

Estudio sobre radiofármacos coloidales marcados con ^{99m}Tc

ESPECIALIZACIÓN EN RADIOQUÍMICA Y APLICACIONES NUCLEARES

Alumno: Crosby Johnson Harvey

Directora: Dra. Graciela Rabiller

Diciembre 2011



UNSAM
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE
SAN MARTÍN

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO.....	5
RESUMEN.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	8
OBJETIVOS.....	9
INTRODUCCIÓN.....	10
Aspectos Generales.....	11
Desarrollo clínico de los radiofármacos de uso humano.....	13
Conceptos.....	15
Preparación extemporánea de un radiofármaco.....	17
Radiofármaco ideal.....	19
Mecanismos de acción.....	22
Distribución y Eliminación.....	25
Marcación.....	25
Control de calidad.....	39
Aplicaciones Clínicas.....	42
Protección Radiológica.....	49
Partículas Coloidales a Nivel Fisiológico.....	50
RADIOFÁRMACOS COLOIDES	
Sulfuro Coloidal.....	54
Sulfuro de Antimonio.....	62
Sulfuro de Renio Coloidal.....	67
Hexafosfato de inositol (fitato).....	72
Gelatina colágeno bovino.....	76
Dextran.....	82
Coloides de Albúmina.....	85
CONCLUSIONES.....	96
BIBLIOGRAFÍA.....	98

AGRADECIMIENTO

Empiezo por agradecerle a la Caja Costarricense de Seguro Social (C.C.S.S.) que en su esfuerzo por ofrecerle al pueblo costarricense una mejor atención en Salud ha procurado capacitar a sus profesionales para contar con un equipo laboral del más alto perfil profesional. Por esta razón la C.C.S.S. ha abierto la posibilidad para que un equipo de farmacéuticos del que formo parte tenga la oportunidad de especializarse en Radioquímica en Argentina. De la C.C.S.S. es importante destacar la labor y apoyo de la Dra. Astrid Alvarado del Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social (CENDEISSS), la de todo el personal del Departamento de Medicina Nuclear del Hospital San Juan de Dios durante mi entrenamiento y pasantía, de mi jefatura junto con colegas y amigas como la Dra. Alejandra Azofeifa del Hospital México que me han brindado su apoyo, guía y amistad a lo largo de todo este proceso que en realidad viene iniciando años atrás.

A la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), la Universidad Nacional de San Martín y más directamente el Instituto Dan Beninson por abrir un espacio de formación de tan alto nivel académico y que gracias a la Especialización en Radioquímica y al énfasis que le dieron en Radiofarmacia ha podido ser de beneficio para nuestro país. En general estoy agradecido con todo el personal del Centro Atómico de Constituyentes y el Centro Atómico de Ezeiza que en todo momento y de alguna forma han sido parte de este proceso. De acá debo mencionar a Karina Socolovsci, Sandra Siri por su coordinación y organización a lo largo de toda la carrera. Al Ing. Alejandro Stankevicius que sin lugar a duda ha sido uno de los mejores profesores que he tenido en mi trayectoria académica. Su interés, carisma y entusiasmo a la hora de preparar las clases y exponer los temas fueron inspiradores al aprender sobre los nuevos temas. Al Dr. Oscar Pozzi, que su colaboración en la parte de Radiofarmacia le dio un gran valor agregado al curso. A la Lic. Giselle Ruty Solá que como profesional de la CNEA y profesora durante el curso ha sido una guía en la adquisición de conocimiento y siempre con

más que buena disposición me aclaró mis dudas y curiosidades. Estos son sólo algunos nombres pero en general agradezco a todo el Departamento de Aplicaciones Nucleares pues nunca pusieron el más mínimo impedimento para mi desarrollo académico y por el tiempo brindado, participaron activamente en aclarar mis dudas cuando fue necesario, y siempre me demostraron su apoyo incondicional.

A la Dra. Cristina Zarlenga y al resto del equipo del Centro de Medicina Nuclear del Hospital Roffo que siempre con entusiasmo y calidez nos han enseñado y compartido no solo conocimientos sino que también buenos momentos durante nuestras visitas. Al equipo de Medicina nuclear del Hospital de Clínicas, en especial al Dr. Elías El Tamer y la Dra. Graciela Rabiller que gracias a su paciencia, trayecto profesional y tutoría ha sido no solo una guía sino también un apoyo y dado a esto ha sido posible que concluya este trabajo y por ende la conclusión del curso de especialización y la verdad que ha sido de gran orgullo tenerla como tutora.

A Dios, mi familia y amigos de Costa Rica, que a pesar de la distancia siempre me brindaron su apoyo y compañía durante estos meses que si bien fueron de un gran enriquecimiento personal no siempre fueron todos fáciles y todos ellos siempre estuvieron ahí para motivarme en algún momento de la especialización.

Por último pero no por eso de menor importancia, les doy un gran agradecimiento a mis compañeras y amigas que a lo largo de los estudios me han acompañado, apoyado, enseñado y brindado su amistad durante estos meses de convivir y compartir. Personas como Marianela Domínguez, Marisa Trotta, Bethania Peñafiel, Carolina Parada y Alejandra Clachar Hernández han sido un excepcional sostén no solo en lo académico sino en hacer de Argentina una experiencia increíblemente cálida y enriquecedora.

RESUMEN

Una dispersión coloidal tiene como característica que su fase dispersa puede tener partículas de un amplio rango de tamaño que generalmente se encuentran entre 1 nm - 100 nm y hasta inclusive se pueden encontrar dispersiones coloidales con partículas aun mayores. Si bien en este rango de tamaño de partícula toda dispersión se considera coloide por sus propiedades, el cuerpo humano si logra diferenciar mas finamente entre los tamaños y por lo tanto el comportamiento fisiológico de estos puede ser muy diferente. Por esta razón, al querer utilizar una dispersión coloidal como fármaco el tamaño de las partículas dispersas se torna un tanto relevante y más si se habla de un radiofármaco que lo que se busca es que sea lo más específico posible para el órgano de interés. En el estudio se hará énfasis en las diferentes etapas de elaboración y características particulares que debe poseer un radiofármaco coloidal con respecto a su preparación, marcación, mecanismo farmacológico y sus aplicaciones según el tamaño de partícula.

JUSTIFICACIÓN

La Medicina Nuclear desde el inicio con los primeros tratamientos terapéuticos con radioyodo que fueron administrados a pacientes ha venido avanzando de manera constante. Esto se le puede atribuir a la variedad de ramas científicas involucradas en esta aplicación médica de modo que los avances en los diferentes campos le dan un empuje al progreso en esta área. Los avances tecnológicos, tanto en equipos de detección y software computacional han sido un pilar de apoyo fundamental para dar lugar a nuevos estudios y posibilidades diagnósticas así como terapéuticas. Los avances en el campo de la Farmacia también influyen increíblemente en esta rama medicinal. Los nuevos agentes terapéuticos en conjunto con los distintos radionucleidos disponibles han dado una amplia fuente de investigación y aplicación ya sea con fines diagnósticos así como terapéuticos. Las diferentes técnicas de marcaje y estudios de conjugación-coordinación de los radioisótopos junto con los trazadores han sido de gran interés para la producción de radiofármacos estables tanto in vivo como in vitro.

Los radiofármacos coloidales, por sus diversas características son un grupo que llama la atención. Su variabilidad en aspectos de tamaño de partícula, estabilidad tanto in vitro como in vivo y sus distintas aplicaciones en las ramas diagnósticas como terapéuticas de la Medicina Nuclear los hace un grupo farmacológico de gran interés. A pesar del avance tan rápido que ha tenido la Medicina Nuclear en el campo de los distintos agentes que se pueden utilizar para los estudios, se hace importante recopilar en una obra los distintos fármacos disponibles para su uso en Medicina Nuclear de modo que sirva de base de estudio y análisis para fines de reproducibilidad y repetitividad de los resultados obtenidos con dichos compuestos.

Se ha escrito mucho sobre Radiofarmacia y su importancia, desde que se creó dicha especialidad, pero hemos encontrado un déficit de textos en español sobre esta materia. En consecuencia, se ve la necesidad de tener una obra de

categoría detallada en el idioma Castellano. En este trabajo se constituye una actualizada recopilación de las monografías actualizadas de los radiofármacos coloidales marcados con ^{99m}Tc de mayor uso en Medicina Nuclear con el fin de crear un compendio para el estudio y análisis de las diferentes características y métodos de preparación en una Radiofarmacia Hospitalaria. De ellos se desarrollará los temas en torno a su preparación, marcación con ^{99m}Tc , su mecanismo farmacológico y sus aplicaciones según su tamaño de partícula.

OBJETIVO GENERAL

Ofrecer un compendio que reúna las etapas de preparación, marcación, mecanismo farmacológico y distintas aplicaciones según los tamaños de los Radiofármacos coloidales marcados con ^{99m}Tc de mayor uso en Medicina Nuclear.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Describir algunos hitos históricos de la Medicina Nuclear y los avances que se han logrado a través de los en esta área médica.
- b) Definir términos importantes que son del diario uso en un Servicio de Medicina Nuclear y de especial uso en una Radiofarmacia.
- c) Describir para cada radiofármaco coloide un método sencillo de preparación que sirva de base para comparaciones y mejoras en los procedimientos realizados en cada Radiofarmacia según su complejidad estructural.
- d) Detallar un método simple de marcaje que incluya los aspectos necesarios para garantizar un rendimiento de marcación adecuado que se ajuste a las especificaciones de calidad de cada radiofármaco coloide preparado.
- e) Ofrecer una explicación farmacológica según su mecanismo de acción que justifique el uso que se le da a este grupo de radiotrazadores.
- f) Describir las distintas posibilidades de aplicación clínica que se le puede dar a cada radiofármaco coloidal marcado según el tamaño de su fase dispersa.
- g) Comparar y aportar criterios de selección con respecto a los diferentes radiocoloides disponibles para la Medicina Nuclear.

INTRODUCCIÓN

ASPECTOS GENERALES

Un radiofármaco es un compuesto radiactivo usado para el diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades humanas cuya aplicación se realiza en los Servicios de Medicina Nuclear. (1)

Los radiofármacos están formados por una sustancia que actúa como vehículo y un isótopo radiactivo. La sustancia (vehículo o equipo reactivo) aporta al radiofármaco la característica de dirigirse hacia un órgano o tejido concreto (diana) por el cual, debido a sus características fisicoquímicas o biológicas, presenta una afinidad selectiva, incluso puede participar en la función fisiológica del mismo. Por lo tanto, no presenta ninguna actividad farmacodinámica, aunque sí unas propiedades farmacocinéticas fundamentales para que el radiofármaco consiga su objetivo. El isótopo radiactivo (radionucleido o radionúclido), aporta al radiofármaco la emisión de radiación (radiactividad) que servirá para el diagnóstico o tratamiento según los casos:

- En los casos de radiofármacos con fines diagnósticos, la radiación emitida .una vez detectada y procesada adecuadamente se utiliza para medir su distribución en un compartimento biológico, como indicador de una función fisiológica, o para obtener una imagen gammagráfica de la acumulación del radiofármaco en un órgano diana, lo que permite determinar la morfología y/o función de dicho órgano. (2)
- En los casos de radiofármacos con fines terapéuticos, la radiactividad acumulada sobre el tejido diana es la que ejerce el efecto terapéutico pretendido. (1)

Los radiofármacos son medicamentos que han adquirido gran importancia en la práctica clínica por su aplicación con fines diagnósticos y terapéuticos. Contienen una pequeña cantidad de principio activo, conocido como “trazador”,

que se marca con un radionúclido haciendo que emitan una dosis de radiación utilizada tanto con fines diagnósticos como terapéuticos.

La utilización de la radiactividad con fines científicos y médicos se remonta al descubrimiento de la radiactividad del uranio en 1896 por Becquerel, y de la radiactividad natural por Marie Curie en 1898. A principios del siglo XX se originaron grandes avances en este campo, destacando la introducción del concepto de isotopía, de las modificaciones que sufren los elementos químicos debidas a la desintegración nuclear y de las técnicas de trazadores en la investigación biológica. La construcción del primer ciclotrón en 1930 supuso el inicio de la producción de radionúclidos, un logro importante teniendo en cuenta que todos los radionúclidos utilizados en la práctica clínica son artificiales. En 1934 los esposos I. Curie y F. Joliot descubrieron la radiactividad artificial. (3) (4)

Las aplicaciones médicas de los isótopos radiactivos comienzan, en sentido estricto, en 1938 con estudios sobre la fisiología de la glándula tiroides con radioyodo y con el primer uso clínico de un radioisótopo artificial con fines terapéuticos, el fosfato de sodio (^{32}P), en un paciente con leucemia. (3) (5)

En los años sucesivos se intensificó la investigación y desarrollo de nuevos radionúclidos y radiofármacos para uso con los nuevos dispositivos de imagen. El acontecimiento más destacado de esta era, en el ámbito de la medicina nuclear, fue el descubrimiento y posterior desarrollo del tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), que estaba destinado a ser el radionúclido más utilizado hasta el momento, por presentar la energía de imagen ideal, vida media corta y ser capaz de unirse a múltiples compuestos. En 1960 se diseñó un generador que permitía obtener radionúclidos de vida corta de forma asequible. Tras la aparición del generador de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se logró disponer de una profusión de compuestos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$: sulfuro coloidal marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para la gammagrafía hepatoesplénica, pertecnetato de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para gammagrafía tiroidea, y sustitución del ^{131}I por $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en la gammagrafía cerebral con albúmina sérica humana yodada. Esta proliferación de radiofármacos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ha continuado hasta nuestros días. (3)

La gran mayoría de los radiofármacos se usan con fines diagnósticos y sólo uno pocos (entre 5-10%), son utilizados con fines terapéuticos. (6)

Una serie de características determinan las peculiaridades de los radiofármacos respecto de otros medicamentos “convencionales”:

- Suelen ser de administración única.
- Se usan generalmente en cantidades traza.
- Principalmente se administran por vía intravenosa.
- La mayoría carecen de efectos farmacodinámicos, no existiendo en estos casos una relación dosis-efecto.
- Tienen una vida media efectiva relativamente corta.
- Emiten radiactividad, lo que hace que el paciente reciba una dosis de radiación inevitable tras su administración. Aunque el efecto de esta radiación es el objetivo en los radiofármacos de uso terapéutico.
- La composición de los radiofármacos varía con relativa rapidez con el tiempo como consecuencia de su desintegración radiactiva. Debido a esta peculiaridad, sólo una pequeña proporción de los radiofármacos que se administran en el hospital se reciben de los laboratorios comercializadores con una forma farmacéutica lista para su uso. La mayoría de los radiofármacos han de ser preparados en el propio Servicio de Medicina Nuclear (Unidad de Radiofarmacia) de forma extemporánea a partir de productos semimanufacturados, requiriendo, por tanto, una considerable manipulación previa antes de su administración al paciente. (1) (7)

Desarrollo clínico de los radiofármacos de uso humano

En lo que respecta a la calidad y seguridad de un radiofármaco, debe justificarse que estos productos cumplen las garantías exigidas a cualquier especialidad farmacéutica, junto con los requisitos específicos derivados de su

naturaleza radiactiva. En el caso de generadores, precursores o equipos reactivos junto a la descripción general del sistema debe proporcionarse información suficiente sobre los componentes que puedan afectar a la composición o calidad del radiofármaco que finalmente se administra al paciente. (2)

En varios casos el radiofármaco está formado únicamente por sales simples del radionúclido ya que éste presenta por sí mismo la selectividad necesaria por el órgano diana. (1)

Los radiofármacos pueden ser específicos, realizando una o más localizaciones anatómicas basándose en factores como funciones o procesos biológicos (por ejemplo, radiofármacos para diagnóstico específicos del sistema linfático), o no específicos, en cuyo caso pueden distribuirse ampliamente en el organismo antes de eliminarse a través de los pulmones (por ejemplo, micro burbujas de gas), riñones (por ejemplo, radiofármacos yodados) o tracto digestivo. Las indicaciones diagnósticas se determinan por las características del producto en función de los ensayos clínicos realizados para demostrar su eficacia y por las variables de la prueba diagnóstica. En términos generales, las indicaciones diagnósticas de los radiofármacos pueden agruparse de la siguiente forma:

- Delineación de la estructura.
- Detección o valoración de una enfermedad.
- Evaluación funcional o metabólica.
- Evaluación pronóstica o monitorización del tratamiento.

La autorización para el uso de un radiofármaco normalmente se basa en la evidencia de eficacia diagnóstica en poblaciones concretas, más que en las propiedades generales de una molécula específica; sin embargo, estas propiedades generales deben describirse en el expediente presentado a registro y en la ficha técnica del producto. La evaluación de la eficacia de un radiofármaco para uso clínico en humanos incluye la valoración de su utilidad clínica en cuanto a la eficacia de la técnica, rentabilidad diagnóstica, impacto en el manejo

diagnóstico del sujeto e impacto en la toma de decisiones clínicas. También se considera la simplicidad de la prueba de imagen y su aceptabilidad por parte del paciente en relación con los tiempos requeridos para la adquisición de la imagen. Se debería tener en cuenta además la influencia del equipo diagnóstico utilizado en los resultados obtenidos.

En la práctica, para determinar el uso seguro de radiofármacos en humanos se siguen los mismos principios que para cualquier otro medicamento, pero debe valorarse también la seguridad del procedimiento de imagen en sí mismo. La valoración de la seguridad clínica de los radiofármacos debe incluir la determinación de las dosis de radiación absorbidas en varios tejidos corporales, órganos y cuerpo entero, y una estimación de la dosis efectiva teniendo en cuenta la posología y forma de administración utilizada. (8)

Algunos Conceptos importantes a lo largo del desarrollo del tema que debería tenerse claro con el fin de una comprensión universal son:

Conceptos ⁽⁷⁻¹⁴⁾

Radiofármaco

Es todo producto farmacéutico que, una vez terminado y listo para ser empleado, contiene uno o más nucleídos radiactivos (radioisótopos) incluidos con un propósito médico. Por ende es un producto medicinal o droga radiactiva utilizada en medicina nuclear para investigación, diagnóstico o tratamiento de enfermedades, que contienen un radionucleído como parte integral de su composición, sea esta orgánica o inorgánica.

Generador

Cualquier sistema que incorpore un radionucleido (radionucleido padre) que en su desintegración origine otro radionucleido (radionucleido hijo) que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco.

Equipo reactivo

Cualquier preparado industrial que debe combinarse con el radionucleido para obtener el radiofármaco final.

Precursor

Todo radionucleido producido industrialmente para el marcado radiactivo de otras sustancias antes de su administración.

Pureza química

La pureza química de un radiofármaco se define como la fracción del producto que se encuentra en la forma química deseada, esté o no marcada.

Pureza radionucleida

Se define como la fracción de la radiactividad total presente en el radiofármaco que se debe al radionucleido.

Concentración radiactiva

Se define como la actividad presente en la preparación por unidad de volumen. Esta valoración es fundamental a la hora de determinar el rendimiento de elución de un generador.

Pureza radioquímica

La pureza radioquímica de un radiofármaco es la fracción de la actividad total que se encuentra en la forma química deseada. Las impurezas radioquímicas que pueden aparecer en una preparación radiofarmacéutica pueden ser debidas a varios factores entre los que cabe resaltar la acción del solvente, alteraciones de la temperatura, modificación del pH, la acción de la luz, la radiólisis y los procesos de oxidación. Las impurezas radioquímicas en la preparación pueden ocasionar una baja localización del radiofármaco en el órgano objeto de estudio y una elevada actividad de fondo en los tejidos circundantes, obteniéndose imágenes de una calidad no satisfactoria.

Vida media efectiva

Un radionucleido decae con una vida media física (T_f o $T_{1/2}$) que se define como el tiempo requerido para reducir su actividad inicial a la mitad. La vida media física es independiente de cualquier condición físico-química y es característica de cada radionucleido. La constante de decaimiento física de un radionucleído (λ_f) está relacionada con su vida media física de la siguiente manera: $\lambda_f = 0.693/T_f$, simultáneamente, el radiofármaco administrado a un ser humano desaparece del organismo a través de las distintas vías de eliminación (excreción fecal, excreción urinaria, transpiración, etc.) dando lugar a una vida media biológica (T_b) que se define como el tiempo necesario para que la mitad del radiofármaco desaparezca del sistema biológico. Su relación con la constante de decaimiento (λ_b) es la siguiente: $\lambda_b = 0,693/T_b$. Obviamente, en cualquier sistema biológico la pérdida de un radiofármaco se debe al decaimiento físico del radionucleido y a la eliminación biológica del radiofármaco dando lugar a la vida media efectiva (T_e), combinación de las anteriores y siempre menor que la más pequeña entre " T_f " o " T_b ".

Preparación extemporánea de un radiofármaco

Se entiende por preparación extemporánea de un radiofármaco el marcaje radioisotópico de un equipo reactivo (kit frío) o de muestras autólogas del propio paciente (células, proteínas) con un radionucleido precursor o un radionucleido producido por un generador para obtener un radiofármaco listo para su uso.

En algunos casos el radiofármaco está formado únicamente por sales simples del radionúclido ya que éste presenta por sí mismo la selectividad necesaria por el órgano diana.

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.

Radiofármaco ideal

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

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.

Vida Media Efectiva corta

No superior al tiempo requerido para efectuar e 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 Yb-169-DTPA que es rápidamente eliminado desde el organismo, es considerado un radiofármaco útil a pesar de la larga vida media del Yb-169 (32 días). Radiofármacos que posean una vida media efectiva larga no son útiles ya que proporcionan una innecesaria dosis de radiación al paciente.

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 son muy fácilmente atenuadas 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.

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.

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.

Dosimetría

La radiactividad inherente al radiofármaco es un efecto inevitable para el paciente que requiere ser valorado en razón de la relación coste/beneficio. Mientras que el beneficio determina su aplicación clínica por la acción terapéutica o diagnóstica, el coste 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.

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 Tc-99m son los más utilizados con fines diagnósticos por las características del Tc-99m:

- 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.

Mecanismos de acción

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 específicos e inespecíficos:

- *Transporte activo*

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

- *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.

- *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.

- *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.

- *Localización compartimental*

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

- *Adsorción química*

Cuando el radiofármaco se fija a la superficie de una estructura sólida como en el caso del ^{111}In -plaquetas sobre la superficie de un trombo activo.

- *Reacción antígeno-anticuerpo*

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

- *Unión a receptores*

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

- *Difusión simple*

El radiofármaco atraviesa las membranas por difusión simple para unirse a componentes celulares. El diagnóstico de determinadas patologías mediante la utilización de radiofármacos puede llevarse a cabo por:

- La delimitación de áreas en un tejido u órgano donde la captación del radiofármaco está aumentada con respecto a un área de distribución homogénea.
- La delimitación de áreas de un tejido u órgano donde la captación del radiofármaco se halla disminuida con respecto a un área de captación normal.
- Mediante parámetros funcionales, determinando la llegada y la desaparición del radiofármaco del área de estudio.

DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACIÓN

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...) y de las propiedades fisicoquímicas del radiofármaco (liposolubilidad, unión a proteínas plasmáticas...) pueden eliminarse inalterados o después de sufrir un proceso de biotransformación metabólica. 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.

MARCACIÓN DE RADIOFÁRMACOS ⁽¹⁵⁻²³⁾

La operación de radiomarcaje consiste en la introducción de un radionucleido en una molécula para obtener el radiofármaco. Existen varios métodos para obtener un radiofármaco siendo las técnicas más empleadas las siguientes:

Estrategias de 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 nuestro caso la "marca" será un radionucleido y

denominamos marcación al proceso mediante el cuál se introduce dicho radionucleido en la molécula de interés.

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) lo que ha requerido un gran esfuerzo en el diseño de métodos de marcación especiales que preserven la bioactividad.

Métodos de Marcación (1,2,15)

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.

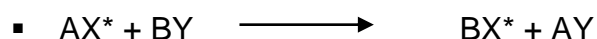
Según el número de marcas de la molécula se dice que el marcado es:

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

En Radiofarmacia, y específicamente en el ámbito hospitalario, el marcado será siempre simple con el fin de facilitar el proceso en sí y además para evitar una sobreexposición del radiooperador a las emisiones del radionucleido.

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

- *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.
- *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 generales de los 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:

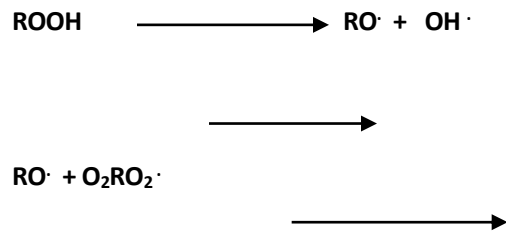
De todos los requisitos anteriores el relacionado con la pureza del producto final es el más crítico, ya que debido a la baja concentración de los radionucleidos empleados, es prácticamente imposible realizar etapas de separación y purificación. Todos los reactivos utilizados, a excepción del radionucleido 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 RADIOLISIS y es altamente perjudicial y debe ser minimizado.

Tipos de Radiólisis:

- *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.
- *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 beta 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.
- *Descomposición secundaria:* Cuando la radiación incide sobre el medio (solvente) generando radicales libres (H^\bullet , OH^\bullet) 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, 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

Si bien en ^{99m}Tc sigue siendo el radionucleido más utilizado en Medicina Nuclear, otros radionucleidos como los isótopos de Re, Y, Sm, Dy, Ho, Lu, I, etc. van cobrando importancia debido a sus buenas propiedades para diagnóstico y 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. Para efectos del presente trabajo se explicará en detalle únicamente la 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). 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.(21,23)

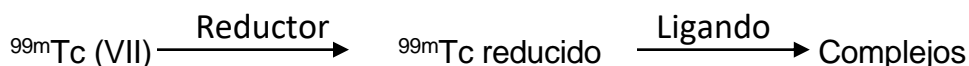
El tecnecio es un metal de la segunda serie de transición, perteneciente a la familia 7, conjuntamente con el Mn y el Re. La configuración electrónica del átomo neutro en su estado fundamental es $[(\text{Kr}) 4d^5 5s^2]$. Puede, por lo tanto, presentar estados de oxidación entre -1 y +7.

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 ^{99m}Tc implica, en la mayoría de los casos, la formación de este tipo de compuestos de coordinación.

El primer paso para la marcación con ^{99m}Tc es generalmente la reducción del ^{99m}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 ^{99m}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 pertecneiato 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 ${}^{99m}\text{TcO}_4^-$ 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 ${}^{99m}\text{Tc (V)}$ cuando la reducción tiene lugar a temperatura ambiente y bajo pH, mientras que si se incrementa la temperatura el ${}^{99m}\text{Tc}$ estará en estado de oxidación III y si se aumentan tanto pH como temperatura obtendremos ${}^{99m}\text{Tc (I)}$.

El factor que mayor influencia ejerce sobre el estado de oxidación del ${}^{99m}\text{Tc}$ es la naturaleza de los grupos donores 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". Ligandos duros son aquellos átomos o grupos pequeños que retienen la carga negativa asociada a ellos, mientras que los ligandos blandos

presentan átomos o grupos grandes que son capaces de compartir la carga negativa.

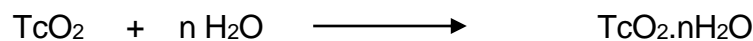
Los mismos criterios pueden aplicarse en la clasificación del metal, el que actúa como ácido de Lewis. Teniendo además en cuenta que un ácido "duro" de Pearson formará preferentemente complejos estables con bases también "duras", podemos saber que tipo de donores serán los preferidos por el ^{99m}Tc 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 $(\text{TcO})^{2+}$, $\text{TcO}(\text{OH})^+$ o TcO_2 de acuerdo al pH (para pH creciente). El TcO_2 experimenta hidrólisis dando lugar a especies coloidales.



Tecnecio reducido hidrolizado

o "coloide"

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.

- 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 ^{99m}Tc),

presencia de O_2 disuelto o de radicales libres, generados por radiolisis del solvente. La presencia de pertechnetato en el marcado final afecta, al igual que el TcO_2 , el rendimiento de marcado, la calidad de las imágenes, ya que el pertechnetato, 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 pertechnetato 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 ^{99m}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 pertechnetato 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.

- La presencia de otras impurezas, como por ejemplo complejos secundarios distintos del de interés, dependerán de cada ligando en particular. Un ejemplo claro a este respecto lo constituye la

preparación del ^{99m}Tc -d,l HMPAO. Se trata de un complejo lipofílico y neutro, empleado en estudios de perfusión cerebral. 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. (23)

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.

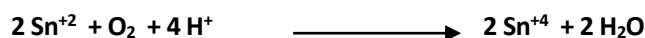
Las principales ventajas que lo han llevado a ocupar este lugar de privilegio son:

- 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 ion 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 pertechnetato 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 [Sn₃(OH)₄]⁺² o [SnO₂(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 complejado y no se produzca su precipitación.

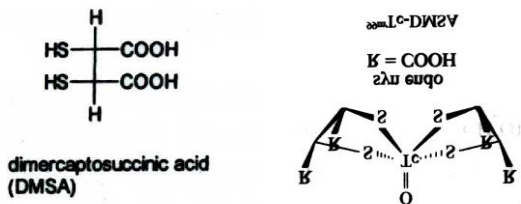
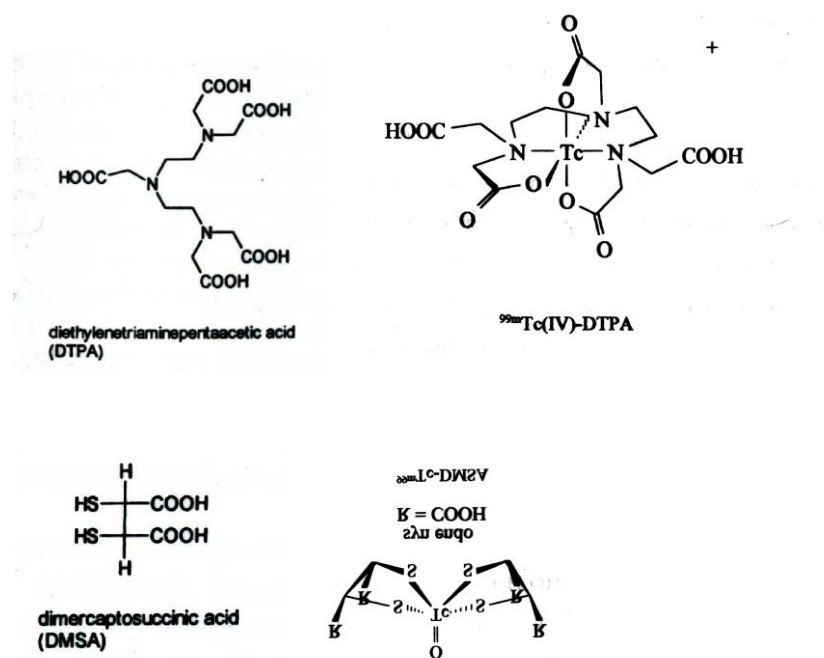
Otro inconveniente del Sn⁺² es que por ser un ion metálico también tiene la posibilidad de formar complejos de coordinación, pudiendo llegar a formarse complejos mixtos Tc-Sn-ligando. Esto ocurre, por ejemplo, con ligandos de tipo difosfonato, cuando son marcados empleando exceso de ion estannoso. (12,16,23)

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). (16)

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.

Un ejemplo de esto es el tema de la marcación de biomoléculas donde 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.

CONTROL DE CALIDAD

El control de calidad debe abarcar todas las medidas tendentes a hacer que cada radiofármaco cumpla las especificaciones establecidas y reúna la calidad requerida para su administración. El control de calidad en el mantenimiento y calibrado de los aparatos y equipos de detección y medida, limpieza de material y locales, así como la revisión periódica de los protocolos y el control analítico de los medicamentos radiofármacos, entre otros, conforman la garantía de calidad en una Unidad de Radiofarmacia. (8-10)

Los controles que se realizan a los radiofármacos comprenden una serie de pruebas cuyo objetivo es asegurar la identidad, pureza, seguridad biológica y eficacia del preparado antes de su administración. Estos controles tienen una gran

importancia en aquellos productos de preparación extemporánea, asegurando las características del producto final, no cubiertas por el control de calidad del fabricante. El control de calidad se realizará atendiendo a las características del radiofármaco, así como a la vía de administración del mismo. Por sus diversas características se pueden agrupar en:

Controles biológicos

Son fundamentalmente el control de esterilidad y el de pirógenos.

Controles fisicoquímicos

Se realizan el control organoléptico, del tamaño y número de partículas, pH y pureza química.

Controles radiactivos

Son los controles de calidad que los hacen diferenciables al resto de medicamentos. Se basan en la determinación de la pureza radionucleídica y radioquímica.

La pureza radionucleídica se determina como el porcentaje de radiactividad presente en el radiofármaco que se encuentra en la forma del radionúclido deseado. Es importante ya que la presencia de otros radionúclidos incrementa la dosimetría indeseable al paciente y empeora las imágenes obtenidas.

La pureza radionucleídica se establece por la determinación del espectro radiactivo del radiofármaco y el utillaje necesario es el existente normalmente en los servicios de Medicina Nuclear (activímetros, contador de pozo, y gammacámaras) que permiten su identificación en razón de las diferentes energías de emisión que presenta específicamente cada radionúclido.

En las monografías que se describen en la farmacopea se recoge los criterios de pureza radionucleídica para cada radiofármaco. Quizás el control de la pureza radionucleídica más frecuente en la Unidad de Radiofarmacia sea la determinación de la presencia del Mo-99 en el eluido del generador de Tc-99m.

La pureza radioquímica determina el porcentaje de radiactividad ligada al principio activo del radiofármaco. En la práctica se exige una pureza superior al 90% para ser administrado al paciente. Para la determinación de la pureza radioquímica se utilizan métodos de cromatografía en papel y/o capa fina como soporte y una gran diversidad de solventes como eluyentes. Para cada tipo de radiofármaco se han descrito varios sistemas diferentes de componentes entre soportes (papel Whatman 1,3MN, silicagel...) y eluyentes (suero fisiológico, acetona, metiletilcetona, etc.) utilizándose en cada caso el mejor sistema entre la adherencia del producto al soporte y su solubilidad en el solvente que permita una mejor diferenciación del radiofármaco del resto de impurezas presentes.

En el caso de los compuestos de tecnecio, las impurezas radioquímicas básicamente consisten en la presencia de tecnecio libre y de tecnecio reducido no ligado al vehículo o equipo reactivo del radiofármaco. Una mala calidad en la pureza radioquímica del radiofármaco conlleva la obtención de una distribución diferente del radiofármaco que repercute en la eficacia del diagnóstico. (8-12, 22,23)

En la Unidad de Radiofarmacia es obligatorio practicar los controles de calidad radioquímicos establecidos para cada lote de radiofármaco preparado de forma extemporánea. (20)

APLICACIONES CLÍNICAS ⁽²⁵⁻³⁰⁾

Radiofármacos para diagnóstico

Están compuestos por un radionúclido emisor de radiación procedente del núcleo del átomo (gamma o positrones) unido a una molécula (marcaje) cuyo comportamiento biológico dentro del organismo es el adecuado para el estudio morfológico y funcional de un órgano o tejido.

Una vez administrado el radiofármaco se distribuye en el paciente con unas propiedades cinéticas influenciadas por la situación fisiopatológica del organismo. La emisión radiactiva permite detectar este comportamiento sin alterar el medio en el que se encuentra. La detección de la radiactividad administrada al paciente radica en las características físicas del radionúclido componente del radiofármaco que le confiere la sensibilidad del método. Los sistemas de detección se basan en la transformación de la radiactividad en luz, ésta en corriente eléctrica para finalmente obtener un registro ya sea en forma de dígitos o imágenes.

Para la detección de la radiactividad de los radiofármacos se emplean equipos específicos existentes en los Servicios de Medicina Nuclear y que abarcan desde los simples lectores de dosis que expresan su lectura en dígitos hasta los complejos equipos de obtención y procesamiento informático de las imágenes obtenidas desde el exterior del paciente.

La característica química y el comportamiento biológico dentro del organismo de cada radiofármaco confieren la especificidad al método. Su farmacocinética puede ser valorada en muestras biológicas de sangre y/o orina o bien mediante su visualización en imágenes desde el exterior del paciente, siendo el sistema utilizado para el diagnóstico, control y evolución de numerosas enfermedades.

A continuación se detallan los principales radiofármacos que actualmente se utilizan con fines diagnósticos según su aplicación:

1. Sistema nervioso

Están autorizados radiofármacos de tecnecio-99m marcando la exametazima, y el bicisato. También se utiliza el Yodo-123 marcando el loflupano. 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 unos 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 betiatida (MAG3).

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 (MAG3).

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 metoxiísobutilisonitril (MIBI). El talio-201 en forma de cloruro tiene un comportamiento similar al potasio.

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, lo cual le ha hecho ser desplazado en 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 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 cardiopulmonar 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 (10-90 μm) y en un número no superior a 800.000 partículas 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 por ciento de la actividad se elimina por orina. 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 tecnecio-99m presentan una alta pureza radioquímica (superior al 90%).

7. Sistema endocrino

Se utilizan radiofármacos del tecnecio-99m y de diferentes radioisótopos del yodo (yodo-123, yodo-131) y otros radionúclidos como el Indio-111. El tecnecio-99m en forma de pertecnato se distribuye dentro del organismo en el 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 del 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 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 los huesos o en abscesos ocultos.

Finalmente, si las células marcadas con indio-111-oxina son las plaquetas, permite valorar su cinética y establecer la supervivencia plaquetaria 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

Radionúclidos 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 radionúclido 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 metoxiisobutilisonitril (MIBI), estando autorizado su uso en el estudio de las neoplasias de mama. Las ventajas que principalmente presenta este radiofármaco es su mejor detección externa con una menor radiación absorbida indeseable por el paciente.

El yodo-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 somatostatina cómo es el octreótrido, que se utiliza en localizar tumores portadores de receptores de somatostatina. 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 unido 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 monoclonales.

El control de calidad se mantiene, al igual que con el resto de radiofármacos con una alta pureza radioquímica superior al 90%.

PROTECCION RADIOLOGICA

Como todo tema que involucre radiaciones ionizantes, para los radiofármacos el tema de la protección radiológica también es de suma importancia tener en cuenta.

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. Por ello, la actividad de cada una de la dosis a administrar debe ser previamente medida con un calibrador de dosis y ajustarse a lo recomendado para cada estudio clínico.

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.

En general, 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. Los radiofármacos a base de Tecnecio-99m se consideran de Categoría C en el embarazo. 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. No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico o como estas drogas podrían afectar la fertilidad en machos o hembras.

Otros factores importantes a considerar es la dosis a administrar por estudio, la dosimetría internada recibida por el paciente y factores de protección radiológica para el personal operante. Para este escrito no se profundizará mucho en este tema pero si se mencionará las particularidades específicas cuando sea el caso para cada radiofármaco coloide.

Partículas Coloidales a Nivel Fisiológico (15, 29, 31-35)

En 1978 Burns clasificó los radiofármacos en dos grandes grupos:

- a) trazadores unidos a moléculas grandes que permiten visualizar la trayectoria de la sustancia marcada; y
- b) radiofármacos esenciales, en los cuales el átomo radioactivo forma parte esencial de la molécula, determina su biodistribución y difiere de la de la molécula no marcada.

Las categorías para los radiofármacos del primer grupo son: partículas y coloides (macroagregados de albúmina, microesferas, agregados de hidróxido férrico, coloides de azufre, coloides de antimonio, etc.), proteínas (albúmina, estreptoquinasa, uroquinasa, fibrinógeno) y células (eritrocitos, leucocitos, plaquetas). Las “micelas coloidales” se han utilizado en Medicina Nuclear desde 1963 para visualizar hígado, bazo y médula ósea. Estas estructuras, ricas en tejido

retículoendotelial, presentan una serie de células que tienen entre otras funciones la de remover partículas extrañas de la circulación, por lo tanto, el coloide normal y el radiactivo serán atrapados por las células macrófagas. Las células sanguíneas también se pueden marcar con diferentes radionúclidos sin que se altere su estructura y su viabilidad celular. (29)

Existe otra clasificación, referida fundamentalmente a los radiofármacos tecnecios, en función de las propiedades del ligante en: aniónicos, catiónicos, neutros y bifuncionales. La clasificación más frecuentemente utilizada es la que tiene en cuenta los mecanismos de localización. Los más importantes para las diferentes partículas coloidales son:

- a) bloqueo capilar cuando, por ejemplo, se inyectan partículas marcadas de tamaño superior al de los capilares pulmonares ($7\ \mu\text{m}$), éstas quedan atrapadas por ellos, produciéndose una microembolización pulmonar y la distribución de la radiactividad será proporcional a la perfusión regional.
- b) fagocitosis, las células hepáticas de Kupffer tienen la propiedad de ser fagocíticas, por tanto, un determinado radionúclido, administrado por vía endovenosa y en forma coloidal, puede ser atrapado por el hígado y permitir visualizar el órgano. También presentan actividad fagocítica el bazo y la médula ósea. En los diferentes órganos la radiactividad permanecerá constante por un cierto tiempo. También pueden afectar a la biodistribución de los radiocoloides la carga, la superficie y el número de partículas.
- c) Secuestro celular, el bazo extrae de la circulación aquellos hematíes que están alterados; si logramos marcar estas células podremos visualizar el órgano. Los hematíes marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se sensibilizan por calor o por agentes químicos para que sean atrapados selectivamente por el bazo.

Las partículas con tamaños mayores a $20\ \mu\text{m}$ al llegar a los capilares más pequeños no pueden filtrarse fuera de los vasos sanguíneos. Luego de la inyección intravenosa de este tipo de partículas, estas quedarán atrapadas en los capilares de la circulación pulmonar. El tiempo que permanezca atrapada la

partícula dependerá de sus características físicas y químicas. Los radiofármacos de este tipo son en general microesferas o macroagregados de albúmina (MAA) que sufren degradación metabólica y fagocitosis, como por ejemplo los MAA tienen una vida media efectiva intrapulmonar de una a dos horas antes de ser metabolizados y degradados por las células fagocíticas pulmonares. Una vez degradados el átomo radiactivo es liberado y el tecnecio libre será acumulado en los órganos blanco normales (tiroides, estómago, etc.) y luego excretado por orina.

Las partículas de menor tamaño (en general menos de 1 μm de diámetro) son extraídas de la circulación por el sistema reticuloendotelial luego de la inyección intravenosa. (32)

Se ha reportado que las partículas en un rango de 0.0025 a 14 μm son fagocitadas por los macrófagos. Primero las partículas salen del compartimiento vascular a través de los capilares con estructura sinusoidal. El sitio de ubicación dependerá del tamaño y de la composición de la partícula. Las partículas en el rango superior se alojarán en el hígado, las de menor tamaño (10 nm) se alojarán en bazo y médula ósea (cuanto menor sea el tamaño más lenta será la salida de la circulación). (15)

El proceso de aclaramiento de los capilares se da por fagocitosis por medio de las células del sistema reticuloendotelial. Las partículas circulantes serán opsonizadas (reaccionan con los componentes del plasma como globulinas o componentes del complemento) y luego son reconocidas por proteínas en la superficie de la célula fagocítica y se inicia el proceso de fagocitosis que introducirá a la partícula en la célula. Las partículas que sufren degradación se separarán en sus componentes y se eliminarán, las partículas inertes que no son degradadas se mantendrán en la célula por mayor tiempo.

Si la vía de administración es por inyección intersticial las partículas igualmente serán opsonizadas y fagocitadas por células fagocíticas de los nódulos linfáticos.

Las partículas con tamaños de decenas de nanómetros se absorberán en los capilares linfáticos por pasaje en los espacios entre las células endoteliales o por transporte en vesículas por pinocitosis. Las partículas de mayor tamaño (100 nm) estarán atrapadas por largo tiempo en los espacios intersticiales. (32)

SULFURO COLOIDAL (^{99m}Tc) (37-44)

Descripción

El sulfuro coloidal para la preparación de Tecnecio Tc99m-sulfuro coloidal por lo general viene como 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 Tc99m-sulfuro coloidal para uso intravenoso y oral.

PREPARACIÓN

Cada vial A de reacción de 10 mL contiene en forma liofilizada:

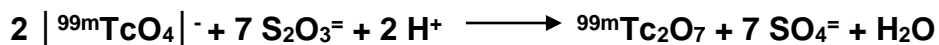
- 2 mg de tiosulfato de sodio anhidro.
 - 2.3 mg de edetato disódico
 - 18.1 mg de gelatina.
- El vial con la Solución B contiene 1.8 mL de ácido clorhídrico 0.148 N.
- El vial C contienen 1.8 mL de una solución acuosa de 24.6 mg/mL de bifosfato sódico anhidro y 7.9 mg/mL de hidróxido de sodio.

Dependiendo de la presentación y el tamaño de particulado que se generan, algunos kits pueden llevar acetato de sodio y manitol como componentes. Hasta el momento, la estructura precisa del Tc99m-sulfuro coloidal se desconoce.

MARCACIÓN

Siguiendo las indicaciones del manual de instrucciones se adiciona:

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



El coloide se forma al llevar a ebullición el tiosulfato de sodio en medio ácido, al reaccionar con el tecnecio se forma Tc_2S_7 (heptasulfuro de tecnecio) y se cree que en el producto final hay azufre elemental precipitado con el Tc_2O_7 . En la reacción no más de un 5% de tecnecio permanece libre. La gelatina tiene como propósito la estabilización del coloide ya que recubre las partículas del coloide y absorbe agua en su superficie lo cual no permite que estas se aglomeren. Cuanto mayor sea la cantidad de gelatina menor será el tamaño de partícula. Las partículas producidas tienen tamaños desde 0.001 a 1 micrón. La distribución de tamaño se ve afectada por la cantidad de gelatina, el tiempo de calentamiento y la presencia de contaminantes (aluminio).

El contenido del kit es no radioactivo. Sin embargo al reconstituirlo con Pertecnetato Tc^{99m} deberá mantenerse blindaje adecuado.

Es de suma importancia tomar en cuenta durante el proceso de marcación que 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 Tc99m que contenga más de 10ug de ion aluminio por mililitro no deberá ser utilizada.

Control de Calidad:

pH: verificar que el pH se encuentra entre 5-7 antes de inyectar el producto

Pureza Radioquímica: La determinación de la pureza radioquímica, que debe ser superior al 95%, se realiza por cromatografía ascendente en ITLC (SG) (thin layer chromatographic strip impregnated with sílica gel) como soporte y metiletilcetona como solvente.

El Rf del coloide de tecnecio (^{99m}Tc) es de 0.0 mientras que el del pertecnetato de sodio (^{99m}Tc) es 1.0.

MECANISMO FARMACOLÓGICO

Cuando el coloide se administra por vía intravenosa el Tc99m-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 (ya que son partículas extrañas al organismo, el SRE está compuesto por células de Kupffer dispuestas entre los sinusoides del hígado) 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. En el caso de que haya ascitis, el aclaramiento de la cavidad peritoneal puede variar de forma insignificante que puede ocurrir si existe bloqueo completo del “shunt” o a muy rápido con la subsecuente transferencia a la circulación sistémica si el shunt es mecánico y drena a la vena yugular interior o a la vena cava superior.

Precauciones

- Si bien es raro, que se produzca la muerte debido a la administración intravenosa de Tc99m-sulfuro coloidal por su contenido de gelatina. Deberá por lo tanto tenerse a mano el equipo para soporte vital cardiopulmonar.
- Las soluciones de Pertecnetato Tc-99m que contengan oxidantes no deberán ser utilizadas para la reconstitución de este radiofármaco.
- 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 Tc99m-sulfuro coloidal y no para administrarse directamente al paciente. El contenido del kit es no radioactivo. Sin embargo al reconstituirlo con Pertecnetato Tc99m 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.
- El Tc99m-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 radioactividad. 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.

- 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.

Reacciones Adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas asociadas al uso de Tc99m-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.

APLICACIONES

Las dosis administradas varían según las características del paciente así, por ejemplo, para la obtención de imágenes de hígado y bazo en adultos estas son de 37-296 MBq (1-8 mCi) mientras que para médula ósea son de 370-444 MBq (10-12 mCi). El tamaño de las partículas coloidales está comprendido entre 100 y 500 nm con un valor medio de 300 nm pero estos rangos mencionados pueden variar según el kit adquirido, el pH, tiempo de calor cantidad de gelatina y demás condiciones al que es sometido el radiofármaco en su preparación.

Los coloides de sulfuro son fagocitados por las células del Sistema Retículo Endotelial por tanto al ser marcado con ^{99m}Tc se puede utilizar para la obtención de imágenes de hígado, bazo y médula ósea. La distribución del radiofármaco en hígado y bazo es alrededor de 85 y 10% respectivamente dependiendo del tamaño de las partículas. El resto se acumula en la médula ósea. Se utiliza para

evaluar la función hepatoesplénica, procesos de sustitución, malformaciones, lesiones traumáticas, cirrosis hepática, etc.

El tamaño y las propiedades físico químicas de las partículas de sulfuro coloidal formadas con la preparación del kit determina 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. Las posibilidades clínicas en las que se utiliza son:

- El Tc99m-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.

Uso Geriátrico

En general la dosificación para un paciente geriátrico debe ser cuidadosa, usualmente con los valores menores del rango de dosificación, a causa de la frecuencia de función hepática, renal y cardíaca disminuida y/o patologías concomitantes en pacientes de edad avanzada.

Dosis y Administración

Para imágenes hepatoesplénicas y de médula ósea:

En pacientes adultos promedio (70kg):

El rango de dosificación sugerido para imágenes hepato-esplénicas es de 1 a 8 mCi y para médula ósea de 3 a 12 mCi de Tc99m-sulfuro coloidal.

En pacientes pediátricos:

Imágenes hepatoesplénicas: 15-75uCi/kg de peso con una dosis usual de 50uCi/kg, excepto en recién nacidos a quienes se administran de 200 a 500uCi. La dosis mínima a emplear es de 200uCi pero en promedio se utilizan de 187 – 259 MBq (5 – 7 mCi).

Médula ósea: de 150-300uCi/kg de peso. Una dosis mínima de 600uCi se sugiere en este tipo de estudio, otras referencias sugieren como mínimo 0,5 mCi.

Para reflujo gastroesofágico y aspiración pulmonar:

En pacientes adultos promedio (70kg):

El rango de dosis oral sugerida es: 100-300 uCi para estudios de reflujo y de 300 a 500 uCi en aspiración pulmonar.

En pacientes pediátricos:

El rango de dosis oral tanto para reflujo como para aspiración pulmonar es de 150-300 uCi.

Cirugía Radioguiada:

Lo que el médico solicite, aproximadamente 2-5 mCi.

Cistografía:

En niños menores de un año se utilizan 500 μ Ci de actividad. En niños mayores de un año y adultos 1 mCi.

Con respecto a la administración del radiofármaco, en un niño la droga deberá ser incorporada en leche o su sustituto cuando se administre por vía oral.

Se obtienen resultados de igual calidad si se instila el material en el estómago de pacientes intubados a quienes posteriormente se les administra dextrosa o leche. Este método tiene la ventaja de evitar la radiación en el esófago, por lo tanto cualquier radiación que aparezca se deberá al reflujo.

La dosis de cada paciente deberá ser calibrada en un sistema preciso de medición de la actividad previa a ser administrada.

Las interacciones fármaco-estudio que se podrían presentar al utilizar el azufre coloidal son:

- 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.
- Es necesario considerar, además, el estado clínico del paciente dado que, por ejemplo, las infecciones vírales originan una disminución en la capacidad de fagocitosis del sistema reticuloendotelial.

Sulfuro de Antimonio Coloidal (^{99m}Tc) (37-42, 47-51)

Descripción

El agente diagnóstico se presenta compuesto por dos viales (A y B); el vial A contiene 3 ml de solución estéril, apirógena y no radiactiva color anaranjado de sulfuro de antimonio al 1% y de polivinilpirrolidona (PVP). El vial B contiene 1 ml de solución estéril, apirógena y no radiactiva de acetato de sodio al 10%.

PREPARACIÓN

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

MARCACIÓN

Siguiendo las indicaciones del manual de instrucciones:

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

Control de Calidad

pH

Verificar que el pH se encuentre entre 5-7 antes de administrarlo al paciente.

Pureza Radioquímica

La determinación de la pureza radioquímica, que debe ser superior al 95%, se realiza por cromatografía ascendente en ITLC (SG) (thin layer chromatographic strip impregnated with sílica gel) como soporte y metiletilcetona (MEK) como solvente.

El Rf del coloide de sulfuro de antimonio (^{99m}Tc) es de 0.0 mientras que el del pertecneciato de sodio (^{99m}Tc) es 1.0

MECANISMO FARMACOLÓGICO

Después de la administración de la solución radiactiva, vía intravenosa (I.V), la actividad de coloide de sulfuro de antimonio (^{99m}Tc) es fagocitada por el sistema reticuloendotelial del hígado y el bazo. Si es administrado de manera subcutánea, este es reabsorbido del espacio intersticial por el sistema linfático permitiendo así visualizar el recorrido de la linfa hasta llegar a los ganglios.

ALPLICACIONES

Indicaciones

Evaluación y diagnóstico del sistema linfático, para la evaluación de patologías hepáticas y exploración de Ganglio Centinela *in vivo*.

Dosis a Administrar:

Las dosis varían según las características del paciente siendo necesario primero la administración de 0.2 a 0.3 ml de solución de xilocaina y, a continuación, 21.9 a 37 MBq (700 μCi a 1 mCi) de agente, en un volumen de 0.5 a 0.7 ml, en el área linfática a investigar. El tamaño de las partículas coloidales es de 3 a 30 nm con un valor medio de 17 nm.

Las dosis recomendadas 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:

Dosis Pediátrica = Dosis de Adulto (MBq) x Peso del Niño (Kg) / 70.

Dosis Pediátrica = Dosis de Adulto (MBq) x Superficie Corporal del Niño (m²) / 1.73

Dosis de Radiación Absorbida

Las dosis de radiación absorbidas después de la administración del agente son:

ORGANO	DOSIS mGy/MBq
hígado	3.51x10 ⁻⁵
bazo	5.40x10 ⁻⁵

Sulfuro de renio coloidal (^{99m}Tc)

Descripción

El agente diagnóstico se presenta compuesto por dos viales (A y B); el A contiene 1 ml de solución estéril, apirógena y no radiactiva de sulfuro de renio, gelatina y ácido ascórbico; el B contiene un polvo liofilizado, estéril, apirógeno y no radiactivo compuesto por pirofosfato de sodio y cloruro estannoso dihidratado.

PREPARACIÓN

El vial A contiene una solución de:

- Renio elemental: 0.15 mg
- Gelatina: 9.6 mg
- Acido ascórbico: 7mg
- Agua para inyección: c.s.p. 1mL

El vial B contiene un liofilizado de:

- Pirofosfato de Sodio ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$): 3 mg
- Cloruro estañoso ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$): 0.5 mg

MARCACIÓN

Siguiendo las indicaciones del manual de instrucciones:

- adicionar en el vial B 2.0 ml de solución fisiológica estéril y apirógena agitando vigorosamente hasta lograr la total disolución del polvo liofilizado.

- Tomar 0.5 ml de la solución del vial B y agregarla en el vial A colocándolo, a continuación, en una protección de plomo de no menos 6 mm de espesor en todas sus dimensiones
- agregar en el vial A, no más de, 2 ml de solución de pertechnetato de sodio (^{99m}Tc) con una actividad máxima de 1480 MBq (40 mCi) y colocarlo en un baño de agua a 100 °C durante 20 a 30 minutos
- dejarlo enfriar hasta temperatura ambiente.

Control de Calidad

pH

Confirmar que el pH se encuentre entre 5-7 antes de administrarlo al paciente

Pureza Radioquímica

La determinación de la pureza radioquímica, que debe ser superior al 95%, se realiza por cromatografía ascendente en ITLC(SG) (thin layer chromatographic strip impregnated with sílica gel) como soporte y metiletilcetona como solvente.

El Rf del coloide de renio (^{99m}Tc) es de 0.0 mientras que el del pertechnetato de sodio (^{99m}Tc) es 1.0.

El tamaño de las partículas coloidales se encuentra entre 10 a 50 nm con un valor medio de 30 nm.

MECANISMO FARMACOLÓGICO

Después de la administración de la solución radiactiva, vía intravenosa (I.V), la actividad de coloide de sulfuro de renio (^{99m}Tc) es fagocitada por el sistema reticuloendotelial del hígado y del bazo y médula.

En un estudio normal de linfo- bipodálica se visualiza progreso simultáneo y simétrico de la actividad por ambos miembros, con buena visualización de los grupos ganglionares femorales e inguinales y por último la llegada de la actividad al hígado.

En la linografía de mama o melanoma, no existe un patrón de drenaje predefinido por lo que se requiere también tener en cuenta los aspectos clínicos anatómicos.

Inyectado en el tejido celular subcutáneo, el microcoloide es derivado por vía linfática hacia los grupos ganglionares regionales. Las anomalías del drenaje linfático ocasionan estasis con flujo enlentecido y la invasión metastásica ganglionar provoca su bloqueo funcional, con ausencia de visualización.

APLICACIÓN

La inyección de Tc99m-Sulfuro de Renio Coloidal (Nanocoloide), para la investigación linfática y ganglionar por encima de la fosa axilar, investigación linfática y ganglionar inferior y de la región lumbo-pélvica, evaluación de la extensión de cáncer visceral y mamario, investigación de la cadena ganglionar mamaria interna, investigación-localización de campos para radioterapia, evaluación y seguimiento de hematolinfopatías en casos en los cuales está contraindicada la linfografía.

Dosis y Formas de Administración

Las dosis varían según el estudio y las características del paciente siendo necesario primero la administración de 0.2 a 0.3 ml de solución de xilocaina y, a continuación, 21.9 a 37 MBq (700 μ Ci a 1 mCi) de agente, en un volumen de 0.5 a 0.7 ml, en el área linfática a investigar.

Para estudio Linfo-bipodálico

Dos dosis de 1 mCi (37 MBq) cada una. Se realiza mediante punción subcutánea interdigital en ambos pies. En la linfo-bipodálica, si al finalizar la adquisición de las imágenes no se visualiza el hígado, se le recomienda al paciente caminar, y se le vuelven a tomar imágenes tardías de abdomen con las mismas condiciones hasta ver actividad en hígado.

Para visualizar vías linfáticas mamas y melanoma

Cuatro dosis de 400 μ Ci (14.8 MBq) cada una en un volumen de 0.2 ml. Se administra mediante punción subcutánea peritumoral en 4 puntos alrededor del tumor.

Para centellografía de médula ósea para identificar viabilidad de cabeza femoral en la fractura de cadera, enfermedad de Perthes, en mielodisplasias y en metaplasia mieloide se puede administrar la dosis por vía Intravenosa, no requiriendo cuidados especiales. Se recomienda usar una dosis de:

- Adulto: 10 mCi (370 MBq) para 70 Kg.

Dosis de Radiación Absorbida

Las dosis de radiación absorbidas después de la administración del agente son:

ÓRGANO	DOSIS MGy/MBq
hígado	351×10^{-5} .
bazo	5.40×10^{-5}

Hexafosfato de Inositol (Fitato) (^{99m}Tc) (37-42, 50, 52, 55)

Descripción

El Fitato generalmente se presenta como un polvo liofilizado, estéril, apirógeno, no radiactivo contenido bajo una atmósfera de nitrógeno y compuesto por hexafosfato de inositol y cloruro estannoso dihidratado.

PREPARACIÓN

Cada vial contiene:

- Fitato de Sodio: 15.0 mg
- Cloruro estannoso dihidratado: 1.5 mg

MARCACIÓN

Se reconstituye el liofilizado con, no más de, 4 ml de solución de pertecneciato de sodio (^{99m}Tc), recientemente eluida, con una actividad máxima de 1480 MBq (40 mCi). En estas condiciones resulta una solución inyectable, vía intravenosa (I.V), con un pH de 4.0-7.0 que se deja reposar, a temperatura ambiente, durante 10 minutos.

El fitato marcado con ^{99m}Tc es estable durante 3 horas conservado en la heladera entre 2-8 °C.

Pureza Radioquímica: La determinación de la pureza radioquímica, que debe ser superior al 95%, se realiza por cromatografía ascendente en ITLC (SG) (tira cromatográfica de capa fina impregnada con sílica gel) como soporte y metiletilcetona como solvente

El Rf del fitato (^{99m}Tc) es de 0.0 mientras que el del pertecneciato de sodio (^{99m}Tc) es 1.0.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Después de la administración intravenosa de la solución radiactiva el fitato (^{99m}Tc) forma un coloide “in vivo” con el ión calcio plasmático el cual es rápidamente fagocitado por el sistema reticuloendotelial del hígado, bazo y médula ósea; la velocidad de captación depende del grado de perfusión del órgano y de la capacidad de fagocitosis celular.

Lo usual es que a los 20 minutos entre el 80 y 90% de la dosis administrada se encuentre en el hígado, por fagocitosis de las células de Kupffer, mientras que entre el 5 a 10% se concentre en el bazo.

Interacción y Reacciones Adversas

Se han reportado las siguientes interferencias medicamentosas, que alteran el uso diagnóstico del agente:

1. Inhalación de anestésicos: alteran la relación porcentual de la dosis administrada en el hígado vs. la dosis administrada en el bazo por una reducción del flujo sanguíneo hepático, asociado a hepatotoxicidad

generada por la inhalación que disminuye la capacidad de fagocitosis hepática.

2. Agentes quimioterapéuticos: se observa captación hepática no homogénea que lleva a falsas interpretaciones.
3. Dextrosa, heparina, hormonas esteroideas, hormonas tiroideas y vitamina A: se observa un incremento en la captación pulmonar debido a la inducción de los macrófagos libres que migran hacia los capilares pulmonares fagocitando el agente radiodiagnóstico.
4. Es necesario considerar, además, el estado clínico del paciente dado que, por ejemplo, las infecciones vírales originan una disminución en la capacidad de fagocitosis del sistema reticuloendotelial.

En muy pocos casos se han reportado reacciones alérgicas adversas siendo, en la mayoría de los casos, la hipersensibilidad al agente su causa.

APLICACIONES

Diagnóstico de alteraciones hepáticas.

Dosis a Administrar

Las dosis administradas varían según las características del paciente y es así que, por ejemplo, en adultos para la obtención de imágenes hepáticas son de 370-555 MBq (10-15 mCi).

Dosis de Radiación Absorbida: Las dosis de radiación absorbidas después de la administración del agente son:

DOSIS	DOSIS mGy/MBq
bazo	0.0770
pulmones	0.0055
riñones	0.0097
hígado	0.0740
ovarios	0.0022
testículos	0.0006
médula ósea	0.0110

Gelatina de Colágeno Bovino

Descripción

Es un coloide preformado (liofilizado) compuesto por Gelatina de Colágeno bovino de calidad farmacéutica.

PREPARACIÓN

Cada vial contiene:

- Cloruro de sodio: 4 mg
- Gelatina de colágeno bovino: 8 mg
- Acido Gentísico: 0.2 mg
- Cloruro Estannoso dihidratado: 1.7 mg
- Acetato de Sodio *: 7mg

*La cantidad de Acetato de Sodio que se agrega debe ser una cantidad suficiente para obtener un pH de 5 a 6 (la cantidad de acetato de sodio puede variar en un 30%).

Otra posible formulación para obtener un particulado en el rango de los nanocolides es:

- Cloruro de sodio: 4.1 mg
- Gelatina de colágeno bovino: 1.0 mg
- Acido Gentísico: 0.24 mg
- Cloruro Estannoso dihidratado: 0.4 mg

Acetato de Sodio *: 0.2 mg

MARCACIÓN

El liofilizado se reconstituye con ^{99m}Tc pertecnetato sódico. El producto reconstituido debe ser utilizado en las 6 horas posteriores a su marcación.

El tamaño de partícula debe estar comprendido en más de un 80% entre 100 y 450 nm. La pureza radioquímica del coloide de colágeno bovino marcado con Tc99m debe ser superior al 95%. El producto debe de estéril, apirógeno y atóxico.

MECANISMO FARMACOLÓGICO

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 (^{131}I) o coloides de oro (^{198}Au) protegidos con gelatina. Estos fueron reemplazados al

iniciarse el uso del tecnecio (^{99m}Tc), ya que las altas dosis de radiación proporcionadas por el ^{131}I y el ^{198}Au no eran aconsejables.

La gelatina de colágeno bovino es un compuesto coloidal, 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.

Este coloide 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 y presenta además un porcentaje ínfimo de ^{99m}Tc libre (inferior al 5%) lo cual indica un alto porcentaje de marcación.

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

Advertencias

- 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 ^{99m}Tc deben 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.

Reacciones Adversas

Hasta el momento no han sido detectadas. En algunas ocasiones puede provocar escozor en el sitio de inyección (esto si el pH no ha sido ajustado adecuadamente después del marcaje y antes de administrarlo). Puede ser administrado con algún anestésico local (Xilocaína o Novocaína).

APLICACIONES

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 contralateral.

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 (bypass 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.

Dosis y Administración

Este radiofármaco se administra mediante inyección intradérmica en los espacios interdigitales de manos o pies según sea el caso.

Se inyecta entre 0.5 y 2.0 mCi en un volumen de 0.05 a 0.1ml por habón.

En el caso de otras patologías, por ejemplo un melanoma, se emplea la misma técnica de inyección intradérmica, realizando por lo general cuatro habones en los vértices del cuadrante que enmarca la lesión.

DEXTRANO

Descripción

El dextrano, es un polímero de glucosa ramificado que ha sido ampliamente utilizado en humanos. Además posee el ratio más alto de sitios de unión por peso molecular. Es muy hidrofílico, lo cual permite un volumen bajo de inyección. Generalmente viene en una presentación de polvo liofilizado, estéril, apirógeno, no radiactivo contenido en un vial bajo atmósfera de nitrógeno y compuesto por dextrano que según la marca, tipo y preparación puede tener un peso de 50.000-70.000 Daltons, cloruro estannoso dihidratado y lactosa.

PREPARACIÓN

Cada frasco de reacción contiene:

- *100 mg de Dextran 70000*
- *0.15 mg de Cloruro estannoso dihidratado*

MARCACIÓN

- *Quitar el precinto de seguridad del vial.*
- *Obtener, de un generador de Mo-99/Tc-99m, 3 mL de solución estéril, apirógena y libre de sustancias oxidantes de pertenecio de sodio (^{99m}Tc) con una actividad total de 370 MBq (10 mCi).*
- *Adicionarlos al vial de coloide de dextrano que se encuentra en un contenedor de plomo de 6 mm de pared en todas las dimensiones.*

- *Examinar visualmente, a través de un vidrio plomado, el contenido del vial de reacción constatando la total disolución del liofilizado.*
- Siguiendo la técnica de marcación resulta una solución límpida, radiactiva inyectable por vía subcutánea, con un pH de 5.0-7.0.

La solución inyectable con ^{99m}Tc dextran no debe utilizarse posterior a las 6 horas de marcación y esta debe conservarse a temperatura ambiente dentro del contenedor de plomo de no menos de 6 mm de espesor en todas sus dimensiones.

Pureza Radioquímica

La determinación de la pureza radioquímica, que debe ser superior al 95%, se realiza por cromatografía ascendente ITLC (SG) (thin layer chromatographic strip impregnated with sílica gel) como soporte y metiletilcetona como soporte.

El Rf del Dextrano 60.000 (^{99m}Tc) es 0.0 mientras que el del pertecneciato de sodio (^{99m}Tc) es 1.0.

MECANISMO FARMACOLÓGICO

Luego de la administración de de la solución inyectable por vía subcutánea, éste rápidamente se distribuye en el compartimiento linfático en donde gracias a su peso molecular (60.000) migra homogéneamente con una cinética mono exponencial que posee una velocidad media de 31.5 minutos después de los que se puede observar que el coloide se concentra en los nódulos linfáticos axiliares o inguinales.

APLICACIONES CLÍNICAS

El ^{99m}Tc -Dx al ser inyectado por vía subcutánea, se utiliza para el estudio de la circulación linfática. Su uso está indicado en el diagnóstico de linfedema primario y secundario, compromiso ganglionar linfático secundario, detección de ganglio centinela (melanoma).

Se sugiere administrar de manera subcutánea 37-74 MBq (1-2 mCi) para cada estudio linfocentellográfico.

Dosis a Administrar

Las dosis a administrar varían según las características del paciente, así por ejemplo en adultos para la determinación de alteraciones en la circulación linfática, diagnóstico de linfedemas primarios, secundarios y compromiso ganglionar linfático secundario, detección de ganglio centinela son de 37-185 MBq (1-5 mCi).

MICROAGREGADOS Y NONOCOLOIDES DE SEROALBÚMINA HUMANA (^{99m}Tc)

Descripción

El kit consiste en un frasco inyección que contiene coloides de ^{99m}Tc-nanocoloides de albúmina en una suspensión acuosa estéril, apirógena de albumina humana que ha sido desnaturalizada para producir un coloide de tamaño de partícula controlado.

PREPARACIÓN

Los microagregados de albúmina se preparan a partir de albúmina no reactiva al ser examinada por antígeno de Hepatitis B por técnicas de radioinmunoensayo. El polvo liofilizado, estéril, apirógeno, no radiactivo contenido en un vial bajo atmósfera de nitrógeno está compuesto por albúmina humana como coloide, cloruro estannoso dihidratado, medronato disódico y fosfato de sodio. Algunas otras presentaciones contienen un compuesto por seroalbúmina humana como nanocoloide, cloruro estannoso dihidratado, glucosa anhidra, polivinilpirrolidona, fosfato monosódico anhidro y fitato de sodio.

La variación en los excipientes y distintas formulaciones dependen en realidad del método del fabricante para crear el particulado adecuado y estabilizado.

Un ejemplo de formulación es que cada vial de reacción de 10mL contenga:

- 0.5mg de albúmina humana en nanocoloides,
- máximo 130ug de estaño (como $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) pero esto puede variar según la cantidad de albúmina presente y otros excipientes

- 80mg de lactosa
- 24mg de ácido succínico
- 1.1 mg de acetato de sodio

Todo esto en forma liofilizada bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para ajustar el pH y no se agregan preservantes.

Almacenamiento

Los kits de agregados de albúmina deben de ser almacenados en refrigeración a temperaturas de 2 a 8°C antes de ser reconstituido.

MARCACIÓN

- Se reconstituye el liofilizado con, no más de, 2 mL de solución de pertechnetato de sodio (^{99m}Tc) recientemente eluida, con una actividad de 185-5550 MBq (5-150 mCi) y libre de agentes oxidantes
- así se obtiene una solución, radiactiva e inyectable, vía intravenosa (I.V) con un pH de 5.0-7.0 que se deja reposar, a temperatura ambiente, durante 10 minutos.

El tamaño de las partículas coloidales está comprendido entre 80 y 100 nm con un valor medio de 90 nm.

Control de Calidad

Pureza Radioquímica

La determinación de la pureza radioquímica, que debe ser superior al 95%, se realiza por cromatografía ascendente en ITLC(SG) (thin layer chromatographic strip impregnated with silica gel) o en papel Whatman 1 con metiletilcetona como solvente.

El Rf de la albúmina coloidal (^{99m}Tc) y el del pertecneciato de sodio (^{99m}Tc) son:

Componente	Rf
$^{99m}\text{Tc-HSA}$	0.0-0.1
$^{99m}\text{TcO}_4^-$	0.9-1.0

La inyección de Tecnecio ^{99m}Tc -coloides 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 las partículas 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.

Luego de su reconstitución el vial debe ser blindado adecuadamente y almacenado a temperaturas entre los 2 y los 8°C.

MECANISMO FARMACOLÓGICO

Después de la administración de la solución radiactiva, vía intravenosa (I.V), la actividad de nanocoloide de seroalbúmina humana (^{99m}Tc) es fagocitado por el sistema reticuloendotelial del hígado y bazo mientras que una pequeña cantidad es filtrada renalmente y eliminada en orina.

Al inyectarlas va hacia el lado derecho del corazón por los vasos de gran tamaño, de ahí es bombeada a la circulación pulmonar, donde el diámetro de los capilares llega a ser de 10 a 20 micras. 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.

La velocidad de captación depende del grado de perfusión del órgano y de la capacidad de fagocitosis celular. La máxima actividad en hígado y bazo se alcanza después de los 30 minutos mientras que en médula ósea a los 6 minutos. Lo usual es que del 80 y 90% de la dosis administrada se encuentre en el hígado a los 20 minutos mientras que entre el 5 a 10% en el bazo.

Después de la administración subcutánea el 30 al 40% de la dosis administrada migra hacia los capilares linfáticos transportando se hacia las regiones ganglionares siendo, finalmente, retenida por procesos de fagocitosis.

Luego de la administración de ^{99m}Tc -Albúmina coloidal 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 viable y evidente.

Contraindicaciones

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}Tc -MAA o algún otro preparado de esta proteína..

Precauciones

Las reacciones de marcado involucradas en la preparación de ^{99m}Tc -Albúmina coloidal 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.

El coloide de Albúmina- ^{99m}Tc 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 radioactividad. 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 -nanocoloides 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 a 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.

El radiofármaco ^{99m}Tc -albúmina coloidal no contiene bacteriostáticos por lo tanto debe mantenerse a una temperatura entre 2 y 8°C y descartarse ocho horas después de su reconstitución.

Embarazo y Lactancia

Categoría en el embarazo: C

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.

Reacciones Adversas

En muy pocos casos se han reportado reacciones alérgicas adversas siendo, en la mayoría de los casos, la hipersensibilidad a la albúmina su causa por lo que se han presentado reacciones idiosincráticas al uso de ese radiofármaco.

Por esto hay que tener en cuenta que las reacciones de hipersensibilidad son posibles cuando se utilizan productos que contienen proteínas como es el caso del ^{99m}Tc -coloides de Albúmina, en el hombre. Es recomendable tener Epinefrina, antihistamínicos y corticosteroides disponibles cuando este fármaco se administre.

Interacciones

Se han reportado las siguientes interferencias medicamentosas, que alteran el uso diagnóstico del agente:

- 1.- Inhalación de anestésicos: alteran la relación porcentual de la dosis administrada en el hígado vs. la dosis administrada en el bazo debido a una reducción del flujo sanguíneo hepático, asociado a la hepatotoxicidad generada por la inhalación que disminuye la capacidad de fagocitosis hepática.
- 2.- Agentes quimioterapéuticos: se observa captación hepática no homogénea que lleva a falsas interpretaciones.
- 3.- Dextrosa, heparina, hormonas esteroideas, hormonas tiroideas y vitamina A: se observa un aumento en la captación pulmonar, del agente, debido a un incremento inducido de los macrófagos libres que migran hacia los capilares pulmonares fagocitando al agente de radiodiagnóstico.

Es necesario considerar, además, el estado clínico del paciente dado que, por ejemplo, las infecciones vírales originan una disminución en la capacidad de fagocitosis del sistema retículoendotelial.

APLICACIONES

Los nanocoloides de Albúmina (HSA) humana, al ser marcados con ^{99m}Tc se utilizan para el estudio cintigráfico del sistema linfático, diagnóstico de linfedema primario y secundario, áreas de inflamación del abdomen, compromiso ganglionar linfático y detección de ganglio centinela (melanoma). También puede ser utilizado para imágenes en fase vascular, angiocardiógrafa y ventriculografía. Actualmente se utiliza a su vez en procedimientos de cirugía radioguiada sobre todo de cáncer de mama.

Dosis y Administración

Las dosis administradas varían según el estudio las características del paciente así, por ejemplo, si la Albúmina coloidal es inyectado por vía subcutánea y absorbido por el sistema linfático.

- La dosis recomendada para estudios de linfocintigrafía es de 3700–55.500 MBq (10–15 mCi)
- Para detección de ganglio centinela se utilizan 370 -74 MBq (1 - 2 mCi) totales. Se administra de manera subcutánea: haciendo múltiples administraciones rodeando la zona, cada una de ellas con una actividad comprendida entre 18.5-110 MBq /0.5-3.0 mCi).
- Si se utiliza para la obtención de imágenes de hígado y bazo en adultos estas son de 37-296 MBq (1-8 mCi) mientras que para médula ósea son de 370-444 MBq (10-12 mCi) pudiéndose adquirir las imágenes entre los 45 y 60 minutos después de la administración vía intravenosa (I.V)

A diferencia de cómo con las MAA, con los microagregados y nanocoloides no hay un límite recomendado de partículas a inyectar pero si debe tenerse en cuenta que esto si influye en los resultados del estudio y la adquisición de imágenes centellográficas. Hay que tener en cuenta que el número de partículas disponibles por milicurie de dosis varía según el decaimiento radioactivo del

tecnecio Tc99m y por lo tanto el número de partículas por milicurie aumentarán en relación con el decaimiento radioactivo de manera tal que a las seis horas (una vida media) después de la preparación, los valores de volumen de dosis se incrementan en un factor de dos.

Como recomendación deben de resuspenderse las partículas por inversiones repetidas de la jeringa antes de la inyección como medida general para toda suspensión coloidal después de estar en reposo. No debe de “lavarse” la jeringa con la sangre del paciente y las imágenes deberán tomarse lo antes posible. No debe de administrarse este radiofármaco por medio de vías.

Dosis de Radiación Absorbida: Las dosis de radiación absorbidas después de la administración del agente son:

ORGANO	<u>DOSIS</u> mGy/MBq
hígado	78
Bazo	18
vejiga	25
médula ósea	14
ovarios	3.2
testículos	1.1

CONCLUSIONES

El empleo de ciertas macromoléculas como agentes de suministro para fármacos a órganos diana y agentes de diagnóstico, es ya conocido, pero habitualmente no sin severas limitaciones. Las tentativas y nuevas investigaciones con distintos productos terapéuticos han logrado solamente éxitos clínicos limitados debido a la falta de estructuras moleculares que no sean caras ni tóxicas, a las cuales puedan unirse los fármacos y los substratos diana de suficiente carga.

El interés se ha centrado por lo tanto sobre las estructuras moleculares de agentes de suministro, cuya función es servir de soporte a fármacos, substratos, y moléculas para la obtención de imágenes y otras moléculas de diagnóstico para el suministro a tejidos celulares específicos. Las estructuras empleadas más habitualmente hasta la fecha son el dextrano y albúmina de suero humano pero también hay otros radiofármacos de primera generación como los distintos coloides a base de sulfuro que están teniendo auge en el tema.

En la actualidad, disponemos de diferentes coloides comercializados y cada uno posee distintas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Por tanto, es posible aprovechar estas diferencias para seleccionar el coloide más adecuado en cada situación clínica. En cualquier caso, al administrar un coloide debemos recordar que, como todo fármaco, tiene unas indicaciones, unas contraindicaciones y una dosis máxima en el sentido de que debemos cuidar de no administrar un exceso de partículas para no saturar el sistema que queremos estudiar. El buen uso de los coloides puede tener trascendencia en la evolución de aquellos pacientes en lo que corresponda con la dosimetría interna recibida en cada órgano ya que por estos fármacos se distribuyen en el cuerpo de maneras distintas según su tamaño de partícula y la vía de administración por la que ingresaron al cuerpo.

Es indiscutible el papel que juega en los estudios centellográfico el tamaño de la fase dispersa por la diversidad con respecto a su comportamiento biológico que tienen. De hecho, este tema de tamaños de partículas, ha sido de interés y es una de las razones de investigación y desarrollo que se llevan a cabo en la actualidad. No solo para desarrollar métodos y fórmulas que garanticen la obtención y estabilidad de las partículas formadas en los agentes coloidales que ya conocemos sino también en buscar nuevos compuestos que nos den los resultados deseados.

La formulación y método de obtención de los distintos coloides y sus determinados tamaños de particulado se ha convertido literalmente en el “estado de arte” de los fabricantes. Esto así ya que el tamaño del aglomerado obtenido no sólo depende de los componentes químicos que utiliza cada kit sino también de la manera que se desarrolla la fórmula. Por esto, el resultado final de particulado obtenido depende de múltiples factores como son: la concentración del agente a coagular y los excipientes, la presencia de impurezas catiónica y aniónicas, del tipo y cantidad de agente estabilizador que se utiliza, el calor, pH, tiempo, las fuerzas mecánicas aplicadas y cosas tan triviales como depender del operador que realiza la síntesis. Todas estas variables hacen que la fabricación de kits a granel requiera de controles para garantizar de forma reproducible el mismo producto una y otra vez. Este hecho también dificulta de cierto modo la formulación “in house” de este tipo de fármacos.

Para los estudios esplénicos, los radiofármacos a base de ^{99m}Tc -Sulfuro coloidal con partículas de diámetro entre 100-1000 nm o Tc 99m-sulfuro de antimonio con partículas de diámetro entre 50-200 nm son los más indicados. Pueden ser utilizados otros coloides, pero en general contienen partículas de menor diámetro como el fitato y los nanocoloides, menos indicadas para estos estudios.

El Sulfuro de Antimonio coloidal es uno de los coloides que ya formados presenta la mayor estabilidad en el tiempo. Por ello su composición de partículas no varía aun así después de meses. Para lograr esto algunas formulaciones utilizan gomas o en un caso no lejano, la CNEA logra esta estabilidad con PVP

Una gran desventaja con el Fitato es que como el coloide que forma lo hace “in vivo,” en realidad no hay manera de predecir el tamaño del coloide que se forma. Como este depende la concentración intersticial de Calcio, ese hecho hace que factores idiosincráticos de la zona de administración o del paciente o patologías de éste que alteren la concentración de este catión en la zona influyan enormemente en los resultados obtenidos.

El dextrano, un polímero de glucosa ramificado, ha sido ampliamente experimentado en humanos, y posee el ratio más alto de sitios de unión por peso molecular. Es también muy hidrofílico, lo cual permite un volumen bajo de inyección. Aunque el dextrano es relativamente económico, tiene la desventaja de tener una insuficiente flexibilidad química en sus habituales sitios de unión y una alta incidencia de reticulación no deseada que resulta de los medios estándares de unión.

El Dextrano, por la capacidad de poder obtener partículas de un rango menor de tamaño (pero molecular), esto permite que su biodistribución en el compartimento linfático sea más homogéneo después de la administración subcutánea.

Si bien los microagregados y coloides de albúmina, a diferencia de los Macroagregados, no tienen un límite recomendado aun para el número máximo de partículas a inyectar; los nuevos estudios están siendo dirigidos en este rumbo con el fin de mejorar las imágenes obtenidas en los estudios y reducir la dosimetría interna que recibe el paciente. Aparte de esto se ha visto que se puede llegar a “saturar” el sistema de estudio (SRE en este caso) lo cual directamente empobrece la imagen y también causa errores en el diagnóstico. Otro efecto que

se ve es que el aumento de partículas administradas así como el aumento en el tamaño de partícula tiene un efecto directamente proporcional en la probabilidad de generar problemas por hipersensibilidad a la proteína.

Una ventaja de los nanocoloides es que por su tamaño (<100 nm) también pueden administrarse en forma de aerosoles para exploraciones de ventilación pulmonar. Este hecho aumenta la versatilidad de usos clínicos del producto dándole un valor agregado adicional en comparación con los demás agentes.

Los coloides radiomarcados son los agentes más utilizados para la localización y evaluación funcional del ganglio centinela y las vías linfáticas. La captación y posterior retención dependen, principalmente, de los procesos de fagocitosis de las partículas coloidales así como de su homogénea dispersión en la linfa que garantiza la llegada hacia y dentro de los ganglios. Por todo esto es fácil comprender que la velocidad de migración es inversamente proporcional al tamaño de las partículas coloidales.

Un criterio que siempre es de suma importancia es el costo de obtención del radiocoloide. Este aspecto podría variar de país en país y hasta con la época según la disponibilidad del fármaco. Tomando esto en cuenta, el rendimiento por frasco se torna un tema importante a la hora de elegir. De los radiocoloides presentados el Sulfuro de Renio coloidal tiene un excelente rendimiento por frasco.

En fin, a nivel de una Radiofarmacia hospitalaria, los criterios de selección de un radiofármaco coloidal son muchos; pero este criterio debería basarse principalmente en: la disponibilidad del radiocoloide y su precio de adquisición, el tamaño de partícula que ofrece el kit y no solo el tamaño sino escoger el que tiene un menor rango de diámetro de partícula. También sería bueno que no solo se basara en lo indicado en los prospectos y literatura sino que también corrobore estos datos con los resultados obtenidos en los diferentes estudios que se realizan. Otro aspecto importante de tomar en cuenta es la posibilidad de reducir la dosimetría interna que recibe el paciente.

Bibliografía

1. **B.Soriano, L. Mendarte, E. San Martín.** *Farmacia Hospitalaria.* Valencia. SCM. 2002.
2. **Gómez, A. Cortés-Blanco y J. Esteban.** *Radiofármacos de uso humano: Marco legal e indicaciones clínicas autorizadas en España.* 26, Madrid : RGB Comunicacion, 2003.
3. **Croll M.N.** *Mileposts in Nuclear Medicine History.* En: Henkin R.B. *et al*, eds. *Nuclear Medicine*, vol. I. St. Louis: Mosby; 1996. p. 3- 9.
4. **Curie I, Joliot F.** *Artificial Production of a new kind of Element.* 201-4, s.l. : Nature, 1934, Vol. 133.
5. **Beierwaltes WH.** *The history of the use of radioactive iodine.* *Semin. Nuc. Med.* 1979; 9:151-5.
6. **Kowalsky J, Perry J.** *Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Practice.* Norwalk,Connecticut. Appleton : Appleton and Lang3, 1983.
7. **Ch. Simpson.** *Textbook of radiopharmacy. Theoryand practice.* Amsterdam : Gordon and Breach Science Publishers, 1994.
8. *ANMAT Farmacopea nacional Argentina: codex medicamentarius.* 3^{era}ed. Cía. impresora Argentina, 2009.
9. http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/octava_edicion/Primer_Volumen.pdf
10. **Parfitt K. Ed. Martindale.** *The complete drug reference.* 32th ed. Pharmaceutical Press.London, 2006.
11. **McEvoy G.K, Ed.** *Drug Information 2010.* American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda (USA), 2010.
12. **Malloi, J.** *Medicamentos radiactivos: Radiofármacos y Productos Radiofarmacéuticos.* Madrid. Díaz de Santos. 1995.

13. **Mallo J.** *Manual de Radiofarmacia*, Fernández Ciudad. España.2008.
14. **ARCAL XV**, *Manual de Protocolos de Calidad de Radiofármacos*. Organismo Internacional de Energía Atómica. 1999.
15. **Gerard J. Tortora, Nicholas P. Anagnostacos.** Principios de [Anatomía](#) y [Fisiología](#). Pie de Imprenta. Mexico D.F: Harla. 1993.
16. **Brown, Lemay, Bursten.** *Química: [La Ciencia](#) Central* 9° ed. Pearson Educación. Mexico.2004.
17. **The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA).** *Points to Consider on the Evaluation of Diagnostic Agents*. CPMP/EWP/1119/98.
18. **Simpson. Ch.** *Textbook of radiopharmacy. Theory and practice*. 2ª edición Amsterdam. Gordon and Breach Science Publishers. 1994.
19. **Kowalsky J, Perry J.** *Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Practice*. Norwalk, Connecticut. Appleton & Lange. 1987.
20. **Torchihin V.P.** *Handbook of Target Delivery of Imaging Agents*. CRC Press Inc. 1995.
21. **Mallo J.** *Radiofarmacia: Trazadores radiactivos de uso clínico*. Madrid. Interamericana-McGraw-Hill. 1989.
22. **Mallo J.** *Radiofarmacia. En: Farmacia Hospitalaria*. S.E.F.H. 2ª edición. Madrid. EMISA.1992; 544-559.
23. **Saha B.** *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. 4ª ed. New York. Springer. 1997.
24. **Tubis, M.** *Radiopharmacy*. New York. John Wiley & Sons. 1976.
25. **Owunwanne A, Patel M, Sadek S.** *The Handbook of radiopharmaceuticals*. London. Chapman & Hall Medical. 1995.

26. **Shapiro B, Gross M.D, Sandler M.P.** *Adrenal scintigraphy revisited: a current status report on radiotracers, clinical utility, and correlative imaging.* Nucle.med. Annual: 1987; 193-232.
27. **Sandler MP, Coleman RE, Walkers FJT, eds.** *Diagnostic Nuclear Medicine.* 3ª ed. Baltimore. Williams and Wilkins. 1996.
28. **Hladik WB III, Saha GB, Study KT, eds.** *Essentials of Nuclear Medicine Science.* Baltimore. Williams and Wilkins. 1987.
29. **Nunn A.D.** *The cost of developing imaging agents for routine clinical use.* Invest. Radiol. 413 (2006) 206–212.
30. **Mark H. Beers, Robert Berkow, Merk.** [Manual](#) *Merck de Diagnóstico y Terapéutica 11º ed.* Elsevier- Health Science Division. 2004.
31. **Gotta H.** *Medicina Nuclear: Aplicaciones Clínicas.* Buenos Aires. Fondo Educativo Interamericano, 1981.
32. **Strand S.E., Persson B.R.R.** *Quantitative lymphoscintigraphy I: basic concepts for optimal uptake of radiocolloids in the parasternal lymph nodes of rabbits.* J. Nucl. Med. 20 (1979) 1038-46.
33. **Bergqvist L., Strand S.-E., Persson B.R.R.** *Particle sizing and biokinetics of interstitial lymphoscintigraphic agents.* Sem. Nucl. Med. 13 (1983) 9-19.
34. **Sociedad Argentina de Radiofarmacia.** *Radiofarmacia. Foro Permanente de Farmacia y Bioquímica.* 1985.
35. **Alfons Michel Verbruggen.** *Radiopharmaceuticals: state of the art.* Eur. J. Nucl. Med. (1990) 17:346-364.
36. **Jean Calude Reubi.** *Regulatory peptide receptors in nuclear medicine.* Society of Nuclear Medicine, (1998); 44-47.

37. **Walter Alejandro Martinez Matamoros.** *Gestión de Medicamentos. Organizational Performance in Healthcare Administration* Atlantic International University Honolulu, Hawaii. Septiembre. 2009.
38. **Frier, M.** *Radiopharmaceuticals for sentinel node detection*, Brazilian Archives of Biology and Technology 45(2002) 83–86.
39. **Mariani, G., et al.** *Radioguided sentinels lymph node biopsy in breast cancersurgery*, J. Nucl. Med. 428 (2001) 1198–1215.
40. **Keshtgar M.R.S., Ell P. J.** *Sentinel Lymph Node Detection and Imaging*, Eur. J. Nucl. Med. 26 (1999)57-67.
41. **Glass E., Essner R., Guiliano E.** *Sentinel Node Localization in Breast Cancer*, Sem. Nucl. Med. vol. XXIX 1(1999)57-68.
42. **Paganelli G., De Cicco C., Cremonesi M., et al,** *Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer.* Q. J. Nucl. Med. 42 (1998)53.
43. **De Cicco C., Cremonesi M., Luini A., et al.,** *Lymphoscintigraphy and Radioguided Biopsy of the Sentinel Axillary Node in Breast Cancer.* J. Nucl. Med. 39 (1998) 12, 2080-4.
44. **Alavi A.** *Detection of gastrointestinal bleeding with Tc-99m sulfur colloid.* Sem.Nucl.Med. 12(2): 1982; 126-138.
45. **Malmud L.S, Fisher R.S.** *Radionuclide studies of esophageal transit and gastroesophageal reflux.* Sem. Nucl. Med. 12(2): 1982; 104-115.
46. **Malmud L.S, Fisher R.S, Knight L.C et al.** *Scintigraphic evaluation of gastric emptying.* Semin. Nucl. Med. 12(2): 1982; 115-125.
47. **Nathanson S. D., Anaya P., Karvelis K.C., Eck L., Havstad S.** *Sentinel Lymph Node Uptake of Two Different Technetium-Labeled Radiocolloids,* Ann. Surg. Onc. 4(2)(1997)104-110.

48. **Hawkins L.A., McAlister J.**, *The use of ^{99m}Tc antimony sulphide colloid for liver scanning, its preparation and some clinical and experimental observations*, Br. J. Radiol. 42 (1969) 495-505.
49. **Ege G.N.** *Internal mammary lymphoscintigraphy*. Radiology 1976, 118, 101-107.
50. **C. Chamorro, M. A. Romera, J. Márquez.** *Farmacología de los coloides sintéticos*. Servicio de Medicina Intensiva. Clínica Puerta de Hierro. Madrid, 2004.
51. **Margarita Núñez.** *Protocolos Técnicos en Medicina Nuclear T.R.I.* Escuela Universitaria de Tecnología Médica. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. 2000.
52. **Pecking. A et al.** *Le sulphure de rhénium colloïdal marqué par le technétium ^{99m}Tc* . J. Med. Nucl. 1978, 2 117-20.
53. **Sven-Erik Strand, Bertil R Persson** *Quantitative lymphoscintigraphy I: basic concepts for optimal uptake of radiocolloids in parasternal lymph nodes of rabbits*. J. Nucl. Med. 20: 1979; 1038-1046.
54. **Kaplan D.W et al.** *A comparison of two ^{99m}Tc labeled radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy: concise communication*. J. Nucl. Med. 20: 1979; 933-937.
55. **Yang, K.T., et al.** *Quality control of ^{99m}Tc -labeled dextran for lymphoscintigraphy*, Eur. J. Nucl. Med. 15(1989) 171-173.
56. **Dass, R.S., et al.** *Development of a dextran kit for labeling ^{99m}Tc and its evaluation for lymphoscintigraphy*, Nucl. Med. Biol. 205 (1993) 701-706.
57. **Irene Virgolini.** *Scintigraphy with radiolabeled peptides Society of Nuclear Medicine, (1998); 48-51.*
58. **E. Henze et al.** *Lymphoscintigraphy with ^{99m}Tc labeled dextran*. J. Nucl. Med. 23: 923-929, 1982.

59. **R.M.H. Roumen et al.** *Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer.* European Journal of Surgical Oncology 1997; 23: 495-502.
60. **R. Offodile et al.** *Minimally invasive breast carcinoma staging using lymphatic mapping with radiolabeled dextran.* American Cancer Society, 1998; 82,9.
61. **Klingensmith W.C, Spitzer V.M, Fritzberg A.R et al.** *Normal appearance and reproducibility of liver-spleen studies with Tc-99m sulfur colloid and Tc-99m microalbumin colloid.* J.Nucl.Med. 24: 1983; 8-13.
62. **Saha G.B, Feiglin D.H.I, O'Donnell J.K et al.** *Experience with Tc-99m albumin colloid kit for reticuloendothelial system imaging.* J.Nucl.Med. 14: 1986; 149-150.
63. **International Commission on Radiological Protection (ICRP):** *Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals.* Annals of ICRP. Vol.18(1988)1-4.