidad del producto.

Isotonicidad

Se llama isotonicidad a las soluciones que tienen igual presión osmótica. En el caso de una solución inyectable se debe considerar la isotonicidad con respecto al suero sanguíneo. El control se puede realizar por diversos métodos, siendo los más prácticos aquellos que determinan la presión osmótica por medio del descenso crioscópico.

Determinación de Radiactividad

Es la medida de radioactividad presente en una preparación. Si bien el sistema de unidades ha definido el Becquerel (Bq), en muchos países se continúa utilizando el Curie (Ci) y submúltiplos. El análisis se realiza usando equipos de detección en base al tipo y energía de la radiación emitida siendo práctica común en Radiofarmacia Hospitalaria al empleo de un calibrador de dosis.

Pureza Radionucleídica.

Se define como la relación de actividad de un radionucleido dado respecto a la actividad total de las muestras, expresándose usualmente en términos de porcentaje. La presencia de impurezas radionucleídicas puede causar error de dosificación, incremento de radiación absorbida y/o error diagnóstico.

Pureza Radioquímica

Puede ser definida como la fracción de la radioactividad total en la forma química deseada presente en el radiofármaco. Estas impurezas pueden ser causadas por descomposición del radiofármaco, por acción del disolvente utilizado, temperatura, luz, radiólisis o marcación de una impureza con el mismo radionucleido. Los métodos analíticos más usados son: precipitación, cromatografía en papel, capa fina y en gel, electroforesis en papel y en gel, cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), extracción por solvente.

2. Controles biológicos

Esterilidad

Es la ausencia de bacterias o microorganismos viables en un producto radiofarmacéutico. Los procedimientos de esterilización más comunes en Radiofarmacia son el uso de calor húmedo, calor seco, filtración e irradiación gamma. La verificación de esterilidad se efectúa por incubación de una muestra en medios de cultivo que sean capaces de ofrecer condiciones ideales para la multiplicación de los más diversos microorganismos (bacterias y hongos).

Apirogenicidad

Pirógenos son ciertas proteínas y polisacáridos producto del metabolismo de los microorganismos de 0.05 a 1.00 micra de tamaño. Son sustancias hipertermizantes, generalmente solubles y termoestables. Por ello, esterilidad no garantiza apirogenicidad. Los métodos usuales para la determinación de pirógenos son el método “in vivo” usando conejos y el método “in vitro” usando test de endotoxinas bacterianas (LAL).

Toxicidad

Es necesario considerar el balance riesgo- beneficio, el estudio tiene por objetivo establecer aproximadamente un factor de seguridad y determinar cual será la reacción por sobredosis. Debido a las pequeñas cantidades en que se administran los radiofármacos normalmente el efecto tóxico por composición química es despreciable. Toxicidad por efectos físicos se presenta en agentes para imagen pulmonar que actúan por bloqueo capilar.

Biodistribución.

El objetivo de esta evaluación es determinar la potencial utilidad en humanos a partir de resultados en animales. Por ello, la elección del modelo debe tener en cuenta las diferencias anatómicas y funcionales de manera que se asemejen lo más posible a la situación clínica a evaluar. La dosis y volumen del producto

que se desea inyectar depende del radiofármaco, de la vía de administración y de la finalidad del estudio.

Afinidad biológica

Algunos radiofármacos incluyen marcación de anticuerpos, los que requieren controles específicos que garanticen su inmunoreactividad. La inmunoreactividad puede ser determinada midiendo la fracción del anticuerpo al antígeno en relación a la concentración del anticuerpo total, en una solución o suspensión del antígeno. La extrapolación a concentración infinita de antígeno dará la fracción inmuno-reactiva.

Estabilidad

Es dependiente del tiempo, de la exposición a la luz, de la temperatura y la radiólisis. Mientras mayor sea la exposición de un radiofármaco a estos parámetros, mayor será la probabilidad de sufrir alteraciones en su calidad.

En la Radiofarmacia Hospitalaria los dos controles básicos a los que debe ser sometida toda molécula marcada son:

1. Medida de actividad: se mide mediante un calibrador de dosis o contador de centelleo sólido previamente calibrado.
2. Control de pureza: el término pureza tiene, en este caso, varios significados:

Pureza Química

Se define como la fracción de la masa total presente en la forma química deseada. Las impurezas químicas que pueden estar presentes tienen su origen en las materias primas empleadas: ligandos, agentes reductores o solución de radionucleido.

Ligandos y agentes reductores son controlados por el productor y nos deben llegar con su calidad certificada. Lo mismo ocurre con el radionucleido. En el

caso particular de los generadores de radionucleidos, estos pueden sufrir alteraciones como consecuencia del transporte y es, por lo tanto, recomendable someter el primer eluido a diversos controles.

La principal impureza química que puede provenir de la solución de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ es el ión Al^{+3} proveniente de la alúmina impregnada en la columna cromatográfica del generador. El nivel máximo permitido es de 10 ppm y se determina por método colorimétrico utilizando aluminón como indicador. La presencia de aluminio en el eluido del generador puede interferir con la marcación o modificar el comportamiento fisicoquímico y biológico de la molécula marcada, por ejemplo, provocando la floculación de especies coloidales.

Estas mismas consideraciones se aplican a los eluidos de ^{188}Re , ya que los generadores $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ también tienen columna de alúmina.

Pureza Radionucleídica

Es la fracción de la actividad total de la muestra correspondiente al radionucleido de interés. Las impurezas radionucleídicas presentes en una muestra de un radionucleido cualquiera se vinculan principalmente al método de producción del mismo u obedecen a una separación incompleta durante el procesamiento radioquímico. La determinación de las mismas es realizada por el proveedor, generalmente mediante técnicas espectrométricas.

La presencia de impurezas radionucleídicas en compuestos marcados de uso humano es muy importante en la medida en que aumentan la dosis recibida por el paciente y pueden ser notoriamente más radiotóxicas que el radionucleido de interés.

En el caso del ^{99m}Tc proveniente de generador, la impureza radionucleídica que puede aparecer es el ^{99}Mo . Su presencia en el eluido indica fallas en el montaje del generador o problemas mecánicos en el transporte. Su determinación, en el primer eluido, suele realizarse en calibrador de dosis mediante método de atenuación empleando un blindaje de Pb de espesor calibrado.

La cantidad de ^{99}Mo debe ser menor de 0.15 KBq/ MBq de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (0.015 $\mu\text{Ci}/\text{mCi}$) en el momento de la administración. Es de destacar que la pureza radionucleídica varía con el tiempo ya que el radionucleido principal y contaminante tiene distinto período de semidesintegración.

El ^{99}Tc presente siempre en los eluidos de generador es un radionucleido diferente al $^{99\text{m}}\text{Tc}$, por lo que estrictamente debería ser considerado una impureza radioquímica. Por ser isótopo del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, no pueden ser separados y eso determina que su presencia sea inevitable. La cantidad de átomos de ^{99}Tc presente aumenta significativamente si transcurren períodos prolongados sin eluir el generador y también si usamos un eluido obtenido mucho tiempo antes. La utilización de eluidos frescos y la elución periódica del generador son las únicas formas de minimizar su presencia. La presencia de ^{99}Tc tiene efectos adversos en la marcación especialmente cuando la cantidad de reductor presente es baja. Desde el punto de vista de la radioprotección esta impureza no es importante ya que la actividad de ^{99}Tc en eluidos de generador es siempre despreciable.

Para el ^{188}Re las impurezas radionucleídicas esperables son ^{188}W , así como otros radionucleidos que se forman conjuntamente con éste en su producción, fundamentalmente ^{192}Ir , ^{191}Os y ^{60}Co . Todos ellos se detectan y cuantifican por espectrometría.

Pureza Radioquímica

Es la fracción de la actividad total de la muestra presente en la forma química deseada. En el caso que nos ocupa la forma deseada es como complejo de coordinación con el ligando de interés. Las impurezas radioquímicas aparecen como consecuencia de reacciones químicas competitivas en el proceso de marcación o por descomposición (radiolítica o no) del producto final.

El pertecneciato y el Tc reducido hidrolizado (o coloide de Sn con Tc adsorbido, que se comporta de igual manera) son las impurezas radioquímicas esperables en cualquier compuesto marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Especies análogas son esperables en marcaciones con Re.

El Tc reducido hidrolizado comunmente llamado coloide y el coloide de estaño con ^{99m}Tc adsorbido son especies de naturaleza química imprecisa, pero que se caracterizan por no migrar en los sistemas cromatográficos o electroforéticos convencionales debido a su tamaño de partícula.

Existen otras impurezas posibles que dependen de cada caso particular como por ejemplo el complejo secundario del HMPAO, ya discutido anteriormente o derivadas del método empleado en la marcación. Cuando la marcación se realiza por sustitución de ligandos es posible que el complejo precursor esté presente como impureza radioquímica (Ej: EDTA marcado en el ECD, cisteína marcada en el MIBI).

Para las marcaciones con otros metales trivalentes, el metal sin combinar será la principal impureza esperable. En las marcaciones con iodo será el ión yoduro. La Pureza Radioquímica se determina por métodos analíticos *in vitro* y por biodistribución en animales de experimentación. Los métodos *in vitro* más empleados son la cromatografía en papel o capa fina, cromatografía en columna (intercambio iónico y gel filtración), electroforesis, extracción por solventes o HPLC.

La cromatografía en papel o en capa fina es el método de control mas ampliamente usado cuando la marcación se realiza en una Unidad de Radiofarmacia Hospitalaria, debido a la facilidad y rapidez del método así como a la carencia de otro tipo de equipamiento. A través de la selección del soporte y sistema de solventes adecuado es posible separar las distintas especies.

Teniendo en cuenta que las especies esperadas son al menos 3 es generalmente necesario emplear un sistema de al menos 2 cromatografías diferentes para poder cuantificarlas.

Los soportes más empleados son el papel y el ITLC, (Instant Thin Layer Chromatography), que consiste en una base de fibra de vidrio impregnada en sílica (ITLC-SG) o alúmina (ITLC-SA). Es una variante de los soportes convencionales de TLC que permiten separaciones más rápidas pero perdiendo en resolución.

Las fases móviles seleccionadas dependen fundamentalmente de la polaridad de la molécula marcada.

Para los compuestos hidrofílicos y si se espera la formación de un único complejo se emplea el siguiente sistema de 2 cromatografías:

Cromatografía I

Soporte: Papel o ITLC

Fase móvil: metietilcetona, acetona o metanol

En este sistema las distancias migradas (R_f) de cada una de las especies esperadas serán:

Complejo $R_f = 0$; Coloide $R_f = 0$; Pertecneciato $R_f = 1$.

Cromatografía II

Soporte: Papel o ITLC

Fase móvil: suero fisiológico (NaCl 0.9%)

Los R_f esperados serán en este caso son:

Complejo $R_f = 1$; Coloide $R_f = 0$; Pertecneciato $R_f = 1$.

Combinando los resultados de los 2 sistemas es posible cuantificar las 3 especies. Es necesario tener en cuenta que si bien los R_f de las impurezas en estos sistemas son conocidos, el R_f del complejo puede variar según sus características químicas. Los valores de R_f anteriores corresponden a los complejos hidrofílicos más conocidos, como DTPA, glucoheptonato, etc. Cuando se investiga en nuevos compuestos es necesario determinar experimentalmente los R_f .

Respecto a estos sistemas es importante puntualizar que la acetona, que tiene una constante dieléctrica y un contenido de agua mayor que la metietilcetona puede sobreestimar la cantidad de pertecneciato en complejos altamente hidrofílicos.

Otro problema puede ser la oxidación de las especies reducidas por el oxígeno atmosférico antes o durante la corrida, especialmente si la gota se deja secar.

Se han reportado casos de retención inespecífica de compuestos (adsorción al soporte). Esto puede deberse a reacciones del complejo con impurezas metálicas presentes en el papel.

Para complejos lipofílicos la situación es otra porque el R_f en acetona puede ser distinto de 0, inclusive puede llegar a ser 1. Este es, por ejemplo, el caso del ^{99m}Tc -ECD, ^{99m}Tc -HMPAO y del ^{99m}Tc -MIBI.

En casos de formación de más de un complejo, como en el HMPAO la situación es más compleja. La cantidad de especies que debo resolver en mi sistema es ahora 4 en vez de 3 y por lo tanto necesito 3 sistemas cromatográficos:

- a) ITLC/ SF: complejo lipofílico $R_f = 0$; complejo secundario $R_f = 1$; coloide $R_f = 0$; pertecneciato $R_f = 1$.
- b) Papel Whatman 1/ Acetona: complejo lipofílico $R_f = 1$; complejo secundario $R_f = 0$; coloide $R_f = 0$; pertecneciato $R_f = 1$.
- c) Papel/ acetonitrilo: agua (50:50): complejo lipofílico $R_f = 1$; complejo secundario $R_f = 0$, coloide $R_f = 0$; pertecneciato $R_f = 0$.

A medida que los complejos se vuelven más sofisticados, al igual que los métodos de marcación aumenta la posibilidad de impurezas y debe aumentar la especificidad de los métodos empleados para el control. Pueden estar presentes complejos con los ligandos intermediarios, productos de degradación de los ligandos que se marquen, o productos de degradación de los complejos. Algunos complejos dan lugar a diferentes isómeros de propiedades diferentes, especialmente en lo referente a biodistribución.

La cromatografía líquida de alta precisión es una herramienta muy superior a la cromatografía en capa fina convencional, para determinar la pureza radioquímica cuando queremos diferenciar múltiples especie.

Si bien no es usual encontrar este tipo de equipamiento en las Clínicas de Medicina Nuclear es prácticamente indispensable su uso en las etapas de desarrollo así como en el Control de los kits en los centros de producción.

La sensibilidad del análisis por HPLC es mucho mayor que la de los sistemas clásicos de cromatografía. Así, permite detectar impurezas que otros sistemas no logran resolver.

El estudio de la distribución biológica de los complejos en animales de experimentación es un control que no debe realizarse cada vez que se prepara un complejo pero si durante la investigación previa y en control de partidas de kit que se preparen. Permite determinar el comportamiento biológico, predecir la utilidad diagnóstica, detectar problemas de marcación o inestabilidad in vivo por la presencia de pertechnetato en tiroides o de coloide en hígado, pulmón o bazo. Es una etapa esencial en el establecimiento de la eficacia de un nuevo agente y en la evaluación preclínica de un Radiofármaco. También complementa el análisis de estabilidad de kits y de la pureza radioquímica. En el caso de biomoléculas, además de los ensayos de pureza será necesario implementar controles que aseguren que se ha preservado la bioactividad.

Estrategias para la marcación

Los radiofármacos son productos radiactivos de calidad farmacéutica que pueden presentarse en una variedad de formas químicas: pueden ser átomos radiactivos, sales inorgánicas o moléculas marcadas, entre otros.

Una molécula marcada es aquella en la que se han sustituido uno o más átomos por otros que le confieren alguna característica que permite diferenciarla de la original ("marcas"). Dichas marcas pueden ser de variada naturaleza: radiactiva, fluorescente, luminiscente, enzimática, o incluso puede tratarse de isótopos estables del átomo original pero que se distinguen por tener distinta masa. En las tablas siguientes se muestran los radionucleidos de aplicación más frecuente en Radiofarmacia, tanto para diagnóstico como para terapia, junto con sus propiedades nucleares.

TABLA # 1

PRINCIPALES RADIONUCLEIDOS EMPLEADOS EN DIAGNÓSTICO

NUCLEIDO	MODO DE DECAIMIENTO	PERÍODO SEMIDESINTEGRACIÓN*	de
¹¹ C	β+	20.38 m	
¹³ N	β+	9.96 m	
¹⁵ O	β+	2.03 m	
¹⁸ F	β+	109.70 m	
⁶⁷ Ga	Captura electrónica	78.30 h	
^{99m} Tc	Transición isomérica	6.00 h	
¹¹¹ In	Captura electrónica	2.81 d	
¹²³ I	Captura electrónica	13.20 h	
¹³¹ I	β-, γ	8.02 d	
¹³³ Xe	Captura electrónica	5.25 d	
²⁰¹ Tl	Captura electrónica	73.10 h	

* (20)

TABLA # 2
PRINCIPALES RADIONUCLEIDOS PARA TERAPIA

NUCLEIDO	EMISIÓN	PERIODO SEMIDESINTEGRACION*	DE
³² P	β-	14.30 d	
⁸⁹ Sr	β-	50.50 d	
⁹⁰ Y	β-, γ	64.10 d	
¹³¹ I	β-, γ	8.02 d	
¹⁶⁵ Dy	β-, γ	2.35 h	
¹⁸⁶ Re	β-, γ	90.64 h	
¹⁸⁸ Re	β-, γ	16.98 h	
¹⁵³ Sm	β-, γ	46.75 h	
¹¹¹ In	C.E, Electrones Auger	2.81 d	
^{117m} Sn	C.E Electrones Auger	13.60 d	
¹²⁵ I	C.E Electrones Auger	60.14 d	
²¹² Bi	α	60.60 m	
²¹¹ At	α	7.22 h	

* (20)

Observando dichas tablas vemos que, salvo algunas pocas excepciones (básicamente los radionucleidos emisores de positrones), los radionucleidos usados en Radiofarmacia no son isótopos de elementos presentes en moléculas biológicas. Se trata mayoritariamente de metales de transición o de elementos lantánidos que al unirse a moléculas tanto orgánicas como inorgánicas forman compuestos con características propias, generalmente muy diferentes a las del ligando sin "marcar" y fuertemente dependientes de las propiedades químicas del radionucleido.

A pesar de ello se ha logrado integrar este tipo de nucleidos en Radiofármacos que participan en una variedad de procesos fisiológicos permitiendo el diagnóstico o la terapia de diferentes patologías.

Más recientemente la atención se ha centrado en la marcación con estos mismos radionucleidos de moléculas biológicamente activas (anticuerpos, péptidos, enzimas, citoquinas, entre otros) lo que ha requerido un gran esfuerzo en el diseño de métodos de marcación especiales que preserven la bioactividad.

Métodos de Marcación

La marcación se puede clasificar en:

- ❖ Isotópica: Cuando se reemplazan uno o más átomos de un elemento por un isótopo del mismo
- ❖ No isotópica: Si se sustituye(n) átomo(s) de un elemento por átomo(s) de otro. En nuestro caso se tratará generalmente de marcaciones no isotópicas.

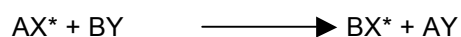
Según el número de marcas de la molécula se dice que el marcado es:

- ❖ Simple: Si tiene un solo átomo marcado
- ❖ Múltiple: Cuando tiene más de uno.

En Radiofarmacia el marcado mayoritariamente será siempre simple.

La marcación se realiza generalmente por alguno de los 2 métodos que describiremos en forma general a continuación:

- a) Intercambio. Se trata de reacciones en las que uno de los reactivos intercambia algún átomo con otro de los reactivos de acuerdo al siguiente esquema general:



El intercambio será isotópico si X e Y son isótopos o no isotópico en caso contrario. Este método es utilizado en la marcación con yodo. El intercambio se produce entre un átomo de hidrógeno, situado en posición orto o para de un anillo fenólico (generalmente correspondiente al aminoácido tirosina) por mecanismo de sustitución electrofílica.

- b) Síntesis química. A través de una reacción o de una serie de reacciones químicas se logra combinar el radionucleido con la molécula de interés. Este método es el más ampliamente empleado para radionucleidos como ^{99m}Tc , isótopos del Re, ^{153}Sm , etc.

Características de lo métodos de marcación

- ❖ Alto rendimiento
- ❖ Buena pureza del producto final
- ❖ Mínima cantidad de etapas (ya que los períodos de semidesintegración de los radionucleidos empleados son bastante cortos)
- ❖ No producir pérdida de bioactividad (para moléculas biológicas)
- ❖ Ser económicos

Pureza

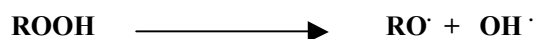
De todos los requisitos anteriores el relacionado con la pureza del producto final es el más crítico, ya que debido a la baja concentración de los radionucleidos empleados, es prácticamente imposible realizar etapas de separación y purificación. Todos los reactivos utilizados, a excepción del radionucleido estarán en exceso y dicho exceso no debe ser tóxico. Las reacciones de marcación deben también ser realizadas en medio fisiológico (generalmente acuoso).

Las impurezas potencialmente presentes en la solución que contiene un radiofármaco no sólo provienen del proceso de marcación, sino que pueden originarse también por descomposición de la molécula marcada.

Las energías emitidas en el decaimiento de los radionucleidos empleados en la marcación es, en la mayoría de los casos, mucho mayor a la necesaria para romper enlaces químicos. Un proceso de descomposición causada por la acción de las radiaciones emitidas por el radionucleido sobre los enlaces se denomina *radiólisis* y es altamente perjudicial y debe ser minimizado.

Tipos de Radiólisis

- a) Descomposición primaria interna: se produce porque el radionucleido al decaer origina un átomo de un elemento químico diferente, con propiedades químicas distintas e incluso en otro estado de oxidación, todo lo cual provoca la ruptura del enlace que lo vinculaba a la molécula marcada. Este proceso es llamado "decaimiento catastrófico". Por otra parte cuando el radionucleido emite una partícula, el nucleido hijo adquiere una pequeña energía de retroceso en sentido contrario a la dirección de la emisión de la partícula que a veces basta para romper enlaces. Si el nucleido hijo es estable y estadísticamente hay un solo átomo radiactivo por molécula se producirán impurezas químicas pero la radioquímica no serán detectables en grado apreciable. Este tipo de impureza aumenta con la actividad específica y la temperatura de almacenamiento. Debe además, mantenerse el número de átomos radiactivos por molécula de producto estadísticamente menor de uno.
- b) Descomposición primaria externa: ocurre cuando molécula de la preparación se descompone a consecuencia de la radiación emitida por otra molécula de la muestra. Este efecto es más importante cuando se trata de emisores betas débiles ya que interaccionan en un 100% a corta distancia. También es más importante y notable cuando las moléculas tienen múltiples marcas porque originan impurezas radioquímicas, mientras que si tienen marca simple forman impurezas químicas, no detectables si se mide su radiactividad.
- c) Descomposición secundaria: cuando la radiación incide sobre el medio (solvente) generando radicales libres ($H\cdot$, $OH\cdot$) o electrones solvatados, los cuales a su vez atacan a la molécula marcada.



Como las moléculas de solvente son millones de veces más abundantes que las de soluto, este es el efecto más preponderante en importancia, seguido del primario externo y finalmente el primario interno.

Todos estos fenómenos tienen más probabilidad de producirse cuando la muestra tiene alta concentración, alta actividad específica y cuando se la almacena a alta temperatura. Además la formación de los radicales libres puede minimizarse adicionando secuestrantes de radicales (ácido ascórbico o gentísico (,ácido 2,5-dioxibenzoico), cisteína, etc.). Finalmente, el daño a la molécula marcada será menor si contiene un portador no radiactivo (carrier) de naturaleza química similar a la molécula marcada. Esto no es habitual en moléculas marcadas de uso en Radiofarmacia.

Marcación con ^{99m}Tc

El ^{99m}Tc es el radionucleido más ampliamente usado en Medicina Nuclear debido a sus propiedades nucleares favorables para su uso en diagnóstico (emisión γ pura de 140 KeV, $T_{1/2} = 6$ horas). (20) Además, su fácil disponibilidad a partir de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ y su química compleja pero versátil, que permite su introducción en diversidad de moléculas de interés, han contribuido a la generalización de su uso.

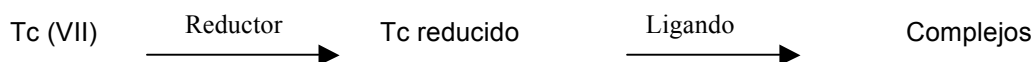
El tecnecio es un metal de la segunda serie de transición, perteneciente a la familia 7, conjuntamente con el Mn y el Re. La configuración electrónica del átomo neutro en su estado fundamental es $[(\text{Kr}) 4d^5 5s^2]$. Puede, por lo tanto, presentar estados de oxidación entre -1 y +7.

El estado de oxidación +7 está representado por el ión pertecneiato (TcO_4^-), forma química en la que se obtiene del generador y que constituye el material de partida para la preparación de moléculas marcadas con Tc.

Las formas reducidas presentan niveles *d* incompletos y forman fácilmente compuestos de coordinación, en los cuáles el metal deficiente en electrones se enlaza a átomos o grupos de átomos capaces de donar pares de electrones, como tioles, aminas, hidroxilos, carboxilos, fosfinas, arsinas, etc. La marcación con Tc implica, en la mayoría de los casos, la formación de este tipo de compuestos de coordinación.

El primer paso para la marcación con Tc es generalmente la reducción del Tc (VII), ya que la mayoría de los complejos con utilidad diagnóstica contienen el metal en estados de oxidación entre +5 y +1 (excepciones destacables: el propio ion pertecneiato y el ^{99m}Tc -Sulfuro coloidal en que el Tc se encuentra en estado de oxidación +7 bajo forma de Tc_2O_7). La reducción puede lograrse por electrolisis o mediante agentes reductores químicos, tales como cloruro o tartrato estannoso, borohidruro de sodio, ditionito de sodio, ácido ascórbico, alambre de estaño, Zn metálico entre otros. De todos los reductores posibles el ión estannoso, bajo la forma de cloruro, es el más difundido.

La reducción del pertechnetato se produce según el siguiente esquema general:



Diversos factores afectan el estado de oxidación final del metal en el complejo:

- ❖ La naturaleza del reductor y del ligando
- ❖ El pH
- ❖ La temperatura

Por ejemplo, la reducción del TcO_4^- con cloruro estannoso en presencia del ligando tetradentado ciclam da lugar a la formación de un complejo con el tecnecio en estado de oxidación 5, mientras que el mismo reductor con un alquilisonitrilo, el TBI, como ligando origina un compuesto de Tc (I). El ligando difenilfosfino etano forma un complejo con Tc (V) cuando la reducción tiene lugar a temperatura ambiente y bajo pH, mientras que si se incrementa la temperatura el Tc estará en estado de oxidación (III) y si se aumentan tanto pH como temperatura obtendremos Tc (I).

El factor que mayor influencia ejerce sobre el estado de oxidación del Tc es la naturaleza de los grupos donadores presentes en el ligando. Los ligandos, que actúan como bases de Lewis en la formación del complejo, se clasifican según los criterios de Pearson, de acuerdo a su "dureza":

- a) Ligandos duros son aquellos átomos o grupos pequeños que retienen la carga negativa asociada a ellos
- b) Ligandos blandos presentan átomos o grupos grandes que son capaces de compartir la carga negativa.

Los mismos criterios pueden aplicarse en la clasificación del metal, el que actúa como ácido de Lewis. Teniendo además en cuenta que un ácido "duro" de Pearson formará preferentemente complejos estables con bases también

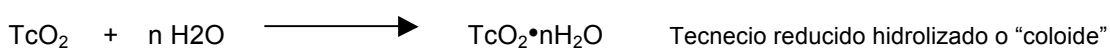
"duras", podemos saber que tipo de donadores serán los preferidos por el Tc en sus distintos estados de oxidación.

En estados de oxidación altos (V, IV) la alta carga del centro metálico lo convierte en ácido "duro". La estabilidad se logra por enlace con bases duras como los grupos oxo, nitruro o nitreno. Estos grupos se unen directamente al átomo metálico formando un núcleo o "core" en el que quedan aún sitios de coordinación disponibles para unión a los ligandos. Estos "cores" son relativamente inertes, no siendo alterados, en general, ni por la formación del complejo, ni por eventuales reacciones de sustitución de ligandos.

Estados de oxidación más bajos (III y I) son estabilizados por la inclusión de aceptores π en la esfera de coordinación del metal, como fosfinas, isonitrilos, arenos, etc. (bases blandas).

Impurezas de la marcación con Tecnecio

- ❖ Coloide Hidrolizado: en ausencia de ligando el estado de oxidación favorecido es el + 4, formándose $(TcO)_2^+$, $TcO(OH)^+$ ó TcO_2 de acuerdo al pH (para pH creciente). El TcO_2 experimenta hidrólisis dando lugar a especies coloidales.



Cuando existe un ligando presente en el medio de reacción la reducción se interrumpe al pasar el metal por el estado de oxidación estabilizado por el mismo (en las condiciones específicas de pH y temperatura). En este caso la formación del TcO_2 es una reacción competitiva indeseable, que disminuye el rendimiento de la marcación generando especies que interfieren con el procedimiento diagnóstico para el que está destinada la molécula marcada.

El Tc reducido hidrolizado, producto de la hidrólisis del dióxido de tecnecio, es de naturaleza coloidal y es, por lo tanto, fagocitado *in vivo* por el sistema retículo endotelial, acumulándose en hígado, bazo,

médula ósea o pulmón, lo que afecta la calidad de las imágenes y modifica la dosis recibida por el paciente.

La presencia del tecnecio reducido hidrolizado (comúnmente llamado “coloide”) se ve favorecida a pH cercanos a la neutralidad, cuando la concentración del ligando es baja, y se vuelve mucho más problemática si el ligando es débil. La medida para minimizar la presencia de esta impureza es el ajuste de las condiciones de la reacción de marcación (pH y relación ligando/reductor, fundamentalmente). Para algunos ligandos la formación del complejo puede ser lenta frente a la formación del “coloide”, lo que conduce a un bajo rendimiento de la marcación. En este caso es posible resolver el problema mediante la adición de un ligando secundario que se una rápidamente al metal evitando la formación del “coloide” pero que luego sea fácilmente sustituido por el ligando principal. Este método de marcación por sustitución es muy utilizado en la actualidad.

- ❖ **Pertecneciato:** otra impureza que puede estar presente junto con la molécula marcada de interés es el pertecneciato, fruto de una reducción incompleta o de reoxidación posterior. Las causas de la presencia de TcO_4^- pueden ser: baja concentración de reductor, excesiva cantidad de átomos de ^{99}Tc (generados por decaimiento del $^{99\text{m}}\text{Tc}$), presencia de O_2 disuelto o de radicales libres, generados por radiolisis del solvente. La presencia de pertecneciato en el marcado final afecta, al igual que el TcO_2 , el rendimiento de marcado, la calidad de las imágenes, ya que el pertecneciato, por su comportamiento similar al yoduro, se acumula en tiroides, glándulas salivales y estómago y la dosis recibida por el paciente. Las características del eluido utilizado en la marcación son fundamentales para evitar la presencia de pertecneciato como impureza. El tiempo de estacionamiento del eluido previo a su uso, así como el tiempo transcurrido entre 2 eluciones determinan la cantidad de átomos de ^{99}Tc y la cantidad de impurezas radiolíticas presentes. Si bien la

actividad de ^{99}Tc en los eluidos es siempre despreciable, la cantidad de átomos no lo es y la presencia de concentración total de Tc mayor a la esperada puede determinar que la cantidad de reductor resulte insuficiente. En cuanto a los productos de radiolisis debemos tener presente que cada decaimiento del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ libera 140 KeV de energía, la que puede descomponer moléculas de agua. Cuanto más tiempo transcurra más moléculas serán descompuestas y más radicales libres tendremos en la solución final. Por este motivo se recomienda no dejar transcurrir más de 24 horas sin eluir el generador y utilizar siempre eluidos frescos (con no más de 2 o 3 horas de estacionamiento).

Otras medidas para minimizar la presencia de pertecneciato son: aumentar la concentración de reductor (esto no siempre es posible, ya que puede modificar el complejo obtenido), eliminar el oxígeno disuelto por gaseo con nitrógeno u otro gas inerte o agregar un antioxidante que secuestre radicales libres como el ácido gálico o ascórbico.

- ❖ *Otras impurezas:* la presencia de otras impurezas, como por ejemplo complejos secundarios distintos del de interés, dependerán de cada ligando en particular. Ejemplo fármacos lipofílicos para estudios cerebrales: en la marcación existe la posibilidad de formación de uno o más complejos más hidrofílicos (llamados genéricamente “complejo secundario”) cuya captación en cerebro es notoriamente menor. El “complejo secundario” es considerado, por lo tanto, una impureza en la marcación del HMPAO, ya que su presencia es indeseable y perjudicial para el proceso diagnóstico.

Las condiciones de marcación: naturaleza del reductor, relación ligando/reductor, pH, temperatura y tiempo de reacción deben ser optimizados en cada caso, para obtener el complejo de interés con un mínimo de impurezas marcadas.

Cloruro de Estaño

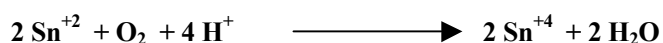
Ya mencionamos que el ion estannoso es el reductor más ampliamente empleado en la preparación de moléculas marcadas de ^{99m}Tc para usos médicos.

Las principales ventajas que lo han llevado a ocupar este lugar de privilegio son:

- ❖ Buen poder reductor
- ❖ Efectividad a temperatura ambiente
- ❖ Solubilidad en agua y baja toxicidad en el nivel de concentración utilizado.

El Sn^{+2} puede llevar el Tc a cualquier estado de oxidación: +5,+4,+3 e inclusive +1. El punto final depende de los potenciales redox del par $\text{Sn}^{+2}/\text{TcO}_4^-$, el que a su vez es influido por la naturaleza y concentración del ligando, así como por las condiciones de pH y temperatura.

El ión estannoso presenta, sin embargo, algunas desventajas. Debido a su elevado poder reductor es fácilmente oxidado por el oxígeno disuelto en la solución de reacción dando lugar a Sn^{+4} . Esta reacción disminuye la cantidad de reductor favoreciendo la presencia de pertecneiato como impureza en el preparado final.



Además, tanto el Sn^{+2} como el Sn^{+4} pueden hidrolizarse preferentemente a pH cercanos a la neutralidad, dando lugar a especies coloidales $[\text{Sn}_3(\text{OH})_4]^{+2}$ o $[\text{SnO}_2(\text{OH})_2]^{2-}$ los que precipitan arrastrando al ^{99m}Tc , ocasionándose de esta forma problemas similares a los provocados por el tecnecio reducido hidrolizado.

La radiolisis también favorece la oxidación del Sn^{+2} , esta vez por acción de los radicales libres. Esta desventaja puede ser superada tomando las medidas ya descritas, de excluir el oxígeno o utilizar secuestrantes de radicales libres. Una medida adicional será trabajar con exceso de ligando respecto al Sn para

asegurar que cualquier exceso de Sn^{+2} así como el Sn^{+4} que se pueda formar sea complejoado y no se produzca su precipitación.

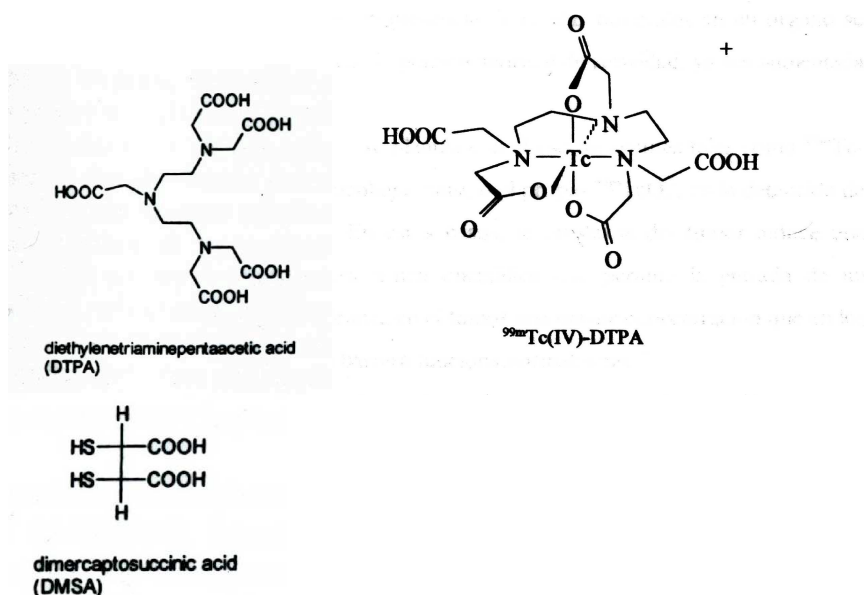
Otro inconveniente del Sn^{+2} es que por ser un ion metálico también tiene la posibilidad de formar complejos de coordinación, pudiendo llegar a formarse complejos mixtos Tc-Sn-ligando. Esto ocurre, por ejemplo, con ligandos de tipo difosfonato, cuando son marcados empleando exceso de ion estannoso.

Juego de Reactivos

Un kit o juego de reactivos está constituido por uno o más frascos tipo penicilina, conteniendo en forma estéril y generalmente liofilizados todos los reactivos necesarios y en las proporciones adecuadas, para obtener el radiofármaco deseado, con elevada pureza, tan solo agregando el pertecnecio eluido de generador. Los componentes básicos de un kit son el ligando y el SnCl_2 , pudiendo contener asimismo otros aditivos como antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, etc.

La preparación de un kit clásico se logra por agregado de solución de cloruro estannoso (generalmente disuelto en ácido clorhídrico) sobre la solución del ligando, seguido de ajuste de pH. Una vez esterilizada y alicuotada, la preparación se liofiliza (la liofilización es un método de secado a vacío basado en la propiedad del hielo de sublimar a baja presión).

A continuación vemos algunos ejemplos:



La obtención de todos estos productos es relativamente simple, ya que alcanza con agregar el eluido del generador e incubar por cortos períodos (1 a 20 min.) a temperatura ambiente. En cuanto a la estructura de los complejos formados,

no siempre se conoce exactamente. Posteriormente, el desarrollo de nuevos productos mediante un diseño racional basado en un conocimiento profundo de la química del Tc permitió disponer de compuestos de mejores propiedades, pero que a su vez requieren de procedimientos de marcación más complicados y específicos.

Marcación con otros metales

Si bien en ^{99m}Tc sigue siendo el radionucleido más utilizado en Medicina Nuclear, otros metales como el Re, Y, Sm, Dy, Ho, Lu, etc. van cobrando importancia debido a sus buenas propiedades para terapia con radiofármacos. Diferentes métodos están siendo desarrollados, fundamentalmente para su combinación con biomoléculas. Otra aplicación importante es la marcación de bifosfonatos para su utilización en terapia paliativa del dolor óseo.

El Re tiene dos isótopos con potencial aplicación en terapia: ^{186}Re y ^{188}Re . Desde el punto de vista químico se trata de un metal del grupo 7, al igual que el Tc. Por este motivo las propiedades químicas de ambos metales son muy parecidas.

Esta similitud se ve también favorecida por el fenómeno conocido como contracción de los lantánidos, debido al cual el radio iónico de Tc y Re son casi iguales, provocando mayor semejanza de sus propiedades que la debida a pertenecer a la misma familia. La única diferencia de importancia se encuentra en el potencial redox, cuyo valor es mayor en el caso de Re, lo que determina una mayor dificultad para su reducción.

La materia prima para las marcaciones con Re es, al igual que para el Tc, el metal en estado de oxidación +7 bajo forma de ión perrenato. La marcación se lleva a cabo en forma similar a lo descrito para el Tc, con la salvedad antes mencionada que las condiciones de reducción deben ser más enérgicas y que el riesgo de una reducción incompleta o de reoxidación posterior debe ser tenido en cuenta al optimizar los métodos.

Las impurezas esperables son, al igual que para el ^{99m}Tc , el “coloide” ($\text{ReO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) y el ión perrenato. Los métodos de control, serán, también básicamente los mismos.

Los otros metales con potencial aplicación en Radiofarmacia suelen unirse a las moléculas de interés en estado de oxidación +3, generalmente es el mismo en el cuál se obtienen. Por este motivo no es necesario realizar una reducción previa. La impureza esperable en estos casos será el metal trivalente sin combinar.

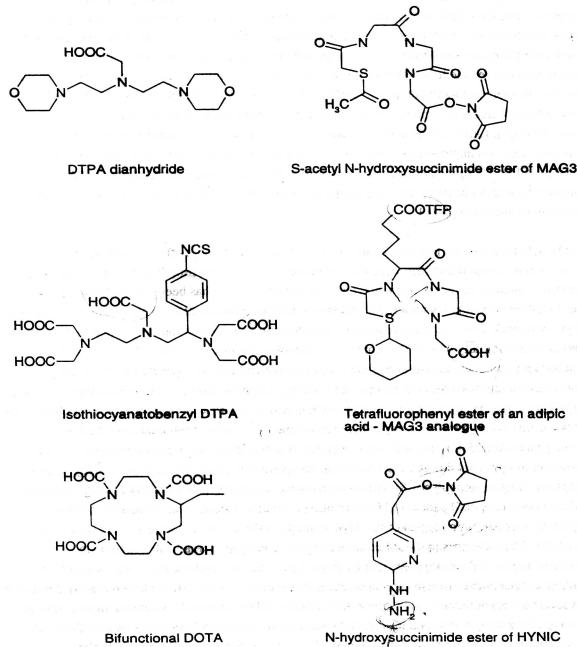
Marcación de biomoléculas

La marcación con ^{99m}Tc y otros metales de moléculas capaces de interaccionar con sistemas biológicos de alta especificidad y baja capacidad de unión, enzimas, receptores, etc., constituye un gran desafío, ya que es necesario introducir un elemento completamente ajeno a las moléculas biológicas sin alterar sus propiedades. El interés se ha centrado principalmente en la marcación de anticuerpos y péptidos aunque también en moléculas pequeñas como esteroides, análogos de la cocaína, etc.

Existen básicamente 2 formas de realizar este tipo de marcaciones:

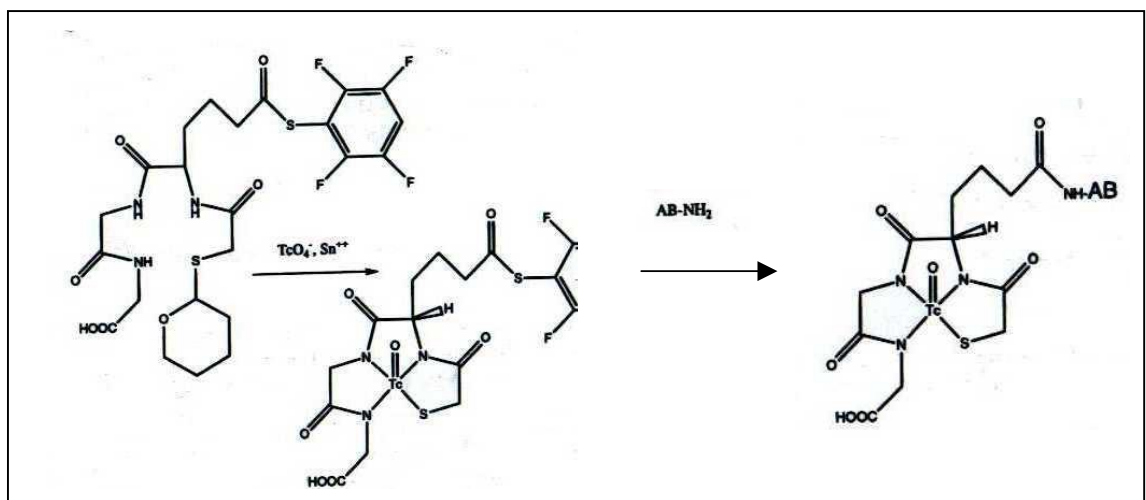
- ❖ El llamado "pendant approach" o sea la unión (con o sin espaciador) de la molécula biológicamente activa a una unidad quelante químicamente adecuada para la coordinación del metal.
- ❖ El "integrated approach" que consiste en simular mediante el complejo de coordinación la estructura del compuesto bioactivo.

El “pendant approach” es, obviamente mucho más sencillo. Requiere del uso de moléculas llamadas agentes bifuncionales, las que combinan una parte capaz de unirse al metal y otra capaz de unirse a la biomolécula (en particular proteínas y peptidos). Algunos de los agentes bifuncionales más usados son los siguientes:

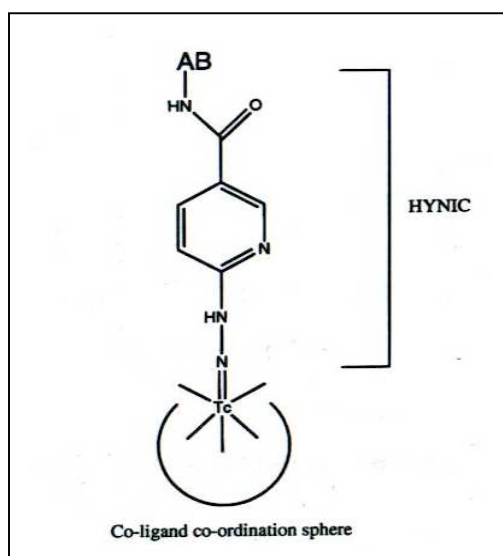


Para el ^{99m}Tc y los isótopos del Re es preferible utilizar el método de quelato preformado, que consiste en unir primero el metal con el ligando bifuncional ya que en la etapa de formación del complejo es posible la unión directa del metal con la proteína, pudiendo afectarse la bioactividad. La conjugación del complejo con la biomolécula es, en este caso, la etapa final de la marcación.

El agente bifuncional preferido es el tetrafluorofenil ester del ácido adípico, compuesto similar al MAG-3 (radiofármaco para estudios renales). Este compuesto posee una unidad quelante de tipo N_2S_2 que se une fuertemente al metal en estado de oxidación +5 formando complejos de tipo monooxo

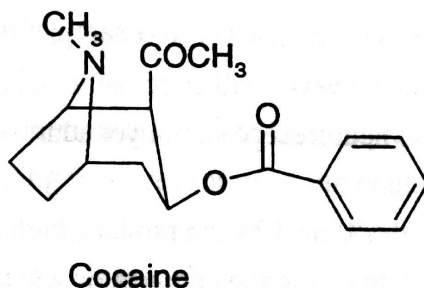


Otro agente bifuncional muy utilizado para el ^{99m}Tc es el HYNIC (hidrazido nicotinamida), el que ha permitido la marcación no sólo de anticuerpos y péptidos sino de otras biomoléculas, como oligonucleótidos y citoquinas. El método empleado con el HYNIC es la conjugación previa con la biomolécula seguida con la unión al metal mediante un complejo de tipo nitreno.



Finalmente el bifuncional DOTA es utilizado para marcación con metales trivalentes, dando lugar a compuestos sumamente estables, ya que el metal se une a los 4 nitrógenos quedando contenido en la estructura macrocíclica tipo “jaula”.

Existen también ejemplos de aplicación exitosa del “pendant approach” en biomoléculas no proteicas, como es el caso de la marcación de análogos de la cocaína capaces de interactuar con receptores dopaminérgicos.



El “integrated approach”, a pesar de las dificultades que implica, ha sido utilizado con éxito en algunos casos, como el de la obtención de complejos de Tc que simulan la estructura de hormonas esteroideas.

Existe también la posibilidad de realizar marcaciones directas con Tc o Re de biomoléculas de alto peso molecular, básicamente anticuerpos o incluso péptidos. Estos metales pueden coordinarse con grupos SH del aminoácido cisteína presente en las proteínas. Como normalmente los tioles se encuentran formando puentes disulfuro es necesaria una etapa de reducción suave utilizando cloruro estannoso o mercaptoetanol para tener los tioles en forma activa. La siguiente etapa es la adición del metal bajo la forma de un complejo intermediario débil, generalmente pirofosfato o algún bifosfonato.

Marcación con yodo

El yodo es un elemento halógeno que presenta 24 isótopos, de los cuáles el ^{123}I , ^{125}I y ^{131}I tienen aplicación en Radiofarmacia. Aunque el ^{125}I se utiliza fundamentalmente para análisis in vitro, en los últimos tiempos viene siendo investigado como potencial radionucleido para terapia, debido a que presenta emisión de electrones Auger.

El yodo se utiliza en Medicina Nuclear fundamentalmente en 2 formas: ión yoduro o proteínas marcadas.

La marcación de proteínas se realiza generalmente partiendo del ión yoduro, el que debe ser oxidado a I^+ (iodonio) para que pueda ser intercambiado por un H en posición orto o para de un anillo fenólico del aminoácido tirosina por mecanismo de sustitución electrofílica.

Procedimientos generales para la preparación de radiofármacos

Protocolos normalizados de trabajo (PNT)

La preparación de radiofármacos se realizará en una Unidad de Radiofarmacia según un protocolo o procedimiento normalizado de trabajo (PNT) específico para cada uno de ellos.

El objetivo de los procedimientos de trabajo es la obtención de radiofármacos con una determinada garantía de calidad en la forma y dosis prescrita, a la vez que se garantiza la radioprotección del operador.

Los procedimientos de trabajo deben estar redactados y firmados por el facultativo responsable de la Unidad, experto/especialista en Radiofarmacia. Cada procedimiento debe de estar suficientemente probado antes de su puesta en vigor definitiva. Las instrucciones deben de estar redactadas en forma clara, con todas las etapas descritas en detalle y realizable acorde a los medios disponibles en la Unidad.

Los protocolos normalizados de trabajo deben revisarse periódicamente.

Procedimientos cerrados y abiertos

Se define como procedimiento "cerrado" aquel en el que un radiofármaco es preparado por la adición de ingredientes estériles, generalmente en forma líquida, a un envase cerrado estéril mediante un sistema que evite el contacto con la atmósfera.

Se preferirá la utilización de técnicas de manipulación y dispensación "cerradas" para ayudar a reducir tanto los riesgos de contaminación radiactiva como la contaminación bacteriológica.

Por regla general los envases cerrados estériles utilizados en este tipo de procedimientos son viales de vidrio cuyo interior está perfectamente aislado del aire exterior mediante un tapón de goma sellado con una corona selladora de aluminio.

La extracción de una disolución de una ampolla no es estrictamente un procedimiento cerrado, pero puede ser considerado como tal si se realiza dentro de una cabina con ambiente estéril, si se realiza una sola extracción, y si el contenido es añadido inmediatamente a un envase cerrado.

Así mismo, un procedimiento "abierto" es aquel en el que un ingrediente o un producto semi-acabado están en contacto con la atmósfera en algún momento del proceso de preparación de un radiofármaco. El riesgo de contaminación asociado con la utilización de los procedimientos abiertos es más elevado, tanto para los operadores como para los productos finales.

Los procedimientos abiertos deben evitarse siempre que sea posible.

Todas las operaciones necesarias para la preparación de radiofármacos inyectables mediante procedimientos abiertos se realizarán teniendo en cuenta todas las precauciones que se exigen para la fabricación de inyectables: En cabina de seguridad biológica clase A situada en una habitación limpia con aire filtrado de clase C. Deberá disponerse de una habitación anexa en la que se realice el cambio de la ropa de trabajo del personal antes de entrar a la habitación limpia. Esta dependencia estará provista de un sistema de lavado de manos en el que se accione el grifo con el codo, rodilla o pie y, si es necesario, de un sistema de pre-esterilización de materiales. Así mismo la introducción de los materiales y equipos necesarios para la preparación de los radiofármacos en la sala limpia se realizará mediante un sistema de transferencia que evite la contaminación exterior.

Manipulación de líquidos radiactivos

La mayoría de los radiofármacos son líquidos y en muchos casos su concentración radiactiva es elevada. Por ello, las técnicas usadas en la manipulación de estos líquidos deben minimizar el riesgo de dispersión o liberación de radiactividad en forma de gotas o aerosoles.

En la radiofarmacia las principales incidencias ocurren con la transferencia de disoluciones radiactivas de un vial a otro en un sistema cerrado. En estos

casos la primera precaución que se debe tomar es la de realizar esta operación en una batea con el fin de confinar la posible contaminación en la misma. La utilización de papeles absorbentes no es aconsejable por el desprendimiento de partículas que pueden originar.

La punción del tapón de goma de un vial con una aguja hipodérmica debe hacerse teniendo en cuenta varios aspectos:

- ❖ Las punciones de los tapones de goma con agujas hipodérmicas deben reducirse al mínimo con el fin de prevenir la contaminación por partículas provenientes de los propios tapones.
- ❖ Los tapones de goma con la corona metálica deben limpiarse con una solución bactericida apropiada siempre que se proceda a su punción. Se recomienda alcohol, y no utilizar solución de yodo.
- ❖ Utilizar agujas del mínimo diámetro posible.
- ❖ A ser posible, punzar el tapón verticalmente, evitando la posible formación de partículas procedentes del mismo
- ❖ Extraer la aguja lenta y cuidadosamente para evitar la creación y liberación de aerosoles o gotitas radiactivas.

Cuando se extrae líquido de un vial cerrado se incrementa el vacío en su interior, dificultándose la realización de posteriores extracciones. Si el preparado es lo suficientemente estable en contacto con el oxígeno, se puede abrir una vía de aire mediante una aguja de diámetro pequeño (ej: 25G) preferentemente unida a un filtro estéril de 0,22 μm cuando el aire no es estéril. Especial cuidado debe tenerse al invertir el vial para evitar que el líquido radiactivo salga por dicha aguja.

Cuando se añade líquido a un vial cerrado se crea una presión positiva en el mismo. Esta sobrepresión debe eliminarse de inmediato, utilizando la misma jeringa utilizada en la introducción del líquido, extrayendo un volumen de aire igual al volumen del líquido añadido. Cuando se tengan dudas acerca de si existe o no sobrepresión en el vial, se toma una aguja de diámetro pequeño unido a una jeringa de émbolo suave y se introduce en el vial. La existencia se

sobrepresión se pondrá de manifiesto por el desplazamiento del émbolo hasta que se alcance el equilibrio de presión entre el interior y el exterior.

Es aconsejable utilizar siempre jeringas cuya capacidad sea, como mínimo, el doble de la disolución a manipular.

Procedimientos para la preparación de dosis individuales de radiofármacos procedentes de viales multi-dosis

Los radiofármacos listos para su uso pueden obtenerse de 2 formas:

- ❖ De unidosis, procedentes de la empresa fabricante o de una Unidad de Radiofarmacia Central.
- ❖ De viales que contienen una determinada radiactividad y concentración de radiofármaco de forma tal que permitan la obtención de varias dosis individuales.

En este último caso se pueden realizar 2 tipos de operaciones: Dilución y subdivisión.

En el caso de viales multi-dosis de radiofármacos cuyo radionucleido tenga un período de semidesintegración relativamente corto, la preparación de la dosis individual debe realizarse poco antes de su administración al paciente. La dilución del producto puede ser necesaria para obtener una concentración radiactiva deseada. Esta dilución debe hacerse teniendo en cuenta la estabilidad del producto y la seguridad del paciente. Por ejemplo, debe de tenerse un cuidado especial con las soluciones de cloruro de indio ya que pequeñas variaciones del pH pueden dar lugar a coloides indeseables. Así mismo las soluciones de ^{32}P -fosfato sódico, cuya aplicación es terapéutica, deben ser diluidas de forma tal que la dosis final tenga un volumen adecuado (4 - 5 mL), con el fin de que cualquier extravasación de la dosis durante su administración al paciente pueda ser detectada inmediatamente, y no produzca una lesión radiológica.

Siempre que se preparen dosis de disoluciones comerciales, se debe utilizar el diluyente y las recomendaciones establecidas por el fabricante.

Los radiofármacos con radionucleidos de un período de semidesintegración superior a los dos días y con período de validez de varios días, suelen contener bactericidas. Por lo tanto la disolución original no debe diluirse, puesto que podría reducir la potencia del agente bactericida y, consecuentemente, afectar la estabilidad del producto.

Con este tipo de radiofármacos puede ser conveniente la preparación simultánea de varias dosis individuales listas para ser utilizadas durante su período de validez. Generalmente se trata de disoluciones inyectables que se preparan en jeringas. Este proceso debe garantizar que el radiofármaco no sufra daño, ni deterioro radiofarmacológico ni contaminación de ningún tipo. La preparación de estas dosis debe realizarse en una cabina de flujo laminar tipo A y posteriormente, sin sacar las dosis de la cabina, introducirlas en bolsas u otros envases estériles que puedan cerrarse herméticamente de forma tal que se mantenga el ambiente estéril en el interior de los mismos.

Cuando no se trate de soluciones verdaderas, como suspensiones y coloides, el vial que contiene al radiofármaco original debe invertirse varias veces inmediatamente antes de su utilización. Este tipo de radiofármaco no debe estar en contacto con las jeringas por un período de tiempo demasiado largo con objeto de evitar su posible adsorción a las mismas. Se debe evaluar la severidad de este fenómeno para cada uno de estos radiofármacos en las condiciones de trabajo habituales.

Procedimientos para la elución de generadores

Los generadores deben instalarse exactamente tal y como se describe en las instrucciones del fabricante y en las áreas diseñadas en las unidades de Radiofarmacia. Dependiendo de la actividad del generador puede requerirse una protección radiológica adicional.

La elución de los generadores es un procedimiento cerrado. Para mantener la esterilidad e integridad del sistema, deben ser eluidos estrictamente de acuerdo

a las instrucciones del fabricante, usando el solvente de elución y viales para la elución suministrados con los mismos.

Los tapones de los viales de elución o con solución salina fisiológica deben ser cuidadosamente frotados con solución bactericida antes de su punción, preferentemente con las toallitas suministradas por el fabricante, con objeto de minimizar el riesgo de interacción química.

Una vez realizada la elución se procederá a medir la actividad presente en el eluido y la realización, si procede, de los controles de calidad pertinentes. El vial que contiene el eluido debe etiquetarse con los datos siguientes: Radionucleido y forma química, fecha y hora de elución, y actividad por mililitro de eluido (cc Act).

Debe realizarse una descripción por escrito del procedimiento de elución que se ha seguido en cada caso en el que conste la fecha y hora, el volumen de elución, la actividad obtenida, los parámetros de control de calidad que se hayan determinado, cualquier incidencia observada y la firma del operador, este registro se lleva a cabo con el fin de complementar el Sistema de Gestión de la Calidad (SGC).

El eluido obtenido puede diluirse antes de su utilización con el volumen deseado de solución estéril y apirógena de NaCl al 0.90%.

Procedimientos para la preparación de radiofármacos a partir de equipos reactivos y radionucleidos precursores o procedentes de generadores

La preparación de radiofármacos a partir de equipos reactivos o kits es un clásico ejemplo de procedimiento cerrado.

Los equipos reactivos se componen de uno o varios viales que contiene todos los reactivos necesarios para la obtención del radiofármaco final al combinarlos con un radionucleido precursor o proveniente de un generador, de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

La mayor parte de estos equipos están diseñados para obtener un radiofármaco de ^{99m}Tc y se componen de un solo vial conteniendo todos los reactivos en forma liofilizada y en atmósfera inerte. En estos equipos las operaciones se reducen a la adición de una cantidad de ^{99m}Tc -pertechnetato, en un volumen adecuado, procedente del vial de elución del generador al vial del kit, seguido de una suave agitación hasta la disolución completa de los reactivos liofilizados. Tras un período de incubación de unos pocos minutos a la temperatura adecuada se consigue el producto final.

Debe de tenerse en cuenta la compatibilidad entre un determinado equipo reactivo y un generador. Cuando se vaya a utilizar un nuevo equipo reactivo o se utilice un nuevo tipo de generador, deben hacerse unas pruebas de preparación en las condiciones establecidas con objeto de realizar un control de calidad completo antes de la primera aplicación clínica.

En las preparaciones de radiofármacos del ^{99m}Tc hay que prever que la cantidad de reductor presente en el equipo reactivo sea suficiente para reducir la cantidad total de pertechnetato del volumen del eluido que se utiliza.

Algunos de estos equipos requieren algún proceso adicional como el sometimiento del vial que contiene la mezcla de los reactivos a una temperatura de 100°C durante unos minutos. En estos casos es recomendable la utilización de un calefactor sólido de plomo o tungsteno en lugar del baño de agua. En cualquier caso debe asegurarse una distribución homogénea de la temperatura en el líquido del vial.

A efectos de conseguir radiofármacos con una calidad y características constantes, debe seguirse con exactitud el protocolo establecido para cada uno de los equipos reactivos. En las instrucciones por escrito, además de las descritas anteriormente, debe consignarse la actividad máxima que se puede utilizar con el equipo reactivo así como las restricciones respecto al volumen y número de dosis que se pueden preparar con cada vial.

Se elabora el registro del procedimiento realizado para el Sistema de Gestión de Calidad (SGC)

Procedimientos para la preparación de radiofármacos de fabricación propia

En la producción de radiofármacos propios, no industrial, se controlarán todos los aspectos de la forma farmacéutica final.

Cada lote de producción deberá tener un número. Para cada lote se tendrá un registro documentado de los siguientes datos:

- a) Especificaciones de las materias primas, incluyendo información de los Standard de calidad, métodos analíticos empleados, fecha de caducidad, condiciones de almacenamiento, suministradores, precauciones de seguridad, etc.
- b) Especificaciones de los materiales utilizados, tales como: viales de vidrio, tapones, etc.
- c) Características del producto final. Estas deben satisfacer la calidad Standard establecida y deben incluir datos acerca de:
 - ❖ La descripción del producto final.
 - ❖ Pruebas para su identificación.
 - ❖ Controles de calidad a realizar.
 - ❖ Condiciones de almacenamiento.
 - ❖ Información sobre su estabilidad.
 - ❖ Medidas de seguridad.

Deben establecerse la fórmula magistral y las instrucciones para la preparación de cada radiofármaco, fijando las cantidades de cada reactivo que deben ser utilizadas. El proceso de producción debe ser descrito etapa por etapa, con detalle. No deben hacerse enmiendas o correcciones en fórmulas magistrales autorizadas. Cuando se establezcan nuevas fórmulas, deben de ser fijadas y autorizadas por el facultativo especialista / experto, responsable de la Unidad de Radiofarmacia.

Todas las operaciones llevadas a cabo en el proceso de producción de un determinado lote deben estar convenientemente registradas y firmadas por el

operador. El registro debe incluir la fecha y firma de la persona responsable que autoriza el producto final y se incluirá en el SGC.

Uno de los aspectos fundamentales a tener en cuenta en estos procesos es el de la esterilidad del producto final.

Para esterilizar las soluciones a utilizar o el producto final, se pueden emplear dos procedimientos:

- 1) El método de la filtración.
- 2) La utilización de autoclave.

La esterilización por autoclave es aconsejable sólo para soluciones termoestables que puedan prepararse con tiempo suficiente antes de su utilización y para aquellas soluciones que contengan partículas. Para la esterilización por autoclave debe asegurarse que la solución a esterilizar se mantenga a una temperatura de 115-116°C durante 30 minutos o a la temperatura de 121°C durante 15 minutos. Se deben utilizar citas indicadoras del proceso de esterilización por autoclave.

El método de la filtración es aconsejable para esterilizar soluciones inestables térmicamente o para cuando es importante la rapidez en el proceso de esterilización. La filtración se realiza mediante el pase de la solución por un filtro estéril con un tamaño de poro de 0.22 µm en un envase estéril apropiado. Al escoger el tipo de filtro debe tenerse en cuenta los problemas asociados con la adsorción de ingredientes activos en el mismo y la pérdida de volumen de reactivo.

La elaboración de radiofármacos que exijan reacciones de radioiodación se llevarán a cabo en una cabina de contención que disponga de un sistema eficiente de extracción del aire y filtros adecuados que adsorban el radioiodo liberado por la acción de agentes oxidantes.

Procedimientos para la preparación de radiofármacos aerosoles o gases

Es preferible la adquisición de dosis individuales en jeringas listas para su administración directamente del laboratorio fabricante.

Cuando se dispone de una cantidad de gas almacenado en un vial, normalmente la única manipulación que se realiza es la extracción de dosis individuales del mismo y, si es necesario, su dilución para conseguir un volumen de dosis más manejable.

Los aerosoles o las micropartículas que contienen un radionucleido en su estructura (normalmente ^{99m}Tc) se producen en el momento mismo de la administración al paciente, utilizando unos sistemas cerrados industriales. Estos sistemas tienen un sistema de válvulas y filtros de manera tal que impiden el escape al exterior del radiofármaco no aspirado y del exhalado por el paciente.

Procedimientos para la preparación de radiofármacos de administración oral

Los radiofármacos de administración oral pueden ser líquidos o sólidos.

Por regla general, la preparación de radiofármacos líquidos implica una dilución de la solución original con agua u otros líquidos con objeto de optimizar su administración. Esta se realiza, preferentemente, mediante cánulas flexibles que permitan el aspirado total del radiofármaco y consigan disminuir el riesgo de un derrame del mismo. Este proceso de preparación, dilución y administración es un ejemplo de procedimiento "abierto".

Otros tipos de radiofármacos de administración oral son los que se utilizan para estudios de vaciado gástrico, reflujo hepato-biliar, tiempo de tránsito y reflujo gastro - esofágico. El radionucleido de estos radiofármacos está fijado a una fase líquida o sólida dependiendo del estudio a realizar. Es posible la utilización de diferentes radionucleidos en dos fases al mismo tiempo en una exploración simultánea de vaciado gástrico de líquidos y sólidos. Ejemplos de materiales

sólidos utilizados en estas exploraciones son: tortilla, resina de intercambio iónico, salvado e hígado de pollo. Como líquidos pueden utilizarse: agua, zumo de frutas, leche y yogurt.

Las preparaciones radiofarmacéuticas para administración oral no deben ser necesariamente estériles, pero sí deben ser preparadas en condiciones higiénicas.

Procedimientos para la preparación de radiofármacos basados en muestras autólogas

La preparación de radiofármacos basados en muestras autólogas deberá realizarse observando todas las precauciones necesarias en la preparación de inyectables.

La preparación de este tipo de radiofármacos implica etapas de procedimientos abiertos. Estas etapas deben realizarse en vitrinas de flujo laminar tipo A situada en una sala con presión positiva con el aire de clase C o en aisladores. Esta cabina puede estar situada en la misma área donde se preparan otros radiofármacos. En este caso debe suspenderse cualquier otro trabajo mientras se realiza un marcaje de este tipo.

Es esencial la correcta identificación de todo envase en el que se coloque un derivado sanguíneo de cada paciente para evitar el riesgo de una contaminación cruzada.

La cabina de seguridad biológica, así como la centrífuga y otros equipos que se utilicen en el proceso de marcaje, deben ser desinfectados después de su utilización con una solución adecuada (ej.: hipoclorito/detergente que contenga 0.40 % (4000 ppm) de cloro activo).

Deben tomarse todas las precauciones necesarias para la adecuada protección de:

- ❖ Los componentes sanguíneos respecto del ambiente.
- ❖ El operador respecto de la radiactividad y del posible material infeccioso en la muestra sanguínea.

Debe considerarse la utilización de equipos reactivos y/o la adopción de procedimientos cerrados siempre que sea posible.

Procedimientos para la preparación de radiofármacos en una radiofarmacia Centralizada

Las principales características de una radiofarmacia centralizada son:

- ❖ La elaboración simultánea de un gran número dosis individuales de todo tipo de radiofármacos.
- ❖ La preparación de envases para cada dosis de forma tal que se garantice la esterilidad y el mantenimiento de las características del radiofármaco durante el transporte hasta el centro receptor y hasta la hora prevista de administración.
- ❖ El embalaje de los envases con las dosis de forma que se garantice la protección radiológica y su estanqueidad en caso de accidente.
- ❖ El transporte y suministro de las dosis al centro receptor.

La preparación de los radiofármacos y envases en este tipo de radiofarmacias debe realizarse según los mismos procedimientos descritos en los apartados precedentes. Sin embargo el tiempo transcurrido entre la preparación y la administración de un radiofármaco es superior al de una Unidad de Radiofarmacia anexa a un Servicio de Medicina Nuclear, razón por lo que deben extremarse las precauciones en la preparación de las dosis inyectables para que en todo momento se garantice su esterilidad.

Identificación de los radiofármacos

Cada envase que contenga un radiofármaco debe estar convenientemente etiquetado con los datos esenciales que informen de su contenido. Dependiendo de si la preparación se trata de una jeringa para su administración inmediata a un paciente (datos 1-7), un vial multidosis para

almacenar (datos 1-10) o para ser transportada a otro hospital (todos los datos), la etiqueta debe contener:

1. El nombre de la preparación.
2. La ruta de administración.
3. La actividad.
4. El volumen.
5. Día y hora de la medición de la actividad.
6. Número de lote.
7. El símbolo de la radiactividad.
8. Las condiciones de almacenamiento.
9. Fecha de caducidad.
10. Instrucciones especiales (ej.: agitar el vial antes de extraer la dosis).
11. Nombre y dirección de la Unidad de Radiofarmacia que lo ha preparado. (7)

Controles mínimos y frecuencia

1. Radiofármacos listos para su uso

❖ Ausencia de partículas extrañas.

Debe verificarse en las siguientes ocasiones: Cuando se recibe el vial que contiene el radiofármaco, en el momento previo a la preparación de una dosis individual y en el momento en que se dispensa una dosis individual.

❖ Radiactividad o concentración radiactiva.

Debe determinarse en las siguientes ocasiones: Cuando se recibe el vial que contiene el radiofármaco y en el momento en que se prepara una dosis individual.

❖ Pureza radionucleídica.

Debe de solicitarse un certificado al fabricante en donde se indique el método de producción del radionucleido,

❖ Pureza radioquímica.

Debe verificarse en las siguientes ocasiones:

- 1) Cuando se modifique el método de preparación del radiofármaco
- 2) Cuando se sospecha que una biodistribución anómala ha sido causada por una deficiente calidad del radiofármaco
- 3) Cuando se sospecha alteración en la biodistribución causada por factores que han afectado la correcta conservación del radiofármaco, tales como temperatura, luz, humedad, incorrecta liofilización, etc.

2. Radiofármacos obtenidos a partir de equipos reactivos y radionucleidos precursores o generadores

a) *Eluidos de los generadores de tecnecio (^{99m}Tc)*

❖ Rendimiento de elución.

Debe calcularse en cada elución

❖ Pureza Radionucleídica.

Debe analizarse la concentración de molibdeno (^{99}Mo):

- 1) En la primera elución
- 2) Cuando el generador se desplace de su lugar de emplazamiento durante su vida útil.

❖ Pureza Química.

Debe analizarse la concentración de aluminio (Al^{3+}):

- 1) En la primera elución
- 2) Cuando se preparen radiofármacos cuyo marcaje pueda alterarse por la presencia de aluminio (coloides, eritrocitos, etc.).

❖ pH.

Debe verificarse solamente en aquellos marcajes en los que el pH sea crítico.

b) Radiofármacos obtenidos a partir de equipos reactivos o kits marcados con tecnecio (^{99m}Tc)

❖ Ausencia de partículas extrañas.

Debe verificarse siempre que se prepare el radiofármaco y en el momento en que se dispense una dosis individual.

❖ Radiactividad o concentración radiactiva.

Debe determinarse siempre que se prepare el radiofármaco y en el momento en que se prepara una dosis individual.

❖ Pureza radioquímica.

Debe determinarse en las siguientes ocasiones:

1. En el primer vial de cada lote. La periodicidad la establecerá cada Unidad de Radiofarmacia de acuerdo con la evidencia científica y su propia experiencia y siempre a intervalos no superiores a un mes.
2. Siempre que se utilicen equipos reactivos con rendimientos de marcaje bajos y/o variables.
3. Siempre que se utilicen equipos reactivos que requieran calentamiento en el proceso de marcaje.
4. Siempre que se utilicen equipos reactivos en los que se requiera el uso de dos ó más reactivos.
5. Siempre que se sospeche que una biodistribución anómala ha sido causada por una deficiente calidad del radiofármaco.
6. Cuando la liposolubilidad es indispensable.

❖ Estabilidad.

Dada la inestabilidad de ciertos radiofármacos de tecnecio (^{99m}Tc) y teniendo en cuenta que la administración al paciente puede realizarse varias horas después de su preparación, cada Unidad de Radiofarmacia realizará estudios de estabilidad en función del tiempo y de la actividad, para cada radiofármaco, en las condiciones habituales de trabajo, así como las establecidas por el fabricante.

❖ Tamaño y número de partículas.

En el primer vial de cada lote en aquellos radiofármacos utilizados para perfusión pulmonar, debiendo ser a intervalos no superiores a un mes en aquellos que por su propia naturaleza y estructura pueden sufrir fácilmente procesos de rotura o de agregación.

c) Radiofármacos obtenidos a partir de equipos reactivos marcados con otros radionucleidos

❖ Ausencia de partículas extrañas.

Debe verificarse siempre que se prepare el radiofármaco y en el momento en que se dispense una dosis individual.

❖ Radiactividad o concentración radiactiva.

Debe determinarse siempre que se prepare el radiofármaco y en el momento en que se prepare una dosis individual.

❖ Pureza radionucleídica.

Debe de solicitarse un certificado al fabricante tan solo en el caso de que se modifique el método de producción del radionucleido,

❖ Pureza radioquímica.

Debe determinarse siempre que se prepare el radiofármaco.

3. Radiofármacos obtenidos a partir de muestras autólogas del propio paciente, de equipos reactivos de fabricación propia, entre otros.

a) Muestras autólogas

- ❖ Esterilidad, ausencia de pirógenos, pH y osmolaridad de todas las disoluciones utilizadas para el marcaje.

Debe verificarse siempre en el momento en que se preparen.

- ❖ Radiactividad ó concentración radiactiva.

Debe determinarse siempre, al preparar el radiofármaco precursor que vaya a utilizarse en la obtención de la muestra autóloga marcada.

- ❖ Rendimiento de marcaje.

Debe calcularse en todas las preparaciones.

- ❖ Morfología y función celular.

Cuando se optimizan las técnicas de marcaje, deben realizarse pruebas que demuestren la inalterabilidad de la morfología y función de los elementos celulares (Eritrocitos: tamaño y forma; Leucocitos: quimiotactismo, azul de trypan; Plaquetas: agregabilidad; etc)

b) Radiofármacos obtenidos a partir de equipos reactivos o kits de fabricación propia

Se seguirá la normativa vigente de Control de Calidad para los procesos de fabricación de Radiofármacos. (8)

RADIOFÁRMACOS

MDP: Medronato difosfonato

1. Presentación

Es el precursor del radiofármaco ^{99m}Tc -MDP. El vial de reacción contiene en forma de liofilizado estéril, apirógeno y no radioactivo los siguientes componentes:

- 3.15 mg de oxidronato de sodio
- 0.26 mg de cloruro estanoso dihidratado
- 0.84 mg de ácido gentísico
- 30.00 mg de cloruro de sodio

2. Fórmulas de Manufactura

Volumen final (ml)	MDP (g)	Ácido Ascórbico (g)	Cloruro Estañoso dihidrato (g)
100.00	1.00	0.20	0.10
250.00	2.50	0.50	0.25
500.00	5.00	1.00	0.50
800.00	8.00	1.60	0.80
1000.00	10.00	2.00	1.00

3. Preparación de un kit para un volumen final de 500 mL. Usar agua para inyección burbujeada con gas de nitrógeno.

- ❖ Solución A: disuelva 500 mg de cloruro estañoso dihidrato usando 50 mL de 0.20 N HCl (o 0.40 ml de HCl concentrado ajustando el volumen a 50 ml) justo antes de adicionar el volumen final de la solución.
- ❖ Disolver 5 g de MDP en aproximadamente 400 ml de agua de inyección.

- ❖ Agregar 1 g de ácido ascórbico, hasta que el pH se encuentre en un rango de 3.5 - 4.0 después de la adición.
- ❖ Lentamente agregar la solución A con el MDP en solución, y continuar burbujeando N₂ y agitar.
- ❖ Ajustar el pH entre 4 – 5 usando 1N NaOH o 1N HCl.
- ❖ Ajustar el pH final de 5.8 a 6.0 usando pH metro.
- ❖ Ajustar el volumen final hasta 500 ml.
- ❖ Filtrar la solución con un filtro estéril de 0.22 µm.
- ❖ Dispensar 1 ml por vial.

4. Condiciones de marcación

- ❖ MDP: 2.5 mg/ml
- ❖ Cloruro estañoso dihidrato: 0.25 mg/ml
- ❖ pH: 5.0–7.0
- ❖ Pureza radioquímica: >95.00%
- ❖ Perteneciato (TcO₄⁻) + ^{99m}Tc reducido/hidrolizado: <5.00%.

5. Controles de Calidad:

- ❖ *Pureza Radioquímica: Cromatografía ascendente*

Soporte	ITLC-SG o papel whatman número 1	ITLC-SG
Solvente	MEK/acetona	Solución Salina
Rf ^{99m} Tc-MDP	0	0.9-1.0
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻	0.9-1.0	0.9-1.0
Rf ^{99m} Tc hidrolizado/reducido	0	0

- ❖ *Biodistribución:*

A las 2 h de inyección se ha encontrado en ratones:

Órgano	% i,d/órgano	% i.d/g
Hueso (fémur)	60	2
Hígado	3	1
Riñones	5	1

***(9)**

6. Farmacología

El tejido óseo está formado por osteoblastos, osteocitos y osteoclastos, dos tercios de tejido mineral (carbonato de calcio, fosfato cálcico e hidroxiapatita) y un tercio de tejido conectivo. Se cree que el mecanismo de acción de los polifosfatos, es a través del grupo fosfórico, que por quimioabsorción reaccionan sobre el calcio de la hidroxiapatita de la superficie ósea. Los factores principales que influyen en el proceso son:

- ❖ La vascularización del área: el aumento del flujo aportará más radiotrazador al hueso, pero será el metabolismo óseo el responsable de la absorción.
- ❖ El tipo de radiomolécula: tamaño y carga eléctrica.
- ❖ La captación mineral del hueso.
- ❖ La influencia enzimática.
- ❖ La localización en las diferentes estructuras óseas: hueso en formación, zonas inmaduras y patologías metabólicamente activas.

Luego de la administración endovenosa del marcado, este se depura y distribuye rápidamente de la sangre, acumulándose en el esqueleto casi la mitad de la dosis administrada dentro de las tres a cuatro horas. También puede localizarse en las células miocárdicas infartadas o en otras regiones de tejidos necrosados o calcificados. La captación esquelética está aumentada en los sitios de

osteogénesis anormal. El producto se elimina por vía renal en un 50% a las 24 horas.

7. Usos

El ^{99m}Tc -MDP es un agente para diagnóstico por imágenes del sistema óseo pues muestra zonas de osteogénesis alterada tanto en adultos como en niños.

8. Dosis:

Adultos: 20 - 25 mCi

Niños: 250 μCi /kg de peso

9. Precauciones

- ❖ Esta clase de compuestos forman complejos con cationes tales como el calcio. Deben tomarse precauciones en pacientes que padecen o han padecido de hipocalcemia.
- ❖ Para disminuir la dosis de radiación a la vejiga, así como a otros órganos blanco, el paciente debe de aumentar su ingesta de líquidos (si no hay contraindicación médica) y miccionar lo más frecuente posible luego de la inyección y por las seis horas siguientes.
- ❖ El radiofármaco ^{99m}Tc -HDP no debe usarse luego de seis horas de preparado.
- ❖ Los contenidos del vial de reacción son estériles y no pirogénicos. Es esencial que el usuario siga las instrucciones detenidamente y mantenga condiciones asépticas durante la preparación y dosificación del producto.
- ❖ Las reacciones de marcado con el ^{99m}Tc dependen del mantenimiento del ión estannoso en su estado reducido. Cualquier tipo de oxidante presente en la solución de ^{99m}Tc -pertenetato puede afectar la calidad del radiofármaco.

- ❖ Deben tomarse las precauciones necesarias para asegurar la mínima dosis de radiación para el paciente y el personal.
- ❖ Los radiofármacos deben ser utilizados únicamente por profesionales calificados y con entrenamiento específico en el uso y manejo seguro de los radionucleídos.

10. Carcinogenesis, Mutagenesis y Fertilidad

No se han realizado estudios de larga duración en animales para evaluar efectos carcinogénicos o mutagénicos potenciales o la posibilidad que esta droga afecte la fertilidad tanto en machos como en hembras.

11. Embarazo y lactancia

Categoría en embarazo: C

No se han realizado estudios en animales con ^{99m}Tc -MDP. A su vez no se conoce si esta droga puede causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. El ^{99m}Tc -MDP debe ser administrado a mujeres embarazadas solo si es claramente necesario. Idealmente los exámenes diagnósticos con radiofármacos en mujeres en edad fértil deben realizarse en los primeros diez días del ciclo menstrual.

El tecnecio-99m (^{99m}Tc) se excreta por la leche materna, por lo tanto deberá ser temporalmente sustituida por fórmulas lácteas en pacientes lactantes.

12. Reacciones Adversas

Ocasionalmente se han asociado con la administración del ^{99m}Tc -HDP reacciones de hipersensibilidad así como náusea y vómitos.

13. Dosis de radiación absorbidas tras la administración MDP

Órgano	Dosis absorbidas (mGy/MBq)
Hueso	0,06
Vejiga	0,05
Riñones	0,007
Ovarios	0,0035
Testículo	0,0024
Médula ósea	0,0096

Dosis efectiva equivalente: 0,008 mSv/MBq

*(10)

MAG-3: Mertiatide. Benzoilmercapto-acetil-triglicina.

1. Presentación

Es el precursor del radiofármaco de diagnóstico ^{99m}Tc -Mertiatide. El vial contiene en forma liofilizada, estéril y apirógena:

- ❖ 1 mg de betiatide (N-[N-[N-[(benzoiltio)acetil]glicil]glicil]glicina).
- ❖ 0.05 mg de cloruro estannoso.
- ❖ 40 mg de tartrato de sodio dihidratado.
- ❖ 20 mg de lactosa monohidratada.

2. Fórmulas de Manufactura

Volumen final (ml)	MAG-3 (g)	Cloruro estañoso dihidratado (mg)	Glucoheptonato disódico (g)	Tartrato de sodio dihidratado (g)	Lactosa (g)
100	100	10	2	4	2
150	150	15	3	6	3

3. Preparación de un kit para un volumen final de 250 ml. Usar agua para inyección burbujeada con gas de nitrógeno

Solución A: disuelva 100 mg de cloruro estañoso dihidrato usando 10 ml de 0.20N HCl (o 0.50 ml de HCl concentrado ajustando el volumen a 10 ml) justo antes de adicional el volumen final de la solución.

- ❖ Disolver 100 mg de MAG-3 en aproximadamente 80 ml de agua de inyección.
- ❖ Agregar 2 g de glucoheptonato de sodio y 4 g de tartrato de sodio y disolver.
- ❖ Lentamente agregar 1 ml de la solución A, y continuar burbujeando N_2 y agitar.

- ❖ Controlar el pH entre 4 - 5 usando 1N NaOH o 1N HCl.
- ❖ Ajustar el pH final de 5 - 5.50 usando pH metro.
- ❖ Agregar 2 g de lactosa y disolver.
- ❖ Ajustar el volumen final hasta 100 ml.
- ❖ Filtrar la solución con un filtro estéril de 0.22 µm.
- ❖ Dispensar 1 ml por vial.

4. Condiciones de marcación

- ❖ MAG-3: 0.03 mg
- ❖ Cloruro estañoso dihidrato: 0.03 mg/ml
- ❖ Lactosa: 6.66 mg
- ❖ Tartrato de sodio dihidratado: 13.33 mg
- ❖ Glucoheptonato de disodico: 6.66 mg
- ❖ pH: 5.0–5.5
- ❖ Pureza radioquímica: >95.00%
- ❖ Perteneciato (TcO₄⁻) + ^{99m}Tc reducido/hidrolizado: <5.00%

5. Controles de Calidad

- ❖ *Pureza Radioquímica*: Cromatografía ascendente

Soporte	ITLC-SG o papel whatman número 1	ITLC-SG
Solvente	Octanol	Solución Salina
Rf ^{99m} Tc-MAG ₃	0	0.9-1.0
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻	0.9-1.0	0.9-1.0
Rf ^{99m} Tc hidrolizado/reducido	0.0	0

*(11)

❖ *Biodistribución:*

No se ha realizado estudios biológicos, sin embargo la USP limita:

Órgano	1 h pos inyección
Riñones	-<2%
Vejiga y orina	>80%
Hígado	-<2%

*(12)

La extracción renal es mayor del 50% y es excretada principalmente a través de secreción tubular. Se elimina rápidamente, después de 3 horas aproximadamente el 90% se encuentra en orina en un paciente con función renal normal. Es el radiofármaco de elección en menores de dos años y pacientes con insuficiencia renal

6. Farmacología

Posterior a la inyección intravenosa del ^{99m}Tc -mertiatide, es rápidamente distribuido y depurado del plasma a través del tracto urinario predominantemente por secreción tubular activa (casi exclusivamente por los túbulos renales proximales) y en menor grado por filtración glomerular. La proporción entre la aparición, excreción y concentración en el riñón del marcado monitoreado permite estimar la función renal. El ^{99m}Tc -mertiatide muestra una alta unión a las proteínas plasmáticas luego de su inyección (un 89% en individuos sanos), esta unión es reversible y rápidamente el radiofármaco es excretado.

La excreción del ^{99m}Tc -MAG-3 se da por secreción tubular activa y filtración glomerular, en individuos sanos con función renal normal (creatinina sérica 1.20 mg/dl), el aclaramiento plásmático del radiofármaco es de alrededor de 0.30 l/min. Alrededor del 70% de la dosis administrada se elimina vía renal en los primeros 30 minutos y el 90% de la cantidad total del radiotrazante es eliminado en 3 horas. En individuos con insuficiencia renal (creatinina sérica mayor de 6.30 mg/dl)

tanto el aclaramiento como la eliminación del radiofármaco a lo largo de tres horas disminuyen. En estos pacientes el 78% del radiotrazante se une a las proteínas plasmáticas. El promedio del aclaramiento del ^{99m}Tc -mertiatide es de 0.03 L/min y sólo un 21.30% se excreta en tres horas en promedio. Tanto en pacientes sanos como enfermos el perfil de concentración plasmática-tiempo muestra un comportamiento biexponencial.

7. Usos

El ^{99m}Tc -mertiatide es el agente para imágenes renales de uso en diagnóstico de anomalías congénitas y adquiridas, falla renal, obstrucción del tracto urinario y cálculos tanto en pacientes pediátricos como adultos. Es una ayuda diagnóstica al proveer indicadores de función renal, angiogramas renales y curvas de renogramas de corteza renal o riñón completo.

8. Dosis:

- ❖ Adultos: 8 mCi
- ❖ Niños: 50 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$, mínimo 1 mCi

9. Precauciones

- ❖ El contenido del "kit" no es radioactivo. Sin embargo al agregar el ^{99m}Tc -pertechnetato debe mantenerse adecuadamente protegido.
- ❖ El contenido del vial de reacción debe utilizarse únicamente para la preparación del ^{99m}Tc -mertiatide y no para administrarlo directamente al paciente.
- ❖ Para disminuir la dosis de radiación a la vejiga, así como a otros órganos blanco, el paciente debe de aumentar su ingesta de líquidos (si no hay contraindicación médica) y miccionar lo más frecuente posible luego de la inyección y por las seis horas siguientes.

- ❖ El radiofármaco ^{99m}Tc -mertiatide no debe usarse luego de seis horas de preparado.
- ❖ Los contenidos del vial de reacción son estériles y no pirogénicos. Es esencial que el usuario siga las instrucciones detenidamente y mantenga condiciones asépticas durante la preparación y dosificación del producto.
- ❖ Las reacciones de marcado con el ^{99m}Tc dependen del mantenimiento del ion estannoso en su estado reducido. Cualquier tipo de oxidante presente en la solución de ^{99m}Tc -pertechnetato puede afectar la calidad del radiofármaco.
- ❖ Deben tomarse las precauciones necesarias para asegurar la mínima dosis de radiación para el paciente y el personal.
- ❖ Los radiofármacos deben ser utilizados únicamente por profesionales calificados y con entrenamiento específico en el uso y manejo seguro de los radionucleídos.

10. Carcinogénesis, Mutagénesis y Fertilidad

No se han realizado estudios de larga duración en animales para evaluar efectos carcinogénicos o mutagénicos potenciales o la posibilidad que esta droga afecte la fertilidad tanto en machos como en hembras.

11. Embarazo y Lactancia

Categoría en embarazo: C

No se han realizado estudios en animales con ^{99m}Tc -mertiatide. A su vez no se conoce si esta droga puede causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. El ^{99m}Tc -mertiatide debe ser administrado a mujeres embarazadas solo si es claramente necesario.

El tecnecio 99 (^{99m}Tc) se excreta por la leche materna, por lo tanto deberá ser temporalmente sustituida por fórmulas lácteas en pacientes lactantes.

12. Reacciones Adversas:

Ocasionalmente se han asociado con la administración del ^{99m}Tc -Mertiatide reacciones de hipersensibilidad así como náusea y vómitos.

Dextran

Gelatina colágeno bovino

1. Presentación

El Linfofast ® está compuesto por un coloide preformado (liofilizado) de gelatina de colágeno bovino de calidad farmacéutica.

Cada vial contiene:

- ❖ Cloruro de sodio4.00 mg
- ❖ Gelatina de colágeno bovino8.00 mg
- ❖ Acido Gentísico0.25 mg
- ❖ Cloruro Estannoso dihidratado1.70 mg
- ❖ Acetato de Sodio * 7.00 mg

2. Farmacología

El sistema linfático, que corre paralelo a venas y arterias, tiene el rol fundamental de coleccionar y transportar proteínas plasmáticas que han abandonado los capilares sanguíneos a través del tejido intersticial, con el fin de volcarlos nuevamente a la circulación sanguínea. La elevación de esta “carga proteica linfática” provoca un aumento compensatorio del débito linfático, que depende esencialmente de las reservas funcionales de los colectores linfáticos. Cuando estas posibilidades compensatorias son sobrepasadas, se instala una linfoestasis en el tejido intersticial, manifestada clínicamente como un edema. Así uno de los métodos de elección para estudiar este fenómeno es hacer el seguimiento de partículas o macromoléculas marcadas con isótopos radioactivos que se inyectan en el intersticio. Los primeros radiofármacos utilizaron albúmina humana iodada (I-131) o coloides de oro (Au-198) protegidos con gelatina. Estos fueron reemplazados al iniciarse el uso del tecnecio (Tc-99m), ya que las altas dosis de radiación proporcionadas por el I-131 y el Au-198 no eran aconsejables.

El Dextran es un compuesto coloidal, a base de gelatina de colágeno bovino, que contiene como agente reductor del ^{99m}Tc el cloruro estannoso. Este compuesto tiene una gran velocidad de distribución linfática y marcado con dicho radioisótopo permite la visualización de los vasos linfáticos y de las estaciones ganglionares, al ser absorbido por el linfangión, luego de ser administrado vía intradérmica.

No difunde al compartimiento sanguíneo y no presenta degradación metabólica, hasta haber alcanzado el hígado, lo cual ocurre cuando la linfa finalmente es volcada en el confluente yugulosubclavio al sistema circulatorio, o sea luego de haber hecho el recorrido linfático en la zona de estudio, no presentando de este modo actividad de fondo debida a esporádicas recirculaciones de productos de degradación metabólica u presenta además un porcentaje ínfimo de ^{99m}Tc libre (inferior al 5%).

Este producto asegura: rápida depuración plasmática, mínima excreción urinaria, absorción rápida y selectiva por el sistema linfático y excelente contraste centellográfico de vasos y ganglios linfáticos.

3. Usos

Para la visualización centellográfica de los vasos linfáticos y de las estaciones ganglionares mediante linfocintigrafías o linfografías radioisotópicas, estáticas o dinámicas uso *in vivo*.

El estudio morfológico estático permite identificar los vasos linfáticos funcionantes y las estaciones ganglionares. Se utiliza para el estudio de linfedemas primarios y secundarios de miembros superiores e inferiores, linfedemas de miembros post-vaciamiento ganglionar en pacientes oncológicos, en linfangitis bacterianas agudas o secuelas tardías, para la localización del ganglio centinela en la nueva concepción de la cirugía oncológica y la toma de

decisiones en el tratamiento posterior del paciente, sea éste terapia radiante o administración de citostáticos.

Además de los estudios estáticos, es posible realizar estudios dinámicos o funcionales del sistema linfático, que reflejan la actividad del linfático inicial y del linfangión, midiendo la velocidad de movilización del trazador mediante el uso de cámara gamma y evaluando cuantitativamente incrementos de radioactividad en determinadas zonas o miembros del cuerpo, muchas veces relacionándolos en comparación con los datos e imágenes de la zona o miembro contralaterales.

En estudios cinéticos, utilizando los sistemas de análisis computarizados de las gamma cámaras, es posible integrar zonas de interés establecidas sobre las imágenes del sistema linfático y así calcular las velocidades de movilización de la linfa.

También se utiliza, previo a la cirugía linfática para la evaluación de las posibilidades de realizar una anastomosis linfovenosa (by pass linfovenoso) para disminuir el linfedema de miembros superiores o inferiores. Para otros tipos de linfedemas se suele utilizar colgajos derivativos entéricos, mesentéricos o cutáneos.

En todas las evaluaciones se emplea la cámara gamma para la visualización de las imágenes radioactivas y el cálculo de las velocidades de movilización de la linfa. La elevada captación del compuesto lo hace aprovechable en indicaciones habituales de la centellografía en patologías oncológicas: melanomas, cáncer de mama (cadena mamaria interna), etc en los que la linfadenografía es fundamental.

4. Dosis

Se preparan seis dosis en jeringas de insulina de 250 μCi en un volumen de 0.2 ml con suero fisiológico.

5. Precauciones

- ❖ Los riesgos de irradiación asociados con el uso de radiofármacos marcados con Tc-99m son mayores en niños que en adultos y en general cuanto más joven es el niño, mayor el riesgo debido a la mayor absorción de la dosis de radiación.
- ❖ Debe tomarse muy en cuenta estos riesgos en toda evaluación riesgo-beneficio cuando se trata de niños. Igualmente, en el caso de mujeres embarazadas, los radiofármacos marcados con Tc-99m debe administrarse sólo cuando los beneficios que se esperan obtener sean claramente más importantes que los riesgos potenciales en el feto.
- ❖ Dado que este producto no es radioactivo pero para su empleo debe ser marcado con un trazador, el mismo podrá ser utilizado solamente por personal calificado mediante entrenamiento especial, en el uso y manejo seguro de radiofármacos y cuya experiencia haya sido aprobada por la institución previamente autorizada en el país.

6. Carcinogénesis, Mutagénesis y Fertilidad

No se han realizado estudios de larga duración en animales para evaluar efectos carcinogénicos o mutagénicos potenciales o la posibilidad que esta droga afecte la fertilidad tanto en machos como en hembras.

7. Embarazo y Lactancia

Categoría en embarazo: C

No se han realizado estudios en animales con ^{99m}Tc -mertiatide. A su vez no se conoce si esta droga puede causar daño fetal al

administrarlo a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. El ^{99m}Tc -mertiatide debe ser administrado a mujeres embarazadas solo si es claramente necesario.

El ^{99m}Tc se excreta por la leche materna, por lo tanto deberá ser temporalmente sustituida por fórmulas lácteas en pacientes lactantes.

8. Reacciones Adversas

Hasta el momento no han sido detectadas. En algunas ocasiones puede provocar escozor en el sitio de inyección. Puede ser administrado con algún anestésico local (Xilocaína o Novocaína)

BICISATE (Etil cisteína dímero ECD)

1. Composición cualitativa y cuantitativa

Vial A:

Bicisate clorhidrato (ECD.2HCl)	0.90 mg
Cloruro estannoso dihidratado (teórico)	72.00 µg
Edetato disódico dihidratado	0.36 mg
Manitol	24.00 mg
Estaño total (estannoso y estánico) dihidratado (como SnCl ₂ .2H ₂ O)	83.00 µg

Vial B:

Fosfato sódico dibásico heptahidratado	4.10 mg
Fosfato sódico monobásico monohidratado	0.46 mg
Agua para inyección csp	1.00 mL

2. Forma farmacéutica:

- ❖ Vial A: Polvo para inyección.
- ❖ Vial B: Solución Buffer.

3. Farmacología

Farmacodinamia: Debido a las bajas concentraciones utilizadas no se esperan acciones farmacodinámicas.

Farmacocinética: Luego de la reconstitución con ^{99m}Tc se forma un complejo ^{99m}Tc N,N'-(1,2 etilendiil) bis-L-cisteine dietil ester o sea ^{99m}Tc-Bicisate.

El ^{99m}Tc-Bicisate puede existir en cuatro formas estereoquímicas distintas dependiendo de la estereoquímica de la molécula de bicisate. Estudios han demostrado estereoselectividad en la retención y metabolismo únicamente de la forma L,L. En contraposición los complejos derivados de las formas D,D cruzan al barrera hematoencefálica y son extraídos por el cerebro sin embargo

no son retenidos ni metabolizados, por lo tanto el Neurolite® solo utiliza el isómero L,L.

Estudios en voluntarios sanos indican una buena captación cerebral inicial del ^{99m}Tc -bicisate con valores entre un 4,80% y un 6,50% de la cantidad inyectada a pocos minutos de la administración. La captación y la retención cerebral son suficientes para permitir imágenes SPECT cerebrales inmediatamente luego de la administración. La eliminación cerebral del ^{99m}Tc -bicisate es muy lenta. El patrón de distribución cerebral no cambia durante las primeras seis horas post-administración y es similar al visto con el flujo sanguíneo cerebral con gas Xenón (^{133}Xe).

La eliminación del bicisate de la sangre es rápida resultando en menos de un 5% de la dosis inyectada luego de una hora de administración. Cinco minutos luego de la administración la mayor parte de la actividad en la sangre venosa está en forma de metabolitos. En promedio, un 74% de la dosis administrada es excretada por la orina en las veinticuatro horas posteriores a la inyección y un 50% se excreta en las dos primeras horas, es por esta razón que la dosis de radiación a la vejiga que es el órgano crítico se disminuye con una alta ingesta de líquidos y micción frecuente. El ^{99m}Tc -bicisate y su metabolito principal no se unen a las proteínas plasmáticas.

4. Usos

La centellografía con ^{99m}Tc -Bicisate (ECD) está indicada para la evaluación de anormalidades regionales de perfusión cerebral en pacientes adultos con desórdenes del Sistema Nervioso Central.

5. Dosis

- ❖ Adultos: 20 mCi
- ❖ Niños: 0.20 $\mu\text{Ci}/\text{Kg}$, mínimo 3 mCi

6. Precauciones

- ❖ Los radiofármacos deben ser utilizados únicamente por personal profesional calificado y experimentado en el uso seguro de los radionucléidos y cuyo entrenamiento haya sido avalado por las autoridades competentes en su país o región.
- ❖ El contenido de los viales está destinado a la preparación de ^{99m}Tc -Bicisate y no debe administrarse directamente al paciente. Así como otros productos radioactivos debe manejarse con cuidado y adecuadas medidas de seguridad deben de ser tomada para minimizar la exposición tanto al personal como a los pacientes.
- ❖ La seguridad y efectividad en niños menores de 18 años no se ha comprobado. A su vez no se ha estudiado su seguridad y efectividad en pacientes con falla de la función renal.

7. Embarazo y Lactancia

No se han llevado a cabo estudios en animales con ^{99m}Tc -bicisate (ECD) y no hay estudios en mujeres embarazadas.

Cuando es necesario administrar un producto radioactivo medicinal a mujeres en edad fértil debe siempre cuestionarse con relación a un embarazo. Toda mujer que tenga un atraso en su período menstrual debe considerarse embarazada hasta que se pruebe lo contrario. En caso de existir incertidumbre los niveles de radiación deben ser los mínimos posibles para realizar el procedimiento.

Procedimientos con radionucléidos en una mujer embarazada implica a su vez irradiación para el feto. Solo procedimientos imperativos deben ser llevados a cabo en el embarazo, en aquellos casos que el beneficio sea mayor que el riesgo para el feto y la madre.

En caso de tener que administrar un radiofármaco a una mujer que amamanta debe evaluarse si el procedimiento puede posponerse hasta el fin de la lactancia y considerar la mejor escogencia del radiofármaco teniendo en mente la posible secreción por la leche materna. Si la administración del radiofármaco es necesaria, la lactancia materna deberá descartarse por al menos doce horas y la leche materna producida durante ese lapso descartada. La lactancia debe suspenderse hasta que la dosis de radiación resultado de la leche materna sea inferior a 1 mSv.

8. Carcinogénesis, Mutagénesis y Fertilidad

No se han efectuado estudios con ^{99m}Tc -bicisate en animales para evaluar la teratogenicidad, el potencial carcinogénico o el efecto que este radiofármaco pueda tener en la fertilidad en machos o hembras. Estudios realizados indican que el bicisate•2HCl no impone un riesgo mutagénico bajo las condiciones clínicas indicadas para su uso.

9. Efectos Adversos

Inmediatamente a la administración del ^{99m}Tc -Bicisate un pequeño porcentaje de los pacientes experimenta parosmia que se expresa como un olor aromático leve y transitorio. En raros casos se han reportado quejas no atribuidas al ^{99m}Tc -ECD tales como: cefalea transitoria, agitación, náuseas, síncope, constipación, diarrea, dispepsia, somnolencia y dolor de espalda.

Signos de raros pero posibles efectos adversos son angina, dificultad para respirar, alucinaciones, hipertensión, convulsiones y rash cutáneo.

MACROAGREGADOS DE ALBUMINA (MAA)

1. Descripción

El kit consiste de cinco o treinta viales de reacción multidosis que contienen los ingredientes estériles, no pirogénicos y no radioactivos, necesarios para producir ^{99m}Tc -agregados de albúmina para inyección destinados a procedimientos diagnósticos.

Cada vial de reacción de 10 mL contiene 2 ml de agregado de albúmina humana, 0.50 mg de albúmina humana, máximo 130 μg de estaño (como $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), 80 mg de lactosa, 24 mg de ácido succínico y 1.10 mg de acetato de sodio en forma liofilizada bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para ajustar el pH. No se agregan preservantes.

Los Macroagregados de Albúmina (MAA) se preparan a partir de albúmina no reactiva al ser examinada por antígeno de Hepatitis B por técnicas de radioinmunoensayo. Cada vial contiene aproximadamente $8.00 \pm 4.00 \times 10^6$ partículas de agregado de albúmina. La distribución del tamaño de partícula es tal que no menos del 90% va de 10 a 90 micrones de tamaño. En general, aproximadamente el 90% están entre 10 y 40 micrones. No hay agregados de albúmina con tamaños mayores a 150 micrones.

La inyección de Tecnecio ^{99m}Tc -Agregados de albúmina para uso intravenoso está en su forma final de dosificación al agregar al vial de reacción una solución isotónica estéril de Pertecneciato ($^{99m}\text{TcO}_4$). No menos del 90% del ^{99m}Tc agregado al vial está unido a los agregados de albúmina al momento de la preparación y permanece unido durante las ocho horas de vida útil de la preparación.

La estructura precisa del complejo estannoso-tecnecio-albúmina se desconoce hasta el momento.

2. Farmacología

Luego de 1 a 5 minutos de la inyección intravenosa alrededor de un 90% de las partículas de tecnecio ^{99m}Tc -macroagregados de albúmina son atrapadas por las arteriolas y los capilares del pulmón.

La selectividad orgánica es un resultado directo del tamaño de partícula. Por debajo de 1 a 10 micrones las partículas son atrapadas por el sistema reticuloendotelial. Entre 10 y 15 micrones, los agregados se alojan en los capilares pulmonares por un proceso puramente mecánico.

La distribución de las partículas en los pulmones es un efecto directo del flujo sanguíneo pulmonar.

Los agregados de albúmina son suficientemente frágiles como para que la microoclusión causada en los capilares pulmonares sea temporal. Por erosión y fragmentación el tamaño de la partícula se reduce permitiendo el paso de los agregados a través del lecho capilar alveolar pulmonar. Los fragmentos son entonces acumulados por el sistema reticuloendotelial.

En estudios de distribución en tejido animal, mediciones de la actividad retenida muestran una relación hígado a pulmón de alrededor de 70:1 en los primeros treinta minutos. La eliminación de ^{99m}Tc -agregados de albúmina de los pulmones ocurre con una vida media de alrededor de 6 horas. Estudios de excreción urinaria acumulativa muestran un promedio de alrededor del 75% de la dosis excretada veinticuatro horas post-administración.

La eliminación de las partículas ^{99m}Tc -MAA de los pulmones humanos tanto normales como anormales ocurre con una vida media biológica de 10.8 horas. La vida media efectiva es de 3.8 horas.

Luego de la administración de ^{99m}Tc -MAA por inyección intraperitoneal el radiofármaco se mezcla con los fluidos

peritoneales. El aclaramiento de la cavidad peritoneal varía desde ser insignificante con un bloqueo completo del “shunt” hasta un rápido aclaramiento con el subsecuente paso a la circulación general cuando el “shunt” es evidente

3. Usos:

El ^{99m}Tc -MAA está indicado en centellografía de imágenes de pulmón y como adyuvante en otros procedimientos diagnósticos cuando se desea información relativa a la circulación pulmonar.

Actualmente se utiliza a su vez en procedimientos de Cirugía Radioguiada sobre todo en Cáncer de Mama.

4. Dosis

Perfusión pulmonar:

- ❖ Adultos: 5 mCi
- ❖ Niños: 50 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$, dosis mínima 500 μCi

Roll de mama: 400 μCi en un volumen de 0.40 ml con Suero Fisiológico.

5. Precauciones

- ❖ El ^{99m}Tc -MAA no debe de utilizarse en pacientes con hipertensión pulmonar severa.
- ❖ Los contenidos del vial de reacción no son radioactivos. Sin embargo, al agregar el pertecneciato ^{99m}Tc debe mantenerse blindaje adecuado durante toda la vida útil de la preparación.
- ❖ Las reacciones de marcado involucradas en la preparación de ^{99m}Tc -MAA dependen del mantenimiento del estaño en su estado reducido. Cualquier oxidante presente en el pertecneciato de sodio ^{99m}Tc puede afectar negativamente la calidad de la preparación. Por lo tanto, pertecneciato ^{99m}Tc

que contenga agentes oxidantes no debe ser utilizado en la preparación de este radiofármaco.

- ❖ El contenido del vial es estéril y no pirogénico. Es esencial seguir cuidadosamente las instrucciones de preparación y mantener estrictos procedimientos asépticos durante la reconstitución del vial de reacción.
- ❖ Este producto es para uso intravenoso luego de ser reconstituido con pertecneciato ^{99m}Tc , no debe de inyectarse el contenido del vial de reacción sin reconstituir directamente a los pacientes.
- ❖ El ^{99m}Tc -MAA es una suspensión y sus partículas sedimentan con el tiempo. El no agitar el contenido del vial de reacción adecuadamente puede resultar en una suspensión no homogénea resultando en una distribución no uniforme de la radiactividad en el pulmón. Si la dosis extraída no se utiliza inmediatamente después la jeringa deberá de agitarse antes de la inyección. Para tal fin es necesario dejar un pequeño espacio de aire en la jeringa.
- ❖ También es recomendable, debido al aumento de las probabilidades de aglomeración con el paso del tiempo que la preparación de ^{99m}Tc -agregados de albúmina no se utilice después de ocho horas de haber sido reconstituida.
- ❖ El contenido del vial se encuentra bajo atmósfera de nitrógeno para proteger los componentes del aire. Al reconstituir con pertecneciato de sodio ^{99m}Tc la suspensión resultante debe de mezclarse con leve agitación. Agitación excesiva puede producir cambios en el tamaño de partícula. No utilizar el preparado si se observan grumos o espuma en el vial.
- ❖ Así como en la utilización de cualquier material radioactivo deben de tomarse las medidas necesarias para minimizar la

exposición tanto del personal del personal como de los pacientes.

6. Carcinogénesis, Mutagénesis y Fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico o como esta droga podría afectar la fertilidad en machos o hembras.

7. Embarazo y Lactancia

Categoría en el embarazo: C

No han sido conducidos estudios en animales con ^{99m}Tc . Además no se conoce si el ^{99m}Tc puede causar daño fetal si se administra a una mujer en edad fértil o si afecta su capacidad reproductiva. El Tecnecio ^{99m}Tc debe administrarse a una mujer embarazada solo si es estrictamente necesario.

Idealmente el uso de radiofármacos en mujeres en edad reproductiva debe realizarse en los primeros diez días del ciclo menstrual.

Esta droga es excretada en la leche materna, por lo tanto en mujeres lactantes a quienes se les administra este radiofármaco deben suspender temporalmente la lactancia.

8. Reacciones Adversas

El uso de este radiofármaco está contraindicado en personas con historia de hipersensibilidad a productos que contienen albúmina humana. La posibilidad de reacciones alérgicas es considerable en aquellos pacientes que reciben dosis múltiples del $^{99m}\text{Tc-MAA}$. Reacciones de hipersensibilidad son posibles cuando se utilizan productos que contienen proteínas como es el caso del $^{99m}\text{Tc-MAA}$, en el hombre. Epinefrina, antihistamínicos y corticosteroides deben estar disponibles cuando este fármaco se administre.

Existen reportes en la literatura de muertes ocurridas luego de la administración de ^{99m}Tc -MAA a pacientes con hipertensión pulmonar preexistente. A su vez se han presentado reacciones idiosincráticas al uso de ese radiofármaco.

Teóricamente la administración intravenosa de materiales con partículas tales como el ^{99m}Tc -MAA imponen un impedimento temporal al flujo sanguíneo. Si bien este efecto es fisiológicamente insignificante en la mayoría de los pacientes, la administración de agregados de albúmina es posiblemente peligrosa en obstrucción pulmonar agudo y otros estados de flujo sanguíneo pulmonar severamente comprometido.

SESTAMIBI

1. Descripción

Cada vial de 5 ml contiene una mezcla estéril, no pirógena liofilizada de:

Tetrafluoroborato de cobre (I) tetrakis (2 metoxiisobutilisonitrilo)	1.00 mg
Citrato de sodio dihidratado	2.60 mg
Clorhidrato monohidratado de L-cisteína	1.00 mg
Manitol	20.00 mg
Cloruro estañoso dihidratado mínimo ($\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)	0.02 mg
Cloruro estañoso dihidratado ($\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)	0.07 mg
Cloruro de estaño (estañoso y estañico dihidratado)	0.09 mg

2. Farmacología

El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi es un complejo catiónico de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ que se acumula en el tejido miocárdico viable de una manera análoga a la del cloruro talioso TI-201. Las imágenes centellográficas que se han obtenido de animales y seres humanos después de una administración intravenosa del fármaco han sido comparables con las obtenidas con cloruro talioso en tejido miocárdico normal y anormal.

El sistema hepatobiliar constituye la vía principal de depuración del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi. Al cabo de una hora de haberse administrado la inyección se percibe actividad en la vesícula biliar y en el intestino. El 27% de la dosis inyectada es excretada por orina, mientras que aproximadamente un 33% se elimina por las heces en un plazo de 48 horas. El agente es excretado sin ninguna evidencia de metabolismo.

La actividad pulmonar es insignificante incluso inmediatamente después de la inyección. Los estudios de depuración en la sangre

indican que el componente que se depura rápidamente lo hace en un tiempo medio de 4.3 minutos en reposo y 1.6 minutos en condiciones de ejercicio. La vida media efectiva de depuración (que incluye tanto la vida media biológica como la desintegración del radionucleido) es aproximadamente de tres horas para el corazón y de unos 30 minutos para el hígado, después de una inyección en reposo o durante el ejercicio. El tiempo ideal de generación de imagen refleja el mejor compromiso entre el número de cuentas en el corazón y la absorción por los órganos circundantes.

Un estudio realizado en un modelo de isquemia miocárdica en perros puso de manifiesto que ^{99m}Tc -Sestamibi experimenta una distribución miocárdica (redistribución), si bien es más lenta y menos completa que la observada en el cloruro talioso. Un estudio realizado sobre un modelo de infarto miocárdico en perros reveló que no hubo redistribución significativa del fármaco. No se han llevado a cabo estudios definitivos en seres humanos que demuestren una posible redistribución. En pacientes con infarto miocárdico documentado, las imágenes revelaron la presencia del infarto hasta cuatro horas después de la administración de la dosis.

Los estudios en animales han indicado que la absorción miocárdica no se bloquea cuando se inhibe el mecanismo de bombeo de sodio. La absorción miocárdica, que depende de la circulación coronaria es el 1.2% de la dosis inyectada en reposo y el 1.5% de la dosis inyectada en condiciones de ejercicio. El cuadro siguiente ilustra la depuración biológica así como la efectiva (que incluye depuración biológica y desintegración radioactiva) del ^{99m}Tc -Sestamibi en el corazón y en el hígado.

Las concentraciones orgánicas expresadas como porcentaje de la dosis inyectada: datos basados en un promedio de 5 sujetos en reposo y 5 sujetos en el ejercicio

Tabla # 3

Depuración biológica y efectiva del ^{99m}Tc -Sestamibi en el corazón y en el hígado.

T	Reposo		Esfuerzo		Corazón		Hígado	
	B	E	B	E	B	E	B	E
5.0	1.2	1.2	19.6	19.4	1.5	1.5	5.9	5.8
30.0	1.1	1.0	12.2	11.5	1.4	1.3	4.5	4.2
60.0	1.0	0.9	5.6	5.0	1.4	1.2	2.4	2.1
120.0	1.0	0.8	2.2	1.7	1.2	1.0	0.9	0.7
240.0	0.8	0.5	0.7	0.4	1.0	0.6	0.3	0.2

B: Biológica

E: Efectiva

3. Usos

El estuche Cardiolite® para preparar Tecnecio ^{99m}Tc -Sestamibi para inyección es un agente de perfusión miocárdica que es útil para evaluar cardiopatías isquémicas. El estuche del radiofármaco para preparar ^{99m}Tc -Sestamibi permite distinguir el miocardio normal del anormal, además de localizar la anomalía en pacientes con posible infarto al miocardio, cardiopatías isquémicas o trastornos de la arteria coronaria. La evaluación de las cardiopatías isquémicas o de los trastornos de la arteria coronaria se logran mediante el uso de técnicas de reposo y esfuerzo.

El ^{99m}Tc -Sestamibi también es útil en la evaluación de la función miocárdica mediante la técnica de primer pasaje.

La visualización de imágenes con ^{99m}Tc -Sestamibi en reposo y durante el ejercicio, junto con otra información de diagnóstico, puede emplearse para evaluar las cardiopatías isquémicas y su localización.

En general no es posible distinguir entre los infartos miocárdicos reciente y los anteriores, ni se puede diferenciar entre un infarto reciente y una isquemia.

También se puede utilizar para la localización de algunos tumores cerebrales.

4. Dosis

Perfusión Miocárdica:

- ❖ Adultos: Primera dosis: 10 mCi
Segunda dosis: 30 mCi
- ❖ Niños:
Primera dosis: 0.25 mCi/kg, mínimo 4 mCi
Segunda dosis: 0.75 mCi/kg, mínimo 10 mCi

Tumores cerebrales:

- ❖ Adultos: 20 mCi
- ❖ Niños: 0.20 μ Ci, mínimo 3 mCi

5. Precauciones

- ❖ Al estudiar pacientes en quienes se conoce o se sospecha una cardiopatía, deberán tomarse precauciones a fin de asegurar una vigilancia continua y un tratamiento según los procedimientos clínicos aceptados y sin riesgos para el enfermo. Con poca frecuencia, ha ocurrido la muerte entre 4 y 24 horas después de la administración del ^{99m}Tc -Sestamibi, generalmente la muerte está asociada a pruebas de esfuerzo en condiciones de ejercicio.
- ❖ El contenido del vial se provee solamente para usarse en la preparación de ^{99m}Tc -Sestamibi y no para ser administrado directamente al paciente sin someterse primero al procedimiento de preparación.
- ❖ Los fármacos radioactivos deben manejarse con cuidado y deberán tomarse las medidas de seguridad del caso para reducir al mínimo la exposición a la radiación por parte del

personal clínico. También deberán tomarse las precauciones para reducir al mínimo la exposición de los pacientes, conforme criterios correctos para el manejo del paciente.

- ❖ El contenido del estuche antes de la preparación no es radioactivo. Sin embargo después de agregar la inyección de ^{99m}Tc deberá mantenerse un blindaje adecuado.
- ❖ Las reacciones para marcar ^{99}Tc dependen de mantener el ion estañoso en estado reducido. Es decir, no deberá emplearse una inyección de pertecnetato con oxidantes.
- ❖ El ^{99m}Tc -Sestamibi no deberá usarse por un período mayor de seis horas después de la preparación.
- ❖ Las sustancias radiofarmáceuticas deben ser utilizadas solamente por personal capacitado por su adiestramiento y experiencia en el empleo y manejo de radionucleidos en condiciones de seguridad, y cuya experiencia y capacitación hayan sido aprobadas por las autoridades de su país.
- ❖ Las pruebas de esfuerzo deberán ser realizadas solo bajo la supervisión de un médico capacitado y en un laboratorio bien equipado con los instrumentos adecuados para resucitación y mantenimiento. Los puntos finales más frecuentes de las pruebas de esfuerzo durante el ejercicio, que condujeron a la terminación de la prueba durante estudios controlados (dos tercios de los pacientes eran cardíopatas) fueron los siguientes:

Tabla # 4

Efectos adversos al terminar la Prueba de Esfuerzo

Fatiga	35%
Diseña	17%
Dolores de pecho	16%
Depresión ST	7%
Arritmia	1%

6. Carcinogénesis, Mutagénesis y Fertilidad

En comparación con la mayoría de los preparados radiofarmacéuticos para fines diagnósticos marcados con tecnecio, la dosis de radiación que reciben los ovarios (1.5 rads/30.0 mCi en reposo y 1.2 rads/30.0 mCi en el ejercicio) es elevada. Las mujeres fértiles deben de recibir la menor exposición posible.

Se evaluó el potencial genotóxico del ingrediente intermedio activo $[\text{Cu}(\text{MIBI})_4]\text{BF}_4$ mediante una batería de cinco ensayos. No se observó actividad genotóxica en los ensayos Ames, CHO/HPRT y de intercambio de cromátidas gemelas (todos in vitro). En las concentraciones citotóxicas ($>20 \mu\text{g/ml}$) se observó un incremento en células con aberraciones cromosómicas en el ensayo de linfocitos humanos in vitro. El compuesto intermedio $[\text{Cu}(\text{MIBI})_4]\text{BF}_4$ no mostró efectos genotóxicos en el ensayo de micronúcleo de ratón in vivo en una dosis que causó toxicidad sistémica y de la médula ósea ($9 \text{ mg/kg} > 600$ veces la dosis humana máxima).

7. Embarazo y Lactancia

Categoría en el embarazo: C

No se han efectuado estudios de reproducción o teratogenicidad animal con el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi. Asimismo, se desconoce si puede causar daños al feto cuando se lo administra a una mujer embarazada, o si puede afectar a la capacidad reproductora. El

tecnecio ^{99m}Tc deberá ser administrado a una mujer gestante sólo si es estrictamente necesario.

El ^{99m}Tc se excreta en la leche materna durante la lactancia. No se conoce si el ^{99m}Tc -Sestamibi se excreta por la leche materna. Por consiguiente se aconseja sustituir la leche materna por la leche de fórmula.

8. Reacciones Adversas

Durante los ensayos clínicos, aproximadamente el 8% de los pacientes sintieron un gusto metálico o amargo transitorio inmediatamente después de la inyección del radiofármaco. Algunos episodios transitorios de cefalea, rubor, erupción si escozor también se han atribuido a la administración de este agente. Han ocurrido casos de angina, dolores de pecho y muerte. Muy raramente, se han observado las siguientes reacciones secundarias: Signos y síntomas correspondientes a un ataque ocurrido poco después de la administración del agente, artritis transitoria de una articulación de la muñeca, hipersensibilidad grave caracterizada por disnea, hipotensión, bradicardia, astenia y vómitos dentro de las dos horas posteriores a la segunda inyección.

Sulfuro Coloidal (SC)

1. Descripción

El sulfuro coloidal para la preparación de ^{99m}Tc -sulfuro coloidal es un vial multidosis de reacción, un vial con la Solución A y un vial con la solución B que contiene los ingredientes estériles, no pirogénicos y no radioactivos necesarios para producir el ^{99m}Tc -sulfuro coloidal para uso intravenoso y oral.

Es un quelato cuya unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 30%, por lo que tiene un volumen de distribución dos veces mayor que el de MAG-3 y una mayor depuración plasmática, semejante a la del ortoyodohipurato (OIH), con mayor excreción urinaria a los 10-30 minutos post-inyección comparativamente con el MAG-3 y poco significativa con respecto al OIH. (13)

2. Presentación

Cada vial de reacción de 10 ml contiene en forma liofilizada:

- ❖ 2.0 mg de tiosulfato de sodio anhidro.
- ❖ 2.3 mg de edetato disódico
- ❖ 18.1 mg de gelatina.

El vial con la Solución A contiene 1.8 ml de ácido clorhídrico 0.15 N.

El vial B contiene 1.8 ml de una solución acuosa de 24.6 mg/ml de bifosfato sódico anhidro y 7.9 mg/ml de hidróxido de sodio.

La estructura precisa del ^{99m}Tc -sulfuro coloidal se desconoce en este momento.

4. Farmacología

Seguido de la administración intravenosa el ^{99m}Tc -sulfuro coloidal es rápidamente aclarado por el sistema reticuloendotelial de la sangre con una vida media de aclaramiento nominal de 2.5 minutos. La captación del coloide radioactivo por los órganos del sistema reticuloendotelial depende tanto de las razones relativas de flujo renal y de la capacidad funcional de las células fagocíticas. En el paciente promedio 80 a 90% de las partículas coloidales inyectadas son fagocitadas por las células de Kupffer del hígado, 5 a 10% por el páncreas y el porcentaje restante por la médula ósea.

Luego de la administración intraperitoneal el radiofármaco se mezcla con el fluido peritoneal. El aclaramiento de la cavidad peritoneal varía de insignificante que puede ocurrir si existe bloqueo completo del “shunt” a muy rápido con la subsecuente transferencia a la circulación sistémica si el shunt es patente.

5. Usos

El ^{99m}Tc -sulfuro coloidal se utiliza en adultos y niños como agente para tomar imágenes de áreas de funcionamiento de células reticuloendoteliales en el hígado, páncreas y médula ósea.

Se utiliza vía oral en adultos y niños para evaluar reflujo gastroesofágico y detección de aspiración pulmonar de los contenidos gástricos.

Se utiliza en Cirugía Radioguiada para la localización de Ganglio Centinela.

Se utiliza para la realización de Cistografías en niños para evaluar el reflujo uretral.

6. Dosis

Gammas Hepáticos:

- ❖ Adultos: 8 mCi
- ❖ Niños: 70 μCi / 7 Kg

Vaciamiento Gástrico:

- ❖ Adultos: 1 mCi
- ❖ Niños: 500 μ Ci

Cirugía Radioguiada: Lo que el médico solicite, aproximadamente 250 mCi.

Cistografía:

- ❖ Niños menores de un año: 500 μ Ci
- ❖ Niños mayores de un año: 1 mCi

Precauciones

- ❖ Si bien es raro, se han producido muertes debido a la administración intravenosa de ^{99m}Tc -sulfuro coloidal por su contenido de gelatina. Deberá por lo tanto tenerse a mano el equipo para soporte vital cardiopulmonar.
- ❖ Las soluciones de Pertecnetato ^{99m}Tc que contengan oxidantes no deberán ser utilizadas para la reconstitución de este radio
- ❖ El contenido de los viales de solución, el Vial A que contiene una solución ácida y el Vial B que contiene una solución buffer, deben utilizarse únicamente en la preparación de ^{99m}Tc -sulfuro coloidal y no para administrarse directamente al paciente.
- ❖ El contenido del kit es no radioactivo. Sin embargo al reconstituirlo con Pertecnetato ^{99m}Tc deberá mantenerse blindaje adecuado.
- ❖ Los componentes del kit son estériles y no pirogénicos. Es esencial seguir las instrucciones cuidadosamente y mantener procedimientos asépticos estrictos durante la preparación, pues ésta no contiene bacteriostáticos.

- ❖ La estabilidad del sulfuro coloidal disminuye en presencia de cationes polivalentes, teniendo como resultado la aglomeración de las partículas coloidales. Estas partículas de mayor tamaño son propensas a ser atrapadas por los capilares pulmonares posterior a la inyección. Por esta razón la solución de Pertecnetato ^{99m}Tc que contenga más de 10 μg de ión aluminio por mililitro no deberá ser utilizada.
- ❖ El ^{99m}Tc -sulfuro coloidal es físicamente inestable, y las partículas precipitan con el tiempo. La falta de agitación adecuada del vial antes de utilizarse puede resultar en una distribución no uniforme de la radiactividad. A causa una mayor probabilidad de aglomeración con el tiempo, es recomendable que el vial del radiofármaco preparado no sea usado luego de seis horas de haber sido reconstituido.
- ❖ Los fármacos radioactivos deben manejarse con cuidado y deberán tomarse las medidas de seguridad del caso para reducir al mínimo la exposición a la radiación por parte del personal clínico. También deberán tomarse las precauciones para reducir al mínimo la exposición de los pacientes, conforme criterios correctos para el manejo del paciente.
- ❖ Las sustancias radiofarmáceuticas deben ser utilizadas solamente por personal capacitado por su adiestramiento y experiencia en el empleo y manejo de radionúclidos en condiciones de seguridad, y cuya experiencia y capacitación hayan sido aprobadas por las autoridades de su país.

3. Carcinogénesis, Mutagénesis y Fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico o como esta droga podría afectar la fertilidad en machos o hembras.

4. Embarazo y Lactancia

Categoría en el embarazo: C

No han sido conducidos estudios en animales con Tecnecio ^{99m}Tc -sulfuro coloidal. Además no se conoce si el ^{99m}Tc puede causar daño fetal si se administra a una mujer en edad fértil o si afecta su capacidad reproductiva. El Tecnecio ^{99m}Tc debe administrarse a una mujer embarazada solo si es estrictamente necesario.

Idealmente, los exámenes que implican el uso de radiofármacos, especialmente aquellos de naturaleza electiva, en mujeres en edad fértil, deberán ser realizados en los primeros diez días a partir del inicio de la menstruación.

Esta droga es excretada en la leche materna, por lo tanto en mujeres lactantes a quienes se les administra este radiofármaco deben suspender temporalmente la lactancia.

5. Reacciones Adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas asociadas al uso de ^{99m}Tc -sulfuro coloidal: paro cardiopulmonar, convulsiones, shock anafiláctico, hipotensión, disnea, dolor abdominal, fiebre, escalofríos, broncoespasmo, náusea, vómito, transpiración, enrojecimiento, urticaria, mareos y sensación quemante en el sitio de inyección.

El tamaño y las propiedades físico químicas de las partículas de sulfuro coloidal formadas con la preparación del kit determinan la biodistribución del coloide y su captación por el sistema reticuloendotelial. Las enfermedades que afectan al sistema

reticuloendotelial pueden a su vez alterar el patrón de captación esperado.

DMSA: ACIDO DIMERCAPTOSUCCÍNICO

1. Presentación

Son viales con el producto liofilizado, estéril, apirógeno para ser reconstituidos con ^{99m}Tc .

Acido 2,3 Dimercaptosuccínico	1.0 mg
Cloruro estañoso dihidratado	0.2 mg
Acido Ascórbico	0.7 mg

2. Farmacología

Luego de la inyección intravenosa del ^{99m}Tc -DMSA, una cantidad significativa queda retenida en las células tuburales proximales de la corteza renal, permitiendo una imagen por emisión de la radiación gamma. Se distribuye en plasma unido a proteínas, depurándose del plasma con una vida media de aproximadamente 60 minutos. Después de una hora alrededor del 25% de la actividad administrada se encuentra en los riñones, incrementándose al 40% después de seis horas. El DMSA marcado con ^{99m}Tc se excreta inalterado por la orina, una pequeña fracción es acumulada por el hígado y el páncreas.

3. Dosis

- ❖ Adultos: 5 mCi
- ❖ Niños: 50 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$, mínimo 1 mCi

4. Indicaciones

Centellografía renal

5. Precauciones

- ❖ Este producto no debe ser administrado a pacientes menores de 18 años, a mujeres embarazadas o que amamantan a menos que el beneficio obtenido con el examen sea menor que el riesgo.
- ❖ Los exámenes que hayan de realizarse a mujeres en edad fértil deberán realizarse en el transcurso de los diez primeros días luego del inicio de la menstruación.
- ❖ Los productos radiofarmacéuticos deben ser utilizados únicamente por personal competente. Todo tipo de exposición no justificada tanto del personal como de los pacientes debe de ser evitada.

6. Carcinogénesis, Mutagenicidad y Fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico o como esta droga podría afectar la fertilidad en machos o hembras.

7. Embarazo y Lactancia

Este producto no debe ser administrado a mujeres embarazadas o que amamantan a menos que el beneficio obtenido con el examen sea menor que el riesgo. La lactancia puede reanudarse dentro de 12 a 24 horas después de la administración del radiofármaco. Los exámenes que hayan de realizarse a mujeres en edad fértil deberán realizarse en el transcurso de los 10 primeros días luego del inicio de la menstruación.

8. Reacciones adversas

Se pueden presentar muy rara vez los siguientes signos y síntomas:
fiebre, rubor de piel, náuseas, erupción cutánea, dolor de estómago
y desvanecimiento.

PENTETATE: DTPA

1. Descripción

DTPA es el kit para la preparación de Tecnecio ^{99m}Tc -Pentetate para inyección. Son viales multidosis que contiene los ingredientes no pirógenicos, estériles y no radioactivos, para producir ^{99m}Tc -Pentetate para uso diagnóstico.

Cada vial de reacción de 10 ml contiene:

Pentetate cálcico trisódico	20.60 mg
Estaño mínimo (como cloruro estañoso dihidratado)	0.15 mg
Estaño máximo total (como cloruro estañoso dihidratado)	0.30 mg

2. Composición química:

- ❖ Na_5DTPA : 10.0 mg
- ❖ Cloruro estañoso dihidrato: 0.8 mg

3. Fórmulas de Manufactura

Volumen final (ml)	Na_5DTPA (g)	Cloruro estañoso dihidratado (mg)
100	1.0	80
250	2.5	200
500	5.0	400

- ### 4. Preparación de un kit para un volumen final de 250 ml. Usar agua para inyección burbujeada con gas de nitrógeno.

Solución A: disuelva 200 mg de cloruro estañoso dihidrato usando 25 ml de 0.2 N HCl (o 0.40 ml de HCl concentrado ajustando el volumen a 25 ml) justo antes de adicional el volumen final de la solución.

- ❖ Disolver 2.5 g de DTPA en aproximadamente 10 ml de 3 N NaOH y agregar 150 ml de agua de inyección.
- ❖ Lentamente agregar la solución A con el DTPA solución en aproximadamente, y continuar burbujando N₂ y agitar.
- ❖ Controlar el pH entre 4 – 5 usando 1.0 N NaOH ó 1.0 N HCl.
- ❖ Ajustar el pH final de 5 - 5.5 usando pH metro.
- ❖ Ajustar el volumen final hasta 250 ml.
- ❖ Filtrar la solución con un filtro estéril de 0.22 µm.
- ❖ Dispensar 1 ml por vial.

5. Condiciones de marcación

- ❖ Na₅DTPA: 2 mg/ml
- ❖ Cloruro estañoso dihidrato: 0.16 mg/ml
- ❖ pH: 5.0 - 7.5
- ❖ Pureza radioquímica: >95.00%
- ❖ Perteneciato (TcO₄⁻) + ^{99m}Tc reducido/hidrolizado: <5.00%

6. Controles de Calidad:

- ❖ *Pureza Radioquímica*: Cromatografía ascendente

Soporte	ITLC-SG o papel whatman número 1	ITLC-SG
Solvente	MEK/acetona	Solución Salina
Rf ^{99m} Tc-DTPA	0	0.9-1.0
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻	0.9-1.0	0.9-1.0
Rf ^{99m} Tc hidrolizado/reducido	0	0

7. Dosis de radiación absorbidas tras la administración DTPA

Órgano	Dosis absorbidas (mGy/MBq)
Vejiga	0,065
Riñones	0,0044
Hígado	0,0013
Ovarios	0,0043
Testículos	0,0028

Dosis efectiva equivalente: 0,0063 mSv/MBq

*(14)

8. Farmacología

Después de la administración intravenosa el ^{99m}Tc -Pentetate se distribuye rápidamente en el espacio intracelular, del cual es rápidamente aclarado por filtración glomerular. La unión del quelato con el parénquima renal es pequeña o nula. Un porcentaje variable del ^{99m}Tc -Pentetate se une a las proteínas plasmáticas; en un 3,7% luego de una única inyección y alrededor del 10% si se hace por infusión continua. Si bien el quelato da información útil acerca de la tasa de filtración glomerular, la tasa de aclaramiento es menor que la obtenida por el aclaramiento de inulina debido al porcentaje variable de unión a proteínas de este radiofármaco.

Las imágenes de los riñones obtenidas en los primeros minutos luego de la administración de ^{99m}Tc -Pentetate representan el pool vascular en el riñón. Las imágenes subsecuentes de los riñones representan la radioactividad que está en la orina de ambos sistemas colectores y la pelvis renal.

Ingresa al cerebro por difusión pasiva pero cuando la barrera hematoencefálica se encuentra alterada su ingreso al cerebro se encuentra impedido. Tiende a acumularse en lesiones intracraneales con excesiva neovascularización. No se acumula en el plexo coroideo.

En el diagnóstico de enfermedades pulmonares, es inhalado como aerosol y se distribuye y acumula en las vías aéreas del paciente.

9. Usos

El ^{99m}Tc -Pentetate puede utilizarse para realizar imágenes renales para estimar la tasa de filtración glomerular.

Se utiliza en imágenes cerebrales para el diagnóstico de fístula craneales o hidrocefalia.

El ^{99m}Tc -Pentetate se utiliza con el sistema de radioaerosol UltraVent para la realización de imágenes de ventilación pulmonar. El sistema UltraVent permite la inhalación de las partículas del radiofármaco suspendidas en una corriente de oxígeno que pasa a través del sistema. Dichas partículas se depositan en los pulmones y permiten la evaluación de la ventilación pulmonar

10. Dosis

Ventilación Pulmonar:

- ❖ Adultos: 20 mCi en 4 ml de suero fisiológico
- ❖ Niños: 1 mCi

Imágenes Renales:

- ❖ Adultos: 8 mCi
- ❖ Niños: 215 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$

Cisternografías:

- ❖ Adultos: 10 mCi
- ❖ Niños: 1 mCi

11. Precauciones

- ❖ El contenido del vial de reacción, debe utilizarse únicamente en la preparación de ^{99m}Tc -Pentetate y no para administrarse directamente al paciente.

- ❖ El contenido del kit es no radioactivo. Sin embargo al reconstituirlo con Pertecnetato ^{99m}Tc deberá mantenerse blindaje adecuado.
- ❖ Los componentes del kit son estériles y no pirogénicos. Es esencial seguir las instrucciones cuidadosamente y mantener procedimientos asépticos estrictos durante la preparación, pues ésta no contiene bacteriostáticos.
- ❖ Los fármacos radioactivos deben manejarse con cuidado y deberán tomarse las medidas de seguridad del caso para reducir al mínimo la exposición a la radiación por parte del personal clínico. También deberán tomarse las precauciones para reducir al mínimo la exposición de los pacientes, conforme criterios correctos para el manejo del paciente.
- ❖ Las sustancias radiofarmáceuticas deben ser utilizadas solamente por personal capacitado por su adiestramiento y experiencia en el empleo y manejo de radionucleidos en condiciones de seguridad, y cuya experiencia y capacitación hayan sido aprobadas por las autoridades de su país.
- ❖ Las reacciones de marcaje involucradas en la preparación de ^{99m}Tc -Pentetate dependen del mantenimiento del ión estañoso en su estado reducido. Por lo tanto el Pertecnetato Tc-99m utilizado no debe contener oxidantes.
- ❖ Para minimizar la irradiación a la vejiga, los pacientes deberán de ser animados a tomar líquidos y miccionar con frecuencia inmediatamente después de terminado el procedimiento y por un período de 4 a 6 horas.
- ❖ La calidad de las imágenes puede ser afectada negativamente por insuficiencia renal. En el caso de imágenes intracraneales, reportes de la literatura indican

que algunas lesiones pueden tomar varias horas para poder ser visualizadas y que cortos períodos de estudio aumentan la posibilidad de pérdida de ciertas imágenes diagnósticas.

- ❖ El ^{99m}Tc -Pentetate debe prepararse con anterioridad cuando va a ser utilizado para imágenes cerebrales y renales y en la estimación de la tasa de filtración glomerular. El ^{99m}Tc -Pentetate deberá utilizarse antes de pasada una hora de su formulación. La preparación no contiene agentes bacteriostáticos, por lo tanto deberá almacenarse entre 15 y 30°C.
- ❖ El uso de kits que ya han alcanzado su fecha de expira conduce a imágenes deficientes y a resultados de aclaramiento erróneos.
- ❖ Los viales están sellados bajo atmósfera de nitrógeno, el aire y el oxígeno son dañinos para los contenidos del vial.

12. Carcinogénesis, Mutagénesis y Fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico o como esta droga podría afectar la fertilidad en machos o hembras.

13. Embarazo y Lactancia

Categoría en el embarazo: C

No han sido conducidos estudios en animales con ^{99m}Tc -sulfuro coloidal. Además no se conoce si el Tc-99m puede causar daño fetal si se administra a una mujer en edad fértil o si afecta su capacidad reproductiva. El Tc-99m debe administrarse a una mujer embarazada solo si es estrictamente necesario.

Idealmente, los exámenes que implican el uso de radiofármacos, especialmente aquellos de naturaleza electiva, en mujeres en edad fértil, deberán ser realizados en los primeros diez días a partir del inicio de la menstruación.

Esta droga es excretada en la leche materna, por lo tanto en mujeres lactantes a quienes se les administra este radiofármaco deben suspender temporalmente la lactancia.

14. Reacciones Adversas

Reacciones alérgicas y pirogénicas al ^{99m}Tc -Pentetate han sido reportadas en la literatura.

MEBROFENIN

1. Descripción

Cada vial de reacción contiene una mezcla estéril, no pirogénica y no radioactiva de:

Mebrofenin	45.00 mg
Fluoruro de estaño dihidratado mínimo (SnF ₂ ·2H ₂ O)	0.54 mg
Estaño total máximo (como SnF ₂ ·2H ₂ O)	1.03 mg
Metilparabeno	5.20 mg
Propilparabeno	0.58 mg

2. Farmacología

El Mebrofenin es un derivado del ácido iminoacético (IDA), sin actividad farmacológica conocida a las dosis recomendadas.

Posterior a la administración intravenosa del radiofármaco en sujetos normales, el ^{99m}Tc-Mebrofenin es rápidamente aclarado de la circulación. En promedio después de diez minutos de administrado únicamente un 17% resta en la circulación. La actividad inyectada es aclarada por el sistema hepatobiliar, con visualización del hígado a los 5 minutos, la máxima captación hepática se logra a los 11 minutos post-inyección.

El ducto hepatobiliar y la vesícula biliar se visualizan 10 a 15 minutos posterior a la inyección, la actividad intestinal se aprecia alrededor de 30 a 60 minutos después en sujetos con función hepatobiliar normal.

El porcentaje promedio del radiofármaco eliminado por orina durante las primeras tres horas es de 1% (0.4 a 2.0%).

Niveles elevados de bilirrubinas séricas aumentan la excreción renal del ^{99m}Tc -Mebrofenin. En dos estudios realizados a pacientes con niveles de bilirrubina de 9.8 mg/dl, el porcentaje promedio de la dosis excretada en la orina durante tres a veinticuatro fue de 14.9%.

3. Usos

Se utiliza como agente para imágenes hepatobiliares.

4. Dosis

- ❖ Adultos: 5 mCi
- ❖ Niños: 100 a 200 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$
- ❖ Dosis máximas en niños hasta 5 años: 1 mCi
- ❖ Dosis máximas en niños hasta 10 años: 1 mCi
- ❖ Dosis máximas en niños hasta 15 años: 2.7 mCi

5. Precauciones

- ❖ Falta o retardo en la visualización de las imágenes de la vesícula biliar puede ocurrir en el período inmediatamente post-prandial o luego de ayunos o alimentación parenteral prolongada.
- ❖ Obstrucciones biliares funcionales, pueden acompañar a la colecistitis crónica o la pancreatitis. Además en pacientes con enfermedad hepatocelular la visualización de la vesícula biliar también está retrasada. La hepatitis juvenil también está asociada a una visualización de la vesícula y del tránsito intestinal retardado.
- ❖ La administración de morfina o meperidina al disminuir el tránsito intestinal, a su vez pueden retardar la visualización de las imágenes.
- ❖ Los pacientes con sepsis pueden también presentar un retardo en el aclaramiento hepatobiliar.

- ❖ El contenido del kit es no radioactivo. Sin embargo al reconstituirlo con Pertecnetato ^{99m}Tc deberá mantenerse blindaje adecuado.
- ❖ Los componentes del kit son estériles y no pirogénicos. Es esencial seguir las instrucciones cuidadosamente y mantener procedimientos asépticos estrictos durante la preparación, pues ésta no contiene bacteriostáticos.
- ❖ Los fármacos radioactivos deben manejarse con cuidado y deberán tomarse las medidas de seguridad del caso para reducir al mínimo la exposición de los pacientes, conforme criterios correctos para el manejo del paciente.
- ❖ Las sustancias radiofarmáceuticas deben ser utilizadas solamente por personal capacitado por su adiestramiento y experiencia en el empleo y manejo de radionucleidos en condiciones de seguridad, y cuya experiencia y capacitación hayan sido aprobadas por las autoridades de su país.
- ❖ Las reacciones de marcaje involucradas en la preparación de ^{99m}Tc -Pentetate dependen del mantenimiento del ión estañoso en su estado reducido. Por lo tanto el Pertecnetato ^{99m}Tc utilizado no debe contener oxidantes.
- ❖ El ^{99m}Tc -Mebrofenin no debe de utilizarse después de transcurridas 18 horas de su reconstitución

6. Carcinogénesis, Mutagénesis y Fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico o como esta droga podría afectar la fertilidad en machos o hembras.

7. Embarazo y Lactancia

Categoría en el embarazo: C

No han sido conducidos estudios en animales con ^{99m}Tc -sulfuro coloidal. Además no se conoce si el ^{99m}Tc puede causar daño fetal si se administra a una mujer en edad fértil o si afecta su capacidad reproductiva. El ^{99m}Tc debe administrarse a una mujer embarazada solo si es estrictamente necesario.

Idealmente, los exámenes que implican el uso de radiofármacos, especialmente aquellos de naturaleza electiva, en mujeres en edad fértil, deberán ser realizados en los primeros diez días a partir del inicio de la menstruación.

Esta droga es excretada en la leche materna, por lo tanto en mujeres lactantes a quienes se les administra este radiofármaco deben suspender temporalmente la lactancia.

8. Reacciones Adversas

Rash y urticaria han sido raramente reportados. Casos aislados de escalofríos y náuseas han sido observados con compuestos relacionados.

Teóricamente existe la posibilidad de desarrollar reacciones alérgicas en pacientes que han recibido múltiples dosis.

Pirofosfato

1. Reactivos

- ❖ Pirofosfato sódico: $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$
- ❖ Cloruro estañoso dihidrato: $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$
- ❖ Ácido Clorhídrico: HCl (concentrado, 1.00N)
- ❖ Hidróxido de sodio: NaOH (1.00N)
- ❖ Agua de inyección
- ❖ Nitrógeno gas

2. Fórmulas de Manufactura

Volumen final (ml)	Pirofosfato de sodio (mg)	Cloruro estañoso dihidrato (mg)
100	800	80
150	1200	120

3. Preparación de un kit para un volumen final de 100 ml. Usar agua para inyección burbujeadada con gas de nitrógeno

Solución A: disuelva 80 mg de cloruro estañoso dihidrato usando 0.4 ml de HCl concentrado y ajustar el volumen a 10 ml justo antes y adicionado al volumen final.

- ❖ Disolver 800 mg de pirofosfato de sodio en aproximadamente 80 ml de agua para inyección y agite bien burbujeadado con nitrógeno gaseoso.
- ❖ Lentamente agregar solución A, continuando agitando y burbujeadado con nitrógeno gaseoso.
- ❖ Ajustar el pH entre 6.3 a 6.5 con 1.0N NaOH o 1.0N HCl usando el pH metro.
- ❖ Ajustar el volumen final hasta 100 ml.
- ❖ Filtrar la solución con un filtro estéril de 0.22 μm .

4. Condiciones de marcación

- ❖ Pirofosfato sódico: 1.60 mg/ml
- ❖ Cloruro estañoso dihidrato: 0.16 mg/ml
- ❖ pH: 6-7
- ❖ Pureza radioquímica: >90.00%
- ❖ Perteneceato (TcO_4^-): <5.00%
- ❖ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ reducido/hidrolizado: <5.00%

5. Controles de Calidad:

- ❖ *Pureza Radioquímica: Cromatografía ascendente*

Soporte	ITLC-SG o papel whatman número 1	ITLC-SG
Solvente	MEK/acetona	Solución Salina 136.00 g/L acetato sodio
Rf $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pirofosfato	0	0.9-1.0
Rf $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$	0.9-1.0	0.9-1.0
Rf $^{99\text{m}}\text{Tc}$ hidrolizado/reducido	0	0

- ❖ *Biodistribución*

No se ha realizado estudios biológicos, sin embargo la USP limita:

Órgano	1 h pos inyección
Fémur	-1%
Hígado	-5%
Riñón	-5%

* (9)

INTERACCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS CON LOS OTROS MEDICAMENTOS (58)

1) Imagen de corteza suprarrenal usando ^{131}I -
iodometilnorcoesterol y ^{75}Se -seleniometilnorcoesterol

- ❖ Diuréticos Captación intensificada por la corteza suprarrenal
- ❖ Anticonceptivos orales Captación intensificada por la corteza suprarrenal
- ❖ ACTH (exógeno) Captación intensificada por la corteza suprarrenal
- ❖ Colestiramina Captación intensificada por la corteza suprarrenal
- ❖ Espironolactona Captación intensificada por la corteza suprarrenal
- ❖ Betabloqueantes Captación reducida por la corteza suprarrenal
- ❖ Indometacina Captación reducida por la corteza suprarrenal
- ❖ Glucocorticoides (exógenos) Captación reducida por la corteza suprarrenal
- ❖ Espironolactona (terapia a largo plazo) Captación reducida por la corteza suprarrenal

2) Imagen de médula suprarrenal usando ^{123}I ó ^{131}I -
metaiodobencilguanidina (MIBG)

- ❖ Antihipertensivos - labetalol, reserpina, bloqueadores neuronales adrenérgicos
Captación reducida del tumor

- ❖ Antidepresivos - tricíclicos, maprotilina, trazodona. Captación reducida del tumor
- ❖ Antipsicóticos- fenotiazinas, tioxantinas, butirofenonas. Captación reducida del tumor
- ❖ Simpatomiméticos, incluyendo preparados de venta libre que contienen fenilefedrina, pseudoefedrina y fenilpropanolamina. Captación reducida del tumor
- ❖ Antagonistas de calcio. Retención tumoral aumentada

3) Imagen ósea usando ^{99m}Tc -difosfonato

- ❖ Drogas que contienen aluminio: Captación ósea reducida, captación hepática y aumento de captación renal.
- ❖ Cortisona: Captación reducida en lesiones óseas traumáticas.
- ❖ Sales de hierro como el sulfato ferroso, hierro dextran: Actividad aumentada en riñones y en pool sanguíneo, acumulación en sitios de inyección intramuscular, captación hepática difusa.
- ❖ Anfotericina, ciclofosfamida, gentamicina, vincristina, doxorubicina: Retención renal aumentada debido a nefrotoxicidad (cuando se realiza un centellograma dentro de la semana de iniciada la terapia).
- ❖ Drogas causantes de ginecomastia, por ejemplo, estilbestrol, espironolactona, fenotiacinas, cimetidina, anticonceptivos orales: Captación en mamas.

- ❖ Metotrexato: Captación hepática difusa debido a hepatotoxicidad.
- ❖ Nifedipina: Captación ósea reducida.
- ❖ Compuestos de difosfonato, por ej., etidronato, pamidronato: Captación ósea reducida.

4) Imagen cerebral usando ^{99m}Tc -pertechnetato

- ❖ Compuestos de aluminio, sulfonamidas, radiofármacos que contienen iones estañosos: Actividad aumentada en pool sanguíneo y captación reducida en lesiones cerebrales.
- ❖ Corticosteroides: Captación reducida o nula en lesiones cerebrales
- ❖ Metotrexato intratecal: Captación aumentada en ventrículos cerebrales debido a la neurotoxicidad.
- ❖ Imagen de receptores cerebrales usando ^{123}I -iodobenzamida (IBZA)
- ❖ Calcioantagonistas, por ej. flunaricina, cinnaricina: Fijación disminuida al receptor

5) Imagen gastrointestinal usando ^{99m}Tc -pertechnetato

- ❖ Drogas que contienen aluminio: Excreción retardada de pertechnetato del estómago. Propantelina, atropina, analgésicos narcóticos:
- ❖ Vaciado gástrico retardado
- ❖ Metoclopramida: Tiempo de vaciado gástrico reducido
- ❖ Laxantes: Captación localizada en abdomen, centellograma falso positivo para el divertículo de Meckel

- ❖ Sulfonamidas, radiofármacos que contienen ion estañoso Captación reducida en el divertículo de Meckel

6) Imagen de corazón usando ^{201}Tl -cloruro de talio

- ❖ Betabloqueantes y nitratos: Menor número y tamaño de los defectos de perfusión inducidos por el esfuerzo u otras pruebas.
- ❖ Vasopresina: Defectos de perfusión en ausencia de enfermedad coronaria.
- ❖ Doxorubicina: Captación miocárdica reducida debido a cardiotoxicidad.

7) Imagen de corazón con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pirofosfato

- ❖ Drogas que contienen aluminio: Captación reducida en miocardio, captación intensificada en hígado y bazo.
- ❖ Difosfonatos, por ej. Etidronato: Captación reducida en miocardio infartado, captación presente en miocardio normal.
- ❖ Doxorubicina: Captación difusa en miocardio debido a cardiotoxicidad.
- ❖ Drogas causantes de ginecomastia, por ej. estilboestrol, fenotiacinas.
Cimetidina: Captación en mamas.
- ❖ Drogas citotóxicas, por ej. ciclofosfamida, vincristina y doxorubicina: Captación renal intensificada cuando se realiza un centellograma dentro de la primera semana.

8) Imagen de corazón usando ^{111}In antimiosina

- ❖ Combinación de quimioterapia incluyendo doxorubicina: Captación miocárdica intensificada y captación renal reducida.

9) Imagen de pool sanguíneo cardíaco usando glóbulos rojos marcados con ^{99m}Tc .

- ❖ Betabloqueantes, nitratos y calcioantagonistas: Ventriculograma de ejercicio normal ante la presencia de enfermedad coronaria significativa, pero puede usarse para evaluar la respuesta a la terapia con estas drogas
- ❖ Digoxina, hidralacina, metildopa, nifedipina, quinidina, prazosina, agentes yodados de contraste: Eficacia de marcado deficiente, presencia de pertecneciato libre.

10) Imagen hepatobiliar usando ácidos iminodiacéticos de ^{99m}Tc

- ❖ Eritromicina: Captación hepática aumentada debido a hepatotoxicidad
- ❖ Analgésicos narcótico: Tiempo de tránsito prolongado del hígado al duodeno
- ❖ Barbitúricos, colecistoquinina y análogos, por ej. Ceruletida, drogas colinérgicas, por ej. Betanecol: Excreción biliar incrementada
- ❖ Nutrición parenteral total: Captación vesicular disminuida
- ❖ Ácido nicotínico (dosis alta crónica): Captación vesicular disminuida o ausente
- ❖ Quimioterapia por infusión arterial hepática: Ausencia de visualización de la vesícula

11) Imagen de infección / inflamación usando leucocitos marcados

- ❖ Antibiótico: Pueden causar captación reducida de los leucocitos
- ❖ Esteroides: Pueden causar captación reducida de los leucocitos

12) Imagen de riñón usando ^{99m}Tc _ácido dimercaptosuccínico (DMSA)

- ❖ Cloruro de amonio, bicarbonato de sodio: Captación renal reducida, captación hepática aumentada
- ❖ Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: Captación renal reducida en la estenosis de la arteria renal

13) Imagen de riñón usando ^{99m}Tc -ácido dietilen-triamino-pentacético (DTPA)

- ❖ Drogas que contienen aluminio: Resultado anormal de tasa de filtrado glomerular (GFR)
- ❖ Drogas nefrotóxicas, por ej. aminoglicósidos, sulfonamidas y ciclosporina: GFR reducido
- ❖ Infusión de dipiridamol : GFR reducido
- ❖ Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: GFR reducido

14) Imagen de hígado / bazo usando ^{99m}Tc -azufre coloidal

- ❖ Compuestos de aluminio, sales de magnesio: Floculación de coloides, depósito en pulmón
- ❖ Agentes anestésicos, por ej. Halotano: Desviación de actividad del hígado al bazo

- ❖ Estrógenos y andrógenos: Captación anormal debido a la toxicidad de la droga
- ❖ Metotrexato, citosina arabinosa y nitrosoureas: Captación hepática irregular, desviación de actividad a la médula ósea y el bazo

15) Imagen de receptores de somatostatina usando ^{111}In -pentetreótide

- ❖ Análogos de la somatostatina, por ej. Octreótide: Captación esplénica, hepática y renal reducidas. Mejor detección de metástasis hepáticas.

16) Imagen de tiroides usando $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertecneciato, ^{123}I y ^{131}I -ioduro de sodio

17) Drogas antitiroideas, por ej., propiltiouracilo: Captación reducida en tiroides

- 18) Compuestos que contienen yodo, por ej. yoduros, solución de Lugol, preparados vitamínicos, ungüentos de yodo, antitusivos, amiodarona, medios de contraste yodados: Captación reducida en tiroides
- 19) Suplementos tiroideo: Captación reducida en tiroides
- 20) Meprobamato, fenilbutazona, sulfonamidas, corticosteroides, ACTH, sulfonilureas, perclorato, antihistamínicos: Captación reducida en tiroides

Tabla #5

Tabla resumen de radiofármacos de ^{99m}Tc

RADIOFÁRMACOS	USO	MARCACIÓN	ESTABILIDAD DEL PRODUCTO MARCADO	CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO MARCADO	ADVERTENCIAS
Microagregados de alúmina humana	Estudios pulmonares	Agregar la actividad requerida en 2ml de solución fisiológica . Agitar 1 minuto. Uniformar tamaños de partículas pasándolos a una jeringa estéril con aguja de 0.50x16mm. Actividad máxima 20 mCi	30 minutos	Volumen final: 2ml Actividad/dosis: 5-10mCi N° de dosis/frasco: 2-3 (paciente adultos)	Todas las operaciones deben realizar en forma aséptica y sin ingreso de aire.
Monofosfato	Estudios renales	Agregar la actividad requerida en un volumen no mayor a 5 ml. Agitar 1 minuto. Actividad máxima 20mCi	Inyectar en forma inmediata	Volumen final:5ml Actividad/dosis: 10mCi N° dosis/frasco: 2	Idem al anterior. No usar en el caso en que la solución aparece coloreada o tenga partículas en suspensión.
MA	Estudios renales	Agregar la actividad en un volumen aproximado de 2ml. Agitar 1 minuto, incubar 30 minutos a T ambiente. Actividad máxima 20 mCi	3 horas. No debe estar en presencia de luz.	Volumen final: 2 ml. Actividad/dosis: 5-10 mCi N° dosis/frasco: 1-3	
MA	Estudios cerebrales, renales, pulmonares	Agregar la actividad de ^{99m}Tc en un volumen no mayor de 7 mCi Agitar 1 minuto.	6 horas	Volumen final: 7ml. Actividad/dosis: <ul style="list-style-type: none"> • para flujo renal y radiorenograma: 8-10 mCi • para estudios estáticos: 3-5 mCi • pulmonares: 40mCi • cerebrales: 15mCi N° dosis/frasco: 2	No debe ingresar oxígeno. Todas las operaciones deben realizarse en forma aséptica. No utilizar si la solución es coloreada o con partículas
fosfato	1- Estudios óseo e infarto de miocardio.	1- Agregar la actividad en 2-3 ml de solución fisiológica.	30 minutos	V. final: 2-3 ml Actividad/dosis: 30mCi N° dosis/frasco: 4	No debe ingresar oxígeno. Todas las operaciones deben realizarse en forma aséptica. No utilizar si la solución es coloreada o con partículas
	2- Estudios circulatorios o pool sanguíneo	2- Técnica "in vivo" a) Agregar al frasco 2ml de solución fisiológica. Agitar. Inyectar inmediatamente. b) A los 20 minutos, inyectar la actividad de Tc en 1-1,5 ml	Iniciar el estudio después de inyectar	V. final: 2-3 ml Actividad/dosis: 25mCi N° dosis/frasco: 2	

Universidad de San Martín
 Instituto Dan Beninson
 Especialidad en Radioquímica y Aplicaciones Nucleares
 Monografías de radiofármacos para uso diagnóstico intrahospitalario, y
 radiofármacos lipofílicos para estudios del Sistema Nervioso Central

uro de antimonio	Estudios hepatoesplénicos y linfografías	a) A 5ml de coloide se le agrega la actividad requerida en un volumen de 2,5 ml. Actividad máxima 40mCi b) Se coloca a baño maría durante 30 minutos. c) Se deja enfriar y se le agrega 1ml de solución de acetato de sodio 10% (ampolla). Respetar la relación 2:1 entre volumen de coloide y ^{99m} Tc	4 horas	Volumen final: 8,5 ml (máximo) Actividad/dosis: 5 -10 mCi N° dosis/frasco: ≈ 8 dosis Para linfografías: 300 -500 uCi en 0,3 a 0,5 ml	No ingresar oxígeno. utilizar si aparecen partículas en suspen:
to	Estudios hepáticos	Agregar la actividad de Tc en un volumen no mayor de 5ml. Actividad máxima: 20 mCi Agitar 1 minuto.	4 horas	Volumen final: menor o igual 5ml Actividad/dosis: 5 mCi N° dosis/frasco: 2	No ingresar oxígeno. utilizar si aparecen partículas en suspen: El fitato debe ser incoloro
5	Estudios óseos	Agregar la actividad en un volumen de 3-4 ml de solución fisiológica. Actividad máxima 150 mCi. Agitar 1 minuto.	6 horas	Volumen final: 3-4 ml Actividad/dosis: 30mCi N° dosis/frasco: 4	- No usar si el produc aparece coloreado - No ingresar oxígeno Realizar todas la operaciones en form: aséptica.
5	Estudios óseos	Agregar la actividad en un volumen de 3-4 ml de solución fisiológica. Agitar 1 minuto. Actividad máxima: monodosis 100mCi - multidosi s :400mCi	6 horas	Vol. Final: 3-4 ml Actividad/dosis: 30mCi N° dosis/frasco: monodosis 3; multidosi s 12-15	- No usar si el produc aparece coloreado - No ingresar oxígeno - Realizar todas la operaciones en form: aséptica. El tiempo de fijación : hueso es menor que MDP y la relación <u>Hueso tumoral</u> hueso normal es > que con MDP
l tamibi	Perfusión miocárdica. Viabilidad tumoral.	Agregar la actividad en un volumen de 3 ml de solución fisiológica. Agitar 1 minuto y calentar a baño María 20 minutos T°C 100 o en microondas según la potencia para lograr un calentamiento equivalente. Actividad máxima: si es monodosis o multidosi s variará de 150 mCi a 800mCi	6 horas	Volumne final: 3 ml Actividad/dosis: 1° etapa: 5mCi 2° etapa: 10mCi Gatillado: 1° etapa: 10mCi 2° etapa: 25 mCi	- No usar si el produc aparece coloreado o turbio - No ingresar oxígeno - Realizar todas la operaciones en form: aséptica.
) iestina	Perfusión cerebral	Agregar la actividad de ^{99m} Tc en un medio buffer de pH superior a 6. Reconstituir el liofilizado con 3 ml de sc. Fisiológica e inmediatamente mezclar 1 ml de esta solución con el ^{99m} Tc. Incubar 15 minutos a T ambiente, protegido de la luz. Actividad máxima 60 mCi.	18 horas	Vol. Final: 5ml. Actividad/dosis: 30 mCi	- No usar si el produc aparece coloreado o turbio - No ingresar oxígeno - Realizar todas la operaciones en form: aséptica.

Universidad de San Martín
 Instituto Dan Beninson
 Especialidad en Radioquímica y Aplicaciones Nucleares
 Monografías de radiofármacos para uso diagnóstico intrahospitalario, y
 radiofármacos lipofílicos para estudios del Sistema Nervioso Central

A vados del odiacético	Centellogra- fías de vías bilíares	Agregar la actividad ^{99m} Tc en un volumen de 3-5 ml. Disolver sin agitar para no formar espuma. Reposar 10 minutos a T ambiente. Actividad máxima: 100mCi	6 horas	Volumen final: 5 ml Actividad/dosis: 5- 10 mCi	- No usar si el produc aparece coloreado o turbio - No ingresar oxígeno - Realizar todas la operaciones en forma aséptica.
3 3 captoacetil triglicina	Función renal	Agregar 2-4 ml de ^{99m} Tc. Agitar. Según el productor se agrega o no 2 ml de aire esteril. Se incuba 15 minutos en baño María a ebullición. Actividad máxima 20 mCi	4-6 horas	Vol. Final: 1-5 ml Actividad/dosis: según tipo de estudio 1-15 mCi	- No usar si el produc aparece coloreado o turbio - No ingresar oxígeno - Realizar todas la operaciones en forma aséptica. El aire se inyecta después que el ^{99m} Tc través de un filtro de um de poro

() ARGenTINA

Tabla #6

Tabla resumen de biodistribución en animales para radiofármacos de ^{99m}Tc

Radiofármaco	Modelo	Tiempo de biodistribución	Administración	Límites de aceptación
Seroalbúmina humana	Ratón	30 minutos	Intravenosa	%D.I sangre >30.00 %D.I Hígado <15.00 %D.I estómago <1.00
Azufre Coloidal	Rata	30 minutos	Intravenosa	%D.I Hígado >80.00
Sn-Coloidal	Ratón			%D.I pulmón <5.00
Fitato	Ratón			
Sulfuro de antimonio	Ratón	20 minutos	Intravenosa	%D.I Hígado+bazo >70.00 %D.I pulmón <5.00
Macroagregados de Seroalbúmina humana	Ratón/Rata	5-10 minutos	Intravenosa	%D.I Pulmón>80.00 %D.I hígado <5.00
Microesferas de albúmina humana	Rata	10-30 minutos		
DTPA Gluconato/Glucoheptonato	Ratón	60 minutos	Intravenosa	%D.I sist.urinario >90 ó si se encuentra entre 80-90 relación act/g de riñón/hígado >4. %D.I sistema urinario >70 y relación act/g de riñón/hígado >4.
DMSA	Rata	60 minutos	Intravenosa	%D.I riñón >40 y relación act/g riñón/hígado+bazo >4.
L,L EC MAG-3	Ratón	30 minutos	Intravenosa	%D.I Riñón>80. %D.I hígado <5.
Pirofosfato MDP	Rata/Ratón	60 minutos	Intravenosa	%D.I fémur>1. %D.I hígado <5.

HMDP				%D.I riñón <5.
DISIDA Mebrofenin	Ratón	30 minutos	Intravenosa	%D.I ves.biliar+sist.intestinal >50. %D.I hígado <5. %D.I ves.biliar + sist.intestinal >65. %D.I hígado <10.
MIBI	Ratón	30 minutos	Intravenosa	Relación de %D.I/g de corazón/sangre >10. Relación de %D.I/g corazón/pulmón >7. Relación de %D.I/g de corazón/músculo >5.

*(16)

TRAZADORES LIPOFÍLICOS PARA EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVISIO CENTRAL

Introducción

El flujo sanguíneo regional en un órgano puede ser medido por bloqueo de su red capilar mediante micropartículas marcadas de tamaño apropiado. Desde un punto de vista clínico no es éste, sin embargo, el método más adecuado, por lo que los programas de investigación han perseguido el desarrollo de fármacos de comportamiento similar pero que no produzcan bloqueo físico ("microsfemas químicas"). En el caso del cerebro la sustancia ideal debiera atravesar libremente la barrera hemaotoencefálica intacta, tener una extracción plasmática cuasi completa sin redistribución o retrodifusión, permanecer fijada en estructuras cerebrales el tiempo suficiente para la realización de la prueba y permitir un marcado estable con un isótopo de disponibilidad general. En el caso del SPECT (y a diferencia del PET), este último requisito limita las posibilidades a compuestos lipofílicos que atraviesan la membrana por mecanismos de difusión pasiva, ya que los isótopos más comunes no son constituyentes de moléculas biológicas con mecanismos propios de transporte activo o mediado por carriers. Los radiofármacos desarrollados cumplen en mayor o menor grado estas premisas, si bien no de una forma perfecta. (21)

Para que un agente diagnóstico radiactivo pueda atravesar la barrera hemaotoencefálica, cuando esta se encuentra intacta, debe ser neutro, lipofílico y de bajo peso molecular pero, para que la imagen sea cuantificable, además, debe permanecer en el compartimiento.

El ^{127}Xe y el ^{133}Xe , el ^{11}C -butanol y la ^{123}I -antipirina cruzan la barrera hemaotoencefálica en ambas direcciones por lo cual se dificulta la adquisición

de imágenes; entonces es lógico el desarrollo de moléculas que queden retenidas en el cerebro.

La síntesis de la N-isopropil-p-iodo anfetamina (^{123}I) permitió disponer de un agente con las características deseadas pero se tropezaba con la disponibilidad del radionucleido lo cual llevo a que en los últimos años se desarrollaran complejos neutros y liposolubles marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Entre los primeros intentos se encuentran los derivados del bis-aminoetano tiol (BAT), que se unen al radionucleido en estado de valencia V, pero que no son eficientemente captados por las estructuras cerebrales.

Años mas tarde Troutner y col. sintetizan la propilenamina oxima o PnAO que, químicamente hablando, cumplía con los postulados del agente ideal pero debido a su poca eficiencia diagnóstica se desarrollaron nuevos derivados, entre ellos el CB-PAO que al ser marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ atravesaba la barrera hematoencefálica pero permanecía por corto tiempo en el compartimiento cerebral. Luego de intentar con distintos sustituyentes se logró sintetizar el d,l-HM-PAO o hexametil propilen amina oxima que no solo se marcaba con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sino, además, pasaba la barrera hematoencefálica quedando retenido en el cerebro merced a su reacción con el glutatión intracelular de las neuronas.

En los últimos años se reportó la síntesis de una serie de derivados N_2S_2 entre los que se destaca el dímero de etilcisteinato o ECD del cual se demostró que, solamente, la forma L,L queda retenida en el cerebro; esta, una vez marcada con $^{99\text{m}}\text{Tc}$, cruza la barrera hematoencefálica merced a que forma un complejo altamente lipofílico que posee dos grupos éster eléctricamente neutros. Ya en el compartimiento cerebral se hidrolizan originando la forma ácida que al ser hidrosoluble no puede atravesar la barrera hematoencefálica.

Las imágenes centellográficas de perfusión cerebral son usadas para el diagnóstico y manejo de varios desórdenes vasculares cerebrales, como son: isquemia transitoria, demencia, epilepsia, enfermedad de Alzheimer y otras condiciones neurológicas sin signos neurológicos o síntomas. La posibilidad de

una medición precisa, y una vía no invasiva, para poder ver flujo sanguíneo regional cerebral (CBF) usando simplemente una imagen de la emisión de un fotón computarizada estimulada, ha sido llevada a cabo desde hace 15 años, con trazadores intravenosos, que fueran tomados y retenidos en el cerebro. (22)

Dependiendo del método de estudio, los exámenes de Medicina Nuclear, alcanzan una sensibilidad del orden del 80 a 90% y una especificidad del 70 al 85% para el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer. El valor predictivo negativo es del orden del 80%, dado especialmente por estudios normales de flujo, en casos muy iniciales. (23)

Alteraciones de Perfusión Observadas

- Alzheimer.

Hipoperfusión e hipometabolismo temporo-parietal bilateral, simétrico, es notado en el 65% de los casos, siendo el patrón que tiene mejor correlación con Alzheimer. Hay también correlación entre la severidad de los defectos y la severidad de la demencia.

Defecto temporo-parietal unilateral o frontal puede verse hasta en un 20% de los casos y se asocia a estados iniciales. En estados avanzados se llega a comprometer la corteza frontal, observando hipoperfusión al igual en esta zona. La región del cerebelo, y otras áreas, como las visuales primarias y sensitivo-motoras primarias centrales, permanecen prácticamente sin cambios durante toda la evolución.

En el diagnóstico diferencial clínico, en cuadros iniciales se plantea muchas veces la depresión, en la cual se observa preferentemente hipoperfusión fronto-temporal bilateral, mayor a izquierda.

- Enfermedad de Pick.

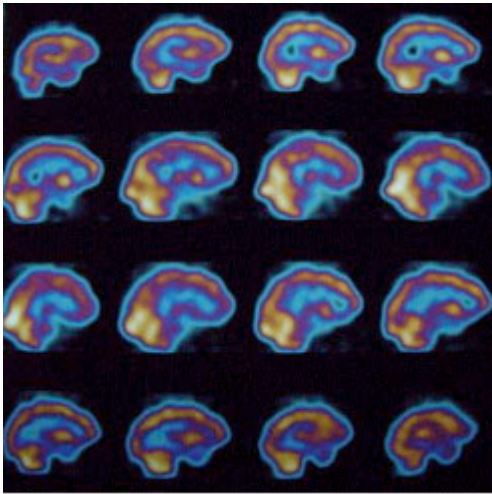
Cuadro de demencia frontal, caracterizado por degeneración cerebral bilateral, con atrofia que afecta a los lóbulos frontales y en menor grado los temporales, con compromiso de la sustancia gris y blanca. Clínicamente se puede observar gradualmente desorientación temporo-espacial, anomia, pérdida táctil y cambios de personalidad y comportamiento.

Al estudio de la medicina nuclear se demuestra difusa hipoperfusión frontal bilateral que se extiende hacia el gyrus cingulado.

- Demencia Multiinfarto (DMI).

La DMI se caracteriza por múltiples infarto cerebrales que ocurren en forma esporádica con un efecto general progresivo, que se traduce en deterioro intelectual, siendo la segunda causa más frecuente de Demencia luego del Alzheimer

Al estudio de perfusión o metabolismo se observan múltiples pequeños defectos de perfusión de carácter irregular en ambos hemisferios cerebrales que siguen territorios vasculares. Los ganglios basales y corteza sensitivo-motora también pueden comprometerse. Este patrón asociado a los múltiples defectos permiten diferenciarla con alta exactitud de la enfermedad de Alzheimer.



* Imagen Sagital que muestra perfusión irregular con hipoperfusión de predominio frontal.

- Enfermedad de Huntington

La H.U. es una enfermedad autosómica dominante, con alteraciones motoras que se caracterizan por corea, demencia y síntomas psiquiátricos.

En los estudios de Medicina Nuclear es posible observar disminución o ausencia de perfusión bilateral a nivel del caudado o los ganglios basales en forma simétrica o asimétrica.

- Enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson es un desorden neurodegenerativo progresivo, con muerte neuronal del sistema dopaminérgico de la vía nigroestriatal, que ocurre aprox. en un 1% de la población mayor de 55 años, observándose síntomas como rigidez, bradicinesia, dificultad para comenzar o detener el movimiento y temblor de reposo, con un 10% a 20% de ellos que puede presentar demencia.

El patrón de perfusión observado por los estudios tradicionales de SPECT cerebral no es característico, pudiéndose observar casos con perfusión normal o en algunos casos defectos corticales frontales. El patrón de defecto de perfusión temporo-parietal posterior bilateral, puede observarse en cuadros de

Parkinson, asociado a Demencia, y que puede ser indistinguible del Alzheimer, realizándose la diferenciación con la clínica, lo que puede traducir que ambas entidades estén relacionadas en su fisiopatología.

Para una más exacta evaluación se sugiere realizar estudios para evaluación del sistema dopaminérgico, por ejemplo con marcadores presinápticos como ^{99m}Tc -Trodar-1 disponible pero de alto costo o de marcadores postsinápticos especialmente D2 donde destaca I-123 Iodobenzamida (IBZM), no disponible en muchos países por falta de producción de I-123, el cual es más específico, observándose hipoactividad a nivel de los ganglios basales, bilateral, simétrico o asimétrico, progresivo, según la progresión de la enfermedad.

- Demencia asociada a SIDA

La asociación de Demencia y SIDA puede verse entre un 10 a un 65% de los casos.

Las alteraciones visualizadas al estudios de perfusión cerebral, SPECT, son múltiples focos de hipoperfusión cortical y subcortical que no descarta compromiso de los ganglios basales, de distribución irregular, similar al observado en cuadros de demencia multiinfarto, abuso de drogas como cocaína, enfermedad de Lyme o Síndrome de fatiga crónica.

El patrón de perfusión a diferencia de otros cuadros, puede mejorar con la terapia para el SIDA como AZT o bloqueadores de los canales de Calcio, lo que permitirá diferenciarla de la demencia multininfarto o uso de cocaína.

- Evaluación de Epilepsia Foca.

a.- En fase Ictal.

El estudio en fase ictal muestra un 80% a 85% de sensibilidad para detectar el foco epileptógeno, el cual se muestra como un área hiperperfundida.

Su realización se dificulta ya que debe inyectarse el paciente al momento de la crisis, requiriendo suspender terapia contra la epilepsia, para disminuir el umbral de las crisis e inclusive recurrir a estímulos luminosos u otros.

b.- En fase Interictal

La sensibilidad del estudio en esta fase es menor que en fase ictal, del orden de un 50-60%.

Se observa en esta fase un área focal de menor perfusión. Puede ser recomendable hacer el estudio en ambas fases para mejorar la identificación del foco epileptógeno ya que mejora la sensibilidad a más del 90% y puede ser también correlacionado con R.M. y EEG.

- Como complemento de seguimiento clínico post instalación de válvula derivativa en hidrocefalias

Spect cerebral y Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

Una de las más importantes complicaciones sistémicas del LES, es el compromiso del SNC, el cual puede producirse hasta en un 50% de los casos, siendo su diagnóstico clínico no siempre fácil frente a síntomas inespecíficos, con manifestaciones menores, cefalea u otros como, hiperactividad o depresión, que puede asociarse a reacción propia del paciente a su patología.

Diferentes trabajos científicos han demostrado la utilidad de los estudios de flujo, SPECT cerebral con Tc-99m HMPAO o ECD y más recientemente los estudios de Positrones con F-18 FDG, al igual han demostrado cambios metabólicos. Los métodos de imágenes anatómicas como la R.M. han demostrado utilidad para su diagnóstico, especialmente en pacientes con manifestaciones mayores.

Las alteraciones encontradas de SPECT cerebral, tienen una alta correlación con la clínica, tanto así que sobre un 90 a 95% de los pacientes con síntomas neuropsiquiátricos mayores presentan un estudio de flujo alterado. Para síntomas menores la positividad del SPECT es del orden del 75%. Tanto PET como Spect, muestran mayor sensibilidad que los estudios de RM, para alteraciones en la sustancia gris, zona donde se encuentra la mayor parte de los focos en casos de LES. Falsos negativos pueden observarse por tanto a este nivel hasta en un 20% de los casos, donde la R.M. es más sensible, por lo cual como en muchos casos ambas técnicas son complementarias para una mayor exactitud diagnóstica.

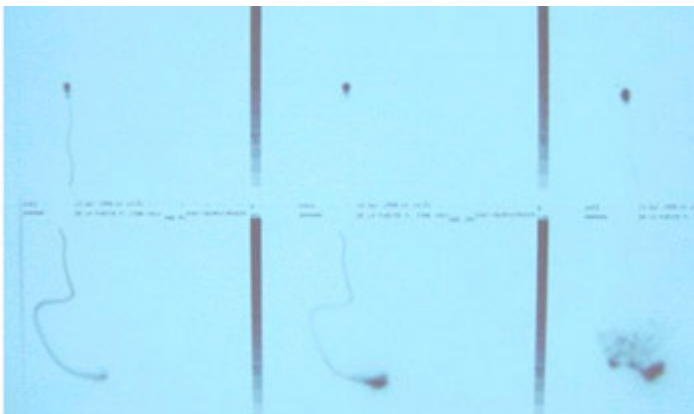
-Síndrome de Dandy Walker

Estudio isotópico de Válvula derivativa con ^{99m}Tc .

Requiere de punción del Isótopo a nivel del bombín en la válvula derivativa, ventrículo peritoneal o ventrículo atrial, con completa asepsia. Puede requerir de bombeo en el bombín, para al igual observar el comportamiento con esta maniobra.

Indicación:

1. Evaluación de función y permeabilidad de válvula derivativa de L.C.R.



*Radiocisternografía Normal. Se observa paso progresivo a través de la derivativa al peritoneo, sin actividad remanente en la válvula.

Ventriculografía cerebral radioisotópica.

Requiere de inyección del isótopo en ventrículos laterales a través de agujero de trépano en cráneo. Actualmente es un método dejado de lado dada la posibilidad de estudio con Resonancia Magnética (RM).

Indicación:

1. Diagnóstico diferencial de Hidrocefalia comunicante de no comunicante.

Angiografía cerebral

Indicación:

1. Diagnóstico de muerte cerebral.

Muerte cerebral se asocia a adema cerebral, con aumento de la presión intracraneana, que sobrepasa la presión de perfusión sistólica, lo que por ende reduce la perfusión a cero.

Estudios con Tc-99m o Pertecneciato en fase angiográfica se pueden, realizar no observándose actividad cerebral, lo que es un indicador de muerte cerebral.

Es posible realizar también estudios con Tc-99m HMPAO o ECD.

Estudio con Talio - 201

Por comportarse el talio como un análogo del Potasio, es capaz de entrar en la célula metabólicamente activa, por medio de la bomba de Na-K ATPasa, lo cual permitirá diferenciar tumor de radionecrosis o cicatriz post-quirúrgica.

- Diagnóstico diferencial de recurrencia de tumoral v/s radionecrosis.
- SIDA, diagnóstico diferencial entre Linfoma de Toxoplasmosis.

Estudios con Neurotransmisores

Una serie de estudios con neurotransmisores se han desarrollado más bien en el campo experimental con aplicaciones clínicas limitadas, especialmente por su escasa disponibilidad y alto costo.

Entre los más frecuentes descritos destacan:

- **Dopaminérgico.**
- **Serotoninérgicos.**
- **Opiáceos.**
- **Benzodiazepínicos.**
- **Colinérgicos.**

Los requerimientos esenciales para lograr que un trazador cerebral cumpla con las funciones necesarias son:

- 1) Trazador fácilmente difusible y que cruce la barrera hematoencefálica. Puede tener un enlace a proteína débil y limitado.
- 2) El trazador cerebral no debe cambiar su concentración más de un factor o dos, durante la adquisición de imágenes Spect, un tiempo largo de retención sin paradero fijo requerida en la distribución regional.
- 3) Además que al ser marcado con ^{99m}Tc debe cumplir con los requisitos de visualización de imagen y dosimetría.

Tc99m-HMPAO (Hexametilpropilenamino oxima)

Compuesto estable

El término “oxima” se aplica a la molécula que resulta de la reacción de condensación de un grupo carbonilo (CO) con un derivado nitrogenado. Tras una reacción inicial de adición, en donde la polarización del grupo carbonilo hace aparecer sobre el átomo de carbono una carga parcial positiva, el grupo nucleofílico del reactivo reaccionante dona un par de electrones a dicho átomo decarbono, con un simultáneo desplazamiento de los electrones p hacia el átomo de oxígeno. De esta forma se origina un compuesto intermediario doblemente cargado así como la aparición de un enlace altamente polarizado, debido al cual el compuesto tiende a perder un protón, mientras que el oxígeno, cargado negativamente, tenderá a captar el protón. La presencia de un medio ácido débil, seguido de un proceso de deshidratación y deshidrogenación, produce la oxima deseada.

Mediante la condensación de dos moléculas de la oxima 2,3-butano diona con el 2,2-dimetil-1,3-diaminopropano, se produce un compuesto: el 4,8-diazo-2,3,6,6,9,10-hexametil-undecano-3,8-dieno 2,10-diona-(bis)-oxima, que después de una reducción con borohidruro sódico y un proceso de purificación por recristalización, origina la formación del ligante propilen amino oxima. De este ligante se pueden separar cuatro estereoisómeros: dos mesodiastereoisómeros y dos enantiómeros (d,l).

La oxima HM-PAO [hexametil propilen amino oxima o 3,6,6,9 tetrametil-4,8-diazoundecano-2,10-dionadioximato N,N',N'',N'''-oxotecnecio(V)], es un ligante tetradentado que se une fácilmente al tecnecio reducido para formar un complejo pentacoordinado con una estructura de pirámide cuadrada, formada por los cuatro átomos de nitrógeno y por uno de oxígeno situado en el ápice de la pirámide.

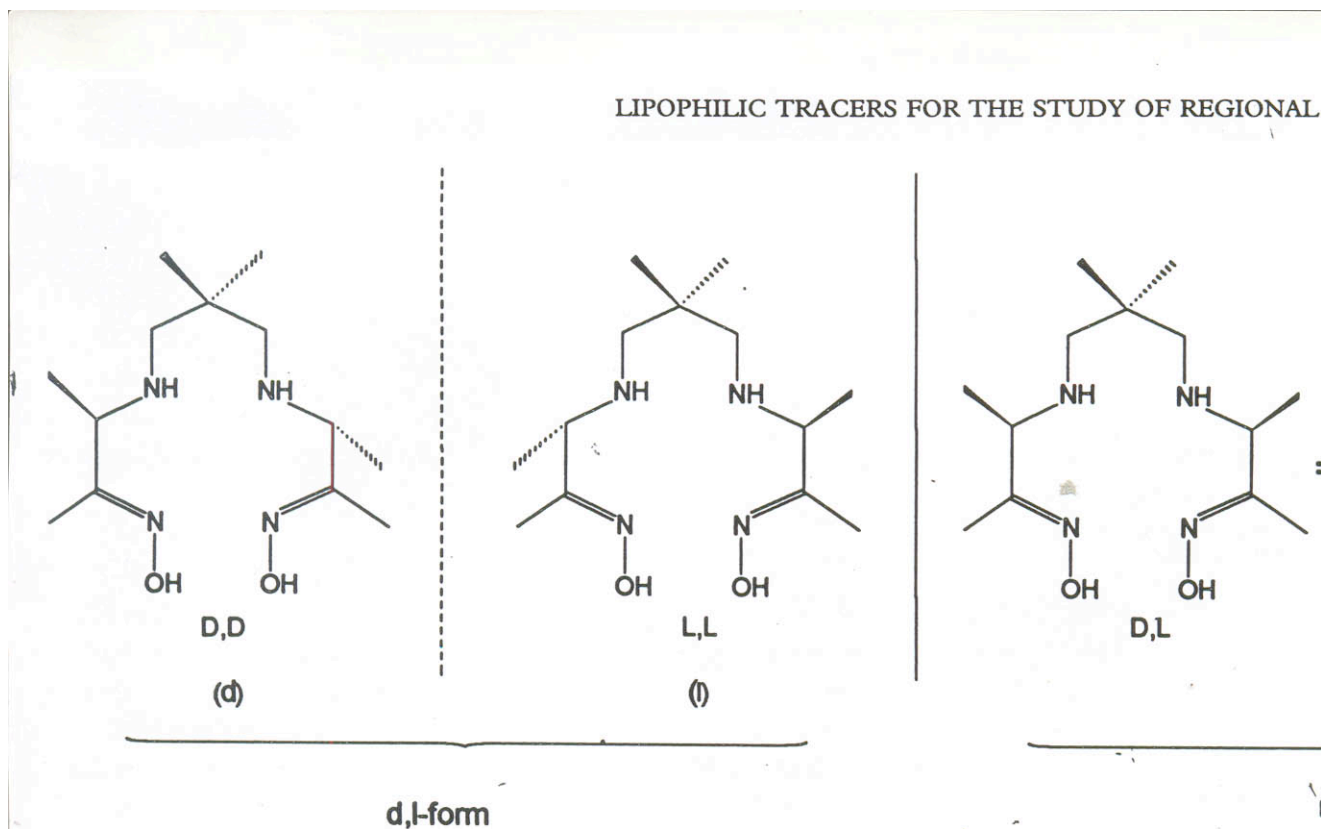


Fig. 43.3 Diastereomers of HM-PAO. The d,l form is a mixture of the D,D- and L,L-enantiomers and is diastereomeric to the D,L form.

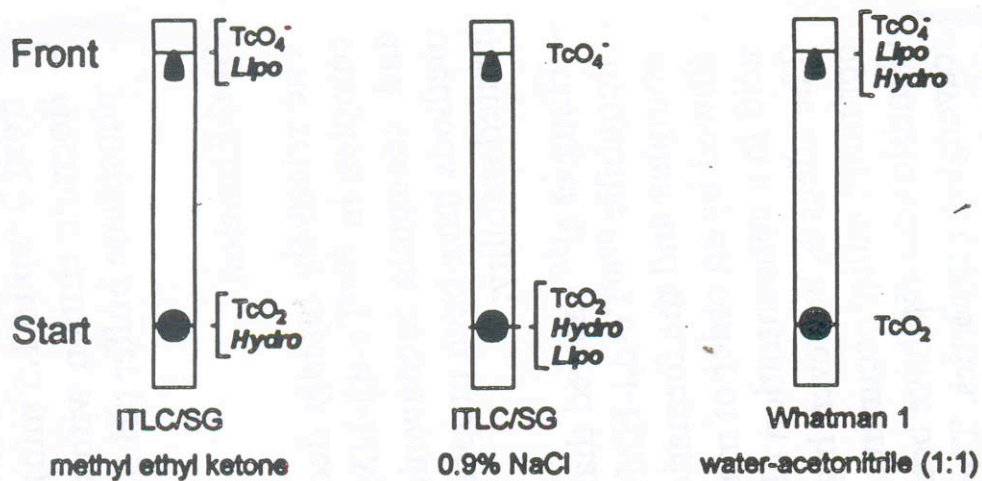


Fig. 43.6 Schematic representation of the three-strip chromatographic procedure to analyze ^{99m}Tc -d,l-HM-PAO.^{38,39}
 Lipo = lipophilic complex

Al coordinarse el ligante se pierde un protón de un nitrógeno de la oxima y dos protones de los grupos amina, produciéndose así un ligante con tres cargas negativas que, sumadas a las dos del oxígeno, anulan a las cinco cargas positivas del metal, formándose una carga neta del complejo oxo-tecnecio igual a cero.

El estudio de los cristales, tanto de los ligantes como de los complejos tecneciados, mediante técnicas de espectroscopía y espectrometría de infrarrojos, ultravioletas, rayos X y resonancia magnética nuclear, ha permitido conocer algunas de sus propiedades físicas. Entre éstas se encuentran: las constantes de disociación, los coeficientes de extinción molar, las modificaciones de algunas propiedades fisicoquímicas en función del pH o las diferencias entre los complejos neutros y las estructuras moleculares ionizadas (24)

Química y Farmacología (25)

El HMPAO es un compuesto lipofílico, químicamente inestable in-vitro (por oxidación). El HMPAO existe en dos formas isoméricas: d,l-HMPAO (el cual tiene captación y retención cerebral superior) y el meso-HMPAO. Después de la administración IV, el agente es rápidamente fijado a proteínas. Su extracción al primer paso es alrededor del 70 al 80%. La distribución del trazador es proporcional al flujo sanguíneo cerebral regional, sin embargo, la razón de actividad de la materia gris a la materia blanca es de 2.5:1, comparada con la razón esperada de 4:1. La actividad correlaciona con el flujo sanguíneo cerebral hasta los 200 ml/min/100 gr de tejido (el flujo sanguíneo normal de la materia gris es alrededor de 80 ml/min/100 gr). HMPAO parece sobreestimar ligeramente los flujos bajos mientras que subestima áreas de flujo alto.

El Tc-99m-HMPAO cruza la barrera hematoencefálica intacta por difusión pasiva por su peso molecular (< 500 D) y debido a las formas moleculares de

carga neutra que posee que predominan sobre las ionizadas, dando lugar por lo tanto a un complejo que se caracteriza por ser fundamentalmente lipofílico. (26)

Entonces es rápidamente es captado por el SNC con un pico máximo de actividad que ocurre entre 1 y 2 minutos después de la inyección y 4 a 7% de la dosis inyectada permanece dentro del cerebro. Esta rápida captación inicial es seguida por un lavado rápido (difusión retrógrada) del 15% de la actividad cerebral, de entre 10 y 15 minutos pos-inyección. La actividad restante es fijada en el tejido cerebral por conversión a un compuesto hidrofílico por glutatión, que no puede difundir al exterior de la célula (oxidación intracelular del HMPAO por atrapamiento del glutatión dentro de las neuronas y las células gliales). La actividad persiste sin lavado más allá de 24 horas.

Se han realizado varios estudios sobre la biodistribución de los diastereoisómeros, comparándose con la de otros ligantes con semejante estructura molecular. Algunos datos parecen indicar una interacción con el glutatión cerebral, y una diferencia de comportamiento de los distintos isómeros, en el sentido de una mayor captación cerebral para los enantiómeros d,l que para los mesoisómeros, así como para la mezcla de ellos. (27)

Normalmente, la corteza visual de los lóbulos occipitales y el cerebelo son claramente evidentes como las áreas de actividad más intensa. Las estructuras de la línea media, incluyendo los ganglios basales y el tálamo, pueden ser ligeramente menos intensas, pero claramente evidentes y relativamente simétricas (para la mejor observación de las estructuras profundas puede ser recomendable corregir para atenuación).

Con la edad, hay una disminución del metabolismo cerebral que es usualmente más pronunciada en los lóbulos frontales, mientras que los lóbulos temporales y parietales son menos afectados, no hay cambios significativamente identificables en los núcleos subcorticales, la corteza calcarina o el cerebelo.

En los niños, durante los primeros meses de vida el mayor metabolismo cerebral ocurre en la corteza sensorial y motora, el tálamo, el cerebro medio, el tallo cerebral y el cerebelo. A los tres meses de edad, la actividad puede verse en los ganglios basales y la corteza cerebral de asociación. Al año de edad, el patrón de metabolismo cerebral es similar al de los adultos con actividad normal en el lóbulo frontal.

Un punto controversial es qué magnitud de asimetría izquierda-derecha puede considerarse clínicamente significativa. Algunos mencionan un valor umbral mayor del 10% (la valoración visual puede detectar defectos corticales de aproximadamente 10% o más, de la actividad cortical normal), sin embargo, las diferencias pueden ser significativas a porcentajes inferiores. Un criterio más general puede ser una asimetría de otro trazador cerebral que muestra una diferencia significativa respecto a otras áreas corticales. Otros autores consideran un defecto de perfusión cortical una área de al menos un centímetro de diámetro, con menos del 60% del nivel de actividad de la materia gris cerebelosa (o máxima actividad cerebelosa) la cual abarca el grosor completo de la corteza. Las variaciones en la actividad del cerebelo, sin embargo, limitan el uso de este protocolo en la cuantificación absoluta para definir áreas de perfusión anormal. Otro punto a recordar es que los defectos perfusorios han sido identificados en más del 18% de los sujetos controles asintomáticos. Debido a que hay un 11% de variabilidad entre pacientes normales, es difícil establecer un patrón estándar "normal" de captación del trazador en el cerebro.

La cinética del HMPAO muestra una buena correlación con la de otros agentes como el ^{133}Xe y el ^{123}I -IMP, pero infravalora el flujo cerebral por encima de los 200 ml/min/gr y sobreestima ligeramente los rangos bajos del flujo. A diferencia de su comportamiento "in vivo" el HMPAO es altamente inestable "in vitro" tras su unión al $^{99\text{m}}\text{Tc}$, formándose progresivamente compuestos menos lipofílicos que limitan su vida útil a los 30 minutos del marcaje. Para solventar este problema se ha desarrollado un método de estabilización mediante la

adición de hexahidrato de cloruro de cobalto. El HMPAO es el radiofármaco pionero en SPECT perfusión cerebral y el utilizado en la mayor parte de la literatura.

Radiofarmacología

El radiofármaco d,l ^{99m}Tc -HMPAO (estereoisómero de la hexametil propilen amino oxima marcado con ^{99m}Tc) es actualmente el más utilizado en Medicina Nuclear para estudiar la perfusión cerebral, siendo el elegido para la realización del presente estudio.

Esta molécula neutra se caracteriza por su lipofilia y bajo peso molecular, lo que le permite cruzar la barrera hematoencefálica intacta y ser retenida por el cerebro durante un largo período de tiempo, facilitando el estudio tomográfico de la distribución del flujo cerebral sanguíneo. Los estudios cuantitativos en seres humanos han demostrado que esta sustancia es rápidamente aclarada de la sangre tras su administración intravenosa. La captación en el cerebro alcanza un máximo de un 4 a 6% de la actividad administrada, un minuto tras la inyección, evidenciándose una pequeña pérdida de actividad durante las siguientes 24 horas. Un estudio gammagráfico temprano permite observar captación en pulmones, hígado, tracto gastrointestinal, riñones y tiroides, aunque una gran parte de la actividad administrada se distribuye ampliamente a lo largo de todo el organismo, particularmente en músculos y tejidos blandos. Alrededor de un 20% de la dosis inyectada se elimina por el hígado inmediatamente después de la administración, excretándose por el sistema hepato-biliar, mientras en las siguientes 48 horas se excreta el 40% de la dosis inyectada por la orina, y un 15% por las heces. (28)

Inmediatamente tras la administración del radiofármaco, se observa captación celular en el cerebro (5%), pulmones (15%), hígado (15%), tracto gastrointestinal (5%), riñones (9%), y tiroides (0,8%). La captación en las paredes del tracto gastrointestinal puede variar dependiendo del peso de las

mismas. El aclaramiento del radiofármaco del cerebro se realiza de forma mono-exponencial, con una vida media de 4 días, mientras la mayoría del resto de los órganos y tejidos presentan un aclaramiento bi-exponencial.

Se asume que la actividad hepática se excreta al intestino, en parte a través de la vesícula biliar. (29)

Desarrollo

El potencial del ligando tetranitrogenado con la oxima amina forma un complejo estable, neutral y lipofílico con el ^{99m}Tc . Los primeros investigadores que trabajaron con este radiofármaco fueron Troutner y Volkert, con animales donde descubrieron que este complejo difundía en forma intacta las barreras sangre-cerebro con un eficiente pasaje en un cerebro normal, pero el aclaramiento cerebral es también rápido para imágenes de distribución cerebral usando una instrumentación convencional del SPECT.

Después de amplios estudios en diferentes animales, y realizando sustituciones de metilos en diferentes posiciones, fue seleccionada la amina hexametilpropileno oxima (HM-PAO) seleccionado para futuras investigaciones. La amina hexametilpropileno oxima tiene dos átomos de carbono quirales en posiciones 3 y 9 respectivamente y existen tres formas estereoisoméricas D,D; L,L; y meso-HM-PAO (D,L; L,D).

Mecanismo de retención cerebral

El radiomarcaje de d,l-HM-PAO con ^{99m}Tc bajo condiciones manteniendo un complejo lipofílico neutro. La adición de una pequeña cantidad de un segundo complejo también neutro pero significativamente menos lipofílico no cruza la barrera hematoencefálica.

Las dos especies son nombradas respectivamente el primario lipofílico y el secundario menos lipofílico que podríamos decir que es hidrofílico.

El radiofármaco d,l ^{99m}Tc -HMPAO, resultado final de la unión del ligante d,l HMPAO con el ^{99m}Tc , se caracteriza por una gran inestabilidad molecular, objetivándose la aparición de compuestos hidrofílicos a los pocos minutos del marcaje.(30)

Técnica de preparación

Un eluido fresco (un tiempo no mayor a 2 horas), no contaminado de Tc- 99m es necesario para un marcaje óptimo. El generador debe haberse eluido en las 24 horas previas. Una alta actividad eluida puede reducir la eficiencia del marcaje. Debido a la rápida descomposición del compuesto in-vitro, a un compuesto hidrofílico que no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica en sentido contrario (neurona->circulación), el agente debe ser usado dentro de los siguientes 30 minutos de su preparación. Una pureza radioquímica menor del 85% o la mezcla de la dosis con sangre al momento de la inyección resultan en pobre calidad de imagen.

Una vía intravenosa permeable debe colocarse 15-20 minutos antes de administrar el trazador. Los pacientes deben ser inyectados con los ojos abiertos y los oídos descubiertos (el flujo sanguíneo se incrementa un 30% en los lóbulos occipitales cuando los ojos permanecen abiertos en comparación a cuando están cerrados). Esto debe ser realizado en un medio ambiente con luz tenue, ruido mínimo o nulo y con el menor tránsito de personas posible. Tales condiciones de "reposo sensorial" deben mantenerse por lo menos 5 minutos antes y después de administrar el trazador. La ingesta de productos que contengan cafeína debe suspenderse 24 horas previas al examen. Las imágenes pueden obtenerse entre 1 y 1.5 horas después de la inyección a fin de mejorar la depuración de la actividad de fondo. (31)

Control de calidad

El ^{99m}Tc -d,l-HM-PAO es formado con una moderada radioquímica pureza (RCP). Se desea un complejo lipofílico, libre de perteneziato, reducida presencia de tecnecio hidrolizado, no identificado el complejo secundario. Se demostró que la calidad de la imagen con un RCP 85% es muy buena y cae en menor porcentaje.

Cromatografía ITLC con sílica gel (ITLC-SG, Gelman) y eluido respectivamente con metiletilcetona (MEK) y solución salina y una tira de papel whatman, eluido con agua-acetonitrilo (1:1) mezclado, donde se encuentra:

- ITLC-SG eluido con MEK separando el perteneziato y el complejo lipofílico (R_f 0.80 – 1.00), complejo secundario y coloide (R_f 0). Acetona también puede ser usado en lugar de MEK.
- ITLC-SG eluido con solución fisiológica separa el perteneziato (R_f 0.80-1.00) de los otros compuestos (R_f 0)
- Papel eluido con 50% (V/V) acetonitrilo separa el coloide (R_f 0) de los otros componentes (R_f 0.80 – 1.00).

Combinando los resultados de estos tres sistemas se puede conocer el porcentaje del complejo lipofílico, complejo secundario, tecnecio hidrolizado y el perteneziato libre.

La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) determina con precisión el porcentaje de los diferentes componentes presentes en ^{99m}Tc -HM-PAO. Una restricción es que el ^{99m}Tc reducido es retenido en la columna y se determina separándolo usando papel para cromatografía con 50% acetonitrilo.

Características biológicas y dosimetría

Después de administrada la dosis intravenosa de ^{99m}Tc -d,l-HM-PAO tiene rápidamente un aclaramiento sanguíneo de 3.5% a 7.0% de la dosis inyectada

después de un minuto. Después de 48 horas es excretado en orina 40%, 15% por intestino.

Administración a pacientes y controles

Se debe mantener a los pacientes libres de medicación específica del TOC durante 12 semanas.

Únicamente pueden tomar ansiolíticos, pero no en los dos días anteriores a cada SPECT.

Desde el día previo a cada estudio los sujetos deben evitar la ingesta de sustancias neuroactivas tales como la cafeína (café, té, chocolate) o el alcohol. También evitar fumar, tanto para evitar los efectos de la nicotina como la vasoconstricción inducida por el monóxido de carbono.

Para evitar ansiedad anticipatoria en relación con la prueba se les debe explicar detalladamente el desarrollo de la misma e incluso mostrarles en acción la gammacámara con la que se le va a realizar la exploración.

En el estudio basal se mantiene al sujeto en una habitación silenciosa en penumbra, acostado y con los ojos cerrados durante cinco minutos antes de inyectar el trazador y diez minutos después de la inyección. De este modo se intenta eliminar la posible influencia del ambiente en la activación de áreas cerebrales. (32)

Monografía resumen

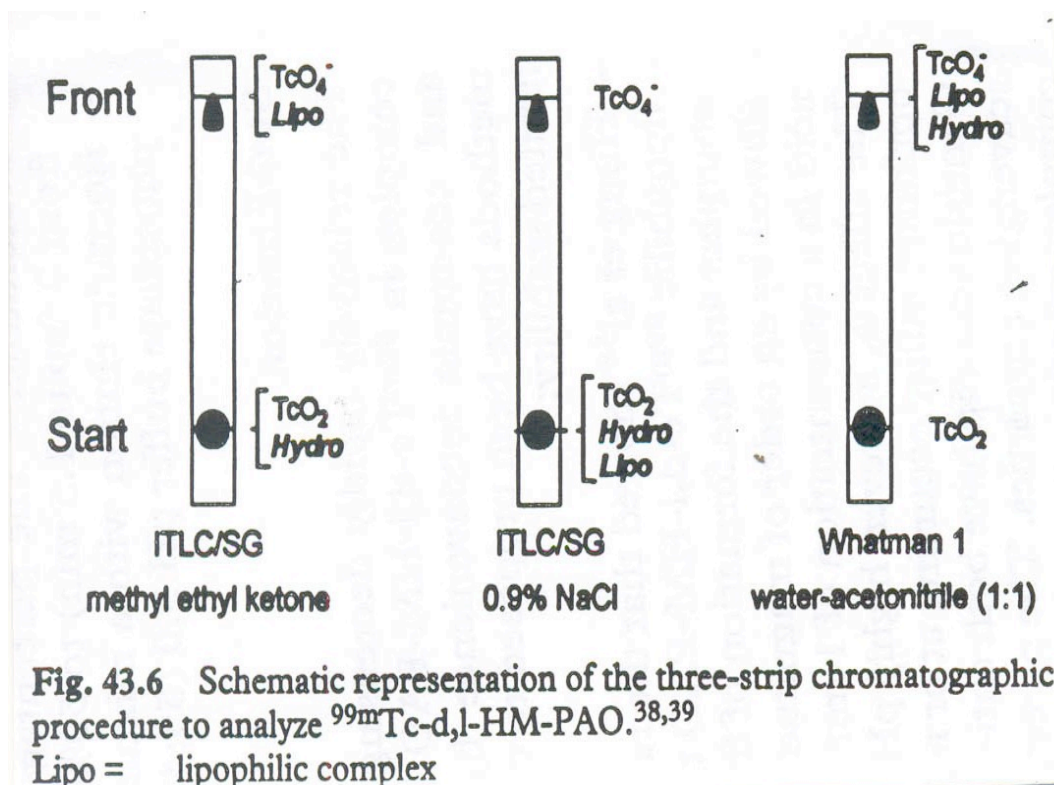
d,l hexametil-propilaminaoxina (d,l HM-PAO) (^{99m}Tc)

Uso: Diagnóstico vascular de alteraciones cerebrales y marcación “in vitro” de linfocitos.

Presentación: Polvo liofilizado, estéril, apirógeno, no radiactivo contenido bajo una atmósfera de nitrógeno y compuesto por d,l HM-PAO, cloruro de sodio y cloruro estannoso dihidratado.

- 1) **Marcación:** Colocar el frasco de reacción en un contenedor de plomo y reconstituir el liofilizado agregando, en forma aséptica, una solución de $^{99m}\text{TcO}_4^-$, máximo 1110 MBq (30 mCi), estéril, libre de pirógenos y sin oxidantes, en un volumen no mayor de 3-4 ml.
- 2) No burbujear aire dentro de la solución. Agitar durante un minuto.
- 3) Examinar visualmente, a través de un vidrio plomado, el contenido del frasco. Inyectar.
- 4) El ^{99m}Tc -HMPAO marcado de acuerdo a las instrucciones es estable durante los 30 minutos post-marcación. Almacene a temperatura ambiente.

Pureza Radioquímica: La determinación de la pureza radioquímica, que debe ser superior al 95%, se realiza por cromatografía ascendente según el siguiente detalle:



Sistema 1: soporte ITLC (SG) con metiletilcetona como solvente.

Sistema 2: soporte ITLC (SG) con solución de NaCl 0.9% como solvente.

Sistema 3: soporte papel Whatman Nro. 1 con solución de acetonitrilo:agua (1:1) como solvente.

Los Rf en el sistema 1 son 0.0 para él (^{99m}Tc) hidrolizado y el complejo de HM-PAO (^{99m}Tc) secundario mientras que para el HM-PAO (^{99m}Tc) es de 0.8 a 1.0.

Los Rf en el sistema 2 son 0.8 a 1.0 para el pertecneiato de sodio (^{99m}Tc) y 0.0 para el HM-PAO (^{99m}Tc) secundario, el HM-PAO (^{99m}Tc) y el pertecneiato de sodio (^{99m}Tc).

Los Rf en el sistema 3 son 0.0 para él (^{99m}Tc) hidrolizado mientras que los complejos de HM-PAO (^{99m}Tc) migran con Rf 0.8 a 1.0

Dosis a Administrar: La dosis recomendada es de 740-1110 MBq (20-30 mCi), administrado por vía intravenosa. Es recomendable analizar la pureza radioquímica del radiofármaco, antes de inyectarlo.

Mecanismos de Acción: Después de la administración intravenosa de la solución radiactiva de HM-PAO (^{99m}Tc) el complejo lipofílico atraviesa la barrera hematoencefálica distribuyéndose en el compartimiento cerebral en función del flujo regional permitiendo detectar anomalías en la perfusión.

El complejo es extraído y retenido en el cerebro, durante su primer pasaje, por la materia gris y los ganglios basales siendo la causa de esto la conversión del complejo lipofílico en hidrofílico lo cual impide su salida.

La captación cerebral es sumamente rápida llegando al 7% de la dosis inyectada en el primer minuto; la eliminación es, en un 50%, vía fecal y, en un 40%, vía renal. (34)

Dosis de Radiación Absorbida: Las dosis de radiación absorbidas después de la administración del agente, expresada como mGy/MBq, son:

ÓRGANO	DOSIS
Cerebro	0.0069
Riñones	0.0350
Hígado	0.0150
Ovarios	0.0063
Testículos	0.0018
Vesícula biliar	0.0510

(33,35)

Tecnecio etilen cisteinato dietilester: ^{99m}Tc -ECD

^{99m}Tc -L,L-ECD

El ^{99m}Tc -bicisato[N,N'-ethylenedi-L-cysteinato(3-)]oxo[^{99m}Tc] tecnecio (V) diethyl ester] es un complejo lipofílico estable que atraviesa la BHE y la membrana celular intacta por difusión pasiva. La fijación tisular del compuesto nativo depende tanto del flujo regional como de la captación celular. Una vez en el interior de la célula es metabolizado a compuestos polares, menos difusibles. La fijación cerebral en sanos es de 4.8 - 6.5% de la dosis a los 5 min p.i. y permanece estable en las primeras 6 horas. El bicisato sufre degradación enzimática a derivados mono y di-ácidos; ni el compuesto nativo ni sus metabolitos tienen unión proteica. La principal vía de eliminación es renal (50.00% en primeras 2 h.; 74% en orina a las 24 h; fecal 12.5% en 48.00h.). El ^{99m}Tc -ECD tiene una extracción cerebral moderada (60-90%) lo cual resulta en un flujo sanguíneo cerebral regional subestimado. Sin embargo, la captación cerebral (debida a carencia de difusión inversa) y depuración sanguínea (por excreción renal), es más rápida que la observada con ^{99m}Tc -HMPAO y esto resulta en un mejor índice cerebro/actividad de fondo. El pico de actividad máxima ocurre a los 2 minutos después de la inyección y 6 a 7% de la dosis inyectada es retenida dentro del cerebro. La depuración del parénquima cerebral es muy lenta (alrededor del 6% por hora). El mecanismo de retención está relacionado a una rápida hidrólisis ester con conversión del compuesto L,L-isómero a un compuesto hidrofílico cargado que no tiene la capacidad de difundir hacia afuera de la barrera hematoencefálica. Hay una rápida excreción urinaria del agente, lo que resulta en una baja dosis de radiación a cuerpo total. A diferencia del HMPAO, el compuesto es estable in-vitro (aún 6 horas después de su preparación, comparado con menos de 30 minutos para el ^{99m}Tc -HMPAO).

Los estudios recientes han demostrado que hay un aclaramiento más rápido del trazador durante las primeras dos horas posteriores a la inyección. Este aclaramiento de la actividad cerebral puede afectar la reconstrucción de las imágenes de SPECT por lo que se ha sugerido retardar la adquisición de las imágenes hasta dos horas, después de las cuales dicho aclaramiento es más lento. A pesar de ello, el diagnóstico clínico no se ve afectado si las imágenes se adquieren antes de este tiempo.

En infartos subagudos, durante el período de perfusión de lujo, las imágenes con ECD pueden mostrar un defecto persistente debido a una captación baja del trazador en esta área semejando una función alterada como en la hipoxia.

El preparado es estable en las seis horas siguientes al marcaje. Pueden obtenerse imágenes a partir de los 10 minutos p.i., siendo el momento óptimo a los 30–60 minutos.

Existen diferencias menores en la distribución del HMPAO y el ECD. (36)

ECD es más estable y con leve menor actividad circulante, dada su más rápida depuración a nivel renal, por lo cual puede considerarse como el radiotrazador de elección para este estudio, aunque sin descartar al HMPAO.

Marcación de ^{99m}Tc -ECD

Colocar el frasco A, que contiene 1 ml de buffer fosfato pH 7.7, en un contenedor de plomo y agregar en forma aséptica una solución de $^{99m}\text{TcO}_4^-$, máximo 3700 MBq (100 mCi), estéril, libre de pirógenos y sin oxidantes, en un volumen no mayor de 2 ml.

2) Usando condiciones asépticas, reconstituir el frasco B que contiene el liofilizado, con 3 ml de solución salina. Agitar vigorosamente.

3) Retirar 1 ml del frasco B y agregarlo al frasco que contiene la solución de perteneiato ya diluido con la solución tampón.

- 4) Incubar 30 minutos a temperatura ambiente.
- 5) Examinar visualmente, a través de un vidrio plomado, el contenido del frasco.

Indicaciones importantes al paciente:

- ❖ El paciente no puede tomar café, té, licor, Coca Cola o cualquier alimento que contenga cafeína 48 horas antes del estudio.
- ❖ No debe fumar 48 horas antes.
- ❖ Debe venir desayunado.
- ❖ Si el médico lo indica se puede suspender medicación 48 horas antes.
- ❖ Evaluar la habilidad del paciente para cooperar (en caso de que se juzgue que el paciente no está en condiciones para cooperar favor avisar al personal médico del Servicio)
- ❖ Coloque al paciente en una habitación tranquila, con luz baja y sin ruidos.
- ❖ Deje al paciente con sus ojos y oídos abiertos.
- ❖ Asegúrese de que el paciente esté cómodamente reclinado o acostado.
- ❖ Colóquele una vía endovenosa con un catéter adecuado, manteniendo vía con goteo lento de suero fisiológico, diez minutos antes de inyectar el radiofármaco.
- ❖ Explique bien al paciente el procedimiento y la importancia de que durante el período de adquisición no mueva la cabeza.
- ❖ Instruir al paciente para que no hable o se ría.
- ❖ No interactúe con el paciente antes, durante y hasta cinco minutos después de la inyección.

- ❖ Mantenga las condiciones descritas de la habitación y el reposo del paciente durante diez minutos después de la inyección.
- ❖ La adquisición se iniciará entre 30 minutos pos inyección.
- ❖ Paciente deberá evacuar su vejiga urinaria antes de colocarle la vía y recostarse en la habitación de inyección, volver a solicitarle que evacúe vejiga urinaria antes de iniciar la adquisición y al término de la misma.
- ❖ Recomendar al paciente que miccione frecuentemente en las horas subsiguientes al examen.
- ❖ Si el paciente requiere sedación es preferible iniciarla después de administrar la dosis del radiofármaco, siempre que esto sea posible. En pacientes pediátricos difíciles se pueden sedar con Diazepam, en presencia del médico a cargo y con constante monitoreo de éste. Si el paciente es adulto se puede sedar con Midazolam con los mismos cuidados que el paciente pediátrico. El paciente no se debe sedarse con Hidrato de Cloral porque interfiere con el estudio.
- ❖ Pacientes demenciados deberán vigilarse estrechamente en todo momento.

Descripción

Solución de complejos de N,N'- bis-L (1carboetoxi, 2-mercapto) etil etilen diamina oxo- ^{99m}Tc , límpida, incolora, estéril. Endotoxinas bacterianas no más de 175UE/V.

Controles físico-químicos

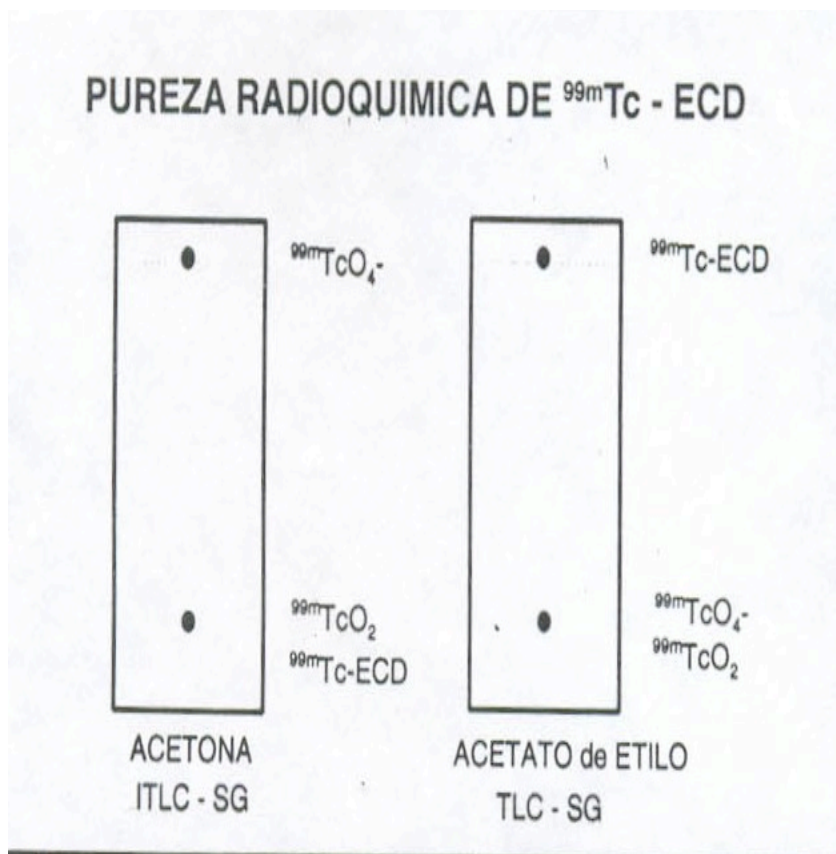
pH: 6 - 8

Pureza Radioquímica

Cromatografía Ascendente

Soporte	ITLC-SG	TLC-SG
Solvente	Acetona o Metanol 85.00%	NaCl 20.00%
Rf ^{99m}Tc -ECD	0.9 – 1.0	0.0
Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$	0.9 – 1.0	0.9 – 1.0
Rf ^{99m}Tc reducido hidrolizado	0.0	0.0
Rf ^{99m}Tc de-esterificado	0.0	0.4 – 0.6

La pureza radioquímica deberá ser mayor al 90.00%



Cabe recordar, que también se realiza la cromatografía extractiva, anteriormente citada, para mayor rapidez de la valoración de la calidad del radiofármaco marcado.

Estabilidad

El radiofármaco es estable durante 6 horas a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Desarrollo

ECD difiere estructuralmente del ligando N_2S_2 por la ausencia de la gem-dialkil sustituyentes en las posiciones 1 y 8, mientras que en las posiciones 2 y 7 son sustituidas por éster etilcarboxilato. Estos son reconocidos por el Tc-99m marcado en la configuración L, que requiere estrictamente dos carbonos quirales de ECD para ser retenido en el cerebro de los primates.

Mecanismo de retención cerebral

La alta retención cerebral de ^{99m}Tc -ECD es notable y específico en dos aspectos:

- 1) Todos los isómeros ^{99m}Tc -ECD son inicialmente tomados por los cerebros de los monos, pero sólo el isómero L,L es retenido para un alto grado, mientras que otro isómero es bastante degradado.
- 2) La retención de cerebro DE ^{99m}Tc -L,L-ECD es un especie específica cerebral.

El rápido metabolismo de ^{99m}Tc -L,L-ECD para mono polar y di-ácido productos, explican la rápida eliminación de los agentes trazadores que no sean en el cerebro tal como en los pulmones, glándulas y músculos esqueléticos donde los capilares son mucho más permeables que el cerebro.

Preparación

Etil cisteína contiene en su estructura dos tioles, dos aminas secundaria y dos ésteres carboxilos. En pH neutro y alcalino el grupo éster es inestable y se descompone respectivamente por aminólisis y por una hidrólisis alcalina. Por lo tanto es necesario agregar un ligando que acidifique el pH, incluso en forma liofilizada, para prevenir la descomposición. Por otra parte el marcaje de ECD con ^{99m}Tc requiere de una deprotonación de tioles y una amina y no es eficaz a pH más bajos que 6.

Por esta razón, ECD contiene dos viales; vial A contiene el polvo liofilizado con 0,9 mg de bicitaio dehidrocloruro (ECD.2HCl), 72 μg de dihidrato estañoso, 0,36 mg de EDTA dihidrato, y 24 mg de manitol. Antes de la liofilización el pH de la solución es de 2.5 a 2.9. Vial B contiene 1 ml de 0.0187 mol/l de buffer de fosfato con un pH de 7.5. Se requiere una actividad de eluido de 3.70 GBq (100 mCi) en 2 ml para agregar al vial B. Al vial A se le agregan 3 ml de solución fisiológica; 1 ml de la solución reconstituida contiene 0.3 mg de ECD y es inmediatamente transferido del vial A al vial B. Se debe incubar por 30 minutos, y determinar el porcentaje de marcación. Es estable por 8 horas después de su preparación.

Farmacocinética y dosimetría

Después de la administración intravenosa de $^{99m}\text{Tc-L,L-ECD}$ tiene un rápido aclaramiento en sangre, 10% de la dosis inyectada a los 2 minutos baja su concentración en el torrente sanguíneo, 7.4% a los 30 minutos, y 4.9% a los 60 minutos. El trazador cruza la barrera hematoencefálica y es tomado rápidamente por el cerebro para una distribución proporcional al flujo regional sanguíneo cerebral. El pico de actividad cerebral llega por encima del 6% de la dosis inyectada a los 5 minutos.

El aclaramiento del trazador es en los riñones primariamente, cerca del 49% es eliminado por orina a las 2 horas y 71.5% a las 24 horas. La excreción

hepatobiliar en 16 pacientes normales, es de $11.50\% \pm 4.80\%$ eliminado a las 48 horas después de la inyección.

El lavado rápido de los músculos faciales y de las glándulas salivales da resultados mayores en el cerebro que en partes de tejidos blandos por lo que es comparable con los tiempos de inyección de ^{99m}Tc -HM-PAO.

La dosimetría del ^{99m}Tc -L,L-ECD permite la administración de 740 – 1480 MBq (20 – 40 mCi) para la obtención de imágenes por SPECT.

Monografía resumen

Dietilester de N,N'(1,2 etanodiol) bis-L-cisteína (ECD) (^{99m}Tc)

Uso: Diagnóstico vascular de alteraciones cerebrales.

Presentación: El agente diagnóstico se presenta compuesto por dos viales (A y B); el A es un polvo liofilizado, estéril, apirógeno, no radiactivo contenido bajo una atmósfera de nitrógeno y compuesto por ECD, manitol, EDTA y cloruro estannoso dihidratado mientras que el B es una solución estéril, apirógena y no radiactiva de buffer fosfato pH 8.5.

Marcación: Siguiendo las indicaciones del manual de instrucciones reconstituir el polvo liofilizado con un mililitro de la solución fisiológica estéril y apirógena. Se coloca en vial B en un contenedor de plomo de no menos 6 mm de espesor en todas sus dimensiones y se adiciona, inmediatamente, no más de 4 ml de solución de pertechnetato de sodio (^{99m}Tc), recientemente eluida, con una actividad máxima de 1850 MBq (50 mCi).

Se coloca el vial A en otro contenedor de plomo, de idénticas características que el anterior, y se adiciona el volumen necesario de solución radiactiva proveniente del vial B; en estas condiciones resulta una solución inyectable, vía intravenosa (I.V), con un pH de 5 - 7 que se deja reposar, a temperatura ambiente, durante 30 minutos.

Pureza Radioquímica: La determinación de la pureza radioquímica, que debe ser superior al 95%, se realiza por cromatografía ascendente en Baker-Flex silica gel TLC plates IB-F como soporte y acetato de etilo, grado HPLC, como solvente.

El Rf del ECD (^{99m}Tc) es 1.0 mientras que el del pertecneiato de sodio (^{99m}Tc) es 0.0.

Otra metodología de control lo constituye el cálculo del coeficiente de partición del radiofármaco entre una fase orgánica, cloroformo, y otra acuosa, solución de NaCl 0.9%. El agente de diagnóstico se concentra en la fase orgánica mientras que el pertecneiato de sodio (^{99m}Tc) en la acuosa. (39)

Dosis a Administrar: Las dosis administradas varían según las características del paciente y es así que, por ejemplo, en adultos estas son de 370-1110 MBq (10-30 mCi).

Mecanismos de Acción: Después de la administración intravenosa de la solución radiactiva de ECD (^{99m}Tc) el complejo lipofílico atraviesa la barrera hematoencefálica distribuyéndose en el compartimiento cerebral en función del flujo regional permitiendo detectar anomalías en la perfusión.

El complejo es extraído y retenido en el cerebro merced a un proceso de desterificación del complejo lipofílico.

La captación cerebral es sumamente rápida llegando al 10% de la dosis inyectada en los primeros 5 minutos; la eliminación de los metabolitos del agente de radiodiagnóstico es, en un 12%, vía fecal y, en un 70%, vía renal. (38)

Dosis de Radiación Absorbida: Las dosis de radiación absorbidas después de la administración del agente, expresada como mGy/MBq, son:

ÓRGANO	DOSIS
--------	-------

Cerebro	0.0055
Riñones	0.0073
Hígado	0.0053
Ovarios	0.0054
Testículos	0.0022
Vejiga	0.0300

International Commission on Radiological Protection (ICRP), Publication 53.

(37)

Talio-201 dietilditiocarbamato

En 1983 se empiezan a describir las características de lipofilidad del ion talio. El Cloruro de talio (^{201}Tl) es un radiotrazador que se fija en áreas del tejido cerebral con elevada actividad metabólico-reproductiva, siendo el más ampliamente utilizado para el estudio de los tumores cerebrales, tanto primarios como metastásicos.

El grado de captación refleja el contenido regional de potasio y la actividad de la bomba sodio-potasio ATPasa de la membrana celular (40)

Por otra parte, la fijación de este fármaco es flujo dependiente, y requiere células viables y metabólicamente activas, de manera que aquellas regiones perfundidas por vasos sanguíneos lesionados presentarán una concentración intracelular de este compuesto. (41)

Preparación

El complejo de ^{201}Tl con DDC puede ser fácilmente formado con un RCP cerca del 99% y con un máximo de 2 ml de solución que contenga 10 mg Na-DDC con un volumen igual de ^{201}Tl cloruro. Este complejo es estable después de las 5 horas con una RCP del 97%. (42)

Farmacocinética y dosimetría

En estudios con animales y humanos se ha visto que el complejo es tomado rápidamente por el cerebro con un equilibrio a los 90 segundos después de la inyección. La actividad cerebral decrece ligeramente a 4.17% después de las 8 horas.

El ^{201}Tl -DDC no muestra una redistribución entre el cerebro y lo que puede considerarse como una microesfera química. Esto puede ser útil en los

estudios clínicos sobre el accidente cerebrovascular agudo y otras condiciones graves como la epilepsia, dando imágenes que pueden ser diferidas hasta 24 horas después de la inyección en la fase aguda.

La actividad en pulmón es baja comparada con ^{123}I -IMP (respectivamente 11% y 50% en una hora después de haber sido inyectado), lo mismo es con el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -d,l,-HM-PAO, pero claramente superior que $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD. (42)

Mecanismo de retención en el cerebro (42)

En la actualidad no está todavía claro. Una suposición es que el complejo es rápidamente descompuesto in vivo, probablemente debido por la inestabilidad del ligando, y a las diferentes distribuciones del ion Tl^+ . En una hipótesis, se sugiere, que el DDC sólo sirve de transportador o carrier, para llevar al ^{201}Tl para cruzar la barrera hematoencefálica por la capa lipofílica. Se ha demostrado que en el tejido cerebral la incorporación de ^{201}Tl -DDC es inhibida por ouabaína, lo que sugiere la absorción activa de la bomba sodio-potasio.

A pesar de la buena calidad de imagen el uso de ^{201}Tl -DDC sigue siendo limitado.

Algunos investigadores han estudiado el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -marcado con DDC como un potencial agente para el estudio de la perfusión cerebral regional.

^{99m}Tc-MRP20

Mongan y colaboradores, desarrollaron una nueva clase de tetradentato Tc-quelante que posee de característica la presencia de pirrole y azometina en la estructura. Entre los varios ligandos estudiados MRP20 [N-2(1H pirrolmetil) N`-(4-penten-3-ona-2)-etano-1,2 diamina] han sido encontrados en forma de ^{99m}Tc complejo con propiedades favorables como agente trazador en la perfusión cerebral. Durante el proceso de complejación tres protones son perdidos (del amino pirrol, la amina alifática y el enol) y es balanceada a carga 3⁺ del Tc(V)O núcleo, resultando especies neutras lipofílicas.

Preparación

El ^{99m}Tc-MRP20 es fácilmente preparado por medio de la adición de un eluido de un generador para marcar un vial que contenga 2 mg de MRP20, 10 µg SnCl₂·2H₂O y 0.30 mg de NaHCO₃. Formado con una RCP del 90% y es estable por dos horas.

Mecanismo de retención cerebral (42)

El mecanismo de retención cerebral no está realmente definido sin embargo se presume que está relacionado con la tendencia in vitro del complejo neutro para hidrolizarse generando especies catiónicas incapaces de respaldar la difusión en el cerebro.

Farmacocinética y dosimetría (42)

^{99m}Tc-MRP20 es rápidamente llevado a cerebro, en proporción al flujo regional sanguíneo y es retenido por largos períodos sin períodos importantes de lavado.

Un inconveniente de este trazador es lento aclaramiento sanguíneo ($T_{1/2} > 4$ horas) que se debe principalmente a la rápida y persistente penetración en la fracción celular de la sangre. Entre 1 hora y 6 horas después de la inyección sanguínea la actividad decrece cerca del 20 al 25% de la dosis inyectada.

La retención total en el cuerpo es alta (70% después de las 24 horas), que es desfavorable en la dosimetría de los órganos: intestinos, pulmones, riñones y bazo, recibiendo las dosis más altas.

^{99m}Tc -DMG-2MP

Nunn y colaboradores de Bristol-Myers Squibb diseñaron una serie de complejos de Tc (III), formados por medio de una plantilla de síntesis durante la reducción con estaño del perteneciato de sodio en presencia de una dioxina vicinal y de ácido bórico en pH bajo y a temperatura elevada (100°C) por 15 minutos.

Estos complejos son llamados BATOS, un derivado es Teboroxima que es usado para estudios clínicos de la perfusión del micardio.

Mecanismo de retención cerebral (42)

El BATO compuesto formado por dimetilglioxima, 2-metil-1-propil ácido bórico y $^{99m}\text{Tc-NaTcO}_4$, llamado $^{99m}\text{Tc-DMG-2MP}$, $^{99m}\text{Tc-SQ 32,097}$ y $^{99m}\text{Tc-Cl-(DMG)}_3\text{B2MP}$, son retenidos en el cerebro por el flujo sanguíneo.

Su mecanismo no está todavía muy claro. In vivo la conversión a menos lipofílico no parece contribuir al atrapamiento cerebral.

En la actualidad no está determinado su mecanismo en general, sin embargo se sigue estudiando para llegar a que se convierta en un radiofármaco ideal para estudios de perfusión cerebral.

Farmacocinética y dosimetría

Se han realizado estudios con monos donde se ha observado que a los 5 minutos de haber inyectado la dosis, 2.8% de la dosis inyectada presenta un aclaramiento de 86 minutos, suficientemente lento para dar las imágenes en el SPECT.

Se observó que el aclaramiento en la sangre de los monos es biexponencial; 89% de la actividad presenta un aclaramiento en 1 minuto y 11% es eliminado lentamente en alrededor de 58 minutos. La excreción en ratas se vio que es hepatobiliar implicando la alta radiación en intestinos. (42)

^{99m}Tc-T691

Investigadores de Medi-Physics Inc. Estudiaron la fenilenediamina-tiol-tioeter (PhAT) ligandos. Entre ellos el propargyl derivado (^{99m}Tc-T691) ha demostrado poseer características en SPECT en estudios realizados en el flujo regional cerebral de primates.

El ligando PhAT en forma neutral ^{99m}Tc (V) complejado con TcO presuntamente se combina con dos aminas nitrogenadas, un tiol, un tioester sulfuro y pierde dos aminas y un tiol protón. (42)

Preparación

Es fácilmente preparado a temperatura ambiente y estable por 24 horas. El grupo S-propargil sigue estando presente después de la complejación.

Mecanismo de retención cerebral

Se cree que tiene una forma de mecanismo similar al $^{99m}\text{Tc-d,l,HM-PAO}$, sin embargo no hay estudios que demuestren ventajas significativas en su utilización. (42)

Farmacocinética y dosimetría

Son estimadas a ser similares a $^{99m}\text{Tc-d,l,HM-PAO}$, pero se ha visto ventaja en su alta aclaramiento. Sin embargo faltan más estudios para determinar sus ventajas.

^{99m}Tc -Nitrido Ditiosemicarbazonas complejo con grupos de ester laterales (DTS)

El ^{99m}Tc (V)-nitrido complejado con ditiocarbamato ligando forma una nueva clase de compuesto neutro (la carga +2 del Tc(V)N núcleo es balanceado por perder dos $-\text{SH}$ protones) viendo propiedades de imágenes miocárdicas.

Su carácter neutral lo hace potencial para cruzar la barrera hematoencefálica y se comportan como agentes para perfusión cerebral. (42)

^{123}I Iodo-Anfetamina

^{123}I -IMP (Hidrocloreuro de d, l-N-isopropil-p-iodoanfetamina)

La dosis es limitada a 111- 222 MBq (3-6 mCi).

La distribución de IMP refleja el flujo sanguíneo cerebral regional. El IMP es un compuesto lipofílico en cual se disuelve en la membrana lípida de los capilares cerebrales y cruza rápidamente la barrera hematoencefálica por difusión pasiva. La retención en el cerebro es controlada por uniones no específicas a los receptores anfetamínicos de las células cerebrales. El ^{123}I -IMP se une a los

receptores de serotonina y es dealquilada a iodoanfetamina. Una oxidación subsecuente de iodoanfetamina lleva a un producto reactivo que se une en forma covalente a las proteínas microsomales acopladas con el P-450 mitocondrial.

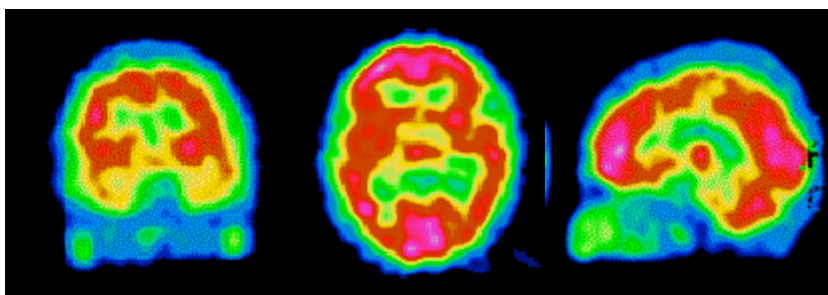
El IMP tiene una fracción de extracción alta al primer paso, mayor del 95% con una relación lineal entre la actividad tisular y el flujo sanguíneo cerebral superior a rangos de flujo sanguíneo altos. Alrededor del 6 al 9% de la dosis inyectada se localiza en el cerebro. El pico de actividad cerebral se alcanza a los 20 minutos. El resto del trazador se localiza predominantemente en los pulmones (33%), el hígado (45%) y los riñones. Ocurre algún retardo en la captación cerebral debido a la liberación pulmonar lenta. (46)

Las imágenes deben adquirirse tan pronto como los metabolitos de IMP puedan lavarse y redistribuirse en el tiempo. El tiempo óptimo de imágenes es alrededor de 2 minutos cuando los niveles de IMP en el cerebro alcanzan un pico transitorio y la captación cortical del IMP sea aproximadamente proporcional al flujo sanguíneo cerebral regional. Las imágenes obtenidas más allá de 1 hora pos inyección muestran una pérdida de la definición entre la corteza y la materia blanca debido al lavado de la corteza y el cerebelo el cual, presenta llenado gradual de la materia blanca Este patrón de distribución tardía refleja más probablemente los sitios de unión de las aminas. Con imágenes de ^{123}I , las áreas de isquemia (p. ej.: aquellas con CBF bajo, pero metabolismo conservado) aparecen como defectos en las imágenes tempranas "rellenándose" en el tiempo. Las áreas infartadas muestran disminución de la actividad tanto en las imágenes tempranas como en las tardías. En los strokes subagudos con perfusión de lujo, en contraste al $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, los estudios con IMP muestran un defecto de perfusión como el asociado a la disminución de la captación en la acidosis local. (43)

Tanto la monoamina ^{123}I -IMP [[^{123}I]-p-iodo-anfetamina], como la diamina ^{123}I -HIPDM [[^{123}I]-N,N,N'-trimetil-n'-[2'-hidroxi-3-metil-5-yodobencil]-1,3 propano

diamina] han sido utilizadas para SPECT de perfusión cerebral. Ambos compuestos presentan biodistribución similar - fijación inicial en pulmones (80%), cerebro 6-8% e hígado-, con paso de la BHE por difusión pasiva y retención celular en base a mecanismo no totalmente conocido (conversión a catión por cambio de pH vs. unión a receptores de aminas). La extracción inicial en primer paso es casi completa; la captación cerebral de IMP es mayor, si bien menos rápida que la del HIPDM. Entre los 30 y 60 minutos p.i. la distribución intracerebral es similar, estable y proporcional al flujo sanguíneo regional; posteriormente se produce un fenómeno de redistribución (por aclaramiento de la actividad pulmonar que pasa a sangre) y mayor dependencia de la concentración local de receptores de catecolaminas. Por ello en patología isquémica puede haber diferencias entre los tomogramas precoces y tardíos, habiéndose sugerido que la presencia de redistribución tardía sería índice de viabilidad tisular. La utilización de aminas radioyodadas se encuentra severamente penalizada por su costo y escasa disponibilidad. (45)

INTERPRETACIÓN DE LOS CORTES DE SPECT



CORONALES

TRANSVERSALES

SAGITALES

(47)

El ^{123}I -IMP (^{123}I -isopropil yodoanfetamina), el primer trazador de perfusión cerebral que fue sintetizado y que permanece como el más idóneo en cuanto a

su biocinética (44)

No obstante, el ^{123}I no es un radionúclido ideal, dado que emite fotones de alta energía y no es producido por un generador, lo que genera una menor disponibilidad que la de los compuestos tecneciados. (48)

Discusión

Una vez conocidos los radiofármacos que se utilizan para estudios de la perfusión cerebral, y conociendo sus diferentes usos. Podemos decir que los radiofármacos marcados con tecnecio, se benefician de sus características físicas del radionucleído, como son la escasa vida media (6 horas) o la baja energía de sus fotones monoenergéticos (141 KeV). Dos productos marcados con este radionúclido son los más utilizados actualmente para el estudio de la perfusión cerebral: el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexametil propilen amino oxima), y el más reciente $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ unido a un dímero de etil cisteinato). Ambos son neutros y lipofílicos, acumulándose en el cerebro tras un corto período de tiempo después de su administración intravenosa. (51,52)

El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD presenta las siguientes ventajas con respecto al $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO: una mayor estabilidad *in vitro* tras el marcaje, un rápido aclaramiento sanguíneo de los metabolitos marcados, un bajo lavado celular, una despreciable redistribución intracerebral, y una alta extracción cerebral del compuesto (52) con este radiotrazador se ha podido observar una mayor actividad en el lóbulo occipital y en los cortes temporales inferiores en sujetos sanos de mediana edad, con respecto a las imágenes obtenidas en los mismos sujetos con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, mientras que un patrón inverso se observó en áreas centrales como el centro semioval, los ganglios basales y la sustancia blanca periventricular (53,54). Estas diferencias se deben probablemente al patrón específico de aclaramiento del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD, que presenta significativas variaciones regionales, así como al diferente metabolismo de ambos

radiotrazadores. En parte debido a esto, se ha comprobado que hay una relación no lineal entre el flujo sanguíneo cerebral y la actividad tisular de ^{99m}Tc -ECD, siendo las imágenes obtenidas con este radiotrazador probablemente una combinación de perfusión y una específica reacción enzimática (55).

PRÁCTICAS

Práctica 1. Marcación de Pirofosfato-Sn

❖ Indicaciones: evaluación de trastornos circulatorios y fallas de perfusión especialmente en aquellos cambios de la dinámica cardiaca. Al marcar el pirofosfato lo que queremos saber es si lo podemos usar para marcación de glóbulos rojos. Antes se usaba para estudios óseos.

❖ Posología y método de marcación:

- a) Quitar el precinto de seguridad del vial de pirofosfato-Sn.
- b) Obtener de un generador de Mo-99/Tc-99m 3 ml de solución estéril, apirógena y libre de sustancias oxidantes de TcO_4^- con una actividad máxima de 740 GBq (20 mCi).
- c) Adicionar al vial de Pirofosfato-Sn 3 ml de solución fisiológica, apirógeno para reconstituir el polvo liofilizado cuidando de no burbujear aire dentro de la solución.
- d) Examinar visualmente, a través de un vidrio plomado, el contenido del vial de reacción garantizando total disolución del liofilizado. Y realizar la determinación de la pureza radioquímica.

❖ Determinación de la pureza radioquímica

Cromatografía ascendente utilizando como soporte ITLC sílica gel y como solventes solución fisiológica y metiletilcetona (MEK) o acetona. R_f del Pirofosfato (Tc-99m) 0.9 a 1.0 en solución fisiológica y 0.0 en MEK; R_f del NaTcO_4 (Tc-99m) 0.9 a 1.0 en ambos sistemas; R_f de los estados reducidos del Tc-99m 0.0 en ambos sistemas.

❖ Fórmula cuali-cuantitativa: cada frasco de reacción contiene:

Pirofosfato de Sodio Decahidratado.....	20 mg
Cloruro estañoso dihidratado	5 mg

Manitol..... 20 mg

❖ Fórmula Farmacéutica: Polvo liofilizado estéril, apirógeno y no radiactivo.

❖ Resultados de cromatografía

	Suero Fisiológico	MEK
Siembra	0.00 uCi	1.68 uCi
Frente	3.38 uCi	0.00 uCi

Porcentaje de TcO_4^- : 0%

Porcentaje de Coloide: 0%

Porcentaje de Pirofosfatos (Tc-99m): 100%

Práctica 2. Marcación de DTPA

- ❖ Indicaciones: evaluación y diagnóstico de la perfusión y función renal, hidronefrosis, obstrucción, cuantificación de la función renal por separado, determinación de la filtración glomerular y obtención de imágenes cerebrales.

- ❖ Posología y método de administración:
 - a) Quitar el precinto de seguridad del vial de DTPA y colocarla en un contenedor de plomo de 6 mm de espesor en todas sus dimensiones.
 - b) Obtener de un generador de Mo-99/Tc-99m 3 ml de solución estéril, apirógena y libre de sustancias oxidantes de TcO_4^- con una actividad máxima de 3700 GBq (100 mCi).
 - c) Adicionar al vial de DTPA que se encuentra en un contenedor de plomo 750 GBq (20 mCi) de solución de NaTcO_4 (Tc-99m) y reconstituir el liofilizado cuidando de no burbujear aire dentro de la solución.
 - d) Examinar visualmente, a través de un vidrio plomado, el contenido del vial de reacción. Y realizar la determinación de la pureza radioquímica.

- ❖ Determinación de la Pureza Radioquímica: Cromatografía ascendente utilizando como soporte ITLC sílica gel y como solventes solución fisiológica y metiletilcetona (MEK). R_f del DTPA (Tc-99m) 1.0 en solución fisiológica y 0.0 en MEK; R_f del NaTcO_4 (Tc-99m) 1.0 en ambos sistemas; R_f de los estados reducidos del Tc-99m 0.0 en ambos sistemas.

❖ Fórmula cuali-cuantitativa: cada frasco de reacción contiene:

Ácido dietilentriaminopentaacético..... 1.67 mg/mL
Cloruro estañoso dihidratado..... 0.08 mg/mL

❖ Resultados de cromatografía

	Suero Fisiológico	MEK
Siembra	0,29 μ Ci	2,94 μ Ci
Frente	2,85 μ Ci	0,29 μ Ci

Porcentaje de TcO_4^- : 9%

Porcentaje de Coloide: 9%

Porcentaje de DTPA (Tc-99m): 82%

Práctica 3. Marcación MDP

- ❖ **Indicaciones:** para la realización de estudios diagnósticos del esqueleto y la obtención de imágenes que demuestren la posible existencia de áreas con procesos osteogénicos alterados en pacientes adultos y/o pediátricos; como tumores óseos primarios y secundarios, infecciones, enfermedad ósea de origen metabólico, traumatismos, fracturas por estrés, entre otros.

- ❖ **Posología y método de administración:** reconstituir el polvo liofilizado estéril, apirógeno y no radiactivo de MDP con solución estéril, apirógena y radiactiva de pertechnetato de sodio (Tc-99m), realizar los controles de pureza radioquímica.
La dosis recomendada para la realización de estudios diagnósticos son:
 - a) Adultos: 555 MBq (15 mCi) con un rango de 370 – 740 MBq (10 -20 mCi).
 - b) Niños: 7.40 MBq/Kg (0.20 mCi/Kg) con un rango de 7.40 – 13.00 MBq/Kg (0.20 – 0.35 mCi/Kg).
 - c) La dosis máxima de medronato, principio activo, no debe ser mayor de 5 mg por paciente.
 - d) La actividad de cada una de la dosis a administrar debe ser previamente medida con un calibrador de dosis y ajustarse a lo recomendado.

- ❖ **Determinación de la Pureza Radioquímica:** Cromatografía ascendente utilizando como soporte ITLC sílica gel y como solventes solución fisiológica y metil etil cetona (MEK).

Solución fisiológica:

R_f del MDP (Tc-99m): 1.0

R_f del Pertechnetato de sodio (Tc-99m): 1.0

R_f de estados coloidales: 0.0

R_f de estados reducidos del Tc-99m: 0.0

MEK:

R_f del Bone-Tec[®] (Tc-99m): 0.0

R_f del Pertecneciato de sodio (Tc-99m): 1.0

R_f de estados coloidales: 0.0

R_f de estados reducidos del Tc-99m: 0.0

❖ Fórmula cuali-cuantitativa: cada frasco de reacción contiene:

Medronato..... 10.00 mg
Cloruro estañoso dihidratado..... 1.00 mg
Manitol..... 20.00 mg

❖ Resultados de cromatografía

	Suero Fisiológico	MEK
Siembra	0.00 uCi	2.33 uCi
Frente	3.02 uCi	0.00 uCi

Porcentaje de TcO₄⁻: 0%

Porcentaje de Coloide: 0%

Porcentaje de MDP (Tc-99m): 100%

Práctica 4. Marcación de Sulfuro de Antimonio

- ❖ Indicaciones: para la evaluación de patologías hepáticas y exploración de Ganglio Centinela *in vivo*.
- ❖ Posología y método de administración: marcar la solución estéril, apirógena y no radiactiva de Sulfuro de antimonio con solución estéril, apirógena y radiactiva de pertecneciato de sodio (Tc-99m), y realizar el control de la pureza radioquímica.
- ❖ La dosis recomendada para la obtención de imágenes hepáticas así como para estimar el estado del tránsito linfático son:
 - a) Adultos: 37 – 370 MBq (1 – 10 mCi).
 - b) Niños: se debe de ajustar a las siguientes fórmulas:

$$\text{Dosis Pediátrica} = \text{Dosis de Adulto (MBq)} \times \text{Peso del Niño (Kg)} / 70.$$

$$\text{Dosis Pediátrica} = \text{Dosis de Adulto (MBq)} \times \text{Superficie Corporal del Niño (m}^2\text{)} / 1.73$$
 - c) La actividad de cada una de la dosis a administrar debe ser previamente medida con un calibrador de dosis y ajustarse a lo recomendado.
- ❖ Determinación de la Pureza Radioquímica: Cromatografía ascendente utilizando como soporte ITLC sílica gel y como solvente metiletilcentona (MEK).

MEK:

R_f del Node-Tec[®] (Tc-99m): 0.0

R_f del Pertecnecio de sodio (Tc-99m): 1.0

R_f de estados coloidales: 0.0

R_f de estados reducidos del Tc-99m: 0.0

❖ Fórmula cuali-cuantitativa: cada frasco de reacción contiene:

Vial A

DENOMINACIÓN	CANTIDAD POR VIAL	FUNCIÓN
Sulfuro de Antimonio 1%	2.70 ml	Principio Activo
Polivinilpirrolidona	0.30 ml	Estabilizador

Vial B

DENOMINACIÓN	CANTIDAD POR VIAL	FUNCIÓN
Acetato de Sodio 10%	1.00 ml	Buffer

❖ Resultados de cromatografía

	MEK
Siembra	17.70 µCi
Frente	9.70 µCi

Porcentaje de TcO₄⁻: 35%

Porcentaje de Sulfuro de Antimonio (Tc-99m) / Coloide: 65%

Práctica 5. Marcación de Macroagregados de Albúmina (MAA)

- ❖ Indicaciones: para la evaluación del estado de perfusión pulmonar.
- ❖ Posología y método de administración: se sugiere la administración de 37.00 – 148.00 MBq (1 – 4 mCi) para una centellografía pulmonar, 74.00 – 148.00 MBq (2 - 4 mCi) para una angiografía o una flebografía (según USP DI 17th edt. 77).

Reconstituir el polvo liofilizado con una cantidad suficiente de ^{99m}Tc , y realizar el control de la pureza radioquímica determinando.

- ❖ Determinación de la Pureza Radioquímica: Cromatografía ascendente utilizando como soporte ITLC sílica gel y como solvente metiletilcetona (MEK).

MEK:

R_f del MAA-Tec (Tc-99m): 0.0

R_f del Pertecneciato de sodio (Tc-99m): 0.9 - 1.0

R_f de estados coloidales: 0.0

R_f de estados reducidos del Tc-99m: 0.0

- ❖ Fórmula cuali-cuantitativa: cada frasco de reacción contiene:

Albúmina como Macroagregados	2.00 mg
Acetato de Sodio	10.00 mg
Cloruro Estannoso Dihidratado	0.50 mg
Tween 80.....	1.50 mg
Manitol.....	20.00 mg

❖ Resultados de cromatografía

	MEK
Siembra	61.70 μCi
Frente	3.10 μCi

Porcentaje de TcO_4^- : 5%

Porcentaje de MAA (Tc-99m) / Coloide: 95%

Práctica 6. Marcación de IDA

- ❖ Indicaciones: para el diagnóstico y evaluación de diversas patologías hepatobiliares.
- ❖ Posología y método de administración: se sugiere la administración endovenosa de 185 MBq (5 mCi) según USP DI 17th edt.
- ❖ Determinación de la Pureza Radioquímica: Cromatografía ascendente utilizando como soporte ITLC sílica gel y como solventes solución fisiológica y metiletilcetona (MEK).

Solución fisiológica:

R_f del IDA (Tc-99m): 1.0

R_f del Pertecneciato de sodio (Tc-99m): 0.9 - 1.0

R_f de estados coloidales: 0.0

R_f de estados reducidos del Tc-99m: 0.0

MEK:

R_f del IDA (Tc-99m): 0.0

R_f del Pertecneciato de sodio (Tc-99m): 0.9 - 1.0

R_f de estados coloidales: 0.0

R_f de estados reducidos del Tc-99m: 0.0

- ❖ Fórmula cuali-cuantitativa: cada frasco de reacción contiene:

Trimetil-IDA.....	21.40 mg
Cloruro Estannoso Dihidratado	0.17 mg

❖ Resultados de cromatografía

	Solución Fisiológica	MEK
Siembra	10.90 μCi	10.50 μCi
Frente	24.70 μCi	100.00 μCi

Porcentaje de TcO_4^- : 90%

Porcentaje de coloide (SF): 31%

Porcentaje de IDA (Tc-99m): 0%

Práctica 7. Test de endotoxinas (LAL)

Se realizó el test de endotoxinas bacterias al radiofármaco liofilizado DTPA.

Pasos:

1. Pre calendar el incubador (en baños maría) a 37°C
2. Recoger la muestra con pirógeno libre de contenedor - Precaución: algunas jeringas contienen silicona, que puede inhibir la prueba. Tester deben tomar medidas para no contaminar la muestra.
3. Use un marcador para identificar los tubos
4. Retire y deseche tapones del tubo SPL (color azul es el tubo de muestra) y un tubo PPC (color rojo que posee el límite máximo control positivo del producto). No toque el borde de los tubos mientras retira los tapones.
5. Abrir una pipeta sin contaminar la punta o en el cuello de la misma.
6. Tome de la muestra de agua / dializado hasta 0.5 ml que se encuentra cerca de la mitad de la pipeta) y la coloquela en el tubo de SPL. (no poner pipeta hacia abajo, lo va a usar de nuevo en 60 segundos)
7. Mezclar suavemente el contenido del tubo con ligeros golpes en la parte inferior varias veces con el dedo. El contenido del tubo debe disolver completamente dentro de los 60 segundos.
8. Utilizando la misma pipeta, extraiga 0.25 ml del líquido desde el tubo de SPL y colóquelo en el tubo PPC (control positivo del producto) del tubo. Descartar una pipeta.
9. Mezclar suavemente el contenido del tubo ligeramente por abajo tocando varias veces con el dedo (60 segundos)
10. Inmediatamente incubar a 37 ± 1 ° C durante el tiempo indicado en el Certificado de Cumplimiento incluido en el kit. Los tiempos de incubación varía con cada número de lote. Nuestro lote estaba especificado el tiempo de incubación por 25 minutos.

11. Extraiga los dos tubos y comprobar los resultados (invertido más de un contenedor de descartes para comprobar si la formación del coágulo).

RESULTADOS:

Los pirógenos son sustancias bacterianas que pueden resistir los métodos convencionales de esterilización presentándose en grandes cantidades después de la muerte y lisis de celular, su administración en productos parenterales contaminados provoca fiebre al hombre y/o animales, siendo los más importantes las endotoxinas de las bacterias Gram negativas. La prueba LAL (Limulus ameocyte lysate) se emplea para cuantificar las endotoxinas mediante una reacción de coagulación y formación de un gel. Esta prueba debe ser validada en cada producto para demostrar la factibilidad de aplicarla con resultados confiables.

PPC (control positivo del producto) debe tener el tubo un coágulo, si no lo tiene la prueba es no válida. Hay que repetir la prueba.

SPL (Muestra) este tubo no debe tener coágulo.

Un resultado negativo significa que se tiene menos de 0,25 EU/ml de endotoxina.

Si el SPL (muestra) tiene la formación de coágulos, el resultado es positivo, la muestra está contaminada y no debe usarse, ni mucho menos inyectarlo a ningún paciente, hasta que se realice el test y no dé la formación de coágulos en este tubo. (56)

Práctica 8. Marcación ECD

- ❖ **Indicaciones:** Se utiliza para el diagnóstico vascular de alteraciones cerebrales

- ❖ **Posología y método de administración:** Las dosis recomendadas del complejo radiactivo ECD (^{99m}Tc) a administrar en adultos son de 925 MBq (25 mCi).

- ❖ **Determinación de la Pureza Radioquímica:** Se realiza cromatografía ascendente utilizando ITLC (SG) como fase estacionaria y acetato de etilo como fase móvil. El Rf de ECD (Tc-^{99m}) es 0.8 y el de perteneciato de sodio (Tc-^{99m}) es 0.0.

- ❖ **Fórmula cuali-cuantitativa:** cada frasco de reacción contiene:
El kit, que se almacena entre 2 y 8 °C, está formado por un vial que contiene un polvo liofilizado estéril y apirógeno, mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno (Vial A) y un vial que contiene una solución estéril, apirógena y no radiactiva; ambos poseen la siguiente composición cuali y cuantitativa.

Vial A

Diester N,N'(1,2 etanodiol) bis-L-cisteina (ECD).....	0.9 mg
Cloruro estannoso dihidratado.....	0.075 mg
Acido etilendiaminotetraacetico.....	0.36 mg
Manitol.....	24.0 mg

Vial B

Solución buffer fosfato 0.019M, pH 7.8.....	1.0 ml
---	--------

❖ Resultados de cromatografía ascendente

Total de actividad	Suero Fisiológico	Cloroformo
580	110	470

Porcentaje de TcO_4^- : 19%

Porcentaje de ECD (Tc-99m): 81%

DISCUSION:

PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL TRAZADOR

El ^{99m}Tc -ECD es un radiotrazador que presenta una gran inestabilidad. Desde su reconstitución con la unión del vial y el ^{99m}Tc hasta su administración a un paciente ha de transcurrir el menor tiempo posible. Además, se precisa una elución menor de dos horas de un generador eluido previamente 24 horas antes para minimizar la cantidad de tecnecio no radiactivo. Durante el estudio se analizó la manera óptima de reconstituir e inyectar el radiotrazador con el objeto de obtener la máxima calidad en cada exploración.

Para determinar la metodología de la preparación y administración del trazador se han seguido las indicaciones del fabricante.

Preparación del radiofármaco

Para la preparación del ^{99m}Tc -ECD se colocó el vial proporcionado por el fabricante en un recipiente blindado dentro de la cámara caliente. El aire del interior del vial estaba sustituido por nitrógeno para evitar la oxidación del cloruro de estaño.

Tras limpiar el septo del cierre de goma con alcohol isopropílico se agrega actividad suficiente de eluido al buffer (frasco A), y un mililitro de solución fisiológica al liofilizado (solución B). Luego se agrega el frasco B al frasco A. El eluido debe ser estéril y reciente (menos de dos horas) de un generador de

tecnecio ^{99m}Tc . Dicho generador había sido eluido por lo menos una vez en las 24 horas anteriores. Se agitó el vial durante 5 segundos con el objeto de proceder a la completa mezcla de los componentes y se dejó en reposo por 45 minutos. Posteriormente se extrajo la gota para realizar el control de calidad determinado antes de aplicársela a los pacientes.

Control de calidad

Antes de proceder a la inyección del radiofármaco, se realizó un control de calidad del mismo.

Para la medida de la pureza radioquímica del ^{99m}Tc -ECD se necesita una combinación de dos sistemas mediante cromatografía extractiva que emplea Clorormo o acetato de etilo y solución fisiológica 0,9. Estos dos análisis, aunque fáciles de realizar, exigen aproximadamente 30 minutos para su ejecución.

Como el tiempo entre la reconstitución del radiofármaco y su administración ha de ser el mínimo posible (en 30 minutos puede perderse hasta un 20% de pureza radioquímica) por lo se optó por realizar una cromatografía de fase líquida con cloruro sódico al 9% y cloroformo para separar los componentes lipofílicos de los hidrofílicos permitiendo obtener el resultado en menos de 5 minutos. Este método, permitió la determinación rápida del porcentaje de compuesto lipofílico antes de cada inyección de trazador a pacientes y controles.

La metodología seguida fue la de obtener 0,1 ml de trazador del vial utilizado y colocarla en un tubo de ensayo que contenía 3 ml de suero salino y 3 ml de cloroformo. Tras agitar vivamente el tubo en una centrífuga, se agitó el mismo durante un minuto con el objeto de volver a separar los dos componentes inmiscibles. Con ayuda de una jeringa se separó cada uno de los líquidos para medir su actividad. En el suero salino quedaron disueltos los compuestos hidrofílicos y en el cloroformo los lipofílicos.

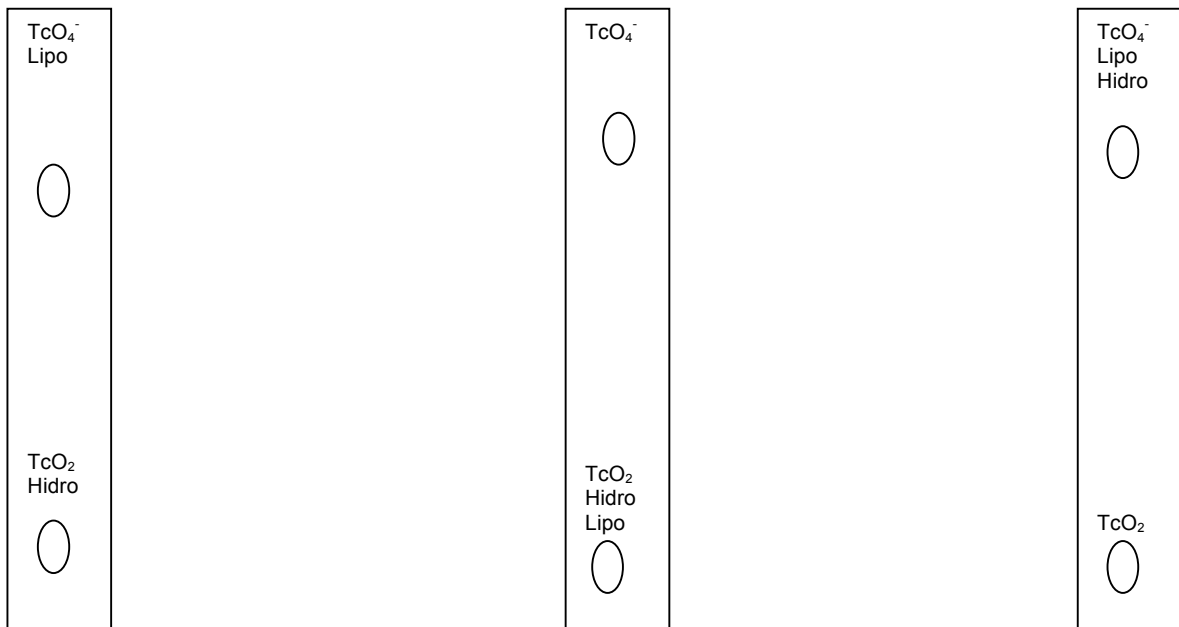
Fármaco lipofílico debe quedar en la fase orgánica (cloroformo o acetato de etilo) y en la fase acuosa (solución fisiológica) debe quedar el tecnecato y el coloide (se permite el 10%).

Se puede esperar una pureza radioquímica de al menos el 90% con tal de que las muestras se hayan tomado en los 30 minutos siguientes a la reconstitución.

Ejemplo si se hubiera realizado una cromatografía ITLC a un radiofármaco lipofílico:

Cromatografía, ITLC

Frente



Siembra

Práctica 9. Marcación MIBI

- ❖ Indicaciones: evaluación y diagnóstico de la perfusión cardiaca, permitiendo diferenciar el miocardio normal del anormal y al mismo tiempo diferenciar zonas patológicas en pacientes con antecedentes o sospechas de antecedentes de infartos micocárdicos. Es también utilizado para la función miocárdica empleando para ello la técnica del primer pasaje.

- ❖ Posología y método de administración: Se sugiere la administración, para la realización de estudios cardíacos en un adulto de 70 kg de peso, de 370 a 1110 MBq (10 a 30 mCi) de la solución inyectable. Para realizar la marcación de un juego de reactivos de MIBI se debe:
 - a) Quitar el precinto de seguridad del vial de MIBI y colocarla en un contenedor de plomo de 6 mm de espesor en todas sus dimensiones.
 - b) Obtener de un generador de Mo-99/Tc-99m de 2 a 5 ml de solución estéril, apirógena y libre de sustancias oxidantes de TcO_4^- con una actividad máxima de 5550 GBq (150 mCi).
 - c) Adicionar al vial de MIBI el volumen necesario para su marcación. de solución de NaTcO_4 (Tc-99m) y reconstituir el liofilizado cuidando de no burbujear aire dentro de la solución.
 - d) Agitar por 60 segundos.
 - e) Colocar en baño de agua por 15 minutos. Si se coloca en microondas se debe hacer vacío (se sacan 3 jeringas de 5 ml) y se sumerge en un recipiente plástico.
 - f) Retirar y dejar enfriar a temperatura ambiente.
 - g) Examinar visualmente, a través de un vidrio plomado, el contenido del vial de reacción.
 - h) Determinar su pureza radioquímica.

❖ **Determinación de la Pureza Radioquímica:** Se podría hacer una cromatografía ascendente utilizando como soporte TLC (óxido de aluminio) y como solvente de corrida etanol absoluto de calidad analítica: el Rf de la solución inyectable de calidad analítica: el Rf de la solución inyectable, vía intravenosa, estéril, apirógena y reactiva de MIBI, es de 0.5/1.0, el del perteneciato de sodio 0.0/0.5, y el de los estados reducidos 0.0.
 Sin embargo para nuestros efectos prácticos realizamos una cromatografía extractiva con un solvente orgánico (cloroformo) y con solución fisiológica, ambas son inmiscibles. Se coloca una gota de radiofármaco, se lleva a un agitador por un minuto, con un agujá se extrae la capa hidrofílica. Al ser el radiofármaco lipofílico se disuelve en los orgánicos, pues se reparte de acuerdo a su solubilidad. Medimos la fase hidrofílica, para saber cuanto de tecnecio libre tenemos.

❖ **Fórmula cuali-cuantitativa:** cada frasco de reacción contiene:

Tetrais (2-metoxi isobutil isonitrilo) cobre (I) tetrafluorborato.....	0.25 mg
Cloruro estañoso dihidratado.....	0.18 mg
Citrato de sodio.....	0.65 mg
Hidrocloruro de L-cisteína.....	0.25 mg
Manitol.....	10.0 mg

❖ **Resultados de cromatografía**

Total	Suero Fisiológico	Cloroformo
477 µCi	100 µCi	377 µCi

Porcentaje de TcO_4^- : 20.96%

Porcentaje de MIBI (Tc-99m): 79.04%

Práctica 10. Marcación de glóbulos rojos

Pirofosfato de sodio-Sn

- ❖ **Indicaciones:** Se utiliza para el diagnóstico y evaluación de desordenes circulatorios y fallas de perfusión especialmente cuando existen cambios en la dinámica cardiaca.

- ❖ **Posología y vía de administración:**
Las dosis recomendadas de solución estéril, apirógena y radiactiva de pertecnecio de sodio (^{99m}Tc) a administrar en adultos, posteriores a la de solución estéril, apirógena y no radiactiva de Pirofosfato de sodio-Sn, son de 555-740 MBq (15-20 mCi).

- ❖ **Determinación de la Pureza Radioquímica:** Se podría realizar una cromatografía ascendente utilizando ITLC (SG) como fase estacionaria y solución fisiológica como fase móvil solución fisiológica y metiletilcetona. El Rf del Pirofosfato de sodio-Sn (Tc-99m) es 1,0 y 0,0 en solución fisiológica y metiletil cetona respectivamente, mientras que el pertenecio de sodio (Tc-99m) es siempre 1,0. La pureza radioquímica de la solución a inyectarse debe ser siempre superior al 95%.
Sin embargo para nuestros efectos prácticos realizamos el siguiente método para la medición de la marcación de los glóbulos rojos (*in vivo*):
Tomamos Pirofosfato-Sn, se reconstituye con 2 ml de suero fisiológico, y se espera 20 minutos incubándolo.
Se extraen 15 ml de sangre y se le adiciona 0.5 ml de pirofosfato-Sn reconstituido.
Se le adiciona 1.5 ml ácido cítrico dextrosa (ACD) como anticoagulante; esta cantidad debe de corresponder al 10% de la cantidad que se extrajo.

Se blinda el frasco, y se le agrega de 35 a 40 mCi de ^{99m}Tc .

Adicionamos 1 ml de EDTA (para eliminar el exceso de estaño), este EDTA debe tener las condiciones adecuadas para uso en humanos.

Se mueve el frasco y se deja incubando por 5 minutos.

Todo este procedimiento debe llevar condiciones rigurosas de esterilidad, y debe realizarse en una cámara de flujo laminar vertical.

Luego medimos la actividad total del frasco.

Centrifugamos por 1 minuto, el líquido sobrenadante se descarta y se agrega igual volumen de solución fisiológica para realizar dos lavados.

Extraemos el líquido sobrenadante y lo colocamos en un frasco.

Y medimos los dos frascos, el que tiene el líquido sobrenadante, y el del los glóbulos rojos.

Este método presenta la ventaja de no darle al paciente tecnecio libre es decir se minimiza la distribución extravascular del $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

❖ **Fórmula cuali-cuantitativa:** cada frasco de reacción contiene:

El kit, que se almacena entre 2 y 8 °C, está formado por cinco viales que contienen un polvo liofilizado estéril y apirógeno, mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno con la siguiente composición cuali y cuantitativa.

Pirofosfato de sodio decahidratado	20.0
mg	
Cloruro estannoso dihidratado	5.0
mg	
Manitol	20.0
mg	

❖ **Resultados de la marcación de glóbulos rojos in vitro**

Total de actividad	Líquido	Glóbulos Rojos
--------------------	---------	----------------

	sobrenadante	
8.02 mCi	0.27 mCi	7.75 mCi

Porcentaje de TcO_4^- : 0%

Porcentaje de Glóbulos rojos marcados (Tc-99m): 100%

PRÁCTICA 11: MARCACIÓN DE IgG-HYNIC (Radiofármaco preparado “in house”)

Nota: se utiliza un conjugado IgG-HYNIC ya preparado y congelado.

❖ **Indicaciones:** se utiliza para estudios de inflamación/infección.

❖ **Método de marcación:**

Marcación del conjugado IgG-HYNIC con ^{99m}Tc

- 1) Llevar a temperatura ambiente un vial de IgG-HYNIC y otro de Sn-tricina.
- 2) Agregar 4ml de NaCl 0.9% a la solución de Sn-tricina.
- 3) Agregar 50 μl que equivale a 2 mg de la solución de tricina al vial de IgG-HYNIC.
- 4) Agregar 30 mCi de TcO_4^- eluido al vial de IgG-HYNIC e incubar durante 30 minutos.

❖ **Control de calidad**

Determinación de pureza radioquímica:

Soporte	ITLC-SG
Solvente	Buffer citrato 0.15M pH
Rf ^{99m}Tc -HYNIC-IgG y	0,0-0,25
Rf ^{99m}Tc -tricina, $^{99m}\text{TcO}_4^-$	0,7-1,0

La Pureza Radioquímica deberá ser mayor de 95%.

Tiras de ITLC embebidas con BSA: se utilizan para comprobar que lo que quedó en la siembra de la ITLC-SG corrida con buffer citrato no es todo coloide sino que es el radiofármaco marcado.

Soporte	ITLC embebidas con BSA
Solvente	Etanol/amoníaco/agua
Rf ^{99m}Tc -HYNIC-IgG	0,7-0,8
Rf ^{99m}Tc -reducido-hidrolizado	0,0
Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$	1,0

Preparación:

- 1) Sumergir las tiras en BSA o HSA 5% durante 2 minutos.
- 2) Sumergirlas en agua durante 1 minuto.
- 3) Secar al aire (18-20°C), usar secador de pelo en temperatura fría.
- 4) Una vez secas guardar en heladera hasta el momento de uso. Son estables una semana, las ponemos en bolsa de nylon con sachet de silicagel preferentemente.

Resultados de la cromatografía:

Determinamos la actividad de la jeringa en un calibrador de dosis.

Tomamos 20 mCi de la preparación en una nueva jeringa de 5 ml y la pasamos por un filtro de 0.22 μm .

Determinamos la actividad de la jeringa y la etiquetamos.

Buffer citrato: Siembra = 93.4 μCi

Frente = 7.7 μCi

Etanol/amoníaco/agua: Siembra = 8.23 μCi

Frente = 87.6 μCi

Porcentaje de TcO_4^- : 8%

Porcentaje de ^{99m}Tc -reducido-hidrolizado (Coloide): 9%

Porcentaje de IgG-HYNIC marcada (^{99m}Tc -HYNIC-IgG): 83%

Rendimiento de marcación: 83%

DISCUSIÓN DE LAS PRÁCTICAS

Las prácticas se realizaron con radiofármacos donde se practicó la marcación de estos, justificación que se da en algunos el porcentaje de marcación tan pobre. Sin embargo todos los radiofármacos los reconstituimos los que fueran necesarios con solución fisiológica estéril y con el ^{99m}Tc necesario para su correcta marcación. Se precisa una elución menor de dos horas de un generador eluido previamente 24 horas antes para minimizar la cantidad de tecnecio no radiactivo. Durante los estudios se analizaron de la manera más óptima para una correcta reconstitución e inyectar el radiotrazador con el objeto de obtener la máxima calidad en cada exploración.

Para determinar la metodología de la preparación y administración del trazador se han seguido las indicaciones del fabricante.

Para la preparación del radiofármaco se colocaron los viales proporcionado por el fabricante en un recipiente blindado dentro de la cámara caliente. Tras limpiar el septo del cierre de goma con alcohol isopropílico se inyectó la cantidad suficiente de suero fisiológico para reconstituir y se le adicionó la cantidad suficiente del eluido estéril y reciente (menos de dos horas) de un generador de tecnecio ^{99m}Tc . Dicho generador había sido eluido por lo menos una vez en las 24 horas anteriores. Se agitó el vial durante 5 segundos con el objeto de proceder a la completa disolución del polvo. Posteriormente se extrajo la gota para realizar el control de calidad determinado antes por ITLC o por cromatografía extractiva si se estaba estudiando los radiofármacos lipofílicos, en nuestra práctica fueron el MIBI y el ECD.

En la cromatografía extractiva se pueden usar dos clases diferentes de solventes orgánicos, que presentan solubilidades diferentes. El cloroformo que presenta mayor densidad que el agua, por lo que se va a distribuir abajo; y el acetato de etilo cuya densidad es menor que el agua y queda arriba del suero fisiológico. Al realizar este tipo de cromatografía se mide la capa lipofílica para saber cuanto tenemos de tecnecio libre. Pues se va a repartir de acuerdo a su solubilidad entre una capa y la otra.

9. RECOMENDACIONES

- ❖ Crear un programa de Atención Farmacéutica, para brindarle atención integral al paciente. Es necesario poder elaborar programas en donde se le informe al paciente de qué se trata el estudio que se le va a realizar, poder disminuir el miedo que produce la palabra “radiación” a la población.
- ❖ Colaborar en los programas de farmacovigilancia, comunicación de reacciones adversas de los radiofármacos, valoración y prevención de reacciones adversas y una acción participativa en la comunicación de defectos de los radiofármacos.
- ❖ Gestionar un sistema de planificación en donde se tome en cuenta el espacio físico, material y personal requerido.
- ❖ Diseñar un manual de normas y procedimientos a nivel de la CCSS, de manera en que todos los servicios de radiofarmacia se trabaje de la misma manera.
- ❖ Es deseable que desde la formación de pregrado se aporten elementos que permitan conocer esta área especializada, y que se den temas o charlas de educación continua a los farmacéuticos.
- ❖ Importante la participación activa para estudios en investigación de fármacos nuevos, y crecer como servicio.

10. CONCLUSIONES

La elaboración del cuadro con las diferentes descripciones de los radiofármacos, hace importante la labor en la facilitación para unificar formas de trabajo. Es importante llegar a trabajar en conjunto para hacer que nuestras unidades de radiofarmacia crezcan y podamos así surgir en los diferentes niveles operacionales, es decir pasar de un nivel operacional 2a, o 2b a un nivel mayor de investigación y de compromiso en la manufatura de radiofármacos que ayuden a estudios más especializados en las diferentes áreas de salud.

La pureza radionucleídica de un preparado de radiofármaco es crítica, así como la calibración diaria del activimetro, así como chequeos anuales siguiendo los estándares anuales y nacionales.

Poder llevar registrados los controles de calidad que le realizan a cada radiofármaco preparado en la Unidad, nos beneficiará a la unidad así como al paciente, ya que de esta forma nos aseguramos de ofrecer un buen servicio, con la mejor calidad de imágenes.

Tener personas capacitadas ayudará a una mejora continua donde el aporte de todos hará poder unificar criterios y salir a buscar novedades en la medicina.

Se realizó un seminario experimental en la radiofarmacia hospitalaria donde se concluyó la importancia de los siguientes criterios a fin de asegurar la calidad de los rdaiofármacos para la realización de un estudio diagnóstico ceretero; en base al manual operacional de radiofarmacia hospiatalaria de la IAEA:

- 1- Adecuado manejo de material radiactivo siguiendo la esterilidad, la limpieza y evitando los riesgos radiológicos.
- 2- Controles de calidad del eluido ^{99m}Tc y el producto marcado, criterios de elución del método y en que casos se debe aplicar.

- 3- Mantener un adecuado pH en el eluido y en la elaboración de los radiofármacos.
- 4- Control de limpieza de áreas estériles, por medio de placas agar-sangre, ya que las bacterias que se quieren detectar son aquellas que tienen afinidad por la sangre.
- 5- Importancia del registro para lograr una adecuada trazabilidad de los procedimientos y el diseño de un sistema integrado de la calidad.
- 6- A partir del mecanismo biológico de acción, y metabolismo de cada radiofármaco, poder dar una interpretación cuando existen causas de mala marcación, interacciones farmacológicas o por patología propia del paciente.
- 7- El manejo del desecho radioactivo, su almacenamiento y un debido control también forma parte de las buenas prácticas de un laboratorio.
- 8- A nivel de Costa Rica, existe necesidad de educación continua del personal de Radiofarmacia, lo que debería contemplarse a nivel universitario. Sería deseable que desde la formación de pregrado se aporten elementos que permitan conocer esta área especializada.

ANEXOS

ANEXO 1

TABLA PARA CALCULAR LAS DOSIS PEDIÁTRICAS

(Practical Nuclear Pharmacy)

Peso (Kg)	Fracción de la dosis del adulto
2	09
5	17
10	27
15	36
20	44
30	58
40	71
50	83
60	95
65	100

ANEXO 2

NIÑOS (5 años de edad)*

Radiofármaco	Dosis Administrada MBq/kg (mCi/kg)	Organo crítico mGy (rad)	Dosis equivalente+ mSv (rem)	efectiva
DTPA-99mTc	3.2-4.2 (0.08-0.12)	0.086 pared vesical (0.32)	0.012 (0.044)	
MAG3-99mTc	3.2-4.2 (0.08-0.12)	0.17 pared vesical (0.63)	0.015 (0.056)	
(*)Treves ST Pediatric Nuclear Medicine. 2nd Edition. Springer-Verlay, 1995, pp:567-569 + Por MBq (por mCi)				

(18)

ANEXO 3

Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine FRACCIÓN DOSIS DE ADULTO

Peso(kg)	Fracción Dosis	Peso(kg)	Fracción Dosis	Peso(kg)	Fracción Dosis
3	0.10	22	0.50	42	0.78
4	0.14	24	0.53	44	0.80
6	0.19	26	0.56	46	0.82
8	0.23	28	0.58	48	0.85
10	0.27	30	0.62	50	0.88
12	0.32	32	0.65	52 – 54	0.90
14	0.36	34	0.68	56 – 58	0.92
16	0.40	36	0.71	60 – 62	0.96
18	0.44	38	0.73	64 – 66	0.98
20	0.46	40	0.76	68	0.99

(19)

ANEXO 4

DOSIS DE ADULTO Y MÍNIMA DOSIS A INYECTAR EN MBq

Radiofármaco	Adulto	Mínima
^{99m} Tc-DTPA (riñón)	200	20
^{99m} Tc-DMSA	100	15
^{99m} Tc-MAG3	70	15
^{99m} Tc-Pertecneciato (cistografía)	20	20
¹²³ I-hippuran	75	10

(19)

Anexo 5

ATENCIÓN FARMACÉUTICA INFORMACIÓN A PACIENTES

¿Qué ES MEDICINA NUCLEAR?

Es la especialidad médica que realiza diagnósticos por imagen, análisis de sangre y tratamientos mediante la utilización de radiofármacos.

¿Qué SON LOS RADIOFÁRMACOS?

Son compuestos que permiten estudiar la morfología y el funcionamiento de los órganos, incorporándose a ellos y emitiendo una pequeña cantidad de radiación que es detectada por unos aparatos llamados Gammacámaras. Esta señal radioactiva es amplificada y posteriormente transformada en una señal eléctrica que es analizada mediante un ordenador y representada como una imagen, en escala de grises o en color, cuya intensidad es proporcional a la energía recibida. De esta forma se puede estudiar la llegada del radiofármaco al órgano, su distribución y posteriormente su eliminación.

¿CUÁNTO TIEMPO DURA UNA PRUEBA?

Depende de la prueba solicitada. Generalmente entre 30 y 60 minutos. Hay pruebas que requieren varias exploraciones durante el mismo día y otras en diferentes días. Se le informará puntualmente cuando sea necesario efectuar varias exploraciones.

El tiempo de espera dependerá de la exploración que se le vaya a realizar. No todos los pacientes tienen que esperar el mismo tiempo, por lo que a veces pasarán antes que usted enfermos que han llegado mas tarde.

¿ES DOLOROSA O MOLESTA LA EXPLORACIÓN?

No, en absoluto. Se le inyectará la dosis del producto necesario mediante inyección endovenosa (igual que una extracción de sangre). Esta no le producirá ningún efecto ni le impedirá hacer su vida normal. El único inconveniente es que durante el tiempo de la exploración deberá permanecer muy quieto.

¿HACE FALTA ALGUNA PREPARACIÓN?

Generalmente NO; cuando así fuera, se le indicará. Debe informar de la medicación que está Ud. tomando por si fuera necesario suspenderla.

¿HAY QUE HACER ALGO ESPECIAL DESPUÉS DE LA EXPLORACIÓN?

Puede ser oportuno beber agua o zumos en mayor cuantía de lo habitual para facilitar la eliminación del agente inyectado. Debe procurar orinar frecuentemente para favorecer su eliminación. Generalmente no tendrá que tener cuidado alguno adicional.

¿QUE EFECTOS ADVERSOS TIENE ESTA EXPLORACIÓN?

La irradiación que recibirá en una exploración de Medicina Nuclear es muy pequeña y similar, incluso menor, a la recibida en una exploración radiológica convencional.

Dada la característica de los productos utilizados es extraordinariamente infrecuente la aparición de efectos adversos y secundarios.

¿PUEDEN VENIR ACOMPAÑANTES?

Si, pero es conveniente que no venga con niños pequeños o mujeres embarazadas.

¿QUE PRECAUCIONES HAY QUE TENER CON LOS NIÑOS?

Después de efectuarse una exploración de Medicina Nuclear, es conveniente no tener muy cerca (en los brazos o sobre sus rodillas) niños pequeños durante el resto del día.

¿QUE OCURRE SI ESTOY EMBARAZADA?

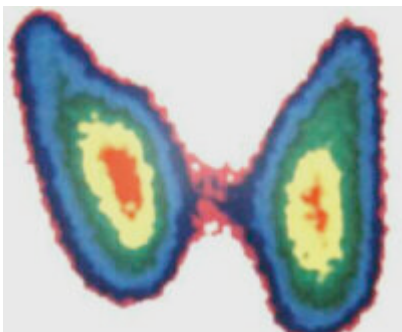
No se le debe realizar ninguna exploración con radiaciones. Por favor díganos si está embarazada o piensa que puede estarlo. (¿Ha tenido alguna falta de la menstruación?). En caso afirmativo es importante nos lo comunique antes de que se le ponga cualquier inyección.

¿PUEDO DAR DE MAMAR?

Si usted está dando de mamar, díganoslo antes de cualquier inyección. Hay sustancias que se eliminan a través de la leche materna y pueden ser perjudiciales para el lactante. (17)

Ejemplos de exploraciones

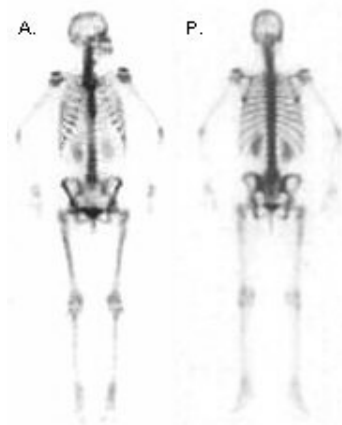
Gammagrafía Tiroidea.



La gammagrafía tiroidea es la representación en una imagen de la forma y de la función de la glándula tiroidea. La escala de color representa el

funcionamiento de cada una de las zonas de la glándula correspondiendo los colores cálidos a las áreas más funcionales. Mediante este estudio puede comprobarse el aumento del tamaño del tiroides (bocio) y/o visualizar la existencia de algún nódulo (bulto) en su interior.

Gammagrafía Ósea (Rastreo Óseo).

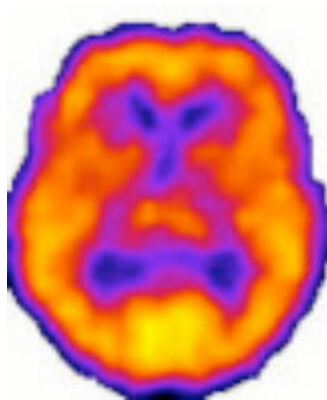


El rastreo óseo es una exploración del esqueleto que permite detectar pequeñas alteraciones funcionales antes de que éstas se puedan ver con una radiografía.

A = Visión anterior.

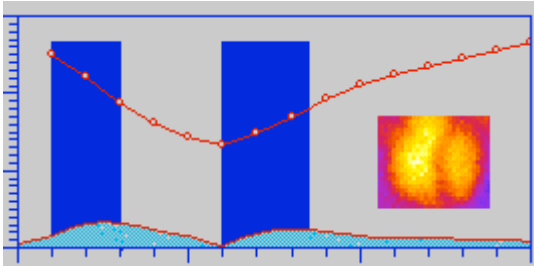
P = Visión posterior.

SPECT Cerebral



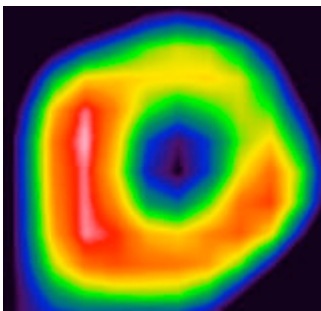
El SPECT cerebral es un estudio que se realiza para valorar el flujo sanguíneo de las distintas áreas cerebrales, y por lo tanto proporciona información acerca del funcionamiento de éste órgano.

Ventriculografía Isotópica



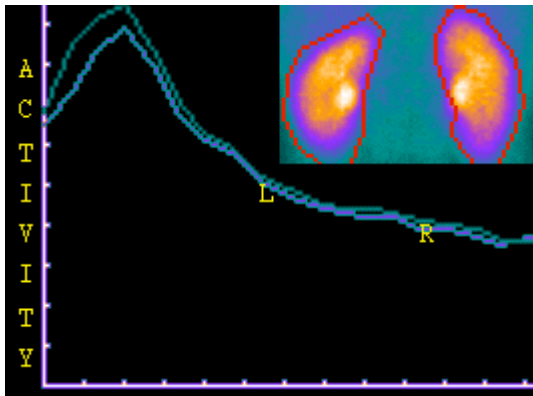
Esta exploración se realiza de forma simultánea a la práctica de un E.C.G. El objetivo de la misma es conocer la cantidad de sangre que el corazón expulsa con cada contracción y además como se produce la estimulación y contracción de dicho músculo. La curva observada en la imagen se denomina ventriculografía y representa el registro del vaciamiento y del llenado ventricular.

SPECT Cardíaco



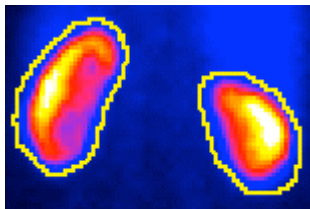
El SPECT cardíaco es un estudio que se realiza para valorar el flujo sanguíneo del músculo cardíaco (miocardio). Si la exploración se efectúa en reposo, permite detectar zonas musculares muertas (infarto de miocardio). Si la exploración se efectúa tras estímulos físicos o farmacológicos permite detectar zonas musculares que reciben poca sangre (isquemia coronaria).

Renograma Isotópico



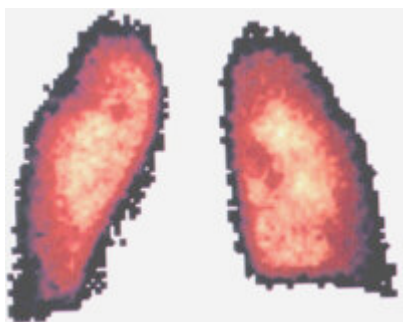
Mediante esta exploración estudiamos el funcionamiento del sistema renal obteniendo información individualizada de cada uno de los riñones. Las curvas, una por cada riñón, se denominan renograma y son el registro de la actividad detectada sobre estos órganos en el transcurso de la exploración. De esta forma podemos conocer como tras la inyección del radiofármaco, éste es captado y posteriormente eliminado.

Gammagrafía Renal



Esta exploración permite obtener una información morfológica de ambas siluetas renales y simultáneamente conocer con gran precisión el porcentaje de función que le corresponde a cada uno de ellos.

Gammagrafía Pulmonar



Esta es una técnica sencilla e incruenta que se utiliza para conocer si existe alguna obstrucción (trombo) en las arterias pulmonares.

PET

PET La Tomografía por Emisión de Positrones más comunmente conocida como PET (del inglés, Positron Emission Tomography) (PET) es un método de diagnóstico por imagen no invasivo cuyas principales indicaciones tienen su ámbito médico dentro de la oncología, la neurología y la cardiología. (17)

11. BIBLIOGRAFIA

1. www.semn.es/nuclear08.php. 16/10/08
2. Programa ARCAL, Organismo Internacional de Energía Atómica. Manual de protocolos de Calidad de Radiofármacos, ARCAL, 1999.
3. Levi de Cabrejas, Tomografía en Medicina Nuclear, Comité de Instrumentación y garantía de calidad de Alasbimn, 1999.
4. Saha B. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. 4^a ed. New York. Springer. 1997.
5. Torchihin VP. Handbook of Target Delivery of Imaging Agents. CRC Press Inc. 1995.
6. Mallol J. Medicamentos radiactivos. Madrid. Díaz de Santos. 1995
7. www.agemed.es/profHumana/farmacopea/rfe/guias/guia3.htm. 16/10/98
8. www.agemed.es/profHumana/farmacopea/rfe/guias/guia2.htm. 16/10/08
9. J. Környei and K. Ozker, Radiofármacos manufacturados, (IAEA)
10. Jesús Florez, farmacología Humana, África Mediavilla , 2004 , página 998.
11. UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, Technetium (Tc-99m) mertiatide injection, United States Pharmacopeia 30, USP Convention, Rockville, MD (2006) 3281–3282.
12. EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES, Technetium (99mTc) mertiatide injection,

- European Pharmacopoeia, 5th edn, EDQM, Council of Europe, Strasbourg (2005) 860.
13. Chaiwatanarat T, Padhy AK, Bomanji JB et al. Validation of renal output efficiency as an objective quantitative parameter in the evaluation of upper urinary tract obstruction. *J Nucl Med* 1993; 34: 845-848.
 14. Jesús Mallol, Medicamentos Radiactivos: Radiofármacos, y productos radiofarmacéuticos, Diaz de Santos, 1995.
 15. http://www.cgm-nuclear.cl/iframes/i_pqpmc9_dextran.htm
 16. Arcal XV, Manual de Protocolos de Calidad de Radiofármacos, Producción y control de radiofármacos. 1999
 17. <http://www.semn.es/pacientes.php> 16/10/08
 18. Taylor A. Radionuclide Renography; A personal approach. *Sem. Nuc. Med* 1999; 29 (2): 102-127
 19. <http://www2.alasbimnjournal.cl/alasbimn/CDA/imprime/0,1208,PRT%253D6117,00.html>. 17/10/08
 20. W. Seelmann-Eggbert, G. Pfenning, H. Münzel, H. Klewe-Nebenius. Chart of the nuclides. 5 agosto, 1981
 21. I.P.C. Murray, P.J. Ell, Nuclear Medicine in Diagnosis and treatment, volumen 1, Churchill Livingstone, 1994
 22. Alfons Michael Verbruggen, Lipophilic tracers for the study of regional cerebral blood flow, 1997
 23. http://www.medicinanuclear.cl/spect_4-neurologicos.htm. 08-11-08
 24. Jurisson S, Schelemper EO, Troutner DE, Canning LR, Nowotnik DP, Neirinckx RD: Synthesis, characterization and X ray structural determinations of technetium(V) oxo tetradentate amineoxime complexes. *Inorg Chem* 1986; 25:543-549.

25. Feinstein Jaffe I, Boazi M, Tor Y: Assesment of the purity of d,l HM-PAO from diastereomeric mixtures using NMR techniques. *J Nucl Med* 1989; 30:106-109.
26. Lassen NA, Andersen AR, Friberg L, Paulson OB: The retention of [99mTc]-d,l-HMPAO in the human brain after intracarotid bolus injection. A kinetic analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8:S13-S22.)
27. Ballinger JR, Gulenchyn KY, Reid RH: Radiopharmaceutical factors in the variable quality of [99mTc]HM-PAO images of the brain. *J Nucl Med* 1990; 31:118-122.
28. Costa DC, Eil PJ, Cullum ID, Jarritt PH: The in vivo distribution of 99mTc-HM-PAO in normal man. *Nucl Med Commun* 1986; 7:647-658.
29. ICRP. Radiation Dose to Patients from radiopharmaceuticals, ICRP Publication 80. *Annals of the ICRP*, 1998; 28 (3).
30. Hung JC, Volkert WA, Holmes RA: A kinetic analysis of the Tc99m-d,l-HMPAO decomposition in aqueous media. *J Nucl Med* 1987; 28:593.
31. Hung JC, Volkert WA, Holmes RA: A kinetic analysis of the Tc99m-d,l-HMPAO decomposition in aqueous media. *J Nucl Med* 1987; 28:593.
32. http://www.tesisenxarxa.net/TESIS_UB/AVAILABLE/TDX-0120104-110939//TOL263B.pdf 5-11-08
33. International Commission on Radiological Protection (ICRP), Publication 53.
34. Leonard J.P et AL Tc-99m HM-PAO: a new radiopharmaceutical for imaging brain perfusion using SPECT. *J.Nucl.Med.* 27(12); 1986: 1819-1823

35. Roddie M.E et al Inflammation imaging with Tc-99m HM-PAO labeled leukocytes. *Radiology* 16(3); 1988: 767-772
36. <http://www.spectcerebral.com/atlas/ATRFPerfusion.htm> 08-11-08
37. Brass L.M et al the role of single photon emission computed tomography brain imaging with Tc-99m-bicisate in the localization and definition of mechanism of ischemic stroke. *J.Cerb.Blood Flow Metab.* 1994; s91-s98
38. Holman B.L et al Biodistribution, dosimetry and clinical evaluation of Tc-99m ethyl cysteinate dimer in normal subjects and in patients with chronic cerebral infarction. *J.Nucl.Med.* 1989; 30(6); 1018-1024
39. Leveille J et al Intrasubject comparison between Tc-99m-ECD and Tc-99m-HM-PAO in healthy human subjects. *J.Nucl.Med.* 1992; 33: 480-484
40. Kaplan WD, Takvorian T, Morris JH, Rumbaugh CL, Connolly BT, Atkins HL: Thallium-201 brain tumor imaging: a comparative study with pathological correlation. *J Nucl Med* 1987; 28:47-52.
41. Brismar T, Collins VP, Kesselberg M: Thallium-201 uptake relates to membrane potential and potassium permeability in human glioma cells: *Brain Res* 1989;500:30-36.).
42. I.P.C. Murray, P.J.Ell. *Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment.* Churchill Livingstone. 1994
43. www.icnmp.edu.mx/brain.spect1.html. 8-11-08
44. Winchell HS, Baldwin RM, Lin TH: Development of I-123-labeled amines for brain studies: localization of I-123 iodophenyalkyl amines in rat brain. *J Nucl Med* 1980; 21:947-952.

45. Jean Calude Reubi, Regulatory peptide receptors in nuclear medicine. Society of Nuclear Medicine, (1998); 44-47.
46. Irene Virgolini, Scintigraphy with radiolabeled peptides Society of Nuclear Medicine, (1998); 48-51
47. <http://www.psicomag.com/neuroimagenes/SPECT/ASPECTOS%20TECNICOS.php>. 6-11-08
48. Hill TC, Holman BL, Lovett R, O`Leary DH, Front D, ahistretti P, Zimmerman RE, Moore S, Clouse ME, Wu JL, Lin TH, Baldwin RM: Initial experience with SPECT (single photon emission computerized tomography) of the brain using isopropyl I-123 p-iodoamphetamine: concise communication. *J Nucl Med* 1982;23:191-195.)
49. www.icnmp.edu.mx/brainspect1.html. 07-11-08
50. Obrist WD, Thompson HK, Wang HS, Wilkinson WF: Regional cerebral blood flow estimated by xenon-133 inhalation. *Stroke* 1975; 6:245-256.
51. Devous MD Sr, Stokely EM, Bonte FJ: Quantitative imaging of regional cerebral blood flow by dynamic single-photon tomography. En: Radionuclide imaging of the brain. Holman BL. New York, Churchill Livingstone, 1985; págs. 135-162.
52. Yonekura Y, Ishizu K, Okazawa H, Tanaka F, Hattori N, Sadato N, Tsuchida T, Nishizawa S, Tamaki N, Nagamine T, Konishi J, Shibasaki H: Simplified quantification of regional cerebral blood flow with 99mTc-ECD SPECT and continuous arterial blood sampling. *Ann Nucl Med* 1996; 10:177-183.
53. Ishizu K, Yonekura Y, Magata Y, Okazawa H, Fukuyama H, Tanaka F, Hattori N, Kitano H, Fujita T, Tamaki N, Konishi J: Extraction and retention of technetium- 99m-ECD in human

- brain: dynamic SPECT and oxygen-15-water PET studies. *J Nucl Med* 1996; 37:1600-1604.)
54. Siennicki-Lantz A, Lilja B, Elmstahl S: How to interpret differing cerebral blood flow patterns estimated with ⁹⁹Tc-HMPAO and ⁹⁹Tc-ECD SPET in a healthy population. *Nucl Med Commun* 1999; 20:219-226.
55. Yonekura Y, Tsuchida T, Sadato N, Nishizawa S, Iwasaki Y, Mukai T, Konishi J, Shibasaki H: Brain perfusion SPECT with ^{99m}Tc-bicisate: comparison with PET measurement and linearization based on permeability-surface area product model. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14(suppl. 1): S58-S65.
56. <http://www.dialmedsupply.com/pyrosate/instructions.html>.
[13-11-08](#)
57. Operational Guidance on Hospital Radiopharmacy, A safe and effective approach.
58. http://www.radiofarmacia.org/docs/Guia_interacciones_farmacos_radiofarmacos.pdf. 18/11/08