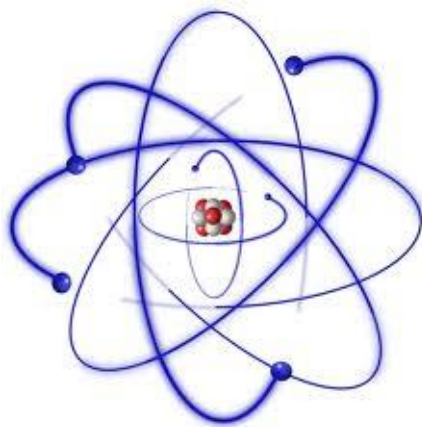


Radiofarmacia en pdf



Radiofarmacia en pdf

Autor: Dr. Jesús Luis Gómez Perales

jesuslgomez@hotmail.com

ISBN: 978-84-694-4632-4

Depósito legal: CA 303-2011

Esta obra está licenciada bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Para ver una copia de esta licencia, visita

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Actualizado en abril de 2023

ÍNDICE

Introducción	8
Física de las radiaciones	9
Estructura atómica.....	10
Notación atómica.....	11
Isótopos y radioisótopos.....	12
Radiaciones electromagnéticas	13
El fotón.....	15
Radiaciones ionizantes.....	16
Interacciones de las radiaciones con la materia	17
Efecto fotoeléctrico	19
Efecto Compton.....	19
Producción de pares.....	20
Bremsstrahlung	21
Conversión interna	21
Electrón Auger	22
Captura electrónica	22
Radiactividad	23
Radiactividad natural.....	25
Radiactividad artificial.....	26
Radiación Alfa	27
Radiación Beta	28
Radiación Gamma.....	30
Ecuaciones de decaimiento radiactivo y actividad.....	31
Esquemas de desintegración radiactiva.....	34
Magnitudes radiológicas y unidades asociadas	35
Detectores de radiaciones.....	37
Detectores de radiaciones.....	38
Detector de centelleo sólido	41
Detectores simples de radiación gamma	43
Gammacámara.....	43
Tomógrafo PET	46
Detector de centelleo líquido.....	49
Activímetro.....	54
Contaje de muestras radiactivas	60
Errores de medida	63
Radiobiología.....	68
Radiosensibilidad	72
Efectos agudos de la irradiación	74
Protección radiológica	75
Protección radiológica operacional	80

Contaminación radiactiva	82
Descontaminación radiactiva.....	83
Límites de dosis.....	85
Clasificación de zonas.....	86
Clasificación del personal profesionalmente expuesto	87
Transporte de material radiactivo	88
Residuos radiactivos	89
Producción de radionúclidos	90
Producción de radionúclidos en reactor nuclear	92
Producción de radionúclidos en ciclotrón	97
Generadores de radionúclidos	108
Generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	108
Elución de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	113
Control de calidad de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	114
Problemas de elución de un generador	124
Otros generadores.....	124
Radiofármacos	127
Características de los radiofármacos	130
Mecanismos de localización de los radiofármacos	132
Alteración de la localización de los radiofármacos	135
Utilización de los radiofármacos.....	135
Conservación de los radiofármacos	136
Aditivos de los radiofármacos	136
Radiofármacos tecneciados	137
Propiedades generales del $^{99\text{m}}\text{Tc}$	138
Radiofármacos preparados a partir de equipos reactivos (kits) con $^{99\text{m}}\text{Tc}$	142
Radiofármacos aerosoles o gases	143
Radiocoloides	144
Impurezas radioquímicas comunes a todos los radiofármacos tecneciados	146
Control de calidad de los radiofármacos	148
Estado físico de los radiofármacos	148
Tamaño y número de partículas de los radiofármacos	149
pH de los radiofármacos.....	150
Tonicidad de las preparaciones inyectables	150
Concentración radiactiva	151
Pureza química.....	151
Pureza radionucleica	152
Pureza radioquímica.....	153
Actividad específica.....	154
Toxicidad	155
Esterilidad.....	156

Ensayos de pirógenos: Detección de endotoxinas	159
Estereoisomería de los Radiofármacos	169
Radiofármacos autólogos.....	178
Leucocitos radiomarcados.....	182
Valores normales de leucocitos	185
Indicaciones de los leucocitos marcados	186
Obtención de un concentrado de leucocitos	187
Aislamiento de poblaciones mixtas de leucocitos	187
Aislamiento de poblaciones puras de leucocitos	190
Marcaje de leucocitos con complejos de ^{111}In	194
Marcaje de leucocitos con compuestos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$	195
Diferencias entre leucocitos marcados con ^{111}In -oxina versus $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO	197
Marcaje de leucocitos con anticuerpos monoclonales marcados	198
Marcaje de linfocitos	199
Factores que pueden influir en un marcaje leucocitario.....	200
Evaluación de la calidad en el aislamiento y marcaje de leucocitos.....	201
Guía nº 1 de la RFE para marcaje de leucocitos con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO	205
Plaquetas radiomarcadas.....	207
Indicaciones de las plaquetas radiomarcadas	208
Aislamiento de plaquetas	209
Marcaje de plaquetas	210
Guía nº 4 de la RFE para marcaje de plaquetas con ^{111}In -Oxina	213
Marcaje de plaquetas con ^{111}In -oxina	214
Evaluación de la calidad del aislamiento y marcaje de plaquetas	215
Plaquetocinética	217
Hematíes radiomarcados	223
Marcaje de hematíes con ^{51}Cr	226
Marcaje de hematíes con $^{99\text{m}}\text{Tc}$	227
Marcaje <i>in vitro</i> de hematíes con $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$	231
Marcaje <i>in vivo</i> de hematíes con $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$	234
Marcaje <i>in vivo/in vitro (in vivo)</i> de hematíes con $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$	236
Comparativa de los procedimientos de marcaje de hematíes con $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$	238
Desnaturalización de hematíes radiomarcados: estudios esplénicos	239
Problemas en el marcaje de hematíes con $^{99\text{m}}\text{Tc}$	240
Eritrocínica.....	244
Medición de la volemia sanguínea mediante dilución isotópica.....	247
La técnica de dilución de indicador	248
Hematocrito y factor <i>f</i>	249
Medición del volumen eritrocitario con hematíes radiomarcados	251
Medición del volumen eritrocitario con ^{51}Cr -hematíes	252
Albúmina sérica radiomarcada.....	254

Determinación del volumen plasmático.....	255
Estimación del VE o del VP a partir de la medición del otro parámetro	259
Técnica de la doble dilución isotópica.....	261
Fuentes de error en la determinación de las volemias sanguíneas.....	262
Valores normales de referencia para las volemias sanguíneas.....	265
Ferrocínica con transferrina radiomarcada.....	268
Tipos de unidades de Radiofarmacia.....	272
Trazabilidad en Radiofarmacia.....	274
Gestión en Radiofarmacia	277
Dosimetría de los Radiofármacos	284
Centrífuga.....	286
Cromatografía.....	288
Cromatografía plana: pureza radioquímica de radiofármacos convencionales	291
Artefactos en los controles de pureza radioquímica	294
Cromatografía líquida de alta resolución HPLC	296
Control de las áreas de preparación de radiofármacos (Guía nº 8 de la RFE)	299
Radiofármacos emisores de positrones	302
Módulo de síntesis química.....	304
Radiofármacos marcados con ^{18}F	305
^{18}F FDG.....	306
Síntesis de ^{18}F FDG.....	307
Síntesis de ^{18}F DOPA.....	308
Radiofármacos marcados con ^{11}C	309
Radiofármacos marcados con ^{15}O	310
Radiofármacos marcados con ^{13}N	311
Control de calidad de radiofármacos PET.....	311
Monografías de radiofármacos.....	314
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Arcitumomab (CEA-Scan)	315
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Besilesomab (Scintimun).....	316
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Bicisato (ECD) (Neurolite)	318
^{67}Ga -citrato	320
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Depreótida (NeoSpect)	322
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD (Teceos)	323
^{111}In -DTPA.....	324
^{51}Cr -EDTA.....	325
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Exametazima (D,L-HMPAO) (Ceretec)	326
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fitato	328
^{90}Y -ibritumomab tiuxetan (Zevalin)	329
^{123}I -Iobenguano (MIBG).....	331
^{123}I -ioflupano (DaTSCAN).....	333
^{153}Sm -Lexidronam (EDTMP) (Quadramet).....	335

^{99m} Tc-MAA	337
^{99m} Tc-Mebrofenina (Bridatec)	339
^{99m} Tc-Mertiatida (Tiatida) (MAG3)	341
Renograma radioisotópico con MAG3	343
⁸⁹ SrCl ₂ (Metastron).....	345
^{99m} Tc-Nanocoloide	347
¹³¹ I-norcolesterol (¹³¹ I 6β-yodo-metil-19-norcolesterol) (NP-59).....	348
^{99m} Tc-Pentetato (DTPA)	350
¹¹¹ In-Pentetreotida (OctreoScan).....	352
^{99m} Tc-pertecnetato (^{99m} TcO ₄ ⁻).....	354
^{99m} Tc-Pirofosfato.....	355
²²³ RaCl ₂ (Xofigo).....	357
^{99m} Tc-Sestamibi (MIBI) (Cardiolite, Miraluma, STAMICIS)	359
^{99m} Tc-Sn coloide	361
^{99m} Tc-Succímero (DMSA).....	362
^{99m} Tc ^{VO} -DMSA	364
^{99m} Tc-Sulesomab (LeukoScan)	365
^{99m} Tc-Tektrotyd	366
²⁰¹ TlCl	367
^{99m} Tc-Tetrofosmina (Myoview)	368
⁹⁰ Y-silicato.....	370
⁷⁵ Se-Ácido tauroselcólico (SeHCAT).....	371
¹⁸ F-fluorodesoxiglucosa.....	372
¹⁸ F-fluorocolina	374
¹⁸ F-fluordopa.....	376
Bibliografía.....	379

Introducción

La Radiofarmacia es una especialidad sanitaria que estudia los aspectos farmacéuticos, químicos, bioquímicos, biológicos y físicos de los radiofármacos, aplicando dichos conocimientos en los procesos de diseño, producción, preparación, control de calidad y dispensación de radiofármacos, tanto en su vertiente asistencial (diagnóstica y terapéutica) como en investigación.

Un radiofármaco es cualquier producto que cuando está preparado para su uso, con una finalidad diagnóstica o terapéutica, contiene uno o más radionúclidos. Numerosos radiofármacos requieren, antes de su dispensación y posterior administración al paciente, ser sometidos a un proceso previo de preparación extemporánea. La preparación extemporánea de los radiofármacos debe realizarse en unidades de Radiofarmacia, siguiendo las normas de buena práctica radiofarmacéutica (BPR), que combinan las normas de protección radiológica con las normas de buena preparación farmacéutica. La responsabilidad de estas preparaciones extemporáneas de radiofármacos, así como del buen uso de los mismos, es competencia del especialista en Radiofarmacia, quien debe asegurar que el aprovisionamiento, preparación, control, documentación y conservación de los radiofármacos se realiza de acuerdo con las normas antes citadas y con la legislación vigente. Además, debe establecer las instrucciones específicas de preparación y control de los radiofármacos, comprobar el correcto mantenimiento de los locales y equipos utilizados en la preparación, control y conservación de los radiofármacos, garantizar la calidad de los radiofármacos y conservar el resultado de los controles y verificaciones realizados.

Este libro en formato PDF es el resultado de los apuntes sobre Radiofarmacia que he ido recopilando durante mi periodo de residente, durante la preparación de oposiciones y durante el ejercicio de mi carrera profesional. La información aquí recopilada procede de artículos científicos, de otros libros en inglés y de mi propia experiencia.

La parte dedicada a radiofármacos emisores de positrones no es lo extensa y profunda que debiera ser, pues estos radiofármacos merecen un libro aparte.

Pongo estos apuntes a disposición de los residentes de Radiofarmacia, esperando sinceramente que os resulte de utilidad.

Física de las radiaciones

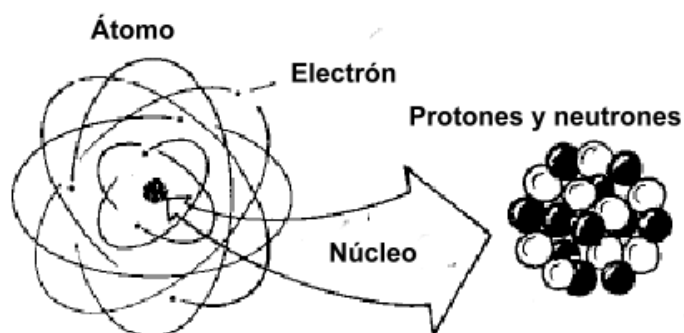
Estructura atómica

El átomo (del latín *atomum*, que significa no divisible) es la unidad más pequeña de un elemento químico que mantiene su identidad o sus propiedades, y que no es posible dividir mediante procesos químicos. El concepto de átomo como bloque básico e indivisible que compone la materia del universo fue postulado por la escuela atomista en la antigua Grecia. Sin embargo, su existencia no quedó demostrada hasta el siglo XIX. Con el desarrollo de la física nuclear en el siglo XX se comprobó que el átomo puede subdividirse en partículas más pequeñas: electrones, protones y neutrones.

Los electrones son partículas con carga eléctrica negativa ($1,6 \times 10^{-19}$ culombios) y pequeña masa ($9,1 \times 10^{-28}$ g), los cuales se encuentran en la corteza atómica y “giran” en diversos orbitales con energías características alrededor de un núcleo, al que son atraídos por fuerzas electrostáticas. Los electrones están agrupados en unos niveles energéticos llamados orbitales, cada uno de los cuales posee una energía definida y un número máximo determinado de electrones. En un átomo el número de protones es igual al número de electrones.

El núcleo del átomo es muy denso y está compuesto por *protones* y por *neutrones*, los cuales también reciben el nombre genérico de *nucleones* o *bariones*. Los protones son partículas con carga eléctrica positiva ($1,6 \times 10^{-19}$ culombios) y cuya masa ($1,6 \times 10^{-25}$ g) es 1837 veces mayor que la del electrón. Los neutrones son partículas eléctricamente neutras y con masa ligeramente superior a la del protón. Las fuerzas nucleares que mantienen estas combinaciones de protones y neutrones juntos son lo suficientemente grandes como para vencer la fuerza eléctrica repulsiva que existe entre los protones cargados positivamente.

El núcleo contiene el 99,9% de la masa del átomo, sin embargo ocupa tan solo el 0,0001% del espacio de todo el átomo.



La masa del núcleo atómico es menor que la suma de las masas de las partículas que constituyen el núcleo. Esta disminución de masa es lo que constituye la energía de enlace nuclear y corresponde a la transformación de masa en energía, según la ecuación de Einstein $E = mc^2$.

Notación atómica

Los átomos se representan mediante la notación ${}^A_Z\text{X}_N$ o ${}^A_Z\text{X}$ o simplemente ${}^A\text{X}$

X es el símbolo del elemento químico.

El *número atómico* (**Z**) representa el número de protones en un átomo.

El *número neutrónico* (**N**) representa al número de neutrones en el núcleo.

El *número másico* (**A**) es la suma de los protones más los neutrones ($A = Z + N$) del núcleo.

En función de estos parámetros, los átomos pueden clasificarse como:

Isótopos: núcleos atómicos con el mismo número de protones pero con distinto número de neutrones. Por tanto, dos isótopos corresponden al mismo elemento químico (mismas propiedades químicas), pero tienen un número másico distinto, ya que éste resulta de la suma de protones y neutrones del núcleo. El nombre viene del griego *isos*, mismo, y *topos*, lugar, debido a que ocupan el mismo lugar en la tabla periódica de los elementos. A los isótopos de distintos elementos se denominan núclidos o nucleidos. Actualmente se conocen del orden de 1.900 núclidos distintos.



Isóbaros: núclidos con distinto número atómico pero con igual número másico.



Isótonos: núclidos con igual número de neutrones.



Isómeros: núclidos con igual número de neutrones y de protones pero con distinto nivel de energía en su núcleo.



Isótopos y radioisótopos

El número de protones en el núcleo (Z) determina las propiedades químicas del átomo. Así, por ejemplo, todos los átomos con seis protones en el núcleo son átomos de carbono y todos ellos tienen el mismo comportamiento químico. Sin embargo, el número de neutrones en el núcleo del átomo de carbono puede variar: hay átomos de carbono con cinco, seis, siete y ocho neutrones. Cada uno de estos átomos es un isótopo del carbono.

El hidrógeno (^1H) tiene dos isótopos con nombre propio: ^2H (deuterio) y ^3H (tritio).

Todos los elementos tienen isótopos, algunos de los cuales son estables y otros inestables. Se denomina *abundancia isotópica* al porcentaje con que cada isótopo entra a formar parte del elemento natural. Actualmente se conocen del orden de 1.900 isótopos.

Un isótopo inestable tiene demasiados protones o neutrones en su núcleo (desequilibrio), o bien tiene exceso de energía (núcleo excitado). Para alcanzar un estado de estabilidad este núclido (padre) se desintegra en otro u otros núclidos (hijos) emitiendo partículas y energía. A los átomos cuyo núcleo presenta esta característica se les denomina *radioisótopos*, y al proceso de transmutación atómica se le denomina *desintegración* o *decaimiento radiactivo*. No hay forma de alterar el proceso de desintegración de un radioisótopo. Cuando el isótopo hijo producido tampoco es estable, éste se vuelve a transformar en otro y así sucesivamente, generando lo que se llama una familia radiactiva, que termina con un isótopo estable.

Los radionúclidos o radionucleidos son núcleos atómicos inestables que decaen espontáneamente a otro más estable a través de:

1. Emisión de partículas: electrones (partículas β^-), positrones (partículas β^+), partículas α o neutrones.
2. Radiación electromagnética: rayos X y rayos gamma (γ).
3. Transición isomérica: un núcleo en estado excitado libera su energía y vuelve a su estado estable. La manera más común de esta transición nuclear es pasar desde un estado de alta energía a otro de más baja por emisión de radiación gamma.
4. Captura electrónica: el núcleo captura un electrón de un orbital interno, convirtiendo un protón en un neutrón ($p + e^- \rightarrow n$). Su sitio se ocupa con otro electrón de las capas externas, emitiéndose un rayo X característico.

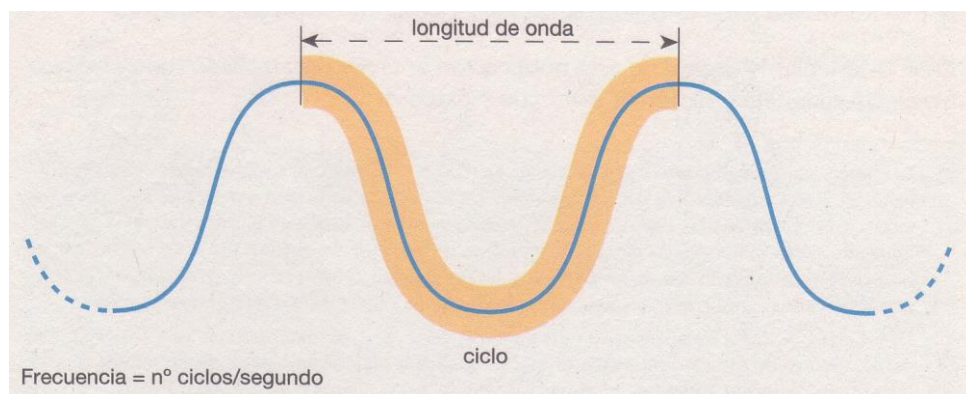
Radiaciones electromagnéticas

Una onda es una perturbación que se propaga a través del espacio y transporta energía. Las ondas se dividen en función de su naturaleza en mecánicas y electromagnéticas. Las ondas mecánicas necesitan un medio (sólido, líquido o gaseoso) para propagarse. Las ondas electromagnéticas se propagan por el espacio sin necesidad de un medio, por lo que pueden propagarse en el vacío.

La radiación electromagnética puede ser considerada como una doble onda, formada por dos campos, eléctrico y magnético, que se engendran secuencialmente por inducción, que se encuentran en fase y cuyos planos de propagación son perpendiculares. La velocidad de propagación en el vacío de tales ondas (c) es una constante fundamental.

$$c \approx 300.000 \text{ km/s}$$

Las ondas electromagnéticas, como ocurre en general con cualquier onda, están caracterizadas por su frecuencia (ν), su longitud de onda (λ) y la energía (E) que transporta la radiación. Para hacerse una idea “visual” de estas ondas puede pensarse en las olas del mar: la longitud de onda sería la distancia entre las crestas de dos olas sucesivas y la frecuencia (ν) el número de olas que llegan a la playa cada segundo. Cuando las olas son anchas (mayor longitud de onda) llegan poco a poco a la playa (tienen menor frecuencia).



La frecuencia representa el número de oscilaciones que efectúa el campo electromagnético en cada segundo y se mide en una unidad llamada hercio (Hz), que equivale a un ciclo por segundo. También se usan el KHz (1000Hz) y el MHz (10^6 Hz).

La longitud de onda representa la distancia más corta, que separa a dos puntos de la onda que se encuentran en la misma fase (estado de oscilación) y se suele medir en nanómetros ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$) o en micras o micrómetros ($1 \mu\text{m} = 10^{-6} \text{ m}$).

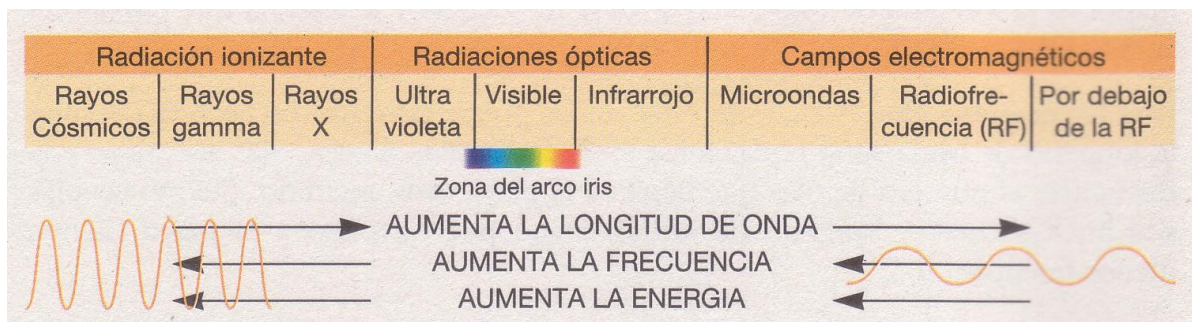
Entre la frecuencia, la longitud de onda y la velocidad de propagación de la radiación en el vacío existe la relación: $\lambda \nu = c$

Cuando una onda electromagnética se propaga en un medio material, se dice que el medio considerado es *transparente* para esa onda. Un medio determinado puede ser transparente u opaco a una radiación al variar la longitud de onda de dicha radiación. Así, por ejemplo, una hoja de cartón es opaca para la luz visible y en cambio bastante transparente para los rayos X. La velocidad de una onda electromagnética en un medio material transparente, es inferior a la velocidad en el vacío y su valor es: $v = c / n$, donde n es el índice de refracción del medio considerado para la frecuencia de la onda incidente. Para el vacío $n = 1$.

Las ondas electromagnéticas conocidas se extienden sobre una amplísima gama de longitudes de onda, que comprenden desde las ondas radioeléctricas más largas, del orden del Km, hasta la radiación gamma más dura, que se extiende hasta el femtómetro ($1 \text{ fm} = 10^{-15} \text{ m}$).

Es costumbre describir las radiaciones ionizantes por su energía, las radiaciones ópticas por su longitud de onda y los campos electromagnéticos por su frecuencia.

Ordenando las radiaciones, desde las de mayor a las de menor frecuencia (de más a menos energía), se obtiene lo que se denomina el *espectro electromagnético*. Los colores que forman el arco iris son la parte de ese espectro que el ojo humano puede ver.



Espectro electromagnético

El espectro electromagnético se divide en tres zonas fundamentales, cada una de las cuales se subdivide, a su vez, en otras zonas. Aunque la división entre las diferentes radiaciones no es tan rígida como parece, ya que existen zonas donde los distintos tipos de radiaciones se solapan. Por ejemplo, los rayos ultravioleta más energéticos pueden producir efectos ionizantes, lo que significa que existe un solapamiento entre las zonas ultravioleta y de rayos X. Lo mismo ocurre entre las zonas de los rayos X y los rayos gamma.

El fotón

El carácter ondulatorio de la radiación electromagnética es necesario para explicar una serie de fenómenos, tales como difracción, interferencia, refracción y polarización. Sin embargo, la descripción puramente ondulatoria resulta insuficiente para explicar los fenómenos de interacción de la radiación con la materia, tales como el efecto fotoeléctrico y en general todos los procesos de absorción y emisión de energía de átomos o núcleos. Tales fenómenos fueron interpretados por Planck y Einstein a principios del siglo XX. Para ello hubo que admitirse que las ondas electromagnéticas están constituidos por minúsculos paquetes de energía llamados *fotones* o cuantos de radiación. Estos fotones pueden considerarse como “corpúsculos” de energía sin soporte material, equivalente a una energía: $E = h \nu = hc / \lambda$, donde h es la denominada constante de Planck.

$$h = 6,626 \cdot 10^{-34} \text{ J s} = 4,136 \cdot 10^{-15} \text{ eV s.}$$

La intensidad de emisión de la radiación electromagnética depende del número de fotones por unidad de superficie en el punto de medida. En cambio, la energía es proporcional a la frecuencia de la radiación. La energía puede medirse en varias unidades, pero la unidad habitual para las radiaciones ionizantes es el electrón-voltio (eV), que es una unidad que mide la velocidad con la que se mueve un electrón sometido a una diferencia de potencial de un voltio. Un eV es una unidad muy pequeña ($1 \text{ eV} = 1,6 \cdot 10^{-19}$ Julios). Se usan también múltiplos de esta unidad, tales como el keV y el MeV.

La representación de la radiación electromagnética como onda o como corpúsculo, constituye dos aspectos complementarios de una misma realidad, que se manifiesta en una u otra forma según el tipo de fenómenos que se consideren. La luz se comporta como si fuera una onda en fenómenos de refracción, difracción, interferencia, etc. En cambio en procesos de intercambio de energía con átomos y núcleos, actúa como si fuera un corpúsculo.

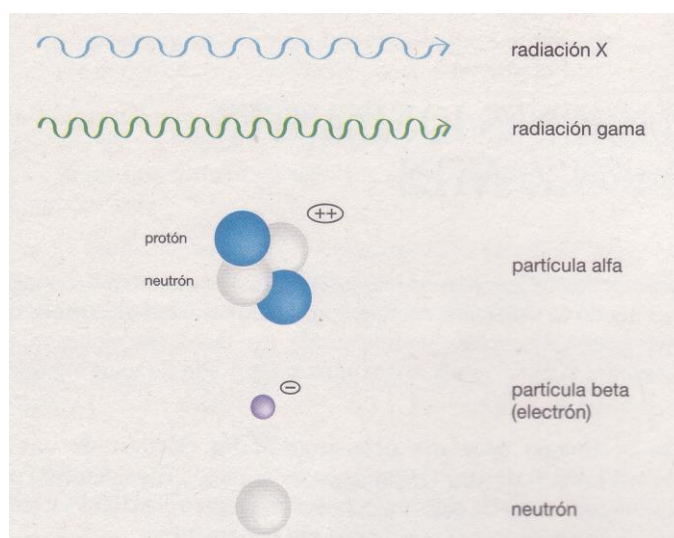
Estudiando esta naturaleza dual de las radiaciones electromagnéticas, Luis de Broglie propuso en 1942 que esta propiedad era extensible a la totalidad de la materia. De acuerdo con esta hipótesis, hoy bien comprobada experimentalmente, todas las partículas deben exhibir comportamiento ondulatorio en condiciones adecuadas.

Radiaciones ionizantes

Cada radiación se tipifica por una serie de características, una de las cuales es su energía. Cuando una radiación interacciona con un medio material determinado, produce unos efectos que serán tanto más importantes cuanto más energética sea la radiación. Las radiaciones más energéticas se llaman ionizantes porque tienen suficiente energía para arrancar electrones de las capas más externas de los átomos con los que interactúan, mientras que las radiaciones que tienen menos energía no pueden producir este fenómeno (radiaciones no ionizantes). En la práctica se considera que la radiación ionizante es la que transporta una energía superior a unos 10-12 eV, que es la necesaria para ionizar un átomo de oxígeno. Las radiaciones ionizantes crean parejas de iones (positivos y negativos) que son químicamente activos, por lo que la ionización puede provocar reacciones y cambios químicos en el material con el que interacciona y afectar a ciertas moléculas complejas existentes en los organismos vivos.

Las radiaciones más energéticas de la zona de radiación ultravioleta (UV) tienen ya una cierta capacidad ionizadora, por lo que los rayos UV de más de 10 eV deben ser considerados como radiaciones ionizantes de muy baja energía, a efectos de protección radiológica. El hecho de que sean tan poco energéticas, hace que los efectos que puedan producir afecten sólo a los tejidos más externos del cuerpo.

Son radiaciones ionizantes los rayos X, los rayos γ , los rayos β , los rayos α , los rayos neutrónicos y la radiación cósmica. Ésta última está formada por radiación electromagnética y partículas elementales con gran cantidad de energía.



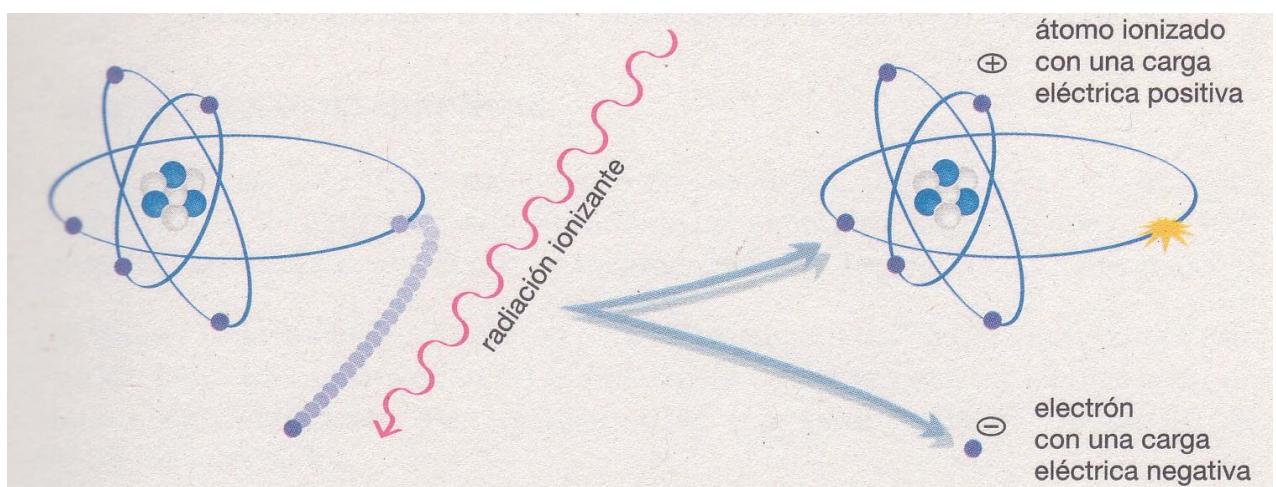
El efecto común que producen todas las radiaciones ionizantes en la materia es la ionización. Los iones son especies reactivas que interactúan con otros átomos, iniciando reacciones químicas que alteran las moléculas existentes en el medio. Sin embargo, el mecanismo por el cual se produce la ionización no es el mismo en todas las radiaciones ionizantes.

Interacciones de las radiaciones con la materia

Las radiaciones experimentan una atenuación cuando interactúan con la materia, produciéndose una disminución de su intensidad por absorción o dispersión.

La interacción de la radiación con la materia es importante porque es la responsable del daño biológico en el tejido y de fenómenos físicos que son la base para la detección y medición de la radiación. Los distintos modos de interacción de las radiaciones con la materia dependen del tipo de radiación, de su energía y del material con que interactúen. En la interacción de la radiación con la materia existe la posibilidad de que los electrones se eleven a orbitales de mayor energía (*excitación electrónica*), emitiéndose luz visible y ultravioleta cuando vuelven al estado fundamental. En la interacción de determinadas radiaciones con la materia se producen iones, debido a la expulsión de electrones de sus átomos. Esta separación de los electrones del átomo se denomina *ionización* y a los causantes de tal fenómeno *radiaciones ionizantes*. Así, la ionización por radiaciones ionizantes es el proceso por el cual una radiación cede parte o la totalidad de su energía a un electrón situado en una de las capas más externas de un átomo, arrancándolo y dejando el átomo ionizado, es decir, convertido en un ión.

El átomo en su conjunto, sin la presencia de perturbaciones externas y en su estado natural de energía mínima, es eléctricamente neutro, al poseer igual número de protones que de electrones. La ionización es el proceso químico o físico mediante el cual se producen iones, que son átomos o moléculas cargadas eléctricamente debido a un exceso de electrones (iones negativos o aniones) o a una carencia de electrones (iones positivos o cationes) respecto a un átomo o molécula neutra. Hay varias maneras por las que se pueden formar iones de átomos o moléculas. Sin embargo, en la física de las radiaciones el proceso más común de ionización lo constituye la extracción de electrones.



Para recuperar su estabilidad los iones generados provocan reacciones químicas, que cuando afectan a las células del cuerpo humano pueden ocasionar algún riesgo para la salud.

Durante la ionización, los electrones son expulsados de los átomos, produciendo pares de iones. Un par iónico es un electrón y un átomo cargado positivamente, del que fue eliminado el electrón. Dependiendo de su energía, una radiación producirá más o menos excitaciones e ionizaciones en la materia. La energía promedio necesaria para producir un par iónico en el aire (W) es 34 eV. Así, una partícula beta de 340 keV producirá alrededor de 10.000 pares de iones en el aire antes de detenerse.

El número de pares de iones producidos por unidad de longitud recorrida por la radiación se denomina *ionización específica* (SI), mientras que la energía disipada por unidad de longitud de recorrido se denomina la transferencia lineal de energía (LET). SI y LET están directamente relacionados: $LET = SI \times W$. Tanto SI como LET son directamente proporcionales a la masa y la carga de las partículas e inversamente proporcionales a su velocidad. Por lo tanto, una partícula alfa tiene mayor SI y LET en comparación con un protón de la misma energía, porque la partícula alfa tiene aproximadamente cuatro veces más masa, tiene el doble de carga y se mueve más lentamente a través de la materia. Un electrón de energía similar con una carga de unidad negativa y masa mucho menor en comparación con los protones o las partículas alfa, se mueve a través de la materia a una velocidad mucho mayor y con una menor SI y LET. La probabilidad de producir daño biológico aumenta al aumentar SI y LET.

Cuando un haz de radiación electromagnética, de intensidad I_0 , incide sobre un trozo de material de espesor x , el haz se atenúa y la intensidad del haz emergente viene dada por la ley de Bouger-Lambert: $I(x) = I_0 \cdot e^{-\mu x}$ donde μ es el coeficiente de absorción lineal (en mm^{-1}). El espesor de semirreducción de un material ($x_{1/2}$ o HVL del inglés half value layer) es el que hace que la intensidad del haz emergente disminuya a la mitad con respecto a la del haz incidente:

$$x_{1/2} = \frac{0,693}{\mu} \Rightarrow I(x_{1/2}) = \frac{I_0}{2}$$

Los coeficientes de atenuación lineal tienen el inconveniente de que varían con el estado físico o de agregación del absorbente. Para evitar esta dificultad se multiplica y divide el exponente por la densidad ρ , con lo que resulta: $I(x) = I_0 \cdot e^{-(\rho x)(\mu/\rho)}$

El producto ρx es el espesor másico y tiene las dimensiones $[\rho x] = \text{ML}^{-2}$.

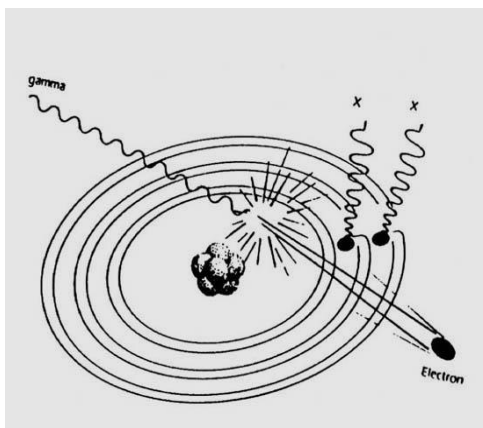
El cociente μ/ρ es el coeficiente de absorción másico y tiene las dimensiones $[\mu/\rho] = \text{L}^2\text{M}^{-1}$. Normalmente se mide en cm^2/g .

La longitud de relajación o recorrido libre medio de los fotones (λ) es el valor medio de la distancia que recorren los fotones del haz entre dos interacciones consecutivas. Este parámetro guarda un paralelismo con el concepto de vida media de la desintegración

radiactiva: $\lambda = \frac{1}{\mu} = \frac{x_{1/2}}{0,693} = 1,44 x_{1/2}$

Efecto fotoeléctrico

El efecto fotoeléctrico se basa en la emisión de electrones desde una superficie por la acción de una radiación incidente sobre la misma. Un fotón es totalmente absorbido mediante interacción con un electrón orbital al que le transfiere toda su energía. El electrón es proyectado (fotoelectrón) con una energía cinética que es igual a la energía que tenía el fotón menos la energía orbital del electrón: $E_c = h\nu - E_e$

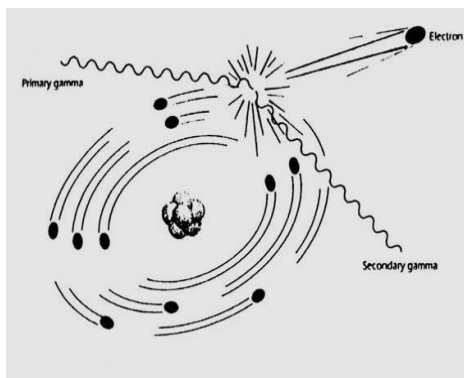


Para cada material hay una frecuencia mínima o umbral de la radiación electromagnética por debajo de la cual no se producen fotoelectrones por más intensa que sea la radiación. Por otro lado, la emisión electrónica aumenta cuando se incrementa la intensidad de la radiación que incide sobre la superficie del metal, ya que hay más energía disponible para liberar electrones.

Efecto Compton

El efecto Compton consiste en el aumento de la longitud de onda (disminución de la energía) de un fotón cuando interacciona con un electrón y pierde energía. Un fotón es dispersado cuando interacciona con un electrón orbital, al que le transfiere parte de su energía. El electrón es proyectado con una energía cinética igual a la energía del fotón incidente menos la energía del fotón dispersado menos la energía orbital del electrón: $E_c = h\nu - h\nu' - E_e$

Los fotones son dispersados en ángulos cerrados hacia delante (forwardscattering).



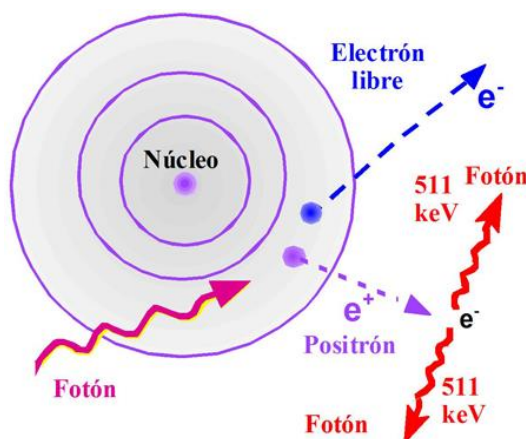
El fotón dispersado de menor energía puede seguir sufriendo varias dispersiones Compton, de manera que su energía va disminuyendo, hasta que finalmente desaparece por efecto fotoeléctrico.

Para fotones con energía entre 10 y 50 keV la probabilidad de ser absorbido por efecto fotoeléctrico o de ser dispersado por efecto Compton es más o menos igual, mientras que a energías superiores a 50 keV predomina el proceso Compton. La mayoría los radionúclidos utilizados en medicina nuclear, debido a sus altas energías, interactúan con el tejido inicialmente mediante dispersión Compton. La probabilidad de una interacción fotón-electrón depende de la densidad de electrones, de forma que los materiales de alta densidad proporcionan más potencia de frenado para los fotones, sometidos a las interacciones fotoeléctrica y de Compton, porque tienen más átomos, y por tanto más electrones, para amortiguar por unidad de volumen en comparación con materiales de baja densidad. Por esta razón, el plomo (densidad 11,4 g/ml) es un buen absorbente de radiación gamma.

Producción de pares

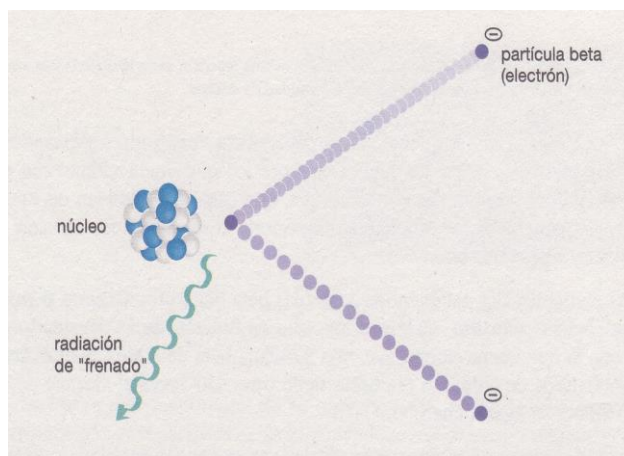
Cuando un fotón con $E \geq 1,022 \text{ MeV}$ se acerca al campo eléctrico de un núcleo, el fotón se convierte en un par electrón-positrón. Posteriormente, el positrón interactúa con un electrón para formar un positronio, que es inestable y se aniquila (con un periodo de semidesintegración de unos 100 nanosegundos) produciendo dos fotones de 511 keV cada uno.

El positronio (Ps) es un sistema cuasiestable formado por un electrón y su antipartícula, el positrón, unidos formando un *átomo exótico*. La órbita de ambas partículas y los niveles energéticos son similares al del átomo de hidrógeno (formado por un protón y un electrón), pero debido a la diferente masa reducida del sistema, las frecuencias asociadas a las líneas espectrales son menos de la mitad que en el hidrógeno.



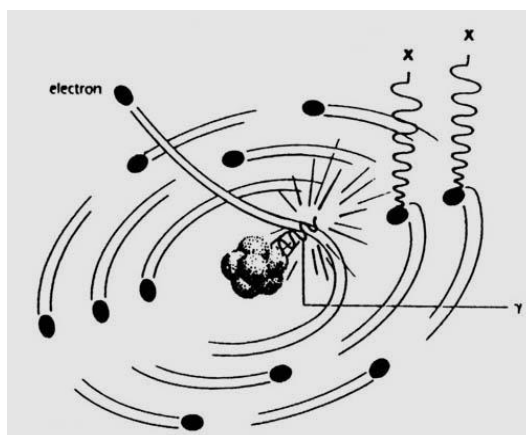
Bremsstrahlung

Cuando una partícula beta (con carga negativa) se aproxima a un núcleo (con carga positiva) se desvía de su trayectoria y se frena, pues al ser atraída por el núcleo pierde parte de su energía. Esa energía se transforma en rayos X, dando lugar a lo que se denomina Bremsstrahlung, palabra alemana compuesta por bremsen "frenar" y Strahlung "radiación", o sea, "radiación de frenado".



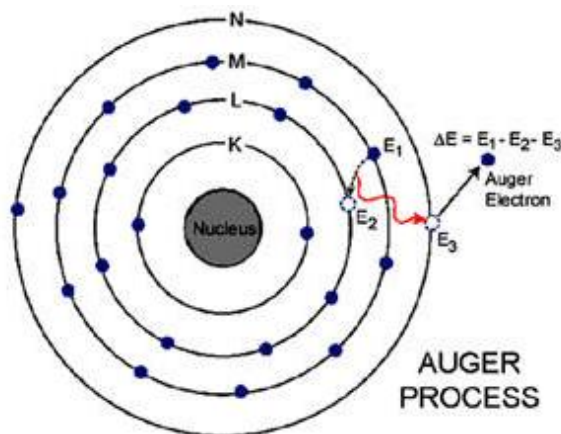
Conversión interna

La conversión interna ocurre en aquellas transiciones isoméricas en las que la energía liberada desde el núcleo se transfiere a un electrón orbital, que es proyectado fuera del átomo con una energía cinética igual a la diferencia entre la energía liberada por el núcleo y la energía de enlace del electrón. Al ser desplazado el electrón de conversión de su órbita, el lugar vacante es ocupado por otro electrón proveniente de órbitas externas con las consecuentes emisiones de radiación X. Los radionúclidos en estado isomérico pueden, por tanto, emitir rayos gamma o electrones de conversión y rayos X.



Electrón Auger

El electrón Auger es emitido por la absorción de rayos X producidos por el propio átomo. Cuando un electrón es arrancado de una de las capas internas de un átomo, un electrón de un nivel de energía externo puede caer en su vacante, resultando en un exceso de energía, que es frecuentemente liberada por la emisión de rayos X, aunque también puede ser transferida a otro electrón, el cual es emitido del átomo (electrón Auger). Es de justicia puntualizar que la emisión Auger fue descubierta en 1920 por la física austriaca Lisa Meitner.



Captura electrónica

Los núcleos con exceso de protones pueden capturar un electrón de la corteza, el cual se une a un protón para dar un neutrón: $p^+ + e^- \rightarrow n^0 + \text{neutrino}$ ${}_Z^AX + e^- \rightarrow {}_{Z-1}^AY + \text{neutrino}$

Los electrones de la corteza atómica en el curso de su movimiento se aproximan en ocasiones al núcleo y, según la mecánica ondulatoria, incluso pueden penetrar en su interior. La mayor probabilidad de que esto suceda corresponde a los electrones de orbitales más próximos al núcleo. La captura electrónica es un proceso competitivo con la desintegración radiactiva beta positiva, dado que en ambos procesos se produce la misma transición nuclear. De hecho, en principio todo radionúclido que se desintegra mediante emisión beta positiva puede hacerlo por captura electrónica, pero lo contrario no es cierto.

El electrón atrapado por el núcleo en la captura electrónica deja una vacante electrónica, produciéndose la emisión de rayos X característicos como consecuencia de su reajuste electrónico.

Radiactividad

La radiactividad es una característica de ciertos elementos que depende de la composición de los núcleos atómicos, manifestándose en transformaciones nucleares que van acompañadas de liberación de energía y de transmutaciones de elementos. La radiactividad es, por tanto, un proceso estrictamente nuclear, consistente en la desintegración espontánea de núcleos inestables. La estabilidad nuclear es el equilibrio entre las fuerzas de repulsión eléctrica de los protones y la fuerza atractiva nuclear de corto alcance, que experimentan los protones y neutrones del núcleo. La relación entre el número de protones (Z) y neutrones (N) es por lo tanto clave para la estabilidad del núcleo. Para los núcleos ligeros N es aproximadamente igual a Z, es decir $N / Z \approx 1$, por lo que son estables. Para los núcleos pesados la estabilidad se consigue con mayor número de neutrones y la relación entre N y Z puede llegar a ser de hasta 1,56 ($N / Z = 1,56$), desviándose del valor 1 en el que el núcleo es estable. La estabilización de un isótopo radiactivo de un elemento se realiza mediante la emisión de una partícula alfa, una partícula beta, una radiación gamma o varias a la vez. A veces se produce la emisión simultánea de partículas y radiación electromagnética. Este fenómeno de emisión se llama radiactividad.

La radiactividad no es perceptible por medio de los sentidos y la humanidad no se dio cuenta de su existencia hasta que en 1895 Wilbenm K. Roentgen descubrió los rayos X. Debido a las propiedades de estas radiaciones, se produjo un gran interés en ellas y de forma casi inmediata los médicos utilizaron los rayos X, tanto para el diagnóstico por imágenes como para el tratamiento del cáncer.

La radiactividad de un elemento no depende de la naturaleza física o química de los átomos que lo componen, sino que es una propiedad radicada en el interior mismo del átomo (propiedad intensiva o intrínseca de la materia). Es un fenómeno que se origina en el núcleo de los átomos radiactivos (radionúclidos), los cuales son inestables a causa del gran número de protones o de neutrones que poseen.

Los elementos radiactivos sufren una transmutación, decaimiento o transformación, por desintegración nuclear, convirtiéndose en otros elementos. Comúnmente se designa a los procesos radiactivos como desintegración radiactiva, pese a que los átomos del radioelemento no se destruyen, sino que se transforman en nuevos átomos.

En algunos casos, los nuevos elementos producidos en la desintegración de los radioelementos naturales, poseían las mismas propiedades químicas pero distintas masas atómicas, y fue Soddy quien propuso la denominación de *isótopos* para designar a aquellos elementos que, por poseer las mismas propiedades químicas, habían de ocupar el mismo lugar en el sistema periódico, aun poseyendo diferentes números másicos.

Radiactividad natural

Vivimos constantemente expuestos a las radiaciones naturales de baja intensidad, que recibimos del sol y del espacio interestelar (radiación cósmica), de las sustancias radiactivas naturales, de las casas donde habitamos, de los alimentos que ingerimos, del aire que respiramos y de nuestro propio cuerpo, el cual contiene elementos radiactivos naturales. A esta radiación se le conoce como *radiación de fondo*. Por ejemplo, el cuerpo humano contiene pequeñas cantidades de ^{14}C ($\sim 10 \text{ mSv/año}$) y de ^{40}K ($\sim 0,2 \text{ mSv/año}$).

El físico Wilhelm Conrad Röntgen descubrió los rayos X en 1895. Un año después el físico francés Antoine Henri Becquerel halló una nueva propiedad de la materia, la de emitir radiaciones. Becquerel observó que el uranio emitía unas radiaciones que tenían las mismas propiedades de los rayos X. Este descubrimiento, al que luego Marie Curie llamó Radiactividad, se debía a que ciertos elementos tienen la propiedad de emitir radiaciones semejantes a los rayos X de forma espontánea. Así se descubrieron elementos que emitían espontáneamente radiaciones capaces de impresionar emulsiones fotográficas y de ionizar el aire, y que esta emisión era una propiedad independiente de su forma química y no influenciada por circunstancias externas.

El fenómeno de la ionización del aire por los rayos Becquerel, como se denominaron al principio, fue el que permitió realizar mediciones de precisión de esta nueva propiedad de la materia, y que constituye aún hoy la base para detectar y medir la intensidad de las radiaciones.

Los esposos Curie, tras una larga y penosa labor de tres años, consiguieron aislar el polonio y el radio, elementos que poseían aquella propiedad del uranio pero con actividad muy superior.

En 1899 Ernest Rutherford comenzó a investigar la naturaleza de los rayos emitidos por el uranio. Encontró dos tipos de rayos, a los que llamó rayos *alfa* y *beta*. Pronto se dio cuenta de que el uranio, al emitir estos rayos, se transformaba en otro elemento. Rutherford atribuyó el fenómeno de la radiactividad a procesos que se efectúan en los núcleos de los átomos. La denominación de *radioisótopos* sigue manteniéndose pese a que, estando vinculada la radiactividad en el núcleo atómico, en rigor deberían llamarse *radionúclidos* o *radionucleidos*.

En 1912 se conocían ya más de 30 isótopos radiactivos. Paul Villard descubrió en 1900 los rayos gamma, un tercer tipo de rayos que emiten los materiales radiactivos y que se asemejan a los rayos X. Hoy en día se conocen más de 40 elementos radiactivos naturales, que corresponden a los elementos más pesados.

En general para núclidos de número atómico inferior a 20, los más estables son aquellos en los que el número de protones es igual al número de neutrones ($Z = N$). Para núclidos con números atómicos comprendidos entre 20 y 83, los más estables presentan mayor número de neutrones que de protones ($N > Z$). Por arriba del número atómico 83 (bismuto), todos los núcleos naturales son radiactivos.

Radiactividad artificial

La radiactividad artificial se informó por primera vez por I. Curie y F. Joliot en 1.934. Estos científicos irradiaron objetivos de boro y aluminio con partículas α de polonio y observaron la radiación emitida por el objetivo, incluso después de la eliminación de la fuente de radiación α . Este descubrimiento de la radiactividad inducida o artificial abrió un campo de enorme importancia.

Además de las fuentes de radiación natural ya mencionadas, el hombre ha introducido diversas fuentes artificiales de radiación que contribuyen significativamente a la dosis de radiación que recibe la población. Al bombardear diversos núcleos atómicos con partículas procedentes de fuentes radiactivas, se pueden transformar en núcleos diferentes, pudiendo dar lugar a elementos que no existen en la naturaleza. De esta forma, en 1.934 los esposos Irene Curie y Frédéric Joliot, experimentando con tales procesos, obtuvieron el primer isótopo radiactivo artificial, cuando bombardearon aluminio con partículas alfa y lo transformaron en fósforo radiactivo.

En 1.939, Hahn y Strassman descubrieron la fisión nuclear al bombardear átomos de uranio con neutrones, y en 1.942, Enrico Fermi logró la primera reacción en cadena en el primer reactor atómico.

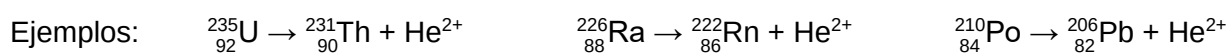
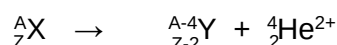
Desde el descubrimiento de los primeros elementos radiactivos artificiales, el hombre ha logrado a lo largo del tiempo obtener una gran cantidad de ellos. Es clave en este proceso la aparición de los llamados aceleradores de partículas y de los reactores nucleares. Estos últimos son fuente importante de neutrones que son utilizados para producir gran variedad de radioisótopos. En la actualidad, más de 2.700 radionúclidos se han producido artificialmente en el ciclotrón, el reactor, el generador de neutrones y el acelerador lineal.

El proceso mediante el cual se transforma un material en radiactivo se denomina activación.

Radiación Alfa

La radiación alfa (α) es emitida por núcleos de elementos pesados situados al final de la tabla periódica ($A > 100$). Estos núcleos pueden ser inestables porque tienen muchos protones y la repulsión eléctrica es muy fuerte, por lo que tienden a estabilizarse emitiendo partículas alfa.

Las partículas α están formadas por dos protones y dos neutrones (núcleo del átomo de helio ${}^4_2\text{He}^{2+}$) y por tanto con dos cargas positivas. La emisión de una partícula alfa por un radionúclido supone la reducción del número atómico en dos unidades y la de su número másico en cuatro:



Cada partícula alfa emitida, posee una energía cinética igual a la diferencia de energía entre el núcleo emisor (núclido padre) y el núcleo resultante de la transmutación (núclido hijo). Pero las partículas alfa emitidas por un radionúclido no tienen todas la misma energía cinética, sino que están repartidas en grupos monoenergéticos. Debido a que las diferencias de energía entre esos grupos monoenergéticos son muy pequeñas, el espectro energético de las partículas alfa emitidas por un radionúclido (que es un espectro de rayas) recibe el nombre de espectro de estructura fina. Esto se explica teniendo en cuenta que el núcleo residual puede formarse en su estado fundamental o en distintos estados excitados. La regla de Geiger y Nuttall dice que la energía de las partículas alfa emitidas es menor cuanto menor es el período de semidesintegración del radionúclido.

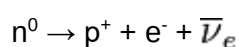
Debido a su masa relativamente grande y su doble carga, la partícula alfa es muy ionizante. Una partícula alfa puede producir, por término medio, 30.000 pares de iones en su trayectoria de un centímetro por el aire. Sin embargo, la radiación alfa es la menos penetrante, siendo su alcance corto al ser absorbida fácilmente en unos pocos centímetros de aire o por unas hojas de papel. Esta propiedad hace que no sean un peligro biológico muy importante, a no ser que el radioisótopo emisor sea incorporado al interior del organismo. Cada partícula alfa, en función de su energía, tiene un poder de penetración máxima o alcance, es decir, tiene capacidad para penetrar en un medio material dado hasta una cierta profundidad. Cuando la partícula alfa ha perdido casi toda su energía cinética, atrapa dos electrones de los átomos que la rodean y se convierte en un átomo de helio.

Radiación Beta

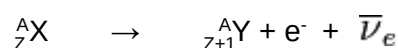
Las partículas beta pueden ser de dos tipos: β^- (negatrón) o β^+ (positrón). Ambas se generan en el núcleo y su masa es igual a la de un electrón de la corteza atómica.

La radiación β^- consiste en la emisión espontánea de electrones que se originan en el núcleo del átomo (negatrones) con velocidades cercanas a la velocidad de la luz, y que tienen las mismas propiedades que los electrones atómicos. Aparece en cualquier tipo de núcleo, pero es típica de núcleos con exceso de neutrones, es decir $N > Z$.

En la desintegración β^- un neutrón se transforma en un protón, un electrón y un antineutrino:

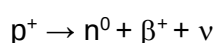


La emisión β^- da como resultado otro núcleo distinto con un protón más:



por ejemplo: ${}_{53}^{131}I \rightarrow {}_{54}^{131}Xe + e^- + \bar{\nu}_e$

La radiación β^+ , que se produce en núcleos con exceso de protones, consiste en la emisión espontánea de positrones (e^+), antipartículas del electrón de igual masa pero con carga eléctrica opuesta. Lo que ocurre es que un protón del núcleo se desintegra dando lugar a un neutrón, un positrón o partícula β^+ y un neutrino:



La emisión β^+ da como resultado otro núcleo distinto con un protón menos:



por ejemplo: ${}_{19}^{40}K \rightarrow {}_{18}^{40}Ar + e^+ + \nu$

La emisión del positrón conlleva la estabilización del nucleido generado, ya que éste está más cerca de la línea de estabilidad. La emisión concomitante de un neutrino (ν) en cada desintegración hace que la energía de la emisión del positrón (β^+) sea variable, al contrario de lo que ocurre con las emisiones gamma, que tienen una energía fija para un radionúclido dado que se deben a transiciones entre dos estados energéticos con valores definidos. Se habla por lo tanto de energía máxima y de energía media de emisión del positrón para cada radionúclido. La interacción de las partículas β^+ y de las partículas β^- es idéntica, salvo por el hecho de que

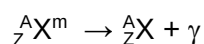
los positrones son capaces de sufrir la denominada reacción de aniquilación, es decir de destruirse con un electrón (su anti-partícula) para desaparecer liberándose energía en forma de dos rayos gamma, llamados rayos de aniquilación. Tras la emisión del positrón, éste recorre una distancia (que será mayor cuanto mayor sea la energía de emisión del mismo) antes de chocar con un electrón y producirse la aniquilación. En este fenómeno la masa de ambas partículas se transforma en energía según la ecuación $E = mc^2$. La distancia recorrida por el positrón hasta su aniquilación es de unos pocos mm (en un medio acuoso, asimilable básicamente a un tejido) y ocurre en un tiempo muy corto.



La radiación beta tiene un poder de penetración apreciablemente mayor que el de la radiación alfa, pudiendo viajar varios metros en el aire o a través de varias láminas de aluminio antes de ser completamente absorbida. Una partícula beta de 3 MeV puede atravesar 6,5 mm de aluminio, es decir, tiene unas 430 veces el alcance de una partícula alfa de la misma energía. Al contrario que las partículas alfa, que casi no se desvían de sus trayectorias, las partículas beta cambian su trayectoria al ser desviadas en cada una de las interacciones que sufren. La capacidad de ionización de una partícula beta es mucho más baja que la de una partícula alfa: una partícula β produce menos de 100 pares de iones cuando atraviesa un centímetro de aire. Cuando una partícula beta (con carga negativa) se aproxima a un núcleo (con carga positiva) se desvía de su trayectoria y se “frena” (al ser atraída por el núcleo pierde parte de su energía). Así, durante su trayectoria la partícula beta pierde su energía, que se transforma en rayos X, dando lugar a lo que se denomina “radiación de frenado” o “Bremsstrahlung”. Cuando la partícula beta pierde toda su energía cinética es atrapada por un átomo de los que la rodean.

Radiación Gamma

Mediante la emisión de radiación gamma un núcleo metaestable (m) se desprende de la energía que le sobra para pasar a otro estado de energía más baja, sin que el núcleo pierda su identidad.

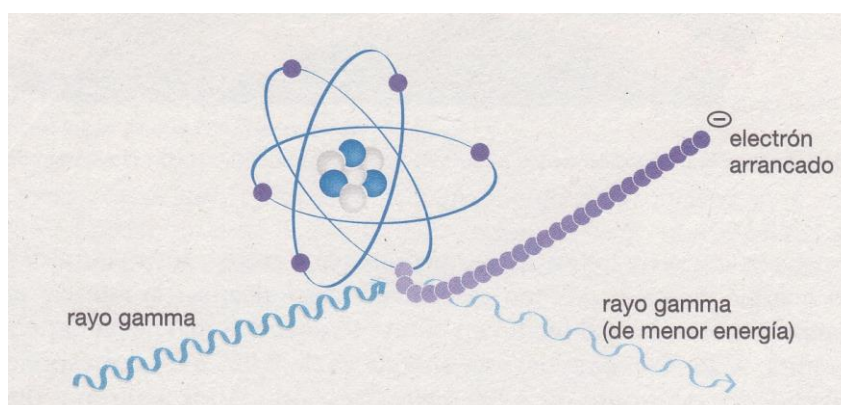


Otro origen de la emisión gamma es la proveniente de la captura electrónica.

La radiación gamma es la más penetrante, pudiendo atravesar grandes espesores de plomo, por lo que deben ser siempre consideradas como peligrosas para el organismo. La radiación gamma es de la misma naturaleza que los rayos X y la luz visible (fotones) y sólo difiere de estos por su mayor energía y por su origen. Su origen es nuclear, produciéndose en la desexcitación del núcleo. Tanto la radiación X como la gamma son radiaciones electromagnéticas, por lo que ambas interaccionan de forma parecida al atravesar la materia. Por carecer de carga eléctrica estas radiaciones son capaces de atravesar grandes espesores de materia. Estos espesores son tanto mayores cuanto más energéticas son las radiaciones.

Un rayo X o gamma cede su energía a un electrón, arrancándolo del átomo. Este electrón, a su vez, va ionizando otros átomos. El proceso se repite hasta que la radiación X o gamma se consume (gasta toda su energía).

Los electrones liberados por la interacción de la radiación continúan, a su vez, interaccionando con los átomos y moléculas, por lo que se les puede aplicar exactamente el mismo razonamiento empleado al hablar de los fenómenos de la interacción de las radiaciones beta con la materia (incluyendo la “radiación de frenado”).



Ecuaciones de decaimiento radiactivo y actividad

Ya en 1902 Ernest Rutherford y Frederick Soddy sugirieron que el ritmo con que una sustancia radiactiva emite partículas radiactivas disminuye exponencialmente con el tiempo.

El *decaimiento radiactivo* es un proceso de naturaleza estadística, siendo imposible predecir cuándo un radionúclido o grupo de radionúclidos en particular se desintegrará. Sólo se puede predecir qué número promedio de radionúclidos (dN) se desintegrará durante un periodo de tiempo (dt), es decir, la tasa de desintegración de cada radionúclido en particular ($-dN/dt$), que es proporcional al número total de radionúclidos presentes en ese momento. Esto se expresa matemáticamente la siguiente ecuación diferencial:

$$-dN/dt = \lambda N \quad (1)$$

donde N es el número de radionúclidos y λ es una constante de proporcionalidad, que se conoce con el nombre de constante de decaimiento o *constante radiactiva*, que es distinta y característica para cada elemento radiactivo, representando su probabilidad de desintegración por unidad de tiempo. El signo negativo indica que el número de átomos radiactivos disminuye con el tiempo.

Esa ecuación diferencial (1) proporciona la tasa de desintegración para periodos de tiempo infinitesimales. Para obtener la tasa de desintegración para periodos de tiempo ponderables es necesario integrar la ecuación:

$$-dN/dt = \lambda N ; \quad dN = -\lambda N dt ; \quad dN/N = -\lambda dt ; \quad \int_{N_0}^N dN/N = \int_0^t -\lambda dt ;$$

$$\ln(N/N_0) = -\lambda t ; \quad N = N_0 e^{-\lambda t} \quad (2)$$

Esta ecuación (2) resultante indica el número de átomos radiactivos que quedan después de que haya pasado un tiempo t , si comenzamos a contar el tiempo ($t = 0$) cuando tenemos N_0 átomos radiactivos presentes en la muestra.

$N - N_0$ es el número de radioisótopos que se ha desintegrado en el tiempo t .

Por otro lado, se define la *actividad* (A) de una determinada muestra de un radionúclido como su tasa de desintegración, es decir, el número de desintegraciones que ocurren por unidad de tiempo, y viene expresada matemáticamente por la ecuación: $A = dN/dt = \lambda N$

Si en la ecuación (2) multiplicamos ambos miembros por λ obtenemos la ecuación (3):

$$\lambda N = \lambda N_0 e^{-\lambda t}; \quad \boxed{A = A_0 e^{-\lambda t}} \quad (3)$$

donde A es la actividad en el instante t y A_0 es la actividad inicial.

La unidad original utilizada para expresar la actividad es el curio (Ci), el cual se define como la actividad de una muestra en la que ocurren $3,7 \cdot 10^{10}$ desintegraciones por segundo (dps o s^{-1}). En el sistema internacional de medidas, la unidad para expresar la actividad es el bequerelio (Bq), el cual se define como una desintegración por segundo.

$$1 \text{ Ci} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ s}^{-1} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Bq} = 37 \text{ GBq}$$

$$1 \text{ Bq} = 0,027 \text{ nCi} = 1 \text{ dps} = 1 \text{ s}^{-1}$$

$$1 \text{ nCi} = 37 \text{ Bq}$$

$$1 \text{ KBq} = 0,027 \text{ } \mu\text{Ci}$$

$$1 \text{ } \mu\text{Ci} = 37 \text{ kBq}$$

$$1 \text{ MBq} = 0,027 \text{ mCi}$$

$$1 \text{ mCi} = 37 \text{ MBq}$$

$$1 \text{ GBq} = 0,027 \text{ Ci}$$

Período de semidesintegración y vida media

La velocidad de desintegración de un isótopo puede expresarse también mediante una constante denominada *período de semidesintegración* o *semiperiodo* (*half-life*, $T_{1/2}$), que se define como el intervalo de tiempo que debe transcurrir para que en una determinada cantidad de radioisótopo se desintegre a la mitad de los átomos que la formaba, es decir, representa el tiempo en que la actividad decae a la mitad de su valor inicial.

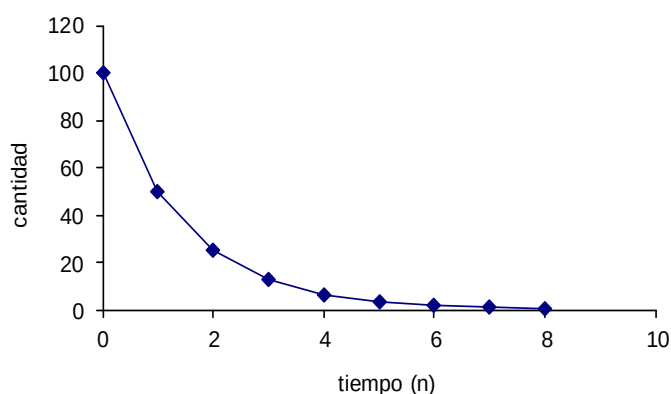
$$\begin{aligned} \text{Si } t = T_{1/2} &\Rightarrow A = A_0 / 2 \Rightarrow A_0 / 2 = A_0 e^{-\lambda T_{1/2}} \Rightarrow 1/2 = e^{-\lambda T_{1/2}} \Rightarrow \\ &\Rightarrow -\ln 2 = -\lambda T_{1/2} \Rightarrow T_{1/2} = \ln 2 / \lambda = 0,693 / \lambda \Rightarrow \lambda = 0,693 / T_{1/2} \Rightarrow \end{aligned}$$

$$\Rightarrow \boxed{A = A_0 e^{-0,693 t / T_{1/2}}} \quad (4)$$

Si contamos el tiempo en períodos de semidesintegración ($t = n T_{1/2}$) tenemos que:

$$A = A_0 e^{-\ln 2 \cdot n T_{1/2} / T_{1/2}} = A_0 e^{-\ln 2 \cdot n} = A_0 / 2^n \Rightarrow \boxed{A = A_0 / 2^n}$$

donde $n = 1, 2, 3, 4, \dots$ períodos de semidesintegración.



Desintegración de un radioisótopo

El tiempo está expresado en períodos de semidesintegración

Otro parámetro que también se utiliza es la *vida media* (*mean life*, τ) que se define como el valor medio de la vida de los átomos de un determinado radioisótopo, y está relacionado con la constante radiactiva mediante la siguiente ecuación:

$$\tau = \frac{1}{\lambda} = \frac{T_{1/2}}{0,693} \Rightarrow \tau = 1,44 T_{1/2}$$

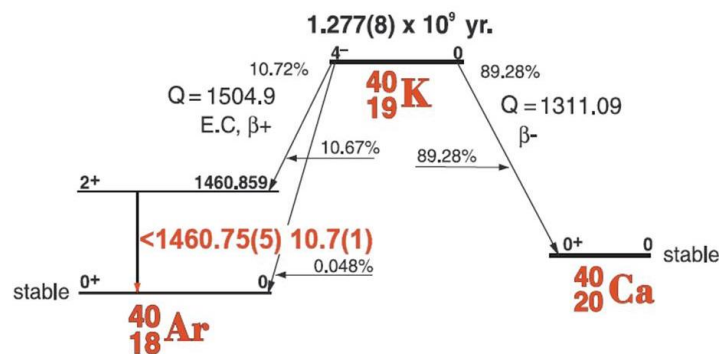
$$\text{Si } t = \tau \Rightarrow A = A_0 e^{\frac{-0,693 \cdot 1,44 T_{1/2}}{T_{1/2}}} = 0,37 A_0$$

Es decir, cuando transcurre un tiempo τ la actividad decae al 37% de la actividad inicial.

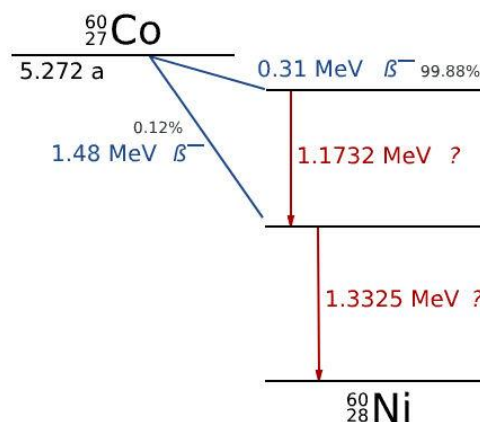
No deben confundirse la *vida media* (τ) con el *período de semidesintegración* ($T_{1/2}$), ya que a menudo se confunden y se utilizan de forma errónea.

Esquemas de desintegración radiactiva

El esquema de desintegración de un elemento radiactivo es una representación gráfica de todas las transiciones que ocurren durante su decaimiento. Puede considerarse que el esquema de desintegración se encuentra en un sistema de coordenadas, donde en la ordenada se representa la energía, que se incrementa en dirección ascendente, y en las abscisas el número atómico, incrementándose de izquierda a derecha. Las flechas indican el tipo de partícula emitida. Para el decaimiento gamma (flechas verticales), se indica la energía de los fotones gamma; para la desintegración beta (flechas oblicuas), la energía máxima que puede adquirir la partícula. Dado que la energía se conserva y ya que las partículas emitidas adquieren energía, las flechas solo pueden dibujarse en dirección descendente en un esquema de desintegración.



Este esquema significa que el 89,28% de los átomos de potasio radiactivo se transforma en ^{40}Ca , mientras que el 10,67% de los átomos de potasio radiactivo se transforman en ^{40}Ar . En su transformación a argón, el átomo resultante está en un estado excitado (2+). Este exceso de energía se emite en forma de radiación gamma, formándose un átomo de argón en estado basal. La energía de esta "desexcitación" es 1.460,75 KeV.



En este otro ejemplo, la desintegración del ^{60}Co se produce por la emisión de un electrón de 312 KeV conduciendo a un estado excitado del ^{60}Ni , que emite dos fotones sucesivos, el primero de 1,17 MeV y el segundo de 1,33 MeV.

Magnitudes radiológicas y unidades asociadas

Exposición

La exposición (X) es una medida de la ionización producida por la radiación gamma y X en el aire. En el Sistema Internacional (SI) la unidad de la exposición es el culombio/kilogramo (C/Kg) y la unidad especial de esta magnitud es el Röentgen (R) ($1 \text{ C/Kg} = 3876 \text{ R}$).

Dosis absorbida

La interacción de la radiación con los átomos produce una transferencia de energía a la materia. La dosis absorbida (D) para cualquier tipo de radiación y material, se define como la energía absorbida en cada punto por unidad de masa de material irradiado. En SI la unidad de dosis absorbida es el Gray (Gy) y la unidad antigua es el rad.

$$\begin{aligned} 1 \text{ Gy} &= 1 \text{ Julio / Kg} = 100 \text{ rad} \\ 1 \text{ rad} &= 100 \text{ ergios / g} \end{aligned}$$

Una exposición de 1 R equivale aproximadamente a una dosis absorbida de 1 rad.

Dosis equivalente

La transferencia de energía en la materia viva produce unos efectos biológicos cuya importancia dependerá de las características de la radiación incidente.

La dosis equivalente (H) es la dosis absorbida ponderada por la diferente eficacia biológica de las distintas clases de radiación sobre el medio vivo considerado. Los factores de corrección se denominan "factores de ponderación de la radiación" (antes factores de calidad de la radiación).

$$H = Q \cdot D$$

donde Q es el factor de ponderación o de calidad, que depende de la radiación y de su energía, y D es la dosis media absorbida en el tejido u órgano.

De igual manera se define para un órgano como $H_T = W_R \cdot D_T$

donde W_R es el factor ponderante para el tipo y energía de la radiación (ver tabla) y D_T es la dosis absorbida media en el tejido T.

En el SI la unidad de dosis equivalente es el Sievert (Sv) y la unidad antigua es el rem.

$$1 \text{ Sv} = 1 \text{ Julio/Kg} = 100 \text{ rem}$$

Tipo de radiación y energía		Factor ponderante (W_R)
Rayos X y gamma, todas las energías		1
Electrones, todas las energías		1
Protones de más de 30 MeV		1
Partículas alfa		20
Neutrones	< 10 KeV	5
	de 10 KeV a 100 KeV	10
	de 100 KeV a 20 MeV	20
	> 20 MeV	10

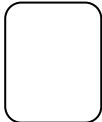
Factores de ponderación de las radiaciones

Dosis efectiva

Es la dosis equivalente ponderada por la diferente sensibilidad de los distintos órganos y tejidos del cuerpo humano. Los factores de corrección se llaman factores de ponderación de los tejidos. Se mide en las mismas unidades que la dosis equivalente. Hasta hace poco este término se denominaba "dosis equivalente efectiva", pero las últimas recomendaciones de la ICRP han simplificado la denominación. La dosis efectiva recibida cada año, como promedio, por una persona de la población mundial, cuando se considera la suma de todas las fuentes naturales de radiación ionizante (rayos cósmicos, radón, radiactividad natural existente en los suelos, el agua, los alimentos, etc.) es del orden de 2,4 mSv.

Efectancia

La efectancia (E) es la suma de las dosis recibidas por cada órgano o tejido, ponderadas por un factor que tiene en cuenta la relación entre el riesgo de cada órgano y el total.

Fuente radiactiva	Aire	Material	Hombre
			
Actividad	Exposición	Dosis absorbida	Dosis equivalente
Bq	C/Kg	Gy	Sv
Ci	R	rad	rem

Magnitudes y unidades de radiación

Detectores de radiaciones

Detectores de radiaciones

El ser humano no dispone de sentidos capaces de detectar la radiación ionizante. Para poder detectar y medir la cantidad de radiactividad de una muestra se utilizan algunos de los fenómenos que ocurren en la interacción de la radiación con la materia.

Los detectores de radiación pueden dividirse:

Por su respuesta:

1. Activímetros y contadores.

Cuentan partículas individualmente. En particular con los activímetros obtenemos los valores de actividad de las muestras radiactivas; con contadores con sondas especialmente diseñadas podemos saber cuál es el valor de una posible contaminación radiactiva de una superficie.

2. Espectrómetros

Miden la energía de cada partícula, para suministrarnos finalmente el espectro completo del haz de radiación (número de partículas con cada energía, para todas las energías presentes).

3. Dosímetros.

Miden las dosis que producen las radiaciones ionizantes desde el punto de vista de la Protección Radiológica. Los dosímetros personales permiten evaluar la dosis de radiación recibida por una persona durante su trabajo diario. Los métodos más comunes son: cámaras de ionización, película fotográfica y materiales termoluminiscentes.

Por su ubicación:

1. Fijos.

Son los que miden de forma continuada el nivel de tasa de dosis o dosis en un determinado lugar (cuando se trata de dosímetros).

2. Portátiles.

Pueden trasladarse de un lugar a otro con el objeto de ir indicando niveles de dosis en varias instalaciones.

Por su funcionamiento:

1. Detectores de ionización gaseosa.

Los detectores de cámara de ionización gaseosa son los más utilizados para determinar dosis cuando se quiere lectura inmediata. En esencia, están constituidos por un volumen de aire (o de algún gas) dentro del que se encuentran dos electrodos (uno haciendo de polo positivo, el otro de polo negativo). La diferencia de potencial entre ellos se mantiene mediante un circuito externo. Cuando la radiación atraviesa el volumen, arranca electrones de los átomos allí presentes. Al dirigirse estos hacia el electrodo positivo se genera una corriente eléctrica en el circuito externo. La corriente será mayor cuanto mayor sea la deposición energética en el volumen, esto es, cuanto mayor sea la dosis a que esté expuesto el detector. Conociendo la corriente creada podremos conocer la dosis. Dependiendo del valor de diferencia de potencial establecido originalmente entre electrodos, los detectores de ionización gaseosa se clasifican en: cámaras de ionización, contadores proporcionales y contadores Geiger-Muller (por orden creciente de esa diferencia de potencial).

2. Detectores de centelleo

Ciertos compuestos cristalinos (materias luminiscentes) tienen la peculiaridad de que una parte de la energía absorbida la reemiten en forma de luz visible o ultravioleta. Esta propiedad permite una nueva variante en los sistemas de detección, el llamado detector de centelleo, formado por una sustancia luminiscente y un dispositivo fotoeléctrico de adecuada sensibilidad llamado fotomultiplicador. Este detector es capaz de funcionar como espectrofotómetro, con las ventajas adicionales de un alto rendimiento de detección.

3. Detectores (dosímetros) de película fotográfica.

El principio físico es el mismo que la impresión de películas fotográficas por la luz, o la de placas radiográficas por los rayos X. El ennegrecimiento de la película permite conocer la dosis de radiación recibida. Estos dosímetros sirven para medir la dosis total recibida durante un periodo de tiempo determinado.

4. Detectores (dosímetros) de termoluminiscencia.

Están constituidos por un cristal termoluminiscente con la propiedad de que al ser irradiados, electrones de la estructura cristalina quedan con energía superior a la de su situación estable. Cuando posteriormente calentamos el cristal, se genera luz de forma proporcional al número de electrones que sufrieron el cambio anterior. Por ello midiendo esa cantidad de luz podemos conocer la dosis recibida por el detector. A diferencia de los dosímetros de película, no es posible almacenar permanentemente la información, pero tras su lectura pueden volver a ser utilizados.

Los detectores de radiación más utilizados en una radiofarmacia son el activímetro o calibrador de dosis y los dosímetros personales. Un activímetro consiste básicamente en una cámara de ionización que mide la actividad de una muestra radiactiva en Ci o Bq, así como en múltiplos y submúltiplos de estas unidades. El calibrador de dosis es una herramienta imprescindible y de la mayor importancia en la práctica radiofarmacéutica, ya que su utilización en correctas condiciones nos permitirá cuantificar con exactitud y precisión las dosis radiactivas asociadas a los radiofármacos.

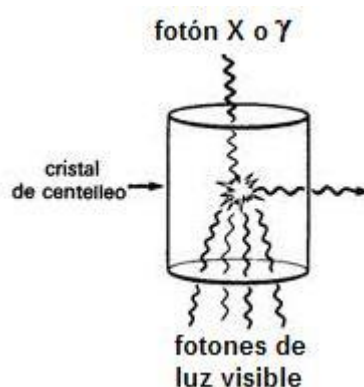
Las normas de utilización del dosímetro personal son:

- El uso del dosímetro es personal y está restringido a la institución a la que está asignado. Bajo ningún concepto debe salir de ella.
- El usuario del dosímetro es responsable directo del mismo y de su correcta utilización.
- Fuera de la jornada laboral, el dosímetro debe estar en lugar alejado de fuentes de radiación y de focos de calor y humedad.
- Los dosímetros de solapa se colocan en una posición representativa para la determinación de la dosis en todo el organismo durante toda la jornada laboral. Se recomienda su colocación en el interior del bolsillo superior de la bata, sujeto con la pinza.
- En caso de utilizar delantal plomado o guantes plomados, el dosímetro se debe colocar debajo, de modo que lo cubra por completo.
- Cuando el portador del dosímetro se expone a radiaciones como paciente, tato en terapia como en diagnóstico, deberá quitarse el dosímetro y se pondrá en contacto con el Servicio de Protección Radiológica para estimar la dosis recibida y adjuntarla en su historial dosimétrico.
- No se debe tratar de abrir ni manipular su interior.
- Se debe comunicar inmediatamente su pérdida o deterioro, así como cualquier anomalía que sea observada por el usuario, al Servicio de Protección Radiológica.
- El dosímetro de muñeca se emplea para la determinación de la dosis en las manos cuando están expuestas directamente al haz de radiación.
- En el caso de causar baja en la instalación, el usuario del dosímetro está obligado a entregar personalmente el dosímetro al responsable de los dosímetros de su Unidad o directamente al Servicio de Protección Radiológica.

Detector de centelleo sólido

Los detectores de centelleo se basan en el fenómeno de la luminiscencia que presentan ciertas sustancias tras la excitación producida por una radiación. Todo detector de centelleo consta de dos partes fundamentales: sustancia luminiscente y fotomultiplicador.

Al interaccionar un fotón con la sustancia luminiscente le cede toda o parte de su energía, excitando sus átomos. La desexcitación de éstos devuelve toda la energía en forma de fotones de luz visible (destellos) que excitan el fotocátodo, el cual actúa como una célula fotoeléctrica desprendiendo electrones. Estos electrones son acelerados hacia el ánodo aplicando un gran voltaje a través del tubo. Para que el detector sea eficaz, debe amplificarse esta señal mediante una serie de dínodos o voltajes crecientes contra los que va chocando el electrón sucesivamente, produciéndose en cada choque una emisión de 5 a 10 electrones adicionales, con lo que al final del tubo, al ánodo llega una corriente de electrones del orden de 10^8 electrones por cada electrón incidente en el primer dínodo, si el tubo tiene unos 10 dínodos, que es lo más usual. Al tubo con el fotocátodo, los dínodos y el ánodo se le llama fotomultiplicador. De forma resumida, el fotón gamma genera en el cristal de centelleo un fotón de luz visible, que genera en el fotocátodo un electrón, que es amplificado por los dínodos (cada uno de los electrodos del tubo fotomultiplicador), con lo que se consigue un débil impulso eléctrico proporcional a la energía cedida por el fotón gamma. Para poder medir este impulso eléctrico, tiene que ser nuevamente amplificado. Mediante un analizador de impulsos se puede limitar la detección a aquellos fotones que cedan una energía comprendida dentro de un determinado rango (ventana). Al final los impulsos son expresados en lo que se llama *cuentas*, cuyo número es directamente proporcional al número de fotones gamma emitidos por la muestra.



Este tipo de detectores es el que utiliza la instrumentación de medicina nuclear para la obtención de imágenes. El material luminiscente más empleado en este tipo de detectores es un cristal de NaI activado con impurezas de Tl.

Si los sistemas de contaje estuvieran libres de variaciones, los fotones gamma emitidos por la muestra (que son monoenergéticos) y absorbidos por el cristal de centelleo, producirían un espectro que sería una línea recta, debido al efecto fotoeléctrico en el fotocátodo, mientras que los fotones dispersados por efecto Compton darían una banda, partiendo de una energía más baja que la de dicha línea recta hasta una energía cero, pues en el efecto Compton hay toda una gama de energías dependiendo del ángulo de incidencia del fotón.

Pero mientras las variaciones estadísticas en los circuitos del contador son despreciables, en el cristal de centelleo y en el tubo multiplicador no lo son, pues hay variaciones en el número de fotones de luz producida en el cristal, en la uniformidad de la colección de la luz como una función de la posición dentro del cristal, y en el número de electrones producidos en el tubo fotomultiplicador. Todo ello contribuye a ensanchar esa línea recta y dar lo que se llama un *fotopico*. También los impulsos debidos al efecto Compton sufren estas variaciones.

Es posible la medida en una misma muestra, de dos radioisótopos cuyos fotopicos estén suficientemente separados, es decir, sus energías sean suficientemente diferentes para que no se solapen sus fotopicos.

La resolución es una característica intrínseca de un cristal de centelleo, y expresa la capacidad del cristal para identificar las emisiones de una energía particular lo más exactamente posible. La resolución será mejor cuanto más se acerque el fotopico a una línea recta. Su valor viene dado por el cociente de la anchura del fotopico a su media altura y la energía en su punto medio, expresada en %.

La eficiencia de contaje dependerá de factores como la distancia de la muestra o fuente al contador y de la geometría de éste.

En un contador cada componente del sistema requiere un intervalo de tiempo, y la suma de todos ellos determina lo que se conoce como *tiempo de resolución*. Este tiempo limita el número máximo de cuentas por unidad de tiempo que pueden ser registradas por el detector. Por encima de ese número el detector se satura.

El *fondo* está formado por las cuentas que son registradas en ausencia de fuente radiactiva. Puede ser debido a varios factores tales como rayos cósmicos o contaminación radiactiva en materiales de alrededor al detector.

Detectores simples de radiación gamma

La mayoría de los detectores en medicina nuclear se componen de un cristal de centelleo, fotomultiplicadores y una electrónica asociada para cuantificar la radiactividad. Los detectores simples de radiación gamma de uso en medicina nuclear son las sondas de captación tiroidea y las sondas para cirugía radioguiada.

El uso de la sonda de captación tiroidea se remonta a los principios de la medicina nuclear y ha sufrido mínimos cambios desde su creación. Se utiliza para cuantificar la captación de un radiofármaco, normalmente ^{131}I o $^{99\text{m}}\text{Tc}$, en la glándula tiroides. Se suele trazar una curva de captación del radiofármaco en función del tiempo. Estos detectores utilizan un colimador de tipo cilíndrico o cónico con un único agujero.

Las sondas para cirugía radioguiada fueron introducidas en la práctica clínica para detectar tejido que concentra un radiofármaco determinado y poder extirparlo quirúrgicamente. Estos equipos poseen tres métodos para indicar la presencia de radiactividad en el campo de visión: un registro de cuentas por minuto, una señal auditiva y una señal lumínica.

Gammacámara

Una gammacámara o cámara de Anger es un dispositivo con un detector de centelleo sólido, que es capaz de localizar el lugar donde se ha producido la detección de cada fotón, restringiéndola además a aquellos fotones que provienen de una misma dirección, lo que permite obtener imágenes planas de la distribución frontal de fuentes radiactivas, tales como pacientes a los que se les ha inyectado un radiofármaco.

Las gammacámaras constan de tres partes: el cabezal, el gantry y la consola (ordenador).

El cabezal contiene en su interior el detector de radiación gamma y tiene la facultad de moverse en diferentes direcciones para obtener la imagen final del paciente. El detector es un cristal de NaI (TI) en forma de disco de poco grosor. Un circuito electrónico establece un sistema de coordenadas X e Y, que proporcionan la posición en la que ha sido detectado cada fotón. Además, se obtiene una señal Z, que es proporcional a la energía cedida por el fotón, lo que permite efectuar medidas espectroscópicas o seleccionar los fotones de una determinada energía. Si la amplitud del impulso corresponde al rango de energía permitido (el seleccionado), las señales correspondientes a las coordenadas x e y pueden ser llevadas a un osciloscopio, en el que aparecerá un impulso luminoso en su pantalla.

Los detectores están colocados sobre un dispositivo (gantry) que les permite adoptar cualquier orientación alrededor del paciente. Existen Gammacámaras de 1, 2 o 3 detectores. El mayor

número de detectores no mejora la calidad o resolución del estudio, salvo para algunos casos puntuales en grado mínimo, pero sí mejora el tiempo en el cual se realiza, siendo en algunos casos menos de la mitad.

Una gammacámara puede ser de tipo planar o de tipo SPECT. La SPECT o tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (en inglés single photon emission computed tomography) consiste en obtener la distribución tridimensional del trazador partiendo de imágenes planares obtenidas desde diversas orientaciones (sagital, coronal y transaxial) y aplicando métodos de reconstrucción tomográfica. La capacidad de realizar cortes tomográficos, elimina la superposición de estructuras, y así la interferencia que se produce en las imágenes en dos planos, mejorando la sensibilidad y resolución espacial de un estudio.

Los aparatos para SPECT suelen consistir, por tanto, en la unión de una cámara de Anger a un sistema rotativo, de manera que se puedan obtener imágenes del paciente desde cualquier orientación, en torno a él. Estos equipos precisan de un ordenador que controle el giro del dispositivo y la adquisición de las diferentes proyecciones y se encargue de realizar la reconstrucción, así como la visualización y tratamiento de los diferentes cortes tomográficos obtenidos.

El cabezal posee una estructura adosada e intercambiable hecha de plomo, denominado *colimador*, que sirve para eliminar los fotones que provengan de una dirección distinta a la elegida para efectuar la detección. En la formación de la imagen, la colimación produce efectos que combinan los del colimador y los de la unidad de espectroscopía. Es decir, el colimador hace que los fotones que provienen de una orientación distinta a la de sus orificios, sufran una dispersión (scattering), con la consiguiente pérdida de energía. Puede ser que algunos de estos fotones sean detectados, pero su energía será menor que la de los fotones incidentes. Es entonces cuando la unidad de espectroscopía rechaza estos fotones de menor energía, con lo que se logra una colimación efectiva y, por tanto, una imagen de mejor calidad.

Los dos tipos de colimadores más utilizados son el pinhole y el de orificios paralelos.

El colimador tipo pinhole o de agujero estenopeico es un cono de material de alta densidad que se coloca delante del cristal de la gammacámara y que actúa como un diafragma dejando pasar los fotones cuya dirección les permita pasar por el único orificio de que disponen. El diámetro de éste determina su resolución y sensibilidad.

El colimador de orificios paralelos está constituido por una gruesa lámina de plomo en la que se han practicado muchos orificios de un cierto diámetro y con una separación entre ellos que se denomina septo. Las características de cada colimador vienen definidas por el número de orificios y su diámetro (que determinan resolución y sensibilidad del colimador) y por el grosor de los septos (que está en función de la energía de los fotones para los que se va a utilizar).

El uso de distintos colimadores conlleva variaciones en la resolución espacial y la sensibilidad, siendo la relación entre ambas inversa, cuando uno de los parámetros aumenta el otro disminuye.

Las imágenes se forman tras la acumulación de gran cantidad de pequeños puntos luminosos en el osciloscopio. Estas imágenes pueden recogerse sobre soporte fotográfico, estando formadas por diferentes densidades de puntos que se corresponden con zonas de mayor o menor intensidad o cantidad de radiofármaco. A estas imágenes se las denomina imágenes analógicas. De forma general, la calidad de las imágenes dependerá del número de cuentas (detecciones elementales o interacciones que al final del proceso se detectan y pasan a formar parte del estudio), ya que al ser el fenómeno de desintegración radiactiva de naturaleza aleatoria, y por tanto estar sometido a las leyes de la estadística, es necesario acumular un número relativamente importante de cuentas para minimizar el error aleatorio.

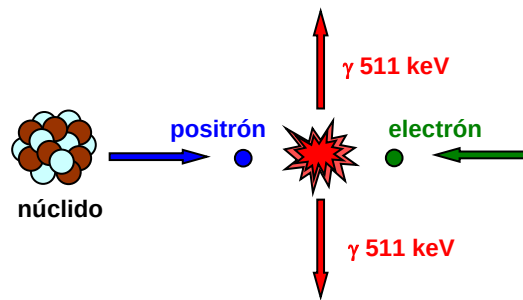
Para cada tipo de estudio se intenta conseguir un equilibrio entre actividad administrada, sensibilidad y poder de resolución del sistema detector.

El gantry (caballete o pórtico) corresponde a la estructura de soporte en donde el cabezal se mueve. Está compuesto por un gran número de sistemas mecánicos que son controlados por circuitos electrónicos, para poder lograr un control milimétrico de la vasculación del cabezal y la camilla.

Finalmente, la consola (ordenador) permite controlar el detector y procesar su información, es decir, la visualización y procesamiento de las imágenes obtenidas del paciente. Esto es posible gracias al uso de computadoras con ciertas características especiales, que logran almacenar y procesar los datos obtenidos. Mediante un software se digitalizan las imágenes, almacenándolas y procesándolas para obtener información cuantitativa.

Tomógrafo PET

El tomógrafo PET (por las siglas en inglés de *Positron Emission Tomography*) permite la detección de los fotones producidos en la aniquilación de los positrones con los electrones de la materia. Estos fotones viajan en la misma dirección y sentidos opuestos, portando una energía de 0,511 MeV.

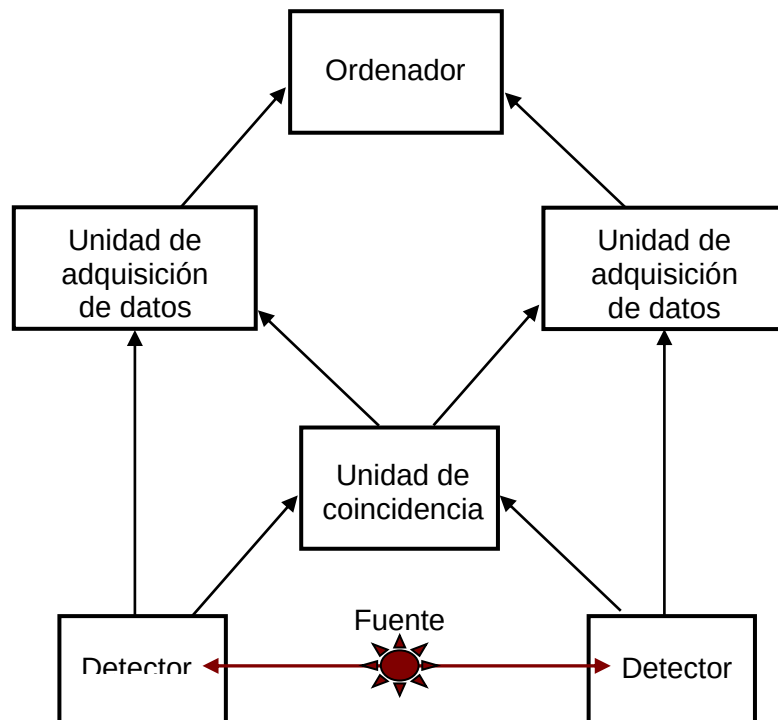


Emisión y aniquilación de un positrón

Las cámaras de positrones están formadas por uno o varios anillos que contienen un gran número de pequeños detectores de centelleo sólido adosados y conectados a fototubos, similar en su base a una gammacámara, pero a diferencia de ésta, agrupados en múltiples anillos de detección en 360°.

La energía, relativamente alta, de los fotones de aniquilación (511 KeV) precisa incorporar a los detectores PET un tipo de cristal de centelleo más denso, capaz de frenar esta radiación en unos espesores reducidos de material. El tipo de cristal empleado varía según el fabricante de los equipos, siendo en la actualidad los más frecuentemente usados los de germanato de bismuto (BGO), ortosilicato de lutecio (LSO) y ortosilicato de gadolinio (GSO) activado con cerio. La principal diferencia en los cristales, está dada por el tiempo de decaimiento para la detección de positrones del cristal, es decir, la capacidad para detectar eventos en forma sucesiva, lo que define una mayor capacidad de detección y por ende menor tiempo de adquisición del estudio, que puede llegar a ser menor de 20 minutos en algunos equipos con cristales de LSO, versus no menos de 25 a 30 minutos para GSO y de 40 a 45 minutos para BGO. Para el BGO el tiempo de decaimiento para detección es de 300 ns (nanosegundos), 60 ns para el GSO y de 40 ns para LSO. A modo de comparación, un cristal de NaI (TI) tiene un tiempo muerto de 230 ns.

Las señales son conducidas a un ordenador que, en primer lugar, selecciona aquellas que se detectan de forma simultánea en un par de detectores cualesquiera del anillo, que determinan una línea en la que se encuentra el positrón que les ha dado origen. La línea que une a los dos detectores implicados en la misma aniquilación se denomina línea de respuesta (LOR line of response) y a su proceso de identificación por parte del equipo, *colimación electrónica*. Para que una coincidencia sea considerada como válida los dos fotones deben alcanzar los respectivos detectores en un intervalo de tiempo establecido (ventana de coincidencia) del orden de los nanosegundos, y su energía debe superar un umbral mínimo que asegure que no han sufrido dispersiones de importancia en el trayecto. Estos eventos, son reconocidos por la electrónica incorporada al equipo, como eventos coincidentes, asignándoles un origen espacial común, según su ubicación en el cabezal detector, eliminando aquellos eventos que no caen dentro del rango temporal.



Esquema de la electrónica de un escáner PET

Los datos de las líneas de respuesta se almacenan en función de sus coordenadas polares, que consisten en un radio y un ángulo (r, θ). A la representación de los datos en estas coordenadas se le denomina sinograma. A continuación, partiendo de esta información y utilizando un algoritmo de reconstrucción tomográfica, se obtiene la distribución del trazador en diversos planos transversales.

El tomógrafo PET puede conseguir muy buenos niveles de resolución y en especial de sensibilidad, debido a la colimación electrónica. Idealmente la resolución teórica que puede ofrecer un tomógrafo PET debería ser aproximadamente la mitad del tamaño del cristal que compone su matriz. En la práctica, otros factores la degradan hasta el entorno de los 4 mm, ya que existe una indeterminación en la posición de los núcleos del trazador, debido a que una vez emitido el positrón, éste recorre una cierta distancia hasta que se aniquila y aparece el par de fotones de aniquilación.

En su viaje hacia los detectores, los fotones pueden sufrir dispersión (scatter) debido a continuos cambios de dirección por interacción con los núcleos de la materia. Si estos choques son suficientemente importantes modifican la trayectoria original del fotón generando una línea de respuesta incorrecta. El cambio de dirección será mayor cuanto más violento haya sido el choque y por tanto mayor sea la pérdida de energía del fotón. Sólo poco más del 2% de todos los sucesos que registra un PET son coincidencias reales, el resto se debe que detectores opuestos registran la llegada de su correspondiente fotón, de energía apropiada y en la ventana temporal establecida para cada coincidencia (unos 12 ns para el BGO) pero que cada uno de ellos procede de un proceso de aniquilación distinto, debido al efecto de dispersión.

El fenómeno de dispersión se hace especialmente patente en aquellas zonas donde la concentración del trazador es elevada. Como para este fenómeno no hay direcciones ni zonas privilegiadas su contribución aporta un ruido homogéneo al fondo de la imagen.

La adquisición de los estudios puede realizarse en modo 2D o 3D. En el modo 2D el cristal usa septas retráctiles de plomo o tungsteno, que actúan como colimadores para disminuir los eventos de radiación producidos por scatter, lo cual finalmente degrada la calidad de la imagen, haciendo algo más lento el estudio. Muchos equipos actuales han optado por realizar estudios en 3D, es decir sin el uso de las septas, ya que existen nuevos software de reconstrucción iterativa, que mejoran la calidad de la imagen, evitando la degradación producida por el scatter, no habiendo en la práctica grandes diferencias en la calidad de la imagen final, con un significativo menor tiempo de adquisición para el 3D.

En algunos casos los estudios PET se han llegado a realizar con gammacámaras de doble detector que poseían, colimadores de plomo de ultra alta energía (511 KeV), los cuales de alguna manera simulaban la electrónica de coincidencia. En la actualidad son escasamente utilizados por su baja capacidad de detección de eventos útiles, baja calidad de imagen (resolución mayor de 2 cm) y demora en la adquisición del estudio, aunque constituye una forma económica, con algunas limitadas aplicaciones en cardiología para evaluación de viabilidad.

Detector de centelleo líquido

El fenómeno del centelleo se basa en la capacidad que tienen ciertos materiales de emitir luz cuando son atravesados por la radiación ionizante. Actualmente, y debido sobre todo al empleo de dispositivos que disminuyen en gran medida el fondo, y que son capaces de discriminar entre partículas alfa y beta, el centelleo líquido se ha convertido en una de las técnicas de detección de la radioactividad más versátiles y empleadas para multitud de aplicaciones ambientales y biológicas.

El mecanismo de centelleo líquido se fundamenta en la transformación de la energía de la radiación en energía luminosa, en una sustancia centelleadora en estado líquido. De esta manera, se generan una serie de fotones que pueden ser detectados y medidos instrumentalmente mediante su conversión en impulsos eléctricos. En este proceso, el elemento fundamental es el líquido de centelleo, ya que es el encargado de absorber la radiación incidente y producir los fotones de luz. Sin embargo, el vial donde se introduce la muestra junto con el líquido de centelleo, también juega un papel importante en este proceso, ya que sus características pueden influir en la generación de una mayor o menor producción de luz. Generalmente, el líquido de centelleo está formado por un disolvente orgánico junto con uno o más solutos centelleadores. El proceso de centelleo líquido puede subdividirse en dos fases: transformación radiactividad-luz y detección y cuantificación instrumental.

a) *Transformación radiactividad-luz:* Este proceso está dominado por varias interacciones. La radiación ionizante interacciona en primer lugar con las moléculas del disolvente, que es el componente mayoritario, ionizándolas. A partir de ahí tienen lugar varios procesos: transferencia de energía disolvente – soluto, formación de iones, formación de moléculas excitadas y formación de radicales libres, siendo el primero de ellos el más relevante en la producción de luz. Las moléculas del disolvente poseen una baja probabilidad de emitir fotones, y la longitud de onda de éstos no suele ser adecuada para su detección. Además, dada la elevada concentración de disolvente, la probabilidad de reabsorción de los fotones emitidos es elevada. De esta manera, la misión del disolvente es la de transferir la energía de la radiación ionizante al soluto centellador disuelto (solute primario), que al desexcitarse debe emitir eficazmente una luz con una longitud de onda adecuada para su posterior conversión en señal eléctrica. Generalmente esto se consigue con una segunda sustancia centelleadora (solute secundario), que capta la luz emitida por el soluto primario y la reemite con una mayor longitud de onda.

b) *Detección y cuantificación de la luz:* Para entender esta segunda etapa hace falta describir, aunque muy someramente, lo que se denomina *tubo fotomultiplicador*. Por regla general, un detector de centelleo líquido típico, está constituido por, al menos, dos tubos

fotomultiplicadores, entre los cuales se sitúa el vial de centelleo que contiene a la muestra. El tubo fotomultiplicador (TFM) es un cilindro constituido por dos electrodos, ánodo y cátodo (denominado fotocátodo en estos dispositivos). Este último está recubierto por un material que presenta un acusado efecto de fotoemisividad (emite electrones cuando sobre él incide la luz). Además, entre el ánodo y el fotocátodo existe una estructura multiplicadora de electrones, formada por una serie de electrodos auxiliares denominados dinodos, polarizados con tensiones progresivamente crecientes a medida que su situación es más próxima al ánodo. Su función es la de aumentar (multiplicar) el número de electrones que inicialmente fueron arrancados del fotocátodo, ya que están constituidos por un material que presenta un acusado efecto de emisión secundaria; es decir, que si sobre ese material impacta un electrón con una energía cinética suficiente, el impacto arrancará varios electrones del mismo. Por lo tanto, y una vez que la partícula radiactiva ha cedido su energía al medio, con la consiguiente emisión de un fotón, éste incidirá en el fotocátodo arrancando uno o varios electrones, que serán multiplicados por el sistema de dinodos, originándose una avalancha electrónica que incidirá en el ánodo. Con el sistema de dinodos lo que se consigue es amplificar en gran medida el impulso eléctrico originado por los fotones al incidir en el fotocátodo, de modo que, a la salida del TFM, podrán ser amplificados electrónicamente. Esta señal, ya amplificada, será transformada mediante un convertidor analógico-digital y finalmente será contabilizada.

En la determinación de emisores alfa y/o beta por centelleo líquido, interfieren una serie de fenómenos que, por una parte, pueden extinguir o atenuar la señal, y por otra, pueden contribuir a aumentarla (fondo, o *background*). Estos fenómenos, si no se corrigen correctamente originarán un defecto (en el primer caso) o un exceso (en el segundo caso) en el número de cuentas registradas por el sistema detector, que no se corresponderá con lo que realmente sucede en la muestra problema.

Quenching

La extinción, atenuación o *quenching* de la señal luminosa, es uno de los parámetros que hay que tener en cuenta a la hora de realizar medidas de emisores alfa o beta mediante centelleo líquido. Cuando una muestra presenta extinción, las partículas radiactivas cederán parte de su energía al agente extintor. De esta manera, el espectro resultante (cuentas *versus* energía o canales) estará desplazado hacia la izquierda; es decir, hacia la región de bajas energías, debido a que la energía de la partícula que finalmente se transforma en luz es menor por efecto de la extinción. Como consecuencia, también se producirá una disminución en la eficiencia de

recuento. Esta reducción se debe a motivos físico-químicos diversos y que generan los distintos tipos de extinción, entre los que destacan:

Extinción física: Caracterizada por una pérdida de energía por parte de la partícula radiactiva antes de que pueda interaccionar con el líquido de centelleo líquido, con la consiguiente disminución de la producción de luz. Es debida a fenómenos como la precipitación (formación de coloides), adsorción, microcristalización, etc.

Extinción por ionización: Se produce cuando la partícula ionizante, en su recorrido a través del líquido de centelleo, excita un gran número de moléculas en un área relativamente pequeña, puede ocurrir que estas moléculas excitadas no puedan transferir su energía al estar rodeadas también por otras moléculas excitadas, disipándose la energía de excitación, y por lo tanto, no emitiéndose luz. Generalmente ocurre cuando la partícula incidente es una partícula alfa, ya que su poder ionizante es mayor. Este tipo de extinción es la responsable de que las partículas alfa de igual energía que las beta emitan menos luz.

Extinción química: Se produce cuando hay una mala transferencia de la energía del disolvente al centellador por falta de un mecanismo efectivo, generalmente por presencia de moléculas que disipan su energía en modo rotacional o vibracional, y producen calor y no emisión de luz. Como moléculas extintoras químicas se encuentran: agua, oxígeno, metales pesados, compuestos de cloro, aminas y alcoholes.

Extinción por color: Se produce por la absorción de parte de los fotones emitidos por la muestra, antes de que éstos puedan alcanzar el fotocátodo del tubo fotomultiplicador, por la presencia de sustancias que absorben en las longitudes de onda en las que emite el soluto. Estas longitudes de onda se corresponden con el azul y ultravioleta cercano, principalmente. La diferencia fundamental entre la extinción química y la extinción por color es que, en esta última, lo que se impide es que los fotones alcancen el TFM y puedan generar una señal medible, mientras que la extinción química lo que impide es la producción misma del fotón.

Extinción por adsorción: Se produce por la adsorción de energía por las paredes del vial, o bien por material en suspensión en la mezcla cóctel-muestra en el centellador, que provoca la aparición de colas y picos desplazados en el espectro.

Extinción de inclusión: Este fenómeno es el menos mencionado y se produce cuando los átomos emisores alfa o beta quedan dentro de una partícula sólida o coloidal.

Efectos del *quenching*

Debido a que la extinción provoca una disminución del número de fotones incidentes en el fotocátodo y por tanto, de la señal electrónica a la salida del tubo fotomultiplicador, dicha atenuación de la luz va a dar lugar a una disminución de la eficiencia de recuento, y a un desplazamiento del espectro hacia canales inferiores.

Desplazamiento del espectro hacia canales inferiores: Se debe a que en el convertidor analógico digital la calibración en energía se hace en función de la altura del impulso, y debido a que la extinción provoca una disminución del número de fotones que alcanzan el TFM, el impulso originado, al ser de menor altura, será interpretado como procedente de una partícula de menor energía que la real. De esta manera se producirá un desplazamiento del conjunto del espectro hacia canales inferiores, es decir, hacia la zona de menor energía.

Disminución de la eficiencia de recuento: Si definimos la eficiencia de recuento como el cociente entre el número de pulsos detectados y el número de desintegraciones producidas en el seno de la muestra, una disminución en el número de fotones, originados por desexcitación, que inciden en el fotomultiplicador, provocará una disminución en la eficiencia de recuento. En centelleo líquido, esta disminución en la eficiencia de recuento es mucho más apreciable en emisores beta que en emisores alfa; y dentro de los emisores beta, la eficiencia disminuye con el aumento de la concentración del agente extintor, tanto más rápidamente cuanto menor sea la energía del emisor beta.

Métodos de corrección de la eficiencia en presencia de *quenching*

La aparición de fenómenos de extinción es inevitable en la mayoría de las preparaciones de muestras para centelleo líquido. La extinción afecta a la eficiencia del proceso de detección, así como a la resolución espectral, desplazando la posición del espectro beta a energías más bajas. En determinadas ocasiones, la aparición de estos fenómenos, si no se corrige, puede hacer variar el resultado de una medida incluso más de un 50 %. Es por ello por lo que es necesario disponer de procedimientos para evaluar la extinción y poder corregir la eficiencia de recuento en función de ésta. Muchos de los métodos para corregir la eficiencia de recuento en función de la extinción, se basan en la construcción de curvas de calibración en las que se ajustan los valores de la eficiencia frente a un parámetro dependiente de la extinción. A continuación se describen brevemente algunos de ellos.

Método del patrón externo: El fundamento de este método consiste en colocar una fuente externa gamma al lado del vial que se está midiendo. Esta fuente producirá electrones

Compton en el interior del vial. El espectro Compton de la muestra se verá deformado en mayor o menor grado en función de la extinción. La ventaja de este método es su rapidez, pues se utilizan fuentes gamma intensas y no se destruye la muestra.

Método del patrón interno: Consiste en medir la muestra antes y después de la adición en ella de un patrón de actividad conocida y que se supone no altera la extinción. Se calcula después la eficiencia de recuento. Los inconvenientes de este método son el consumo de patrón y la pérdida de la muestra problema tras añadirle el patrón.

Existen también dos métodos basados en el *análisis de espectros*: el *método del centroide* y el *método de la razón de canales*.

Método del centroide: también denominado *SIS (Spectral Index of the Sample)*, relaciona la extinción con la variación del centroide, o centro de gravedad del espectro. Este parámetro puede emplearse para obtener la curva de calibración correspondiente al nucleido patrón, la cual puede hacerse extensible a cualquier otra muestra problema de idénticas características. Cuando existe extinción, el espectro se va a desplazar hacia canales de menor energía, arrastrando consigo al centroide, por lo que el desplazamiento de éste nos va a servir de indicador del grado de extinción.

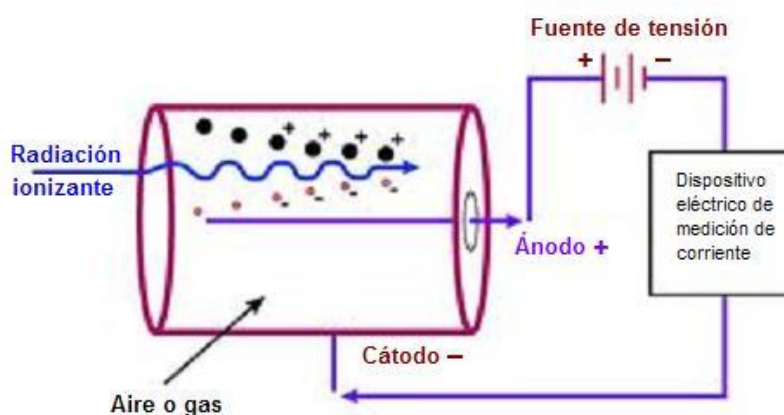
Activímetro

El calibrador de dosis o activímetro es uno de los instrumentos más importantes en Radiofarmacia, pues sirve para medir la actividad de los radionúclidos para la preparación y dispensación de radiofármacos.



Activímetro

Los activímetros suelen estar constituidos por una cámara de ionización, que consiste en una cámara sellada de forma cilíndrica, con un pozo central en cuyo interior se sitúa la fuente radiactiva que se desea medir. La cámara está rellena de aire o de algún gas (argón y trazas de halógeno) a alta presión. La ionización producida por el paso de la radiación se recolecta aplicando una diferencia de potencial entre los electrodos (paredes) de la cámara (~ 150 V). Para aumentar la eficiencia de la cámara, el gas de llenado se mantiene a una presión de entre 10 y 20 atmósferas. La corriente iónica producida de esta forma por el paso de la radiación es, para una energía determinada, proporcional a la actividad de la fuente radiactiva, de forma que, empleando un factor de calibración adecuado para cada isótopo, la lectura del activímetro indica la actividad de la muestra.



Cámara de ionización de un activímetro

El comportamiento a bajas energías está dominado por la atenuación de fotones al atravesar las paredes y la contribución del efecto fotoeléctrico. Cuando la energía de los fotones crece y

la importancia de éste disminuye, se produce una disminución en la sensibilidad, hasta que empieza a crecer de nuevo debido a la contribución de los electrones Compton.

Debido a que las radiaciones de diferentes tipos y energías producen diferentes cantidades de ionización (y por tanto de corriente), actividades iguales de radionúclidos diferentes generan diferentes cantidades de corriente. Por ejemplo, la ionización producida por 1 mCi de ^{131}I es mayor que la producida por 1 mCi de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Los diales o los botones selectores de isótopos del activímetro, activan resistencias adecuadas que compensan las diferencias de ionización (corriente) producidas por radionúclidos diferentes, para que una misma actividad de radionúclidos diferentes genere la misma lectura. Los ajustes de los selectores de isótopos son básicamente factores de calibración de radionúclidos diferentes, que vienen determinados por la medición de la corriente producida por un milicurio de cada radionúclido. La actividad de una fuente de un radionúclido se mide por el valor de la corriente que genera dividido por el factor de calibración para dicho radionúclido, y se muestra en la pantalla del calibrador de dosis en la unidad requerida. Por tanto, para la medición de la actividad de un radionúclido, se establece primero el factor de calibración para dicho radionúclido, utilizando el botón apropiado o ajustando el dial. A continuación, la muestra en una jeringa, vial, o cualquier recipiente adecuado se coloca dentro del pozo del calibrador de dosis, con lo que la lectura de la actividad se muestra en el medidor digital del calibrador de dosis.

El rango de respuesta fiable de un activímetro suele ser aproximadamente de 0,1 mCi a 10 Ci ($3,7\text{--}3,7\cdot 10^5$ MBq), aunque si la actividad del fondo es baja, se pueden medir con precisión actividades por debajo de 0,1 mCi. La sensibilidad de la cámara de un calibrador de dosis no es lineal con la energía del fotón: la sensibilidad aumenta por debajo de 200 KeV debido a interacciones fotoeléctricas y por encima de 200 KeV debido a un aumento en las interacciones Compton.

El activímetro es un instrumento básico, cuya calidad de operación debe evaluarse permanentemente, de manera que el profesional que lo usa tenga la seguridad que los datos obtenidos en la medida de la actividad son fiables. Para asegurar la fiabilidad de las medidas se requieren una serie de controles de calidad del activímetro.

Control de estabilidad, constancia o precisión

Este control determina el grado de reproducibilidad de las medidas. Se debe realizar diariamente al principio de la jornada laboral. Se utiliza una fuente de referencia de larga vida, normalmente de ^{137}Cs , ^{57}Co o ^{133}Ba . El ^{137}Cs es similar en energía al $^{99\text{m}}\text{Tc}$, el ^{57}Co tiene una energía de fotón principal similar a la del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y el ^{133}Ba tiene una energía de fotón similar a la de ^{131}I . Es conveniente realizar la medición en cada uno de los canales usados más frecuentemente ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , etc.). Las desviaciones de más de $\pm 5\%$ de la actividad prevista indican una necesidad de ajuste o reparación del instrumento. Hay que tener en cuenta las correcciones de fondo (background) en cada una de las mediciones.

Control de exactitud

El calibrador de dosis debe medir la radiactividad de un radiofármaco con un buen grado de exactitud. La exactitud se define como la cercanía de la medida al verdadero valor. Este control debe realizarse cuando se instala el activímetro (o tras su reparación) y anualmente, utilizando para ello fuentes estándar de referencia de actividad conocida. Las típicas fuentes utilizadas para valorar la exactitud son de ^{137}Cs , ^{57}Co y ^{133}Ba . Es recomendable medir cada fuente patrón un mínimo de tres veces, teniendo en cuenta las correcciones de fondo (background) en cada una de las mediciones. El valor medio de las actividades de cada fuente de referencia no debe variar más de $\pm 5\%$ de su actividad certificada, con su correspondiente corrección de decaimiento.

Control de linealidad

La linealidad de un activímetro hace referencia a una respuesta fiable del mismo sobre una amplia gama de actividades. La pérdida de la linealidad es más probable a altas actividades que a actividades bajas, debido a la recombinación de pares de iones en la cámara antes de que se recojan en los electrodos, causando una lectura falsamente baja de la actividad presente. Debe realizarse una prueba de linealidad en la instalación del calibrador de dosis y trimestralmente. El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se utiliza normalmente para realizar el control de linealidad, debido a su disponibilidad en grandes cantidades de actividad. Por razones prácticas, la prueba de linealidad puede realizarse solamente dentro del rango de actividad de las dosis de los radiofármacos. Sin embargo, si la mayor dosis administrada a un paciente es 300 mCi (11.1 GBq) de ^{131}I , la cantidad de actividad de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ debe ajustarse al alza debido a las diferencias en las características de decaimiento de estos dos radionúclidos. Por consiguiente, debe utilizarse 430 mCi (15,9 GBq) de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en lugar de 300 mCi (11.1 GBq) de ^{131}I para compensar las diferencias de energía gamma entre ^{131}I y $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Pueden utilizarse dos métodos para la prueba de linealidad: por decaimiento radiactivo con el tiempo o por atenuación con blindajes de atenuación conocida.

El método más preciso es el método de decaimiento, que consiste en realizar múltiples medidas de la misma fuente durante un período de tiempo prolongado (de 2 a 3 días) y representarlas frente al tiempo. Las zonas con errores relativos de más de $\pm 5\%$ indicarían una pérdida de linealidad para ese rango de actividad.

t (h)	A _m (mCi)	A _t (mCi)	% error
0,00	188,00	188	0
1,97	149,00	149,91	-0,61%
4,83	106,80	107,77	-0,90%
6,85	85,90	85,45	0,53%
9,33	64,00	64,2	-0,31%
23,03	13,21	13,26	-0,38%
26,37	9,00	9,04	-0,44%
30,67	5,47	5,51	-0,73%
33,87	3,77	3,81	-1,05%

Control de linealidad por decaimiento

El método de atenuación utiliza una serie de tubos de grosor variable, diseñados para aumentar progresivamente la atenuación de la fuente de ^{99m}Tc , simulando así el decaimiento a lo largo del tiempo.

Control de geometría

La medida de la actividad de una fuente radiactiva puede ser significativamente diferente de su verdadera actividad, especialmente en el caso de los radionúclidos con emisiones gamma débiles. En estos casos la medición puede verse considerablemente afectada por el volumen y la geometría de la muestra del radionúclido. La actividad medida también puede verse afectada por el volumen y tamaño de la cámara del calibrador de dosis; por lo tanto, deben establecerse los efectos de la geometría para cada tipo de calibrador de dosis.

El alcance de estos efectos de la geometría deben determinarse para los radionúclidos comúnmente utilizados, debiendo aplicarse a las medidas de los mismos factores de corrección adecuados si se encuentran importantes variaciones ($> 2\%$). Los factores de corrección del calibrador de dosis que son suministrados por el fabricante deben ser verificados. En algunos casos se han observado diferencias de hasta 200% en las lecturas del calibrador de dosis entre vidrio y jeringas de plásticos para radionúclidos de menor energía, como el ^{125}I . Este tipo de situación exige un factor de corrección para mediciones efectuadas en diferentes tipos de contenedores. También deben establecerse factores de corrección para diversos tipos de jeringas y para diferentes volúmenes en una jeringa determinada. Una técnica alternativa a los

factores de corrección de las jeringa es medir la actividad del vial antes y después de llenar la jeringa.

Los efectos de la geometría en la medición de la fuente para todos los tipos de contenedores deben determinarse en la instalación del calibrador de dosis, especialmente para los emisores gamma de baja energía, para los que estos efectos pueden ser grandes.

Las tres consideraciones de geometría principales que pueden afectar a la exactitud de la medición de la fuente en un calibrador de dosis son la configuración del contenedor, la posición de la fuente en el pozo de la cámara de ionización y el efecto de volumen de la fuente.

Configuración del contenedor

El tipo de contenedor de la fuente puede afectar considerablemente a la exactitud de las mediciones radiactivas. Este efecto será más significativo con emisores gamma débiles. Es importante tener en cuenta que los factores de calibración de los activímetros para cada radionúclido son establecidos para cada instrumento en particular por el fabricante mediante normas de referencia en una configuración de contenedor particular, normalmente 5 ml de la solución de referencia en una ampolla de vidrio. Otros contenedores, tales como los frascos de suero de vidrio o las jeringas de plástico, producirán valores algo diferentes debido a las variaciones en la absorción de fotones por el contenedor. Esto no es un problema grave con la mayoría de los radionúclidos utilizados en medicina nuclear, pero existen unas pocas excepciones, tales como el ^{133}Xe y el ^{125}I . Para emisores gamma débiles, sería más apropiado determinar los factores de calibración para el contenedor específico que se utiliza para el radiofármaco. Por ejemplo, el factor de calibración para ^{125}I en una jeringa de plástico puede determinarse mediante la transferencia de una cantidad conocida de la solución de referencia de ^{125}I en la jeringa. Esto puede conseguirse pesando la jeringa vacía y, a continuación, llena de la solución de referencia. La verdadera actividad en la jeringa se calcula a partir de la actividad conocida por unidad de peso de la solución de referencia. Posteriormente, la jeringa llena se mide en el calibrador de dosis, y el dial de factor de calibración se ajusta para mostrar la verdadera actividad en el medidor de lectura. A partir de ese momento, todas las dosis medidas de solución de ^{125}I contenida en una jeringa similar utilizando el factor de calibración serán exactas. Este método se puede aplicar a cualquier radionúclido.

Geometría del pozo de la cámara de ionización

La posición de una fuente en la cámara de ionización afectará también a la exactitud de la medición. Cada cámara tiene una posición en el pozo donde es mayor la sensibilidad para la detección de la fuente. Idealmente, esta posición se extiende sobre un rango para minimizar la

variación en las mediciones. Las lecturas más exactas se obtienen entre 4 y 8 cm del fondo del pozo. Las lecturas cerca de la parte inferior y la parte superior del pozo son inferiores debido a que un número significativo de fotones escapa del volumen de detección de la cámara en estas posiciones. Las características geométricas del pozo varían y deben determinarse para cada calibrador de dosis.

Variación del volumen

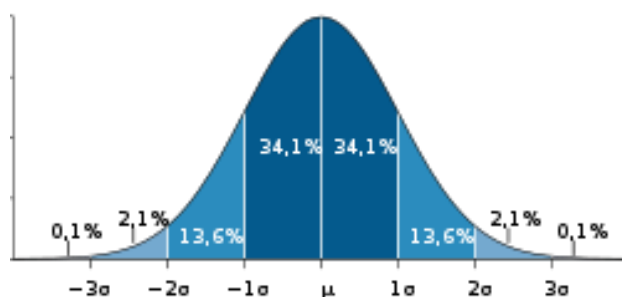
La medida de la actividad de un radionúclido en un calibrador de dosis puede variar con el volumen de solución debido a la autoabsorción. Es decir, 1 mCi (MBq ³⁷) en un volumen de 10 ml puede producir una lectura diferente que si se tratara de un volumen de 1 ml. La experiencia ha demostrado que esto no es un problema significativo con la mayoría de radionúclidos utilizados en medicina nuclear, excepto para los emisores gamma de baja energía, como el ¹²⁵I. Se puede probar fácilmente la influencia de la variación de volumen poniendo 1 mCi (MBq ³⁷) de cualquier radionúclido en un volumen de 1 ml en un frasco de 30 ml. Una lectura inicial y posteriores lecturas después de adiciones de 2 ml de agua indicarán si es necesario aplicar para volúmenes diferentes factores de corrección. Es recomendable el uso de una jeringa de plástico de 3 ml y un frasco de vidrio de 30 ml para la evaluación de la geometría de la fuente. Si el error en la medida de la actividad en cualquier volumen es mayor de $\pm 2\%$ de la actividad de referencia, debe establecerse una tabla de corrección para que la actividad medida puede ser convertida a la "verdadera actividad", es decir, verdadera actividad = actividad medida x factor de corrección.

Contaje de muestras radiactivas

La desintegración radiactiva de un radionúclido es un proceso estocástico y constituye un evento independiente de la desintegración de los demás átomos de la muestra. En un intervalo de tiempo, todos los átomos de una muestra tienen la misma probabilidad de desintegrarse, probabilidad que permanece constante durante todo el intervalo. No es posible predecir el momento exacto en que un átomo radiactivo sufrirá desintegración, pero una determinada fracción de radionúclidos de la muestra se desintegrará en un determinado período de tiempo. En esas condiciones, el número de desintegraciones radiactivas que se observan en un determinado lapso de tiempo sufren fluctuaciones estadísticas alrededor de un valor medio. Así, si se realizan varios contajes independientes de una fuente, éstos darán normalmente valores diferentes. Una representación de cada contaje en el eje X frente a la probabilidad de ese contaje en el eje Y da como resultado una distribución de Poisson. La distribución de Poisson es una distribución de probabilidad discreta, que expresa la probabilidad $P_{\mu}(x)$ de que se observe un número entero x de desintegraciones, siendo μ el número de desintegraciones promedio esperadas.

$$P_{\mu}(x) = \frac{e^{-\mu} \mu^x}{x!}$$

La distribución de Poisson no es simétrica respecto a la media, pero cuando el número de contajes es grande la distribución de Poisson se asemeja a la distribución normal o gaussiana, que es la que normalmente se utiliza para describir una estadística de contaje, porque es simétrica sobre la media y está muy cerca de la distribución de Poisson. La distribución gaussiana está definida por el parámetro μ , que determina el centro de la distribución y por la desviación estándar (σ), que define la dispersión de los valores alrededor de la media. La media experimental de la muestra (m) y la desviación estándar de la muestra (s) se utilizan para estimar μ y σ .



Curva de distribución normal o gaussiana

Es difícil identificar la verdadera tasa de conteo de una fuente, pero se puede estimar haciendo varios conteos de la fuente y calculando su promedio o media aritmética (m). Cuanto más lejos está un conteo de μ , menor es la probabilidad de que ocurra. Las desviaciones estándar en mediciones radiactivas indican su fluctuación estadística. El área total bajo la curva gaussiana representa el 100% de los valores. El intervalo $\mu \pm \sigma$ contiene el 68,3% del área de la curva, el intervalo $\mu \pm 2\sigma$ contiene el 95,5% del área de la curva y el intervalo $\mu \pm 3\sigma$ contiene el 99,8% del área de la curva. Esto implica que si hacemos una serie de conteos de una muestra radiactiva con un conteo medio m , entonces el 68% de todos los conteos estarán dentro de una desviación estándar a ambos lados de la media, es decir, en el rango $m \pm \sigma$, el 95,5% de los conteos caerá dentro de $m \pm 2\sigma$ y el 99,8% de los conteos dentro de $m \pm 3\sigma$.

Una propiedad muy útil de la distribución de Poisson es que el valor medio y la varianza son iguales y que, por tanto, la desviación estándar es igual a la raíz cuadrada de la media

$$\sigma = \sqrt{\mu} \quad s = \sqrt{m}$$

La media normalmente se expresa como $m \pm s$. Si un conteo único (n) de una muestra radiactiva es bastante grande, entonces n puede considerarse cercano a m y por tanto

$$s = \sqrt{n}$$

La desviación estándar de la tasa de conteo (s_c) es la relación entre la desviación estándar del conteo y el tiempo de conteo y se puede calcular mediante:

$$s_c = \frac{s}{t} = \frac{\sqrt{n}}{t} = \frac{\sqrt{ct}}{t} = \sqrt{\frac{c}{t}}$$

Ejemplo: Se cuenta una muestra radiactiva durante 8 min. dando 3200 cuentas. Calcular la tasa de conteo y la desviación estándar.

$$c = 3200/8 = 400 \text{ cpm} ; \quad s_c = \sqrt{c/t} = \sqrt{400/8} \approx 7 \text{ cpm} ; \quad \text{por tanto } c = 400 \pm 7 \text{ cpm}$$

La desviación estándar indica la dispersión numérica (absoluta) de los conteos alrededor del valor medio. Un parámetro útil para expresar el error asociado a la medida es el coeficiente de variación (CV), que es la relación entre la desviación estándar y la media: $CV = s / m$. Expresado en porcentaje (% CV) es un indicador del error del conteo:

$$\%CV = \frac{s}{m} \times 100$$

Por tanto, para un conteo n el error de conteo vendrá dado por:

$$\% \text{ error} = \frac{s}{n} \times 100 = \frac{\sqrt{n}}{n} \times 100 = \frac{100}{\sqrt{n}}$$

Este error es realmente una medida del rango de cuentas en torno a la media, causado por la aleatoriedad de la desintegración radiactiva y cuanto mayor sea el número de cuentas en la muestra, menor será el efecto de la aleatoriedad en la tasa de conteo. Por tanto, a medida que n aumenta el % error disminuye y, consecuentemente, aumenta la precisión de la medición. De esta forma, la precisión del conteo de una muestra radiactiva puede aumentarse mediante la acumulación de un gran número de cuentas, aumentando para ello el tiempo de conteo.

Para un conteo de 10.000 cuentas el error es del 1%, a un nivel de confianza del 68% ($n \pm s$)

$$\% \text{ error} = 1 = \frac{s \times 100}{n} = \frac{\sqrt{n} \times 100}{n} = \frac{100}{\sqrt{n}} \quad \sqrt{n} = 100 \quad n = 10.000$$

cuentas

Para un conteo de 40.000 cuentas el error es del 1%, a un nivel de confianza del 95% ($n \pm 2s$)

$$\% \text{ error} = 1 = \frac{2s \times 100}{n} = \frac{2\sqrt{n} \times 100}{n} = \frac{200}{\sqrt{n}} \quad \sqrt{n} = 200 \quad n = 40.000$$

cuentas

Para un conteo de 90.000 cuentas el error es del 1%, a un nivel de confianza del 99,8% ($n \pm 3s$)

$$\% \text{ error} = 1 = \frac{3s \times 100}{n} = \frac{3\sqrt{n} \times 100}{n} = \frac{300}{\sqrt{n}} \quad \sqrt{n} = 300 \quad n = 90.000$$

90.000 cuentas

Como regla general en medicina nuclear, las muestras se deben contar un mínimo de 10.000 cuentas. Esto produce un error de 3% en el nivel de confianza de 99,8%, que es bastante aceptable para el trabajo clínico.

$$\% \text{ error} = 3 = \frac{3s \times 100}{n} = \frac{3\sqrt{n} \times 100}{n} = \frac{300}{\sqrt{n}} \quad \sqrt{n} = 100 \quad n = 10.000 \text{ cuentas}$$

En este nivel de confianza, hay sólo un 0,2% de probabilidad de que el conteo verdadero de la muestra no entre en el intervalo $m \pm 3s$ (10.000 ± 300 cpm). Otra forma de decir esto es que, si la fuente se contara 1000 veces, se esperaría que 2 conteos estuvieran fuera de este rango y que los otros 998 conteos estuvieran dentro de este intervalo.

Errores de medida

Se define el error de una medida como la diferencia entre el valor medido y el valor considerado verdadero. Dos tipos de errores están asociados al recuento de muestras radiactivas: errores determinados o *sistemáticos* y errores indeterminados o *aleatorios*.

Los **errores sistemáticos** son errores determinados por sesgos. Son errores causados, por ejemplo, por el mal funcionamiento de equipos o por condiciones experimentales inadecuadas (por ejemplo, la variación de la geometría entre muestras). Estos errores son evitables y pueden ser controlados por el experimentador. Los errores sistemáticos en el recuento de muestras radiactivas pueden ser minimizados mediante la aplicación de buenas prácticas de laboratorio. El primer paso para minimizar los errores es confirmar que todos los equipos de conteo están en buen estado de funcionamiento. Esto se logra mediante la calibración de los equipos con estándares de fuentes radiactivas y la aplicación de pruebas estadísticas. Además, hay que tener en cuenta las limitaciones de conteo de los equipos, tales como los niveles de actividad máxima y mínima que pueden ser medidos con precisión. El segundo paso en minimizar los errores sistemáticos es confirmar que todas las muestras que se van a medir tienen la misma geometría, es decir, el mismo volumen y tipo de contenedor.

Los **errores aleatorios** son errores que no están bajo el control del experimentador y que surgen de fluctuaciones aleatorias en las condiciones experimentales, por ejemplo, las fluctuaciones de alto voltaje o fluctuaciones en la cantidad que se mide, como ocurre en la desintegración radiactiva, debido a su naturaleza espontánea. Los errores aleatorios en el conteo de muestras radiactivas pueden reducirse teniendo en cuenta su naturaleza aleatoria y aplicando parámetros estadísticos y pruebas para asegurar la precisión dentro de límites aceptables de error.

La **exactitud** de una medición es su acercamiento al verdadero valor de la magnitud medida. La **precisión** de una medición es su reproducibilidad, es decir, la capacidad de dar el mismo resultado en mediciones diferentes realizadas en las mismas condiciones e indica la desviación respecto al valor "promedio". El valor promedio puede estar lejos de ser el verdadero valor de la medición. Cuanto más cerca está la medición del valor medio, mayor será la precisión, mientras que cuanto más se aproxime la medición al verdadero valor, más exacta es la medición. La precisión puede mejorarse mediante la eliminación de los errores aleatorios, mientras que deben eliminarse los errores aleatorios y sistemáticos para mejorar la exactitud. Una medición puede ser precisa pero no exacta. Por ejemplo, se puede contar una muestra varias veces y obtener un recuento similar cada vez y por lo tanto ser precisos, pero si la muestra fue pipeteada incorrectamente, la actividad de la muestra será inexacta. El objetivo de una buena medición científica es ser precisa y exacta.

Propagación de errores

Pueden darse situaciones en las que dos cantidades, x e y , con sus respectivas desviaciones estándar, s_x y s_y , sean sumadas, restadas, multiplicadas o divididas. Las desviaciones estándar que resultan de esas operaciones aritméticas se calculan como sigue:

$$\text{Suma: } s_{x+y} = \sqrt{s_x^2 + s_y^2}$$

$$\text{Resta: } s_{x-y} = \sqrt{s_x^2 + s_y^2}$$

$$\text{Multiplicación: } s_{x \times y} = (x \times y) \sqrt{(s_x/x)^2 + (s_y/y)^2}$$

$$\text{División: } s_{x/y} = (x/y) \sqrt{(s_x/x)^2 + (s_y/y)^2}$$

Ejemplo: Una muestra radiactiva da un conteo medio de 9390 ± 95 cuentas y el tiempo para cada conteo es 20 ± 1 min. Calcular la tasa de conteo media y su desviación estándar.

$$c = 9390/20 = 470 \text{ cpm}; s_c = (9390/20) \sqrt{(95/9390)^2 + (1/20)^2} = 470 \sqrt{0,0026} = 24 \text{ cpm}$$

$$\text{Por tanto } c \pm s_c = 470 \pm 24 \text{ cpm}$$

Eficiencia de conteo

Se define la eficiencia de conteo de un instrumento como las cuentas por minuto (cpm) detectadas por el instrumento dividido por las desintegraciones por minuto (dpm) que se producen en la muestra (eficiencia = cpm/dpm). La eficiencia de conteo es normalmente menor del 100% pues, por varias razones, el detector puede no ser capaz de detectar todas de las desintegraciones que ocurren en la muestra radiactiva. Los principales factores que afectan a la eficiencia de conteo son la eficiencia intrínseca del detector, la energía del fotón y factores geométricos, tales como el tamaño del detector, la distancia de la fuente al detector y la absorción y la dispersión de radiación dentro de la misma fuente y en cualquier material entre el origen y el detector.

La eficiencia intrínseca de un detector es el número de radiaciones que interactúan dentro del detector dividido por el número de radiaciones incidentes en el detector. Se ve afectada por el tipo de radiación y su energía, así como por el tamaño y la composición del detector. Por ejemplo, la eficacia intrínseca de los detectores de cristal de yoduro de sodio para emisores beta puros, tales como ^3H y ^{14}C , es cero porque las partículas beta débiles no pueden penetrar e interactuar con el cristal de yoduro de sodio. Sin embargo, si un emisor beta está dispersado dentro de un líquido de centelleo, esencialmente toda la radiación emitida es absorbida por el

líquido de centelleo y la eficiencia de conteo es bastante alta, dependiendo de la energía de las partículas beta. Por ejemplo, la eficiencia de conteo de partículas beta de baja energía de ^3H con una energía máxima de partícula beta (beta máx.) de 12,3 KeV, es aproximadamente el 60%, mientras que la eficiencia para partículas beta de mayor energía del ^{14}C (beta máx. 156 KeV) está más cerca del 90%. La eficiencia de conteo de un emisor beta en un líquido de centelleo se determina fácilmente, mediante el conteo de una alícuota de un estándar calibrado de la fuente beta y dividiendo las cuentas por minuto observadas por las desintegraciones conocidas por minuto en la muestra.

La eficiencia intrínseca de conteo de un emisor gamma se determina contando una alícuota de una muestra calibrada de la fuente gamma y dividiendo las cuentas por minuto observadas por las desintegraciones conocidos por minuto en la muestra y la abundancia de fotones (número promedio por desintegración).

$$Eficiencia_{cpm/dpm} = \frac{n_{cpm}}{A_{Bq} \times 60_{dpm/Bq} \times Abundancia\ fotónica}$$

$$Eficiencia_{cpm/dpm} = \frac{n_{cpm}}{A_{\mu Ci} \times 2,22 \times 10^6_{dpm/\mu Ci} \times Abundancia\ fotónica}$$

Si se conoce la eficiencia del detector para un radionúclido particular en una geometría determinada, puede determinarse la actividad la fuente mediante:

$$A_{\mu Ci} = \frac{n_{cpm}}{Eficiencia_{cpm/dpm} \times 2,22 \times 10^6_{dpm/\mu Ci} \times Abundancia\ fotónica}$$

El coeficiente de atenuación de fotones en el yoduro de sodio es inversamente proporcional a la energía del fotón. Por lo tanto, para un detector de yoduro de sodio de un grosor determinado, fuentes de energía de gama superiores serán menos eficientemente detectadas que fuentes de energía más bajas.

Para una determinada energía de fotón, los detectores con cristales de gran diámetro serán más eficientes que los detectores con cristales de pequeño diámetro. Las mayores eficiencias de conteo se consiguen mediante los contadores de pozo, debido a que la fuente está casi completamente rodeada por el detector, minimizando las pérdidas de absorción, en comparación con el conteo mediante un detector de campo plano, en el cual una fracción mayor de desintegraciones escapa a la detección.

Si una fuente radiactiva se aleja del detector, menos emisiones alcanzarán al detector y la eficiencia de conteo disminuirá. Esto puede ser una técnica útil para el conteo de fuentes que son "demasiado calientes" y que podrían superar el tiempo muerto del detector.

El volumen de la fuente puede afectar a la eficiencia de conteo. Las desintegraciones pueden escapar a la detección cuando el volumen de una muestra que se coloca en un detector de centelleo de pozo es casi igual al volumen del pozo. En esta situación, las desintegraciones que se producen cerca de la superficie de la muestra en la parte superior del pozo del detector escapan a la detección por el cristal. Es mejor mantener un volumen pequeño de la muestra y cerca de la parte inferior del pozo por lo que la mayor parte de la muestra estará rodeada por el cristal detector.

La composición del contenedor de la fuente también es importante. Una fuente contenida en un tubo de plástico presentará una eficiencia de conteo diferente en comparación con la misma fuente contenida en un tubo de vidrio, especialmente si la energía de la radiación gamma de la fuente es débil (<50 KeV). Esto es especialmente cierto para los emisores de fotones de baja energía, tales como los rayos X de 27 KeV del ¹²⁵I.

Ajustes en los instrumentos de conteo, particularmente en la ventana de la PHA (pulse-height analyser), también pueden afectar a la eficiencia de conteo. Ventanas más amplias permiten el conteo de más de la radiación incidente. Sin embargo, pueden ser necesarias ventanas estrechas para excluir los conteos de fondo innecesariamente alto.

La consideración más importante en el conteo radiactivo es mantener la geometría de la fuente y los ajustes del instrumento de forma coherente al hacer conteos relativos entre muestras desconocidas y estándares.

Tiempo de resolución y máxima actividad detectable

El tiempo de resolución de un detector es el tiempo necesario, entre dos interacciones sucesivas en el detector, para que las interacciones sean detectadas como eventos independientes. Es también conocido como tiempo muerto, porque durante este tiempo, el instrumento es incapaz de detectar una interacción que se produce en el detector.

Ejemplo, un detector de cuyo tiempo de resolución es 10 microsegundos teóricamente puede resolver 100.000 cuentas por segundo, es decir, 6×10^6 cpm. Si la eficiencia del detector es 61% para el ¹³³Xe cuya abundancia fotónica es 0,36, la actividad máxima teórica que podría contar con exactitud es:

$$\frac{6 \times 10^6 \text{ cpm}}{(0,61 \text{ cpm} / \text{dpm}) \times (2,22 \times 10^6 \text{ dpm} / \mu\text{Ci}) \times 0,36} = 12,3 \mu\text{Ci}$$

En este ejemplo, cualquier muestra que contenga más de 12,3 μCi daría un conteo erróneamente bajo, debido a que el número de interacciones por segundo en el detector sería superior a su capacidad para detectarlas como los eventos individuales. En la práctica, cada

instrumento debe ser utilizado para medir la actividad detectable máxima que pueda contar para cada radionúclido.

A veces una fuente es demasiado "caliente" para ser contada en un contador de centelleo de pozo. Las técnicas empleadas para no exceder el tiempo muerto del instrumento son (1) aumentar la distancia de la fuente al detector, (2) blindar parcialmente la fuente y (3) la dilución de la fuente.

Los problemas de tiempo muerto más probables que ocurren en una radiofarmacia son durante el análisis radiocromatográfico de radiofármacos de alta actividad. Por ejemplo, un kit de ^{99m}Tc que contiene 200 mCi (MBq 7400) en 10 ml contiene 100 μCi (3,7 MBq) en una gota de 5 μl . Sin duda, esta cantidad de actividad supera el tiempo muerto de un contador de centelleo. Como regla general no se debe contar más de 1 μCi en un contador de pozo.

La *máxima actividad detectable* para un contador de centelleo puede ser determinada mediante el conteo de una serie de fuentes de actividad creciente y la representación gráfica de las cpm frente a la actividad. El punto del gráfico donde la línea trazada se desvía de la linealidad es la máxima actividad detectable para ese radionúclido.

Mínima actividad detectable

La *mínima sensibilidad* (MS) se define como la tasa neta de conteo que se debe superar por encima del fondo para que una muestra radioactiva sea ponderable. La MS es, básicamente, tres veces la desviación estándar de la tasa de conteo de fondo.

$$MS = 3s_c^{\text{fondo}} = 3 \frac{s^{\text{fondo}}}{t} = \frac{3\sqrt{n^{\text{fondo}}}}{t} = 3\sqrt{\frac{c^{\text{fondo}}}{t}}$$

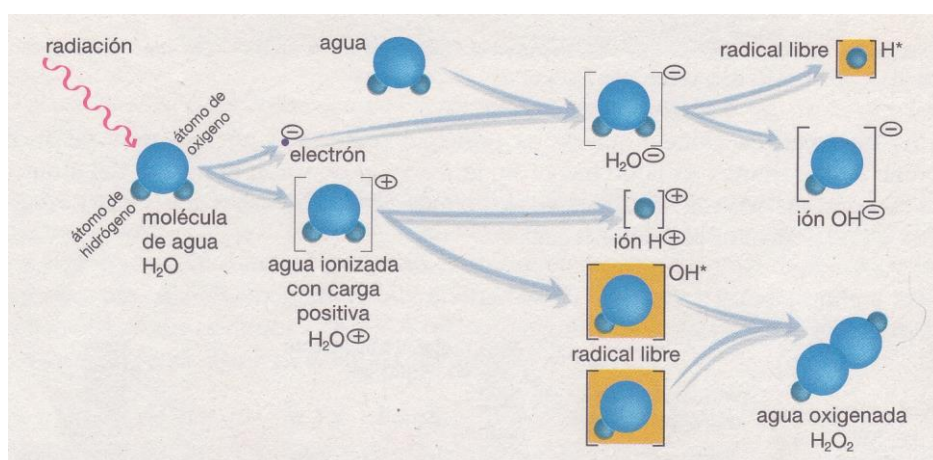
Ejemplo: Un fondo de 400 cuentas en 5 min da una $\sigma = 4 \text{ cpm}$ ($\sqrt{400}$ cuentas/5 min). La MS es, por tanto, 12 cpm. Según la estadística Gaussiana, la tasa media de conteo es cpm 80 cpm (400 cuentas/5 min) y el 99,7% de las cuentas del fondo se espera que caigan dentro de tres desviaciones estándar de la media ($80 \pm 12 \text{ cpm}$). Hay sólo un 0,3% de probabilidad de que el verdadero conteo del fondo estuviera fuera de ese intervalo. Una muestra cuyo recuento es 12 cpm por encima del fondo promedio de 80 cpm ($> 92 \text{ cpm}$) se considera que contiene radiactividad.

La mínima actividad detectable (MAD) se define como la cantidad mínima de radiactividad que puede medirse en condiciones específicas de MS y de eficiencia de conteo.

$$MAD_{\mu\text{Ci}} = \frac{MS_{\text{cpm}}}{\text{Eficiencia}_{(\text{cpm}/\text{dpm})} \times 2,22 \times 10^6_{(\text{dpm}/\mu\text{Ci})} \times (\text{Abundancia fotónica})}$$

Radiobiología

Las radiaciones ionizantes pueden producir en la materia que atraviesan gran número de transformaciones químicas que, en el caso de la materia viva, pueden provocar daños celulares. Una de las reacciones más importantes es la radiolisis o rotura de los enlaces químicos de las moléculas, con la posibilidad de que se formen otras moléculas distintas de las originales. La sustancia más abundante en el medio vivo es el agua, por lo que la radiolisis del agua viene a ser uno de los fenómenos más importantes a la hora de valorar los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes. La ionización del agua produce un electrón y un catión, los cuales sufren posteriormente otras reacciones para dar como resultado final dos iones y dos compuestos químicos llamados radicales libres que son altamente reactivos.



Estos radicales libres pueden, por ejemplo, combinarse entre sí para formar peróxido de hidrógeno (agua oxigenada), compuesto químico altamente oxidante que puede atacar y romper los enlaces químicos en moléculas complejas, como las que forman los cromosomas, dando lugar a la aparición de alteraciones biológicas.

Si las alteraciones o efectos biológicos afectan al propio individuo que recibe la radiación se denominan efectos somáticos, pero si afectan a los descendientes del individuo que recibe la radiación se llaman efectos genéticos.

Los efectos biológicos pueden ser inmediatos, como náuseas, vómitos o quemaduras de la piel, que aparecen tras una irradiación intensa y relativamente breve, o pueden ser efectos retardados o tardíos, que pueden aparecer entre 5 y 30 años después de haber sufrido la irradiación. Entre ellos pueden destacarse la aparición de cataratas o de cáncer.

Los **efectos estocásticos** o probabilísticos son aquellos en los que la probabilidad de su aparición aumenta con la dosis de radiación, siendo la gravedad independiente de la misma (cuando aparecen son siempre graves). Por otro lado, no se conoce un umbral de dosis para el cual la probabilidad de daño sea cero. Para los efectos estocásticos se acepta, aún sin tener la certeza absoluta, que por muy pequeña que sea la cantidad de radiación recibida, puede

ocurrir algún tipo de efecto, el cual, una vez que ocurre, es siempre grave. Ejemplo de este tipo de efectos es la aparición de cánceres o los defectos genéticos.

Los **efectos deterministas** o no estocásticos son aquellos que no ocurren a no ser que la cantidad de radiación recibida supere un determinado nivel llamado umbral, por debajo del cual dicho efecto es muy improbable que se produzca, y por encima del cual la gravedad es función de la cantidad de radiación recibida. Suelen ser efectos inmediatos y pueden variar desde las lesiones de la piel o las cataratas en el ojo al fallecimiento del individuo afectado en un período breve de tiempo.

De todas las moléculas que forman parte de las células del cuerpo humano, la molécula biológica más importante para la vida es el ácido desoxirribonucleico (ADN) que es la que forma los genes, es decir, la que contiene el código con toda la información que necesita una célula para reaccionar ante todas las situaciones (reproducirse, fabricar proteínas, generar energía, etc.). Si las radiaciones ionizantes dañan a los cromosomas en el núcleo de la célula, pueden producirse efectos genéticos. Dentro del núcleo de una célula, la molécula de ADN puede resultar alterada, lo que puede significar la transmisión de información genética incompleta o incorrecta a la célula descendiente. Por tanto, este daño cromosómico puede dar lugar a mutaciones en las generaciones siguientes, siendo la mayoría de las mutaciones dañinas (nocivas).



Debe tenerse en cuenta que el daño de los cromosomas se está produciendo continuamente debido a agentes químicos, a sustancias contaminantes y a la radiación de fondo, que siempre está presente procedente de la radiactividad natural de las rocas, del suelo, de los rayos cósmicos y de los mismos organismos vivos.

Una mutación cromosómica puede haber sucedido hace muchas generaciones o el día anterior de la concepción, no habiendo manera de saberlo. Estas mutaciones son transmitidas de generación en generación a través de los genes.

La interacción de la radiación con las células se produce al azar y de forma no selectiva. Los cambios producidos en la célula no son específicos: no se pueden distinguir de los daños producidos por otras razones. Generalmente, los cambios biológicos se ponen de manifiesto transcurrido un período de tiempo (latencia).

El organismo puede reparar algunos de los daños causados por la radiación. Pero cuando una célula no repara el daño, puede ocurrir que muera, que no se reproduzca o que se modifique. Los efectos de la radiación pueden manifestarse como un aumento de la incidencia de cáncer, de leucemia y como un acortamiento general de la vida.

El feto es especialmente sensible a la radiación durante los tres primeros meses del embarazo, cuando la mayoría de los órganos se están desarrollando. Por ello no se debe trabajar con radiaciones ionizantes si se está embarazada.

Es importante destacar que la radiación se utiliza también para producir la muerte celular o la detención del crecimiento en diversos casos:

- a) Tratamiento de tumores localizados (benignos o malignos), como ciertos carcinomas, angiomas, verrugas, etc.
- b) Esterilización de material quirúrgico o clínico (instrumental, gasas, jeringas, etc.)
- c) Conservación de diversos materiales biológicos, con un mínimo de alteraciones químicas. En general puede ser preferible la irradiación con neutrones o rayos gamma a la cocción (por la pérdida de vitaminas) o a la adición de conservantes químicos (por la contaminación que suponen). La fruta, el pescado, la carne fresca, los botes de conserva, etc. pueden estabilizarse mediante la irradiación adecuada.

Calibrando las dosis se pueden conseguir diversos efectos biológicos:

2-10 Sv	matan a los mamíferos (incluido el hombre)
20 Sv	evitan brotes en las patatas
120 Sv	matan la triquina del jamón
200 Sv	esterilizan a los insectos
1000 Sv	pasteurizan la leche
3000 Sv	matan a los insectos
10.000 Sv	matan a bacterias y hongos
100.000 Sv	destruyen a los virus
1.000.000 Sv	destruyen los enzimas y otras moléculas biológicas

Radiosensibilidad

Se entiende por radiosensibilidad celular la capacidad para modificar las condiciones celulares como consecuencia de la radiación. La radiosensibilidad celular está regida por una serie de determinantes que han sido estudiados y aplicados a todas las células del organismo, enunciándose unas leyes biológicas. Así, la ley de Bergonie Trinbondeau está basada en la observación de irradiaciones sobre células testiculares y, en función de la actividad mitótica y diferenciación celular, se establecen los siguientes puntos:

- Una célula es tanto más radiosensible cuanto mayor es su actividad reproductiva.
- Una célula es tanto más radiosensible cuanto más largo sea su porvenir de división
- Una célula es tanto más radiosensible cuanto menos diferenciadas estén sus funciones.

Por otro lado, la ley de Ancel y Vitemberg dice que la sensibilidad de toda célula que ha de experimentar lesiones por radiación es la misma, pero el tiempo que tardan en aparecer las lesiones inducidas varía según los distintos tipos de células. Los linfocitos son células con una vida media de semanas o meses, mientras que la vida media de los granulocitos es de unos pocos días. Por ello, cuando se realiza una clasificación de células por sensibilidad creciente frente a la radiación, encontramos que dentro de los leucocitos los linfocitos son las células más radiosensibles, utilizándose como marcadores de radiosensibilidad; sin embargo, los granulocitos son considerados como relativamente radiosensibles.

La radiosensibilidad, por tanto, es un término que expresa la magnitud de respuesta de las estructuras biológicas provocada por las radiaciones ionizantes. Un elemento biológico es más radiosensible cuanto mayor es su respuesta a una dosis determinada de radiación, o lo que es lo mismo, cuando necesita menos dosis de radiación para alcanzar un efecto determinado. El concepto opuesto a radiosensibilidad es radiorresistencia. No existe célula ni tejido normal o patológico radiorresistente de forma absoluta, pues si se aumenta la dosis siempre se puede alcanzar su destrucción. Administrando dosis mínimas en órganos o tejidos, se observan diferentes grados de alteraciones morfológicas y/o funcionales, según las líneas celulares de que se trate. Las células activamente en proceso de división son las más radiosensibles y corren mayor riesgo con la exposición a la radiación excesiva. La mitosis es un factor importante ya que el daño inducido por radiación sólo se expresa cuando la célula se intenta dividir.

En 1968 Casarett clasificó las células en cinco categorías de radiosensibilidad:

- Muy radiosensibles (linfocitos, eritroblastos, espermatozonias).
- Relativamente radiosensibles (mielocitos, células de las criptas intestinales, células basales de la epidermis).
- Radiosensibilidad intermedia (células endoteliales, células de las glándulas gástricas, osteoblastos, condroblastos, espermatozonios, etc.).

- Relativamente radorresistentes (granulocitos, osteocitos, espermatozoides, eritrocitos).
- Muy radorresistentes (fibrocitos, condrocitos, células musculares y nerviosas).

Varios factores pueden influir en la sensibilidad de las células a la radiación. Los más importantes son la LET de la radiación, la tasa de dosis, la presencia de oxígeno y la fase del ciclo celular durante la irradiación.

Transferencia lineal de energía

Las radiaciones de alta LET, tales como los neutrones y partículas alfa, poseen una alta ionización específica y, por lo tanto, producen una densa ionización a su paso, en contraste con los rayos X o los rayos gamma. La alta densidad de pares de iones aumenta la probabilidad de interacción dentro de los blancos críticos de una célula.

Tasa de dosis

Para rayos X o radiación gamma de baja LET, una tasa de dosis alta es más perjudicial a las células que una baja tasa de dosis. Tasas de dosis altas producen más ionizaciones por unidad de tiempo, dando menos tiempo para la reparación de daños subletales. En el caso de las radiaciones de alta LET, debido a su densa ionización no hay ningún efecto de tasa de dosis.

Efecto del oxígeno

El oxígeno es un eficaz radiosensibilizador, pues su presencia durante la irradiación de las células y los tejidos puede aumentar el efecto letal de la radiación. La magnitud del efecto del oxígeno puede medirse y es conocida como OER (oxygen enhancement ratio). El OER es la proporción de la dosis de radiación necesaria para producir un efecto determinado sin oxígeno en relación a la requerida para producir el mismo efecto con oxígeno. La administración de oxígeno durante la irradiación aumenta el efecto letal más que la administración antes o después de la irradiación. Por ello se postula que el mecanismo de acción está relacionado con la formación de radicales libres de moléculas biológicas que se combinan con el oxígeno, impidiendo las reparaciones en dichas moléculas. Para las células de mamífero el OER promedio es de aproximadamente 2,5. Esto significa que una dosis de 100 rad en presencia de oxígeno producirá el mismo efecto letal que 250 rad en ausencia de oxígeno. El efecto del oxígeno es más pronunciado con rayos X o rayos gamma y está ausente o disminuido con la radiación de alta LET (alfa y neutrones) debido a que los daños producidos por la radiación densamente ionizante no son reparables.

Efectos agudos de la irradiación

Los efectos agudos que se producen después de la irradiación de todo el cuerpo son deterministas y son consecuencia directa de la inactivación de elementos vitales dentro de las células. Estos efectos se hacen evidentes después de exposiciones del orden de 1 a 2 Gy, y la secuencia de efectos se conoce como el *síndrome de irradiación aguda*. Pueden ocurrir tres síndromes principales, en base al sistema involucrado en la muerte: el síndrome hematopoyético, el gastrointestinal y el cerebrovascular o síndrome agudo de incapacitación. Cada uno de estos es precedido por una fase prodrómica y una fase de latencia. El término *pródromo* se utiliza en medicina para hacer referencia a los síntomas iniciales que preceden al desarrollo de una enfermedad. Puede utilizarse tanto en singular como en plural (pródromos). La fase prodrómica dura aproximadamente 24 horas, con síntomas de pico que se producen de 6 a 8 horas después de la exposición. Los síntomas prodrómicos más frecuentes son la anorexia, náuseas y vómitos. El momento de la aparición y la gravedad de los síntomas dependen de la dosis. La frecuencia de los síntomas prodrómicos es alrededor del 25% en las personas expuestas a 1,50 Gy y alrededor del 95% en aquellas personas expuestas a 3 Gy. La fase de latencia es un período asintomático tras la fase prodrómica. Su duración es inversamente proporcional a la magnitud de la exposición. Esta fase puede no ser evidente en dosis del orden de 10 Gy debido a la gravedad de los síntomas prodrómicos.

El **síndrome hematopoyético** se produce en el rango de 2 a 8 Gy. A dosis más altas mueren las células madre de la médula ósea, no pudiendo reemplazarse los elementos celulares de la sangre circulante. Como resultado, la víctima experimenta linfopenia, neutropenia, trombocitopenia y anemia. Los signos característicos son petequia, sangrado de las membranas mucosas e infección. Si se produce la muerte, será dentro de 2 a 4 semanas después de la exposición.

El **síndrome gastrointestinal** se deriva de una exposición de 10 a 50 Gy. Los síntomas más frecuentes de daños gastrointestinales son náuseas, vómitos y diarrea sanguinolenta. Sin tratamiento específico, la pérdida de líquidos corporales y de electrolitos provoca la deshidratación. La muerte normalmente se produce de 5 a 12 días después de la exposición.

El **síndrome cerebrovascular** es resultado de una exposición de más de 50 Gy. Poco después de la exposición los síntomas principales son apatía, somnolencia, temblores, convulsiones y coma. La muerte ocurre entre 10 a 36 horas después de la exposición.

Protección radiológica

Se denomina irradiación al proceso de estar sometido a una radiación. En protección radiológica, el hecho de estar una persona sometida a las radiaciones ionizantes se denomina exposición. Esa exposición puede provenir de fuentes externas (como cuando se toma el sol en la playa) o de fuentes internas (como la procedente de los átomos radiactivos existentes de forma natural en el propio cuerpo humano).

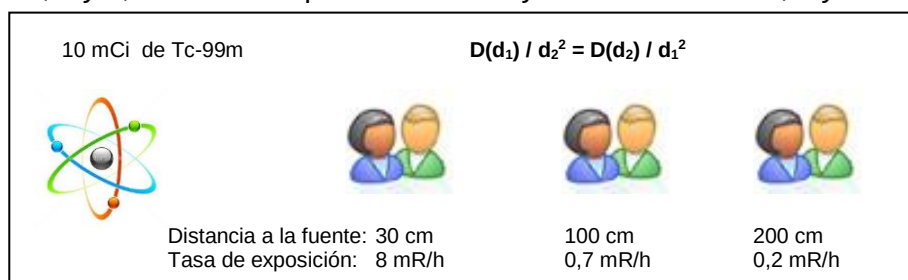
La radiación ionizante puede causar diversos daños biológicos en los seres vivos. Algunos de los primeros radiólogos sufrieron serias quemaduras al exponer parte de su cuerpo al haz de rayos X. Becquerel sufrió quemaduras al cargar una muestra de radio en su bolsillo. Marie Curie murió de una leucemia causada por los elementos radiactivos con que ella trabajaba. Más de 100 pioneros de la radiología murieron a consecuencia de las radiaciones ionizantes.

La protección radiológica permite optimizar la relación entre los beneficios y los riesgos derivados del trabajo con las radiaciones ionizantes. Éste debe realizarse con un determinado nivel de seguridad, tanto para el personal que manipula o genera las radiaciones como para otras personas que puedan estar expuestas a ellas, como es el caso de los pacientes. Todas las personas que trabajan con radiaciones ionizantes deben tener unas nociones básicas acerca de las mismas. El nivel de conocimiento deberá estar en función del uso que se haga de ellas y de las responsabilidades que se puedan derivar.

La dosis de radiación recibida al estar cerca de una fuente radiactiva depende de tres factores: distancia, tiempo y blindaje. Estos tres factores deben tenerse siempre en cuenta cuando se trabaja con radiaciones ionizantes.

Distancia

La primera precaución a tener en cuenta para reducir la dosis de radiación es mantenerse lo más alejado posible de la fuente de radiación. De esta forma el número de fotones o partículas que incidan sobre el organismo será menor. La tasa de exposición es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia a la fuente radiactiva. Así, al aumentar la distancia en un factor 2, 3 y 4, la tasa de exposición disminuye en un factor de 4, 9 y 16 respectivamente.



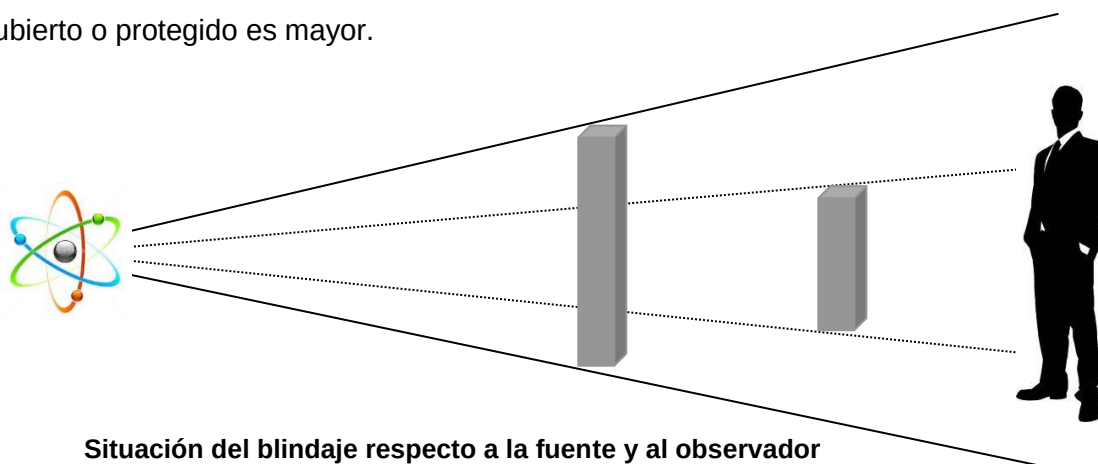
Variación de la tasa de exposición con la distancia a la fuente radiactiva

Tiempo

Al reducir el tiempo en presencia de las radiaciones ionizantes se disminuye la dosis total recibida. Así, si se reduce a la mitad el tiempo en que se realiza una práctica, la dosis recibida también se reduce a la mitad. La destreza, habilidad y rapidez con que se realicen las pruebas o experimentos en presencia de radiaciones ionizantes determinará una mayor o menor dosis de radiación. Será pues importante realizar ensayos en frío (sin radiaciones ionizantes) de las distintas pruebas antes de ponerlas en práctica con radiaciones ionizantes.

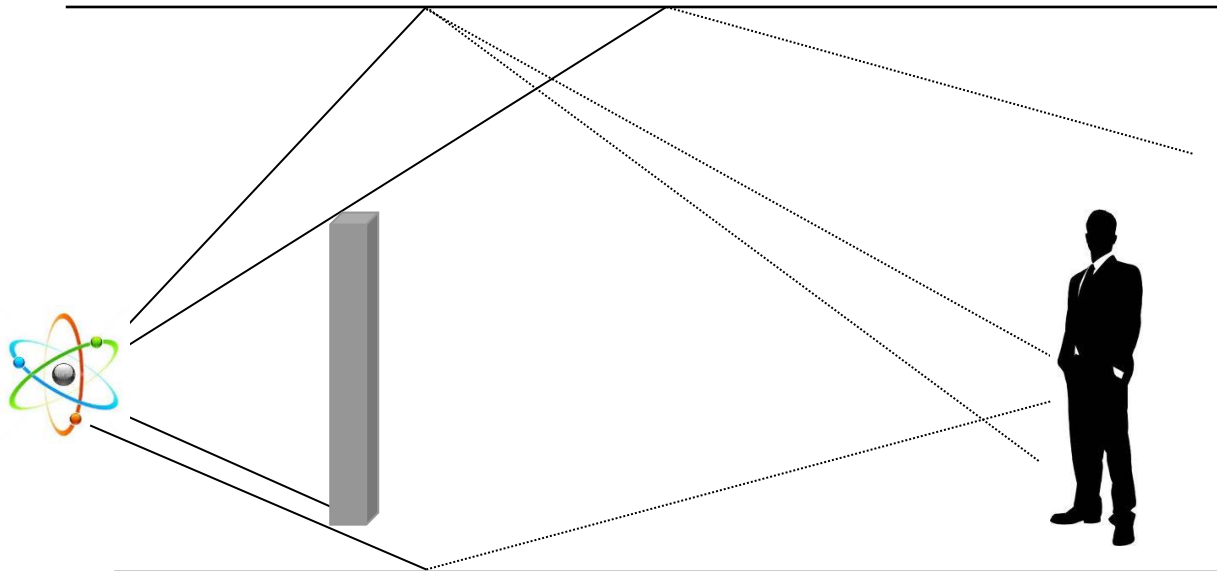
Blindaje

La interposición de un material absorbente de la radiación ionizante (blindaje) entre la fuente y el operador reduce la radiación recibida por éste. No se debe permanecer en presencia de fuentes no blindadas a no ser que sea imprescindible y se esté trabajando con ellas. El blindaje deberá colocarse lo más cerca posible de la fuente de radiación, de este modo el campo cubierto o protegido es mayor.



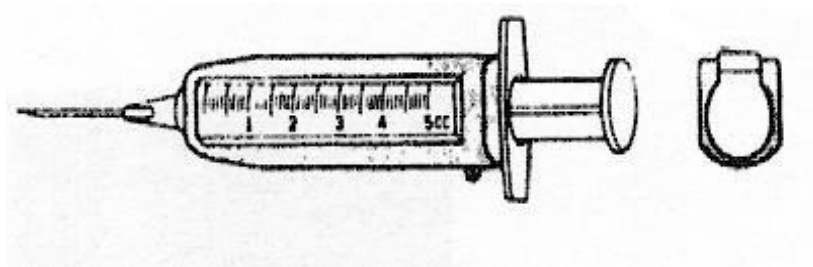
Situación del blindaje respecto a la fuente y al observador

A efectos de radioprotección es importante diferenciar que la radiación puede ser directa, dispersa o de fuga. La radiación directa es la que proviene directamente de la fuente emisora. La radiación dispersa es la que se produce tras incidir la radiación directa sobre los objetos. La radiación de fuga es la que atraviesa los blindajes de radiación.



Radiación directa y dispersa

Los blindajes para protegernos de la radiación se pueden clasificar en barreras primarias y secundarias. Las barreras primarias son las que se interponen entre la radiación directa y el punto a proteger (contenedores de plomo para viales y jeringas y pantallas plomadas). Las barreras secundarias sirven para protegernos frente a la radiación dispersa y de fuga (mandiles plomados).

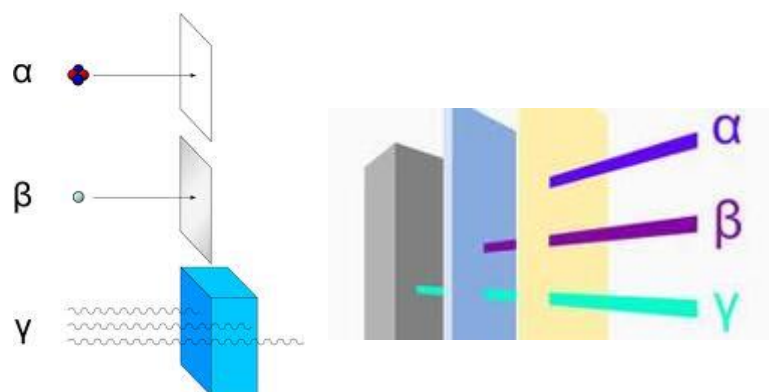


Protector de plomo para jeringas (barrera primaria)

En cuanto al tipo de radiación, la radiación alfa es muy poco penetrante, de manera que una separación de unos 5 cm o la interposición de una hoja de papel pueden ser suficientes como blindaje.

Para radiación beta se utilizan materiales de bajo número atómico como el aluminio y el plástico. Las radiaciones beta que tengan una energía baja requerirán un blindaje sencillo y serán peligrosas cuando se incorporen al organismo; mientras que las partículas beta de alta energía tienen un poder de penetración mayor, pudiendo ser peligrosas incluso fuera del organismo. Los blindajes para emisores beta de alta energía deberán estar formados por una primera capa de un material ligero de Z bajo, plástico o aluminio, seguido de un material de Z alto, como el plomo, con objeto de atenuar la radiación de frenado (Bremsstrahlung) originada.

Los emisores de radiación gamma se blindan con materiales de elevado número atómico como el plomo y el acero, aunque también se utiliza el hormigón y el agua. El plomo es muy adecuado debido a su elevada densidad y número atómico.



Blindajes para las distintas radiaciones

La intensidad de radiación X o gamma al atravesar un material disminuye debido a las interacciones que se producen entre la radiación y el propio material, a este fenómeno se le denomina atenuación.

Protección radiológica operacional

Los principios básicos de la protección radiológica son:

- Justificación: No se mantendrá ninguna práctica con materiales o fuentes radiactivas a menos que se implique un beneficio claro para los seres humanos.
- Optimización: La exposición de los individuos a las radiaciones se mantendrá tan baja como sea posible. En inglés se denomina ALARA (as low as reasonably achievable).
- Limitación: La dosis recibida por los individuos nunca superará los límites máximos recomendados por la Comisión Internacional de Protección Radiológica (CIPR) para cada situación.

Con estos principios se pretende prevenir la producción de efectos biológicos deterministas y limitar la probabilidad de incidencia de los efectos biológicos estocásticos hasta valores que se consideren aceptables.

La vigilancia de las personas profesionalmente expuestas a las radiaciones ionizantes se basa en:

- Clasificar a las personas según sus condiciones de trabajo.
- Clasificar los lugares de trabajo en diferentes zonas.
- Aplicación de normas y medidas de control tanto para las personas como para las zonas de trabajo.

Se entiende por persona profesionalmente expuesta a aquella que tiene un riesgo de exposición a una dosis mayor de 1/10 de los límites anuales fijados para los trabajadores.

El acceso a las zonas en que se utilicen radiaciones ionizantes sólo está permitido a las personas autorizadas. La manipulación de sustancias radiactivas o generadores de radiaciones ionizantes debe permitirse sólo a las personas informadas, autorizadas y entrenadas previamente sobre sus misiones y responsabilidades.

Debe existir un protocolo médico para cada persona profesionalmente expuesta en el que se incluye, entre otra información, los informes dosimétricos, los resultados del examen médico previo a la incorporación al puesto de trabajo (que es obligatorio) y del reconocimiento médico anual (como mínimo).

El personal que manipule los dispositivos de control de una instalación radiactiva, o que dirija dichas manipulaciones, debe estar provisto de una licencia concedida por el Consejo de Seguridad Nuclear.

Fuentes no encapsuladas

Cuando se trabaja con fuentes no encapsuladas, se deben combinar las técnicas de blindaje, tiempo y distancia con una metodología y limpieza. El propósito es mantener los materiales radiactivos fuera del organismo. Deben considerarse las siguientes reglas:

- Se manipulará la menor cantidad posible de material radiactivo.
- Entre el operador y el material radiactivo se interpondrán al menos dos barreras (recipiente que lo contiene y una bandeja).
- Se seguirán los procedimientos establecidos en la zona de trabajo (descontaminación, control dosimétrico,...).

En cuanto a la metodología cabe destacar:

- Las fuentes radiactivas deben permanecer en las zonas habilitadas para ello.
- Utilización de un papel absorbente en una bandeja cuando se trabaje con líquidos radiactivos. La bandeja debe ser capaz de retener el volumen total del líquido en caso de dispersión del mismo.
- Todas las operaciones deben ser realizadas en una campana de gases si pueden producirse gases, vapores o aerosoles durante la manipulación de la sustancia radiactiva.
- No debe realizarse operaciones con la boca: pipetear, comer o beber en el laboratorio.
- La comida y la bebida no deben ser almacenadas en los mismos sitios que los materiales radiactivos.
- Utilizar guantes desechables durante la manipulación de material radiactivo, no utilizándolos en el exterior de las zonas de trabajo.
- Lavarse las manos al abandonar la zona de trabajo, comprobando la no presencia de contaminación.
- Los viales deben mantenerse en sus recipientes y ser transportados en bandejas apropiadas.
- Si se tiene heridas, deben cubrirse de manera que la zona quede impermeabilizada, no siendo aconsejable manipular fuentes no encapsuladas.

Contaminación radiactiva

La contaminación radiactiva supone la presencia indeseable de sustancias radiactivas en una materia, una superficie, un medio cualquiera o una persona. En el caso particular del organismo humano, esta contaminación puede ser externa o cutánea, cuando se ha depositado sobre la superficie exterior, o interna cuando los radionúclidos han penetrado en el organismo por cualquier vía. Por tanto, conviene distinguir entre irradiación externa, que es la que llega al organismo desde fuentes exteriores al mismo, e irradiación interna, que es la que llega al organismo desde fuentes situadas dentro del mismo. De manera general, sólo las radiaciones gamma, X, neutrónica y beta de alta energía presentan peligros desde el exterior, mientras que todos los radioisótopos son peligrosos cuando están en el interior del organismo.

Las vías por las que los radioisótopos pueden ser incorporados al organismo son la ingesta, la bebida, la respiración y especialmente la difusión a través de la piel. Parte del isótopo que ha entrado en el organismo es excretado (eliminado), sin embargo otra parte puede ser incorporada a los tejidos del organismo. Si el isótopo es excretado rápidamente, el peligro es menor que si permanece en el interior del organismo por un período largo de tiempo como parte del tejido.

La contaminación de materiales puede ser superficial o de fluidos. La *contaminación superficial* es la originada por la adsorción o depósito de las sustancias radiactivas sobre cualquier superficie. Se expresa en unidades de actividad por unidad de superficie (por ejemplo Bq/cm²). La *contaminación de fluidos* es la producida por la disolución o dispersión de sustancias radiactivas sólidas, líquidas, gases o aerosoles en un fluido (aire, agua, etc.). Se expresa en unidades de actividad por unidad de volumen (por ejemplo Bq/ml).

Si se considera la transitoriedad o no del contaminante en el sustrato, la contaminación puede ser contaminación fija o desprendible. La *contaminación fija* es aquella que, por la naturaleza de la superficie y la forma física y química del contaminante, permanece inalterable. Su existencia supone solamente riesgo de exposición externa. La *contaminación desprendible* es aquella que es fácilmente dispersable por contacto con otras superficies o por efecto de corrientes de aire. Su existencia supone riesgos de exposición externa e interna a causa de la facilidad de resuspensión y formación de aerosoles.

El mecanismo por el cual una sustancia radiactiva se fija o se difunde en un material, es el mismo que el de la sustancia análoga no radiactiva. Las características que diferencian la contaminación radiactiva de las otras contaminaciones son las muy pequeñas cantidades en peso implicadas (en general tienen altas actividades específicas) y la dificultad de eliminarlas.

Las causas que más frecuentemente ocasionan las contaminaciones son:

- Derramamiento accidental de disoluciones.

- Contaminación de los recipientes de contención y transporte por pérdida de la hermeticidad de los recipientes que contienen los materiales radiactivos.
- Contaminación de los guantes de protección, los cuales contaminarán otros objetos.
- Fugas en el sistema de extracción del aire de cabinas, aisladores y otros recipientes.
- Fisuras o roturas en los filtros del sistema de ventilación.

En los lugares donde se manipulan materiales radiactivos es esencial la prevención de la contaminación superficial y la utilización de superficies que faciliten la descontaminación. Con esta finalidad, al elegir las superficies donde van a manejarse dichas sustancias y materiales, es recomendable tener en cuenta que, deben reunir las siguientes condiciones:

- ★ No ser absorbentes, pues los materiales porosos son mucho más difíciles de descontaminar.
- ★ Poseer la suficiente resistencia química a los agentes descontaminantes y a cualquier acción abrasiva que pueda realizarse en el área para descontaminarla.
- ★ No poseer rebordes, grietas y no disponer de discontinuidades. En la unión de dos planos (Ej.: pared y suelo) son preferibles las formas redondeadas a los ángulos.

Descontaminación radiactiva

La descontaminación radiactiva consiste en la eliminación o reducción de la contaminación radiactiva. El primer problema a resolver, una vez determinadas las características y extensión de la contaminación, es decidir si es conveniente realizar la descontaminación o es más adecuado eliminar la superficie o equipo contaminado, tratándolo como residuo radiactivo y sustituyéndolo por otro no contaminado. En su resolución deberá tenerse en cuenta, además de lo establecido en la legislación, las posibilidades prácticas, el coste y la disponibilidad de los materiales y equipos a sustituir. En el caso de dispersión de una cantidad pequeña o moderada de material radiactivo los pasos a seguir son:

1. Detener la dispersión de material radiactivo y limitar la zona contaminada.
2. Colocar material absorbente para evitar que se extienda la contaminación.
3. Notificar el problema al personal que esté en el área y al supervisor de la instalación.
4. Control de posible contaminación del personal que ocupaba la zona de trabajo y verificar que no dispersan la contaminación.
5. En caso de contaminación, proceder a su descontaminación.
6. Si se ha contaminado los guantes (o la ropa) quitárselos y depositarlos en bolsas.

Una vez decidida la necesidad de realizar la descontaminación, debe procederse a elegir el tratamiento más adecuado para el tipo de contaminante y superficies contaminadas. Los

métodos de descontaminación por vía húmeda son preferibles a los de vía seca (aspiradores). Se deben intentar antes los métodos suaves que los abrasivos.

Existe una “Guía de Gestión de Material Radiactivo en Instituciones Médicas y Laboratorios de Investigación Biológica” en el que se describen los diversos agentes descontaminantes recomendados (agua, vapor de agua, detergentes, agentes complejantes, disolventes orgánicos, ácidos o bases inorgánicos, abrasión por chorro de arena, etc.), así como las técnicas para su utilización y las precauciones que con ellos deben tomarse. Un pequeño resumen sería el siguiente:

- Superficies porosas: aspirador con filtros desechables.
- Superficies pintadas: agua con detergente comercial, glicerina o acetona.
- Vidrio: mezcla crómica.
- Metal: detergentes comerciales y frotando con un cepillo. Si no fuera suficiente emplear ácidos inorgánicos.
- Acero inoxidable: ácido sulfúrico al 3 o 5%.
- Ropa: solución de EDTA al 3% (agente complejante).

Según el isótopo implicado:

- ^{99m}Tc , ^{201}Tl , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{51}Cr , ^{57}Co → lavar con gasas, algodones o papel absorbente empapados en solución de EDTA al 3%.
- ^{131}I , ^{125}I → lavar con gasas, algodones o papel absorbente empapados en solución de tiosulfato sódico al 1%.
- ^3H , ^{14}C , ^{32}P → lavar con gasas, algodones o papel absorbente empapados en alcohol.

Descontaminación personal

Medidas en caso de contaminación interna:

- Avisar inmediatamente al responsable de protección radiológica.
- Administración de tratamientos bajo vigilancia médica.
- Limpieza rápida y profunda del isótopo en la vía de penetración, para disminuir su flujo a la corriente sanguínea y tratar que la sustancia no se fije en el organismo.
- Puede ser necesario adoptar medidas rápidas para favorecer la eliminación de la sustancia contaminante, tales como el vómito o la expectoración.
- Si se ha contaminado una herida abierta, ésta debe ser lavada inmediatamente y si es necesario favorecer la hemorragia.

Medidas en caso de contaminación externa

- Lavado inmediato con agua tibia y jabón (no abrasivo ni muy alcalino) de las zonas contaminadas, pudiendo utilizar un cepillo blando sin producir lesiones en la piel.
- Después de lavar y secar se procederá a evaluar el grado de descontaminación alcanzado. El proceso se puede repetir varias veces.
- Evitar que la contaminación se extienda a las partes que no estén contaminadas.
- Al descontaminar la cara se debe evitar la contaminación de los ojos y de los labios.

Descontaminación de equipos y superficies

- Utilizar guantes y ropa apropiada cuando se proceda a la descontaminación. Es importante disponer de un recipiente (bolsa de plástico) para depositar todo el material contaminado de desecho, como guantes y papeles, generado durante el proceso de descontaminación.
- Siempre que sea posible, las operaciones de descontaminación se realizarán por vía húmeda.
- Para la absorción de líquidos se utilizará papel absorbente o toallas.
- En la mayoría de los casos una limpieza cuidadosa seguida de un enjuague con agua limpia o con una disolución de detergente suave será suficiente.
- El control con un monitor o con frotis determinará el nivel de descontaminación, debiendo ser al final menor de tres veces la actividad del fondo.

Límites de dosis

Según el artículo 9 del Real Decreto 783/2001, de 6 de julio, por el que se aprueba el Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes, Los límites de dosis para los trabajadores expuestos son:

1. El límite de dosis efectiva para trabajadores expuestos será de 100 mSv durante todo período de cinco años oficiales consecutivos, sujeto a una dosis efectiva máxima de 50 mSv en cualquier año oficial.
2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 1:
 - a) El límite de dosis equivalente para el cristalino será de 150 mSv por año oficial.
 - b) El límite de dosis equivalente para la piel será de 500 mSv por año oficial. Dicho límite se aplicará a la dosis promediada sobre cualquier superficie de 1 cm², con independencia de la zona expuesta.
 - c) El límite de dosis equivalente para las manos, antebrazos, pies y tobillos será de 500 mSv por año oficial.

Clasificación de zonas

El símbolo que representa una zona donde se trabaja con material radiactivo es:



Según el artículo 17 del Real Decreto 783/2001, de 6 de julio, por el que se aprueba el Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes, los lugares de trabajo deben clasificarse en las siguientes zonas:



Zona vigilada: Es aquella zona en la que existe la posibilidad de recibir dosis efectivas superiores a 1 mSv por año oficial o una dosis equivalente superior a 1/10 de los límites de dosis equivalentes para el cristalino, la piel y las extremidades, según se establece en el apartado 2 del artículo 9.



Zona controlada: Es aquella zona en la que:

1. Exista la posibilidad de recibir dosis efectivas superiores a 6 mSv por año oficial o una dosis equivalente superior a 3/10 de los límites de dosis equivalentes para el cristalino, la piel y las extremidades, según se establece en el apartado 2 del artículo 9, o
2. Sea necesario seguir procedimientos de trabajo con objeto de restringir la exposición a la radiación ionizante, evitar la dispersión de contaminación radiactiva o prevenir o limitar la probabilidad y magnitud de accidentes radiológicos o sus consecuencias.



Zona de permanencia limitada: Son aquéllas en las que existe el riesgo de recibir una dosis superior a los límites de dosis fijados en el artículo 9.



Zonas de permanencia reglamentada: Son aquéllas en las que existe el riesgo de recibir en cortos períodos de tiempo una dosis superior a los límites de dosis fijados en el artículo 9 y que requieren prescripciones especiales desde el punto de vista de la optimización.



Zonas de acceso prohibido: Son aquéllas en las que existe el riesgo de recibir, en una exposición única, dosis superiores a los límites de dosis fijados en el artículo 9.

Si en cualquiera de las zonas existiese sólo riesgo de exposición externa, se utilizará el trébol general de la zona bordeado de puntas radiales; si existiera riesgo de contaminación siendo despreciable el riesgo de exposición externa, se utilizará el trébol general de la zona en campo punteado; si existieran conjuntamente ambos riesgos, se empleará el trébol general de la zona bordeado de puntas radiales y en campo punteado.

En los lugares de acceso entre zonas contiguas de diversas características, podrán señalizarse en el suelo los límites correspondientes mediante líneas claramente visibles con los colores correlativos a las zonas que se trate. Dicha señalización se podrá complementar con una iluminación del color apropiado de la zona que se trate.

Dentro de las zonas controlada y vigilada las fuentes deberán estar señalizadas.

Clasificación del personal profesionalmente expuesto

Según el artículo 20 del Real Decreto 783/2001, de 6 de julio, por el que se aprueba el Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes, el personal profesionalmente expuesto debe clasificarse en dos categorías:

Categoría A: Pertenecen a esta categoría aquellas personas que, por las condiciones en las que se realiza su trabajo, puedan recibir una dosis efectiva superior a 6 mSv por año oficial o una dosis equivalente superior a 3/10 de los límites de dosis equivalente para el cristalino, la piel y las extremidades, según se establece en el apartado 2 del artículo 9.

Categoría B: Pertenecen a esta categoría aquellas personas que, por las condiciones en las que se realiza su trabajo, es muy improbable que reciban dosis superiores a 6 mSv por año oficial o a 3/10 de los límites de dosis equivalente para el cristalino, la piel y las extremidades, según se establece en el apartado 2 del artículo 9.

Transporte de material radiactivo

De no tomarse las debidas precauciones en el transporte de materiales radiactivos, sobre todo si ocurriese un accidente, los operarios del transporte y el público en general podrían quedar expuestos a la radiación por fallo del blindaje del material radiactivo o por la dispersión de dicho material. Hay un aspecto que diferencia el transporte de las restantes operaciones en las que se manipula material radiactivo en cantidades significativas: no siempre es posible evitar la presencia más o menos numerosa de población. Adicionalmente, no siempre es posible garantizar la seguridad de la ruta por diversas causas: condiciones climatológicas, problemas de tráfico, obstáculos no previstos, etc. En razón de todo lo indicado, se comprende la necesidad de una reglamentación específica para este tipo de transportes, cuyos objetivos son confinar eficazmente el material radiactivo y amortiguar adecuadamente las radiaciones que emiten los materiales radiactivos. Sobre esta base, el Organismo Internacional de Energía Atómica publicó en 1.961, en el número 6 de su Colección de Seguridad, el “Reglamento para el transporte sin riesgos de materiales radiactivos”.

El **índice de transporte** (IT) de un bulto o sobreembalaje es un número igual al nivel máximo de radiación existente a 1 m de su superficie exterior, cuando este nivel se cuantifica en mrem/h (en mSv/h hay que multiplicar por 100 porque 1Sv = 100 rem).



IT = 0 ($\leq 0,05$)*

$0,05 < IT \leq 1$

$1 < IT \leq 10$

$IT > 10^{**}$

* Si el IT no es mayor que 0,05, el IT se considera cero.

** Debe transportarse también bajo uso exclusivo.

El índice de transporte es un concepto introducido en el transporte de materias radiactivas para cuantificar su riesgo en las condiciones de transporte respecto a la criticidad (caso de materias fisionables) y a la exposición a las radiaciones. El número TI se coloca en un paquete para designar el grado de control que debe ser ejercido por el transportista durante el manejo. Sirve para limitar el contenido de material radiactivo de algunos bultos, sobreembalajes, cisternas y contenedores, y para establecer sus categorías, así como para determinar si será necesario o no recurrir a la modalidad de “uso exclusivo”.

Residuos radiactivos

Se entiende por residuo radiactivo todo material de desecho que contiene radionúclidos en concentraciones superiores a aquellas fijadas por las autoridades competentes para las sustancias de uso no restringido. La eliminación de los residuos radiactivos dependerá de su origen, de sus características físicas y de su actividad. Es importante la disposición adecuada de los residuos radiactivos para la protección de uno mismo, de los demás compañeros y del ambiente.

Existen dos vías para eliminar los residuos:

- La empresa ENRESA (Empresa Nacional de Residuos Radiactivos).
- Dejar decaer hasta su desclasificación.

Si bien deben seguirse las disposiciones establecidas por la autoridad reguladora y aquellas normas o procedimientos de la propia instalación radiactiva, conviene destacar que:

- Serán eliminados por ENRESA los residuos con una concentración de actividad superior a 0,0027 nCi/g (100 Bq/g).
- Se separará de forma eficiente y total los residuos sólidos de los líquidos.
- El almacenamiento de residuos radiactivos se efectuará en condiciones adecuadas.
- No se mezclarán residuos radiactivos con sustancias inactivas extrañas a aquellas (papeles no contaminados, etc.).
- Se procurará que la producción de residuos sea mínima.
- Los contenedores de residuos serán debidamente etiquetados e identificados.
- Cualquier material (cajas, paquetes, etc.) que no sea residuo radiactivo no deberá tener ninguna etiqueta, símbolo o leyenda que indique lo contrario.
- No se retirarán residuos radiactivos que no estén en las condiciones adecuadas.

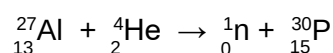
Producción de radionúclidos

Los radionúclidos que se emplean en la preparación de radiofármacos son de producción artificial, obteniéndose de forma primaria en un reactor nuclear o en un ciclotrón. El tipo de radionúclidos producidos en un ciclotrón o un reactor depende del tipo y la energía de la partícula bombardeante y del material del blanco. Debido a que son muy caras, estas instalaciones están limitadas y suministran radionúclidos a instalaciones remotas que no cuentan con estos equipos. Pero los radionúclidos de vida muy corta sólo están disponibles en las instituciones que cuentan con un ciclotrón o un reactor, y no pueden ser suministrados a las instituciones u hospitales distantes, debido a su rápida descomposición, por lo que deben ser obtenidos en el mismo centro usuario o en sus proximidades. Esto puede solucionarse mediante el empleo de generadores o de un ciclotrón hospitalario en el caso de radionúclidos emisores de positrones.

Los métodos de producción implican el bombardeo de núclidos de un blanco con partículas de alta energía, que transforman los núclidos estables en radiactivos (radionúclidos o radionucleidos). Este proceso de transmutación nuclear se produce en dos etapas. En la primera etapa, las partículas bombardeantes penetran y son capturadas por los núclidos del blanco, a los que transfieren su energía cinética y de enlace, dando lugar a un estado energético intermedio en los nuevos núclidos del blanco. En la segunda etapa, uno o más nucleones al azar pueden superar la energía de enlace nuclear y escapar. Las partículas que escapan pueden llevar toda la energía o sólo la suficiente para escapar. La energía que no se llevan estas partículas se libera en forma de radiación γ desde el nuevo núclido. Hay que tener en cuenta que este proceso todavía no es radiactivo, no siendo más que la segunda etapa de la reacción nuclear. El tipo de partículas que escapan puede variar, pero básicamente son protones ($^1\text{H}^+$), deuterones ($^2\text{H}^+$), neutrones (n) y partículas alfa ($^4\text{He}^{2+}$).

Producción de radionúclidos en reactor nuclear

En 1934, Federico Joliot e Irene Joliot Curie realizaron una reacción nuclear mediante el bombardeo de un pedazo de papel de aluminio con partículas alfa emitidas por una fuente de polonio. Este experimento produjo uno de los primeros radionúclidos artificialmente, el ^{30}P , de acuerdo con la siguiente reacción:



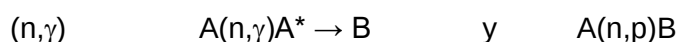
La notación abreviada para esta reacción es: ${}^{27}\text{Al}(\alpha, \text{n}){}^{30}\text{P}$

Los reactores nucleares se diseñan para diferentes propósitos. Los reactores generadores de energía convierten el calor generado por el proceso de fisión en electricidad. Los reactores de producción de isótopos tienen puertos especializados donde se puede introducir distintos materiales como blanco en el flujo de neutrones, provocando la transmutación por neutrones de nucleidos estables en nucleidos radiactivos. Cuando se inserta un blanco en el núcleo del reactor, un neutrón térmico interactúa con un núclido del blanco con una probabilidad determinada para producir otro nucleido. La probabilidad de formación de un radionúclido por neutrones térmicos varía de un elemento a otro.

La producción de aquellos radionúclidos de uso en medicina nuclear que se realiza en reactores nucleares, se basa en dos tipos de reacciones nucleares por interacción con neutrones: la captura de neutrones y la fisión de elementos pesados.

Captura de neutrones (n,γ)

Las reacciones de captura de neutrones pueden ser de tres tipos:



Los tres tipos comienzan cuando un núcleo del blanco captura un neutrón térmico

Reacción (n,γ)

En este tipo de reacción de captura de neutrones, que es el más común, un núcleo del blanco captura un neutrón térmico ($\sim 0,025$ eV, el equivalente de energía de una molécula de aire en equilibrio con su entorno) y emite rayos γ para producir un isótopo del mismo elemento que los núclidos del blanco. Por tanto, la separación química de los nucleidos del blanco y del producto no es posible ni necesaria, a menos que se desarrollen impurezas debido a la descomposición de los isótopos radiactivos o a la producción de radionúclidos extraños producidos por impurezas del blanco. En estos casos, debe llevarse a cabo la separación química de dichas

impurezas. Además, los radionúclidos así producidos no están libres de portadores, por lo que su actividad específica es relativamente baja.

Esta reacción tiene lugar en casi todos los elementos con diferentes probabilidades, y los radionúclidos así producidos son a menudo ricos en neutrones y por lo tanto emisores β^- .

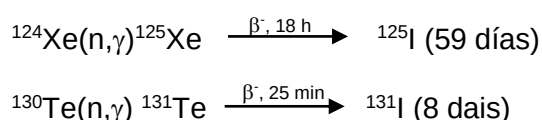
Muchos son los radionúclidos producidos por esta reacción, entre ellos el ^{131}Te (que produce ^{131}I por emisión β^- con un $T_{1/2} = 25 \text{ min.}$), ^{99}Mo , ^{197}Hg , ^{59}Fe , ^{51}Cr , etc.

Algunos ejemplos de reacciones de captura de neutrones son $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$, $^{196}\text{Hg}(n,\gamma)^{197}\text{Hg}$ y $^{50}\text{Cr}(n,\gamma)^{51}\text{Cr}$. El ^{99}Mo así producido se llama molibdeno de irradiación para diferenciarlo del molibdeno de fisión.

Cabe señalar que la reacción de captura de neutrones es la base del análisis por activación neutrónica de trazas varios metales. Una muestra que contiene trazas de metales se irradia con neutrones térmicos y el átomo metálico captura un neutrón para producir un radionúclido que puede ser detectado por los detectores de radiación. El análisis por activación neutrónica ha demostrado ser una herramienta importante para detectar la presencia de trazas de elementos en las ciencias forenses, industriales y biológicas.

Reacción $A(n,\gamma)A^* \rightarrow B$

En algunos casos tras la captura neutrónica se genera un nucleido producto primario (A^*) que tiene una vida media corta y se descompone a un radionúclido de larga vida (B). En estos casos sí es posible la separación del radionúclido producido del material estable del blanco. Algunos ejemplos son los siguientes:



Reacción $A(n,p)B$

Si los neutrones capturados por el blanco son neutrones rápidos, se produce un aporte extra de energía al núcleo intermedio, lo que permite que un protón escape. La salida de un protón cambia el número atómico del nucleido blanco, por lo tanto, el radionúclido producido no es un isótopo del blanco, sino un isobaro. Una ventaja de esta reacción es que es posible la separación química de los nucleidos producidos de los blanco, pudiendo lograrse altas actividades específicas. Un ejemplo es: $^{32}\text{S}(n, p)^{32}\text{P}$

Fisión (n, f)

La fisión se define como la ruptura de un núclido pesado en dos fragmentos de aproximadamente la misma masa, acompañada por la emisión de dos o tres neutrones con energías medias de alrededor de 1,5 MeV. En cada fisión se produce una liberación de energía concomitante de 200 MeV, que aparece en forma de calor. Este calor es extraído mediante el uso de intercambiadores de calor para producir electricidad en las plantas de energía nuclear.

En física nuclear los términos *fisible* y *fisionable* no significan exactamente lo mismo. La diferencia tiene que ver con la energía, o sea la velocidad, que han de tener los neutrones para producir esa fisión. Hay cierta confusión en el uso de fisionable, pues para algunos un átomo es fisionable si experimenta una fisión al chocar con un neutrón energético (rápido); para otros, como el OIEA, fisionable significa simplemente que es capaz de experimentar fisión. Sin embargo, el significado que se atribuye a fisible es muy claro: son fisibles los átomos que se desintegran al chocar con un neutrón lento. Estos últimos son los que interesan más directamente en el campo de los reactores nucleares, porque las reacciones de fisión en cadena funcionan con neutrones lentos (térmicos). Naturalmente, un átomo que se fisione por acción de un neutrón lento se fisionará también por acción de un neutrón más energético. Por lo tanto, todos los átomos fisibles son fisionables, pero no todos los fisionables son fisibles.

Cuando un blanco de elementos pesados fisibles se inserta en el núcleo del reactor, los núcleos pesados absorben neutrones térmicos y sufren fisión. Elementos pesados fisionables son ^{235}U , ^{239}Pu , ^{237}Np , ^{233}U , ^{232}Th y muchos otros con un número atómico superior a 90. La fisión de elementos pesados también puede ser inducida en un ciclotrón, mediante la irradiación con partículas cargadas de alta energía, pero la probabilidad de fisión depende del tipo y la energía de la partícula de irradiación.

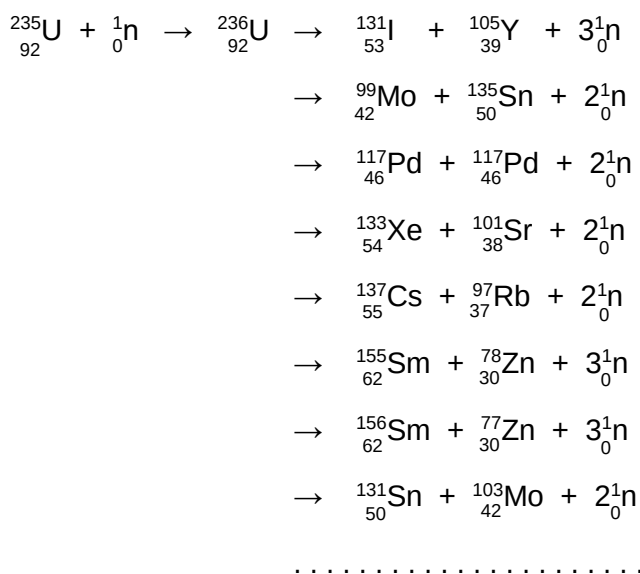
Un reactor nuclear contiene barras de combustible de material fisionable intercaladas en el núcleo del reactor con espacios entre medio. Los neutrones emitidos (“neutrones rápidos”) con una energía media de 1,5 MeV desde la superficie de la varilla de combustible tienen una baja probabilidad de interacción con otros núcleos y por lo tanto no sirven a ningún propósito útil. Sin embargo, los neutrones con energía térmica (0,025 eV) interactúan con muchos núcleos, produciendo de forma eficiente diversos radionúclidos. Para hacer los llamados “neutrones rápidos” más útiles, son termalizados o ralentizados por la interacción con materiales de bajo peso molecular, como el agua, agua pesada (D_2O), berilio y grafito, que se distribuyen en los espacios entre las barras de combustible. Estos materiales reciben el nombre de moderadores.

Cada átomo núclido del material fisible libera en su fisión neutrones rápidos que se desaceleran a neutrones térmicos mediante sus interacciones con el D_2O . Un neutrón térmico es aquel que tiene la misma energía cinética media que los átomos del medio circundante. Esta energía, que es sólo una fracción de un electrón-voltio a temperaturas normales, se conoce

como energía térmica, ya que depende de la temperatura. Los neutrones térmicos son fácilmente capturados por los núclidos del blanco fisible. La tasa de captura de neutrones térmicos por los núclidos del blanco determina la tasa de fisión en el reactor. Cuando los núclidos fisionan, liberan más neutrones que sustentan de esta forma una reacción en cadena. Esta reacción en cadena debe ser controlada, lo cual se logra mediante el adecuado tamaño, forma y peso del material fisible, así como con otras técnicas de complicada ingeniería. Para controlar una reacción en cadena autosostenida, los neutrones en exceso son eliminados mediante barras de boro o cadmio (elementos con una alta probabilidad de absorber un neutrón térmico) posicionadas en el núcleo de combustible. Para acelerar la reacción se apartan esas barras del núcleo del reactor. Para parar la reacción se introducen las barras por completo en el núcleo.

Los núclidos producidos por fisión pueden variar en el número atómico desde 28 hasta casi 65, son generalmente ricos en neutrones y decaen por emisión β^- . Los fragmentos de fisión inicial y nucleidos en los que se transforman por desintegración radiactiva no son isótopos, por lo tanto se pueden separar mediante procedimientos adecuados (extracción con disolventes, intercambio iónico, cromatografía y destilación) para alcanzar altas actividades específicas.

Muchos radionúclidos clínicamente útiles, tales como ^{131}I , ^{99}Mo , ^{133}Xe y ^{137}Cs se obtienen por la fisión del ^{235}U . Cuando el ^{235}U captura un neutrón térmico, el núcleo intermedio es muy inestable y se fisiona en varios nucleidos radiactivos:



Éstos son solo algunos ejemplos de radionúclidos obtenidos por fisión térmica de ^{235}U .

Para la separación química de ^{131}I del blanco de ^{235}U irradiado, éste se disuelve en caliente en NaOH al 18%, de forma que al enfriar precipitan hidróxidos de varios iones metálicos. El sobrenadante, que contiene yoduro de sodio, se acidifica con ácido sulfúrico en un sistema de destilación cerrado. El ácido oxida el yoduro a yodo que se recoge en una solución de NaOH por destilación.

Para la separación de ^{99}Mo , el blanco de uranio irradiado se disuelve en ácido nítrico y la solución es adsorbida en una columna con alúmina (Al_2O_3). La columna se lava con ácido nítrico para eliminar el uranio y otros cationes productos de fisión. Después se eluye la columna con hidróxido de amonio. Además, se purifica mediante la adsorción de molibdato de amonio sobre resina de intercambio aniónico Doces-1 y lavado de la columna con Cl. concentrado para eliminar otras impurezas. El molibdato de amonio es finalmente eluído con HCl diluido y utilizado para el generador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$. El radionúclido ^{99}Mo producido por la fisión es libre de portador y sus contaminantes más comunes son ^{131}I y ^{103}Ru .

Producción de radionúclidos en ciclotrón

Los radionúclidos producidos en ciclotrón se caracterizan por una carencia de neutrones, por lo que su estabilidad nuclear se logra por captura electrónica o por emisión de positrones.

El ciclotrón fue inventado por E.O. Lawrence y M.S. Livingston en 1934 para acelerar partículas tales como protones o deuterones hasta conseguir una energía cinética elevada. Estas partículas se pueden utilizar para producir una reacción nuclear, por ejemplo en el caso del ^{18}F , la reacción nuclear que ocurre en el ciclotrón es la siguiente: $^{18}\text{O} (p,n) ^{18}\text{F}$

El funcionamiento del ciclotrón, se basa en el hecho de que el período de movimiento (tiempo que tarda una partícula en dar una vuelta completa) de las partículas cargadas en el interior de un campo magnético uniforme es independiente de la velocidad de la partícula. En un ciclotrón, las partículas se mueven en el interior de dos recipientes metálicos semicirculares denominados des (debido a que tienen forma de D). Estas des están contenidas en una cámara de vacío en el interior de un campo magnético proporcionado por un electroimán. Las des se mantienen a una diferencia de potencial V que es alterna en el tiempo con período T , escogido de modo que sea igual al período del ciclotrón dado por la siguiente ecuación: $T = (2 \pi m / q B)$.

En donde m es la masa de la partícula, q es la carga de la partícula y B es el campo magnético.

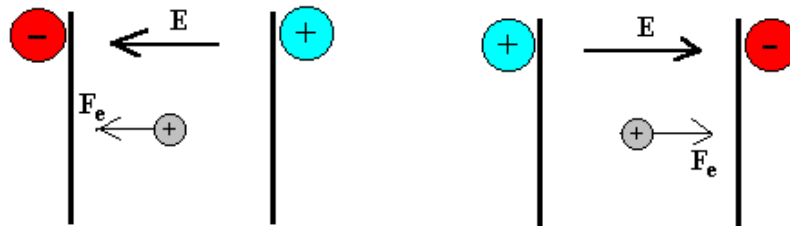
En cada semirrevolución, la partícula adquiere una energía cinética igual a qV , sin embargo el tiempo que tarda la partícula en realizar cada semirrevolución no depende de su velocidad, que cada vez va siendo mayor.

Un ciclotrón es un dispositivo acelerador de partículas cargadas o iones (cationes o aniones) a las que se les transfiere alta energía, acelerándolas en órbitas circulares mediante el empleo de campos eléctricos y magnéticos alternos, y a las que se hace incidir sobre unos blancos con los que colisionan y en los que, mediante una reacción nuclear, producen radionúclidos emisores de positrones.



Un ciclotrón consta de dos electrodos en forma de cámaras semicirculares llamadas “Des” (por su forma de D), en las que se hace el vacío y que se montan con sus bordes diametrales

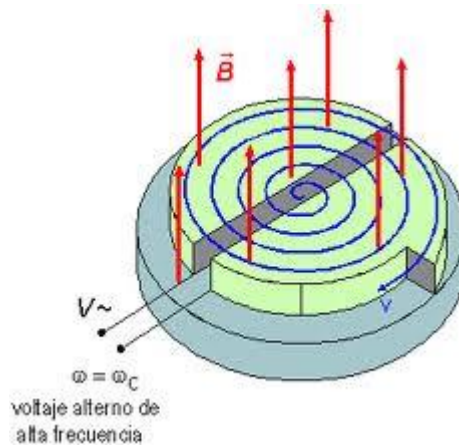
adyacentes dentro de un campo magnético uniforme que es normal al plano de las placas. Las Des están acopladas a un sistema eléctrico de alta frecuencia que alterna, alrededor de 10^7 veces por segundo, el potencial eléctrico en cada De durante la operación del ciclotrón. Los iones, formados en la región diametral, son empujados por el campo eléctrico hacia el interior de una de las Des.



Dentro de cada De los iones son forzados a recorrer una trayectoria circular mediante un campo magnético. Ese campo magnético se ajusta de modo que el tiempo que el ión necesita para recorrer la trayectoria semicircular dentro del electrodo sea igual al semiperiodo de las oscilaciones ($P_{1/2}$). En consecuencia, cuando los iones completan una semicircunferencia en el tiempo constante $P_{1/2}$, volviendo a la región intermedia, el campo eléctrico habrá invertido su polaridad, lo que provoca que los iones sean acelerados, por el campo eléctrico existente entre las Des, a través de la otra De y que aumente el radio de su trayectoria circular. Ese incremento de aceleración conlleva un incremento de su energía cinética ΔE_c en una cantidad $q \cdot V$, esto es, igual al producto de su carga por la diferencia de potencial existente entre las Des.

$$qV = \frac{1}{2}mv_f^2 - \frac{1}{2}mv_i^2$$

Los iones se mueven más rápido y llegan de nuevo al hueco precisamente cuando la polaridad de las Des se vuelve a invertir, provocando un nuevo incremento en su aceleración. Este proceso se repite continuamente. Como los radios de las trayectorias son proporcionales a las velocidades de los iones, el tiempo que se necesita para el recorrido de una trayectoria semicircular ($P_{1/2}$) es independiente de sus velocidades y del radio de la órbita. Por tanto, si los iones emplean exactamente medio ciclo en recorrer cada semicircunferencia, cuando la frecuencia del potencial alterno coincida con la frecuencia del ión que describe las órbitas semicirculares, éstos se moverán en resonancia con el campo oscilante, ganando continuamente energía, que suministra el potencial alterno, y describiendo una trayectoria en espiral, hasta que alcancen la periferia de las Des con la energía necesaria para salir de ellas y colisionar contra el blanco donde tendrán lugar las reacciones nucleares.



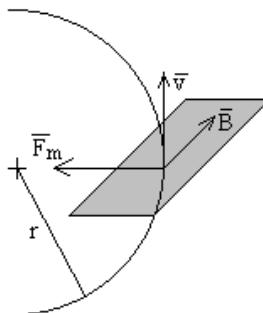
Por tanto, su energía cinética final será $E_c = n \cdot q \cdot V$, siendo n el número de veces que el ión pasa por la región entre las Des, q la carga del ión y V el voltaje aplicado a los electrodos.

Sin embargo, cuando la frecuencia del potencial alterno no coincida con la frecuencia del ión que describe las órbitas semicirculares, el ión va ganando energía al principio pero llega un momento en que la pierde y acaba parándose en la región intermedia entre las Des.

Una partícula cargada describe una semicircunferencia en un campo magnético uniforme. La fuerza sobre la partícula viene dada por el siguiente producto vectorial

$$\vec{F}_m = q \cdot \vec{v} \cdot \vec{B}$$

siendo q la carga del ión, $\vec{v}$ el vector velocidad y $\vec{B}$ el vector campo magnético. Su dirección es radial y su sentido hacia el centro de la circunferencia. Aplicando la segunda ley de Newton al movimiento circular uniforme, obtenemos el radio de la circunferencia.



Aplicando la segunda ley de Newton al movimiento circular uniforme, obtenemos el radio de la circunferencia.

$$F_m = \frac{mv^2}{r} \quad r = \frac{mv}{qB}$$

El tiempo que le lleva a un ión describir una semicircunferencia (semiperiodo) es el mismo e independiente del radio y se puede calcular mediante

$$P_{\frac{1}{2}} = \frac{\pi r}{v} = \frac{\pi m}{qB}$$

teniendo en cuenta que:

- El campo magnético está en gauss (1 gauss = 0,0001 T)
- Una unidad de masa atómica vale $1.67 \cdot 10^{-27}$ Kg.
- La carga un ión monovalente vale $1.6 \cdot 10^{-19}$ C

Hay dos tipos de ciclotrones: los de iones positivos ($^1\text{H}^+$, $^2\text{H}^+$, $^3\text{H}^+$, $^3\text{He}^+$, $^4\text{He}^{2+}$, etc.) y los de iones negativos, que aceleran iones positronio, formados por un protón asociado con dos electrones. Cuando los iones positronio salen del ciclotrón, pasan a través de una lámina de carbono, que elimina sus electrones, generándose así protones libres para bombardear el blanco. Los ciclotrones de nueva generación son máquinas de iones negativos y presentan la ventaja de una menor activación de los componentes del ciclotrón.

Cuando un ión alcanza velocidades cercanas a la velocidad de la luz, su masa se vuelve relativista, aumentando con la energía. Como resultado, el protón se desacelera un poco y comienza a llegar tarde al hueco, después del cambio de polaridad de las Des. Esto limita la energía que el ión puede alcanzar en un ciclotrón. Debido a este problema, se desarrollaron otros dispositivos alternativos de producción de partículas de muy alta energía. Uno de estos dispositivos es el acelerador lineal (linac). El acelerador lineal consiste en una serie de tubos de deriva cilíndricos a través de los cuales pasan las ondas electromagnéticas, junto con sus campos eléctricos y magnéticos oscilantes asociados. Los iones se inyectan en los tubos de deriva y son impulsados hacia adelante por las ondas electromagnéticas. Las longitudes de los tubos están diseñadas para adaptarse a los cambios relativistas en la partícula acelerada. De esta manera, las partículas llegan al hueco entre los tubos de deriva siempre en fase y con muy alta energía (más de 200 MeV).

Ciclotrones y aceleradores lineales son utilizados en la producción de radionúclidos, pero en un ciclotrón se generan radionúclidos más ricos en protones. La máquina que se utiliza depende de la reacción nuclear y el rendimiento deseado. En general, los ciclotrones pueden acelerar iones con carga hasta unos 30 MeV, antes de que surjan los problemas relativistas. Para partículas de mayor energía se requiere el uso de aceleradores lineales, que pueden producir

partículas en el rango de 100 a 200 MeV. Una partícula con carga positiva requiere mucha energía para superar la barrera de Coulomb repulsiva de los núcleos del blanco.

Los núclidos producidos por partículas cargadas en reacciones nucleares, no son isótopos de su predecesor del blanco. En consecuencia, es posible la separación química de los nucleidos de productos de los del blanco, pudiéndose lograr productos con alta actividad específica.

Cuando blancos de elementos estables son irradiados en un acelerador de partículas o en un ciclotrón, las partículas aceleradas irradian los núcleos del blanco y tienen lugar reacciones nucleares. En una reacción nuclear, la partícula incidente puede salir del núcleo después de la interacción, dejando parte de su energía en ella, o puede ser completamente absorbido por el núcleo, en función de la energía de la partícula incidente. En cualquier caso, se forma un núcleo en un estado excitado de energía y la energía de excitación se elimina por la emisión de nucleones (es decir, protones y neutrones). A la emisión de partículas le sigue la emisión de rayos γ cuando la primera ya no es energéticamente posible. Dependiendo de la energía depositada por la partícula incidente, un número de nucleones se emiten al azar del núcleo blanco irradiado, lo que lleva a la formación de diferentes nucleidos. Al incrementar la energía de la partícula irradiante, se emiten más nucleones y, por lo tanto, se produce una mayor variedad de núclidos.

Cada reacción nuclear para la producción de un nucleido tiene un umbral determinado de energía Q , que es absorbida o liberada en la reacción. Este condicionante energético surge de la diferencia entre las masas del núcleo blanco más las partículas irradiantes y la masa del nucleido producto más las partículas emitidas. En las reacciones nucleares que requieren la absorción de energía, las partículas de irradiación deben poseer una energía por encima del umbral de energía, de lo contrario la reacción nuclear no tendría lugar. Por otra parte, si las partículas irradiantes o emitidas están cargadas, entonces se debe agregar al valor de Q de la reacción nuclear una energía adicional Coulombiana, debido a la barrera Coulombiana entre la partícula cargada y el núcleo blanco o el núcleo emisor.

Los radionúclidos producidos con números atómicos diferentes de los de los isótopos del blanco teóricamente no deben contener ningún isótopo estable ("frío" o "portador") detectable por los métodos ordinarios de análisis, y a estas preparaciones se las denomina "libres de portador" o "carrier free". En la práctica, sin embargo, es imposible obtener preparaciones sin la presencia de isótopos estables. Otro término para estos preparados es NCA (no carrier added), lo que significa que no se ha añadido a propósito a la preparación ningún isótopo estable.

El material del blanco utilizado para la irradiación debe ser preferentemente puro y monoisotópico o por lo menos isotópicamente enriquecido, con el fin de evitar la producción de radionúclidos extraños. La energía y el tipo de la partícula de irradiación deben elegirse de

modo que pueda evitarse la contaminación con radionúclidos indeseables resultantes de reacciones nucleares extrañas. Dado que en un determinado sistema de irradiación se pueden producir varios isótopos de elementos diferentes, es necesario aislar los isótopos de un solo elemento, lo que se puede lograr por métodos químicos adecuados, tales como la extracción con disolventes, precipitación, intercambio iónico y destilación. Los radionúclidos producidos en ciclotrón generalmente son deficientes en neutrones y, por lo tanto, se desintegran mediante emisión β^+ o captura de electrones.

Los blancos y su tratamiento

Varios tipos de blancos se han diseñado y utilizado para la irradiación tanto en reactor como en ciclotrón. En el diseño de blancos, la consideración primordial es la generación de calor que se produce en el blanco por la irradiación con neutrones en el reactor o partículas cargadas en el ciclotrón. En ambos casos la temperatura puede alcanzar 1000°C, por lo que si el material utilizado no es adecuado o el método de disipación de calor no está bien diseñado, es probable que el blanco se “queme”. Por esta razón, se utiliza agua de refrigeración para enfriar el blanco o se diseñan blancos en forma laminar para maximizar la disipación de calor.

El elemento para un blanco ideal sería monoisotópico o por lo menos un isótopo enriquecido para evitar reacciones nucleares extrañas o de interferencia. El grado de enriquecimiento de un isótopo, que se realiza en un separador de isótopos, depende del porcentaje de abundancia de los isótopos del elemento natural. Si las reacciones nucleares de interferencia son mínimas se podrán utilizar también blancos de abundancia natural.

La forma común del blanco es de hoja metálica de, por ejemplo, cobre, aluminio, uranio, vanadio, etc. Otras formas de blancos son los óxidos, carbonatos, nitratos y cloruros contenidos en un tubo de aluminio que luego se aplana. Se utilizan tubos de aluminio debido a su alto punto de fusión. En algunos casos, los compuestos que se usan como blanco se depositan sobre una lámina metálica apropiada por destilación a vacío o por electrodeposición. Se utiliza a menudo un tubo neumático para transportar el blanco dentro y fuera del reactor o del ciclotrón. En casos especiales, como en la producción de ^{123}I , una cámara cuyo interior está recubierto con polvo de telurio se utiliza como blanco.

Después de la irradiación, el blanco debe ser disuelto en un disolvente apropiado, ya sea un ácido o un álcali. Para separar los isótopos diferentes de la solución del blanco se emplean varios métodos, tales como precipitación, intercambio iónico, extracción por solventes, destilación y cromatografía en gel.

Algunos radionúclidos útiles en medicina nuclear producidos en ciclotrón

Galio-67

El ^{67}Ga se puede producir por varias reacciones nucleares: $^{66}\text{Zn}(\text{d},\text{n})^{67}\text{Ga}$ usando deuterones de 8 MeV, $^{68}\text{Zn}(\text{p},2\text{n})^{67}\text{Ga}$ usando protones de 20 MeV y $^{64}\text{Zn}(\alpha,\text{p})^{67}\text{Ga}$ usando partículas α de 23 MeV en un ciclotrón. Después de la irradiación el blanco se disuelve en ácido clorhídrico 7N y se extrae con éter isopropílico el ^{67}Ga libre de portador. La fase orgánica se evapora en un baño de agua y el residuo se recoge en HCl diluido para su suministro como el cloruro de galio. También puede ser complejoado con ácido cítrico para formar citrato de galio, que es más comúnmente utilizado en medicina nuclear.

Los blancos naturales de zinc pueden conducir a impurezas, tales como ^{66}Ga que tiene un semiperiodo de 9 horas, en comparación con las 78 horas de semiperiodo del ^{67}Ga . Sin embargo el ^{66}Ga puede ser eliminado permitiéndole decaer completamente antes del procesamiento químico del ^{67}Ga . Los blancos de zinc enriquecido isotópicamente producen menos impurezas radiactivas, pero son más caros de preparar.

Iodo-123

El ^{123}I se produce, directa o indirectamente en un ciclotrón por varias reacciones nucleares. En los métodos directos el ^{123}I se genera directamente en la reacción nuclear, pudiendo estar contaminado con otros radioisótopos de yodo tales como ^{124}I y ^{125}I , dependiendo del tipo de blanco y del tipo de partículas irradiantes. Ejemplos de estas reacciones son $^{121}\text{Sb}(\alpha,2\text{n})^{123}\text{I}$, $^{123}\text{Te}(\text{p},\text{n})^{123}\text{I}$, $^{122}\text{Te}(\text{d},\text{n})^{123}\text{I}$ y $^{124}\text{Te}(\text{p},2\text{n})^{123}\text{I}$. Después de la irradiación el blanco se disuelve en un ácido mineral y el yodo se separa por destilación sobre NaOH diluido.

En los métodos indirectos, la reacción nuclear genera inicialmente ^{123}Xe , que luego se desintegra con un semiperiodo de 2,1 horas para producir ^{123}I . Estas reacciones permiten la producción de ^{123}I libre de otros radioisótopos de yodo. Algunas de estas reacciones son: $^{122}\text{Te}(\alpha,3\text{n})^{123}\text{Xe}$ usando partículas α de 42-46 MeV, $^{122}\text{Te}(\text{}^3\text{He},2\text{n})^{123}\text{Xe}$ usando partículas ^3He de 20-30 MeV, $^{123}\text{Te}(\text{}^3\text{He},3\text{n})^{123}\text{Xe}$ usando partículas ^3He de 25 MeV, y $^{127}\text{I}(\text{p},5\text{n})^{123}\text{Xe}$ usando protones de 60-70 MeV. En todos los casos excepto el último, el blanco consiste en polvo de telurio natural o enriquecido que recubre el interior de una cámara refrigerada por agua que se irradia con partículas α o ^3He . Durante la irradiación, se pasa gas helio a través del blanco, que arrastra el ^{123}Xe y algunos isótopos de yodo producidos directamente. La mezcla de gas se pasa inicialmente a través de una trampa, mantenida a $-79\text{ }^{\circ}\text{C}$ con dióxido de carbono sólido, para eliminar el yodo, y luego a través de otra trampa, mantenida a $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ con nitrógeno líquido, para quitar el ^{123}Xe . El iodo se puede extraer por simple lixiviación en la trampa de nitrógeno. El principal contaminante en estas muestras es ^{124}I ($T_{1/2} = 4,2$ días). Para la reacción

$^{127}\text{I}(\text{p},5\text{n})^{123}\text{Xe}$, el blanco se disuelve en yoduro de potasio acuoso, y el ^{123}Xe se elimina mediante burbujas de helio a través de la solución y se aísla mediante una trampa de nitrógeno líquido. Estas preparaciones contienen ^{125}I como contaminante.

Otro método importante para la producción de ^{123}I puro es mediante la reacción $^{124}\text{Xe}(\text{p},2\text{n})^{123}\text{Cs}$, en la que el ^{123}Cs ($T_{1/2} = 5,9 \text{ min}$) decae a ^{123}Xe . El gas ^{123}Xe se mantiene bajo presión en una cámara que se irradia con protones. Se permite transcurrir tiempo suficiente para que el ^{123}Cs decaiga por completo a ^{123}Xe , que luego se procesa como se ha descrito antes para obtener ^{123}I . Estas preparaciones son libres de ^{124}I .

Indio-111

El ^{111}In se produce mediante las reacciones $^{111}\text{Cd}(\text{p},\text{n})^{111}\text{In}$ y $^{109}\text{Ag}(\alpha,2\text{n})^{111}\text{In}$. Después de la irradiación con protones de 15 MeV, el blanco de cadmio se disuelve en ácido mineral y se acidifica con HCl 1N. La solución pasa a través de la resina intercambiadora de aniones (Dowex-1). El ^{111}In se separa mediante elución con ácido clorhídrico 1N, dejando el cadmio en la columna. Del mismo modo, el blanco de plata se disuelve en ácido mineral después de la irradiación con partículas α de 30 MeV, y el ^{111}In se separa por extracción con disolvente. Un ejemplo simple de un radionúclido producido en ciclotrón es el ^{111}In , que se produce por irradiación de ^{111}Cd con protones de 12 MeV en un ciclotrón. La reacción nuclear se escribe como sigue: $^{111}\text{Cd}(\text{p},\text{n})^{111}\text{In}$, donde ^{111}Cd es el blanco, el protón p es la partícula de irradiación, el neutrón n es la partícula emitida, y ^{111}In es el radionúclido producto. En este caso no se puede emitir un segundo nucleón, ya que no queda suficiente energía después de la emisión del primer neutrón. La energía de excitación que no es suficiente para emitir más nucleones se disipará mediante la emisión de rayos γ .

Talio-201

El ^{201}Tl se produce principalmente por la reacción $^{203}\text{Tl}(\text{p},3\text{n})^{201}\text{Pb}$, en la que el ^{201}Pb decae a ^{201}Tl con un semiperiodo de 9,4 horas. El ^{201}Tl obtenido de esta manera es puro y libre de otros contaminantes. Después de la irradiación con protones de 35-45 MeV, el blanco de talio natural se disuelve en ácido nítrico concentrado y después se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en EDTA 0,025 M y se pasa a través de una columna de resina Dowex. La mayoría del talio es adsorbido en la columna, mientras que el ^{201}Pb pasa a través de la columna. El eluido se purifica una vez más pasándolo a través de otra columna de resina Dowex. El eluido que contiene ^{201}Pb se deja decaer durante 30-35 horas para producir ^{201}Tl y entonces se pasa a través de una columna Dowex 1 x 8. El ^{201}Tl se adhiere a la columna y el ^{201}Pb pasa a través. El $^{201}\text{Tl}^+$ se eluye con una solución de sulfato de hidracina, que reduce el Ti^{3+} a Ti^+ . El eluido se evapora a sequedad con HNO_3 y HCl y finalmente se trata con NaOH para dar TlCl .

Radionúclidos de vida corta

Muchos radionúclidos producidos en los reactores nucleares y aceleradores de partículas tienen un semiperiodo de desintegración suficiente para que haya tiempo para el procesamiento y el envío desde su lugar de producción hasta las instalaciones de medicina nuclear en todo el país. Sin embargo, algunos radionúclidos de vida corta, como la ^{11}C , ^{13}N y ^{15}O , requieren que la fabricación de los radiofármacos se realice en el lugar de uso, lo que requiere de un ciclotrón en dicho lugar. Para la tomografía por emisión de positrones (PET), que utiliza radiofármacos marcados con radionúclidos de larga vida, tales como ^{18}F -fludeoxyglucosa (^{18}F -FDG), es viable el uso de instalaciones regionales de ciclotrón situadas cerca del lugar de uso.

Se ha despertado un considerable interés en la producción de radionúclidos de vida corta, debido sus usos clínicos y a la disponibilidad de los sistemas de tomografía por emisión de positrones (PET). Los más importantes hasta la fecha son: ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , que se desintegran por emisión de positrones y sus consiguientes radiaciones de aniquilación de 511 KeV. Debido a que tienen un semiperiodo muy corto, el ciclotrón debe estar ubicado en el sitio donde se va a usar. Un ciclotrón médico es una versión pequeña de un ciclotrón y se utiliza principalmente para la producción de radionúclidos para aplicaciones médicas. En algunos ciclotrones médicos, se puede acelerar de forma alterna tanto deuterones como protones.

Carbono-11

El ^{11}C tiene un semiperiodo de 20,4 minutos y se puede producir en un coclotrón mediante las reacciones $^{10}\text{B}(\text{d},\text{n})^{11}\text{C}$, $^{11}\text{B}(\text{p},\text{n})^{11}\text{C}$ y $^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$. En las dos primeras reacciones el blanco es de B_2O_3 , mientras que en la tercera el blanco es gas nitrógeno. En los blancos de boro se produce ^{11}CO y $^{11}\text{CO}_2$, que luego son arrastrados por gases neutros. El ^{11}CO se oxida para tener todo el gas en forma $^{11}\text{CO}_2$, o bien se reduce el $^{11}\text{CO}_2$ para tener todo el gas en forma de ^{11}CO . Ambos, ^{11}CO y $^{11}\text{CO}_2$, se utilizan como precursores para la preparación de diversos compuestos de utilidad clínica, como el ^{11}C -palmitato para obtener imágenes de perfusión miocárdica por PET.

La reacción $^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$ se lleva a cabo por bombardeo de una mezcla de $\text{N}_2 + \text{H}_2$ para dar a ^{11}C , que reacciona con N_2 para dar ^{11}CN , seguido de radiolisis del ^{11}CN para dar $^{11}\text{CH}_4$ (con un 95-100% de rendimiento radioquímico). El $^{11}\text{CH}_4$ se hace reaccionar con NH_3 sobre platino a 1000°C para dar H^{11}CN con un rendimiento total del 95%. Varias moléculas biológicas tales como las aminas alifáticas, aminonitrilos e hidantoínas se marcan con ^{11}C con ^{11}CN como precursor.

Nitrógeno- 13

El nitrógeno-13 tiene un semiperiodo de 10 min y se usa normalmente como NH_3 . Se produce mediante la reacción $^{12}\text{C}(\text{d},\text{n})^{13}\text{N}$ por bombardeo de Al_4C_3 o CH_4 con deuterones de 6-7 MeV, o mediante las reacciones $^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N}$ o $^{13}\text{C}(\text{p},\text{n})^{13}\text{N}$. En estas dos últimas reacciones, se usa como blanco una mezcla de ^{13}C en polvo y agua irradiada con protones de 11-12 MeV. El ^{13}N se convierte en $^{13}\text{NH}_3$ en medio acuoso. El $^{13}\text{NH}_3$ en forma de ión NH_4^+ se usa principalmente para imágenes PET de perfusión cardiaca. El $^{13}\text{NH}_3$ también se usa para marcar glutamina y asparraguina para la valoración de la viabilidad de los tejidos.

Oxígeno-15

El ^{15}O tiene un semiperiodo de 2 minutos y se produce mediante la reacción $^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$ por irradiación con deuterones de un blanco de nitrógeno gaseoso o mediante la reacción $^{15}\text{N}(\text{p},\text{n})^{15}\text{O}$ por bombardeo con protones de un blanco de ^{15}N enriquecido. El $^{15}\text{O}_2$ se pasa sobre carbón activo a 600°C para convertirlo en C^{15}O y C^{15}O_2 , que luego se utilizan para el marcaje de hemoglobina y para investigaciones clínicas de patologías pulmonares y cardiacas. El agua marcada con ^{15}O se prepara mezclando el blanco de N_2 con gas H_2 después de la irradiación y pasando la mezcla sobre un catalizador de paladio a 175°C . El ^{15}O -agua se recoge en una solución salina y es útil para estudios de perfusión cerebral y miocárdica.

Fluor- 18

El ^{18}F ($T_{1/2} = 110$ min) se produce habitualmente por la reacción $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ sobre un blanco de ^{18}O -agua a presión. El ^{18}F se recupera del agua como ión F^- al pasar la mezcla a través de una columna de resinas de amonio cuaternario, y ^{18}O -agua puede ser reutilizada como blanco. El Flúor-18 se utiliza principalmente para marcar glucosa para obtener ^{18}F -fluorodesoxiglucosa marcada (FDG) para los estudios metabólicos de miocardio y cerebro. También se utiliza para marcar muchos ligandos potenciales para varios tumores.

Ecuación de producción de radionúclidos

Cuando se irradia un blanco para la producción de un radionúclido, es imprescindible conocer los distintos parámetros que afectan a su producción a fin de estimar cuánto se producirá para un determinado conjunto de parámetros.

La actividad de un radionúclido producido por la irradiación de un blanco con partículas cargadas en un ciclotrón o con neutrones en un reactor nuclear viene dada por:

$$A = I N \sigma (1 - e^{-\lambda t})$$

donde

A = actividad del radionúclido producido (en desintegraciones por segundo dps)

I = intensidad o flujo de las partículas irradiantes (en partículas / (cm² · s)).

N = número de átomos del blanco.

σ = Sección transversal: probabilidad de suceso de una reacción nuclear o de formación de un radionúclido en una reacción nuclear (en barns)

1 barn = 10⁻²⁴ cm², es aproximadamente el área de un núcleo de uranio.

λ = constante radiactiva = 0,693/T_{1/2} (s⁻¹)

t = duración de la irradiación (s)

Esta ecuación indica que la cantidad de radiactividad producida depende de la intensidad y la energía (relacionado con la sección transversal σ) de las partículas incidentes, la cantidad de material del blanco, el período de semidesintegración del radionúclido producido y la duración de la irradiación. La intensidad de la irradiación de las partículas se puede medir por diversas técnicas físicas. Las secciones transversales de los distintos núclidos se determinan por métodos experimentales mediante la ecuación. (4.1), y se han compilado y publicado por muchos investigadores. El número de átomos de N del blanco se calcula a partir del peso (m) del material irradiado, el peso atómico A_m y la abundancia natural (K) del átomo del blanco y del número de Avogadro (6,02 x 10²³) de la siguiente manera:

$$N = (m \cdot K \cdot 6.023 \cdot 10^{23}) / A_m$$

El término (1 - e^{- λ t}) se llama factor de saturación y su valor tiende a la unidad cuando t es aproximadamente cinco a seis períodos de semidesintegración del radionúclido en cuestión. En ese momento, el rendimiento del nucleido producto se convierte en máximo y sus tasas de producción y desintegración se igualan. Durante un período de irradiación de cinco o seis vidas medias, la ecuación anterior se convierte en: A = I N σ

Generadores de radionúclidos

Un generador es un dispositivo que contiene un radionúclido que en su desintegración origina otro radionúclido que es el que se va a usar. Al radionúclido inicial se le denomina “padre” y el que origina es el radionúclido “hijo”. Para que una pareja de radionúclidos padre/hijo puedan utilizarse en la preparación de un generador deben tener un período de semidesintegración muy distinto entre sí. El radionúclido hijo debe tener un semiperíodo corto, mientras que el radionúclido padre conviene que tenga un semiperíodo largo que permita la utilización del generador durante el suficiente tiempo. Además, la forma química de los radionúclidos padre e hijo en el generador deben tener unas características físico-químicas lo más diferentes posible, para que sea posible separar de una manera eficaz el radionúclido hijo generado, dejando al radionúclido padre en el generador para que continúe generando radionúclido hijo.

El primer generador comercial fue el de ^{132}Te ($T_{1/2} = 78 \text{ h}$) – ^{132}I ($T_{1/2} = 2,3 \text{ h}$) a principios de los 60. Actualmente existen algunos generadores comerciales disponibles para la obtención de radionúclidos de período de semidesintegración corto, aunque el más extendido y utilizado es el de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

Los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ son, con gran diferencia, los más utilizados en Medicina Nuclear y, por tanto, en Radiofarmacia. El ^{99}Mo se puede obtener por fisión, en un reactor nuclear o bombardeando ^{98}Mo con neutrones. El ^{99}Mo en los generadores actuales se obtiene como un subproducto de la fisión de uranio. Mediante técnicas radioquímica se separa al ^{99}Mo de los otros radionúclidos producidos en el reactor. Este ^{99}Mo purificado, en forma de paramolibdato ($\text{Mo}_7\text{O}_{24}^{6-}$), se carga en la columna del generador que contiene alúmina (Al_2O_3). La alúmina, que previamente se lava con salino a pH 5, adquirió una carga positiva por lo que absorbe los iones de molibdato. La capacidad de carga de molibdeno en alúmina a pH de 5 a 6 es aproximadamente de 2 mg de molibdeno por gramo de alúmina (la superficie específica de la alúmina es del orden de m^2/g). El ^{99}Mo adsorbido genera $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en forma de pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$). La separación de éste último se consigue haciendo pasar una corriente de salino fisiológico (solución de NaCl al 0,9%) a través de la columna. Los iones cloruro desplazan a los iones pertecnetato mediante un proceso de cambio iónico, por tener mayor relación carga/masa, mientras que no desplazan al molibdato que queda retenido en la alúmina. La concentración del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en el eluido es extraordinariamente baja, del orden de 10^{-6} a 10^{-9} M .

Tras el montaje, los generadores se esterilizan en autoclave y después se ensamblan en condiciones asépticas en un contenedor blindado con plomo. Cada generador es eluido, con

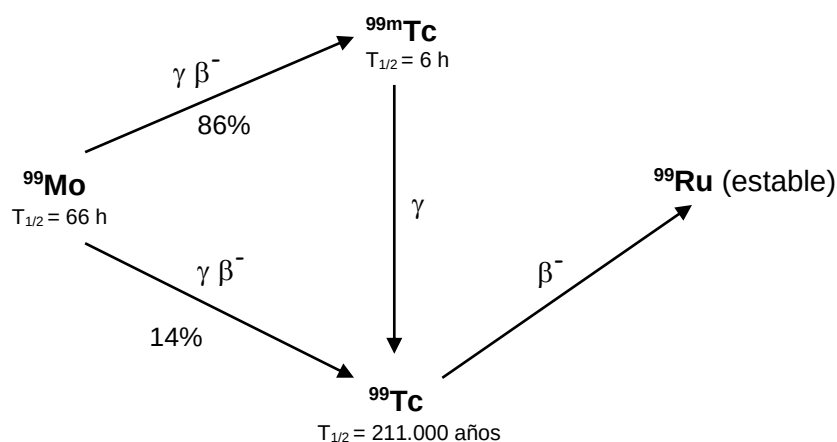
salino fisiológico y el eluido se somete a varias pruebas para controlar varios parámetros, tales como la eficiencia de elución, el volumen, la pureza radionucleica para detectar la presencia de ^{99}Mo u otros contaminantes radionucleicos, la pureza radioquímica para garantizar la adecuada forma química de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ como pertechnetato, la concentración de iones de aluminio, el pH, la apirogenicidad y la esterilidad. El eluido del generador debe ser isotónico para poder ser utilizado directamente como radiofármaco, por ello se emplea salino fisiológico isotónico.

El sistema del generador incluye filtros de lana de vidrio o cuarzo cerrando la columna para evitar la pérdida de partículas de alúmina, y normalmente poseen también un filtro esterilizante para asegurar la esterilidad del eluido, además de haberse esterilizado la columna del generador al autoclave tras el montaje.

El ^{99}Mo (radionúclido padre) es un emisor β^- y gamma con un semiperíodo de 66 horas y decae transformándose un 14% en ^{99}Tc y un 86% en $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que es el radionúclido hijo. En su desintegración el ^{99}Mo emite una partícula β^- y fotones γ de 181, 740 y 780 KeV.

El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tiene un período de semidesintegración de 6 horas y decae a ^{99}Tc por transición isomérica emitiendo un único fotón γ de 140 KeV.

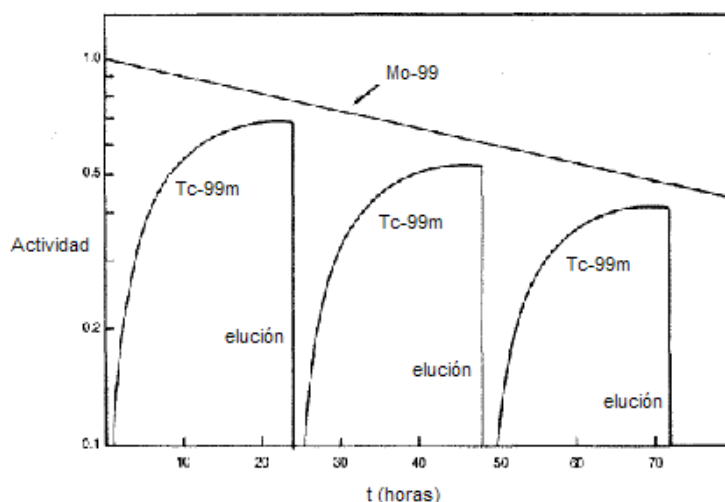
El ^{99}Tc es un emisor β^- con un semiperíodo de unos 211.000 años y decae mediante emisión β^- transformándose en ^{99}Ru , que ya es estable (no radiactivo).



Esquema de decaimientos radiactivos en los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

Tras la elución el ^{99}Mo del generador continúa generando $^{99\text{m}}\text{Tc}$ hasta que éste alcanza el equilibrio entre el tecnecio que se genera y el que decae. La acumulación de máxima de actividad $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se logra en aproximadamente 23 horas después de la última elución del generador. Alrededor del 50% del valor máximo se alcanza en 4,5 horas y un 75% 8,5 horas después de la elución del generador. La actividad acumulada es eluida mediante lavado con solución salina normal a través de la columna. El $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$ y el $\text{Mo}_7\text{O}_{24}^{6-}$ se mantienen firmemente ligado a la alúmina, pero el $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ es desplazado fácilmente por el ión cloruro de la solución salina. Normalmente del 70% al 90% de la actividad de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es eluida en un

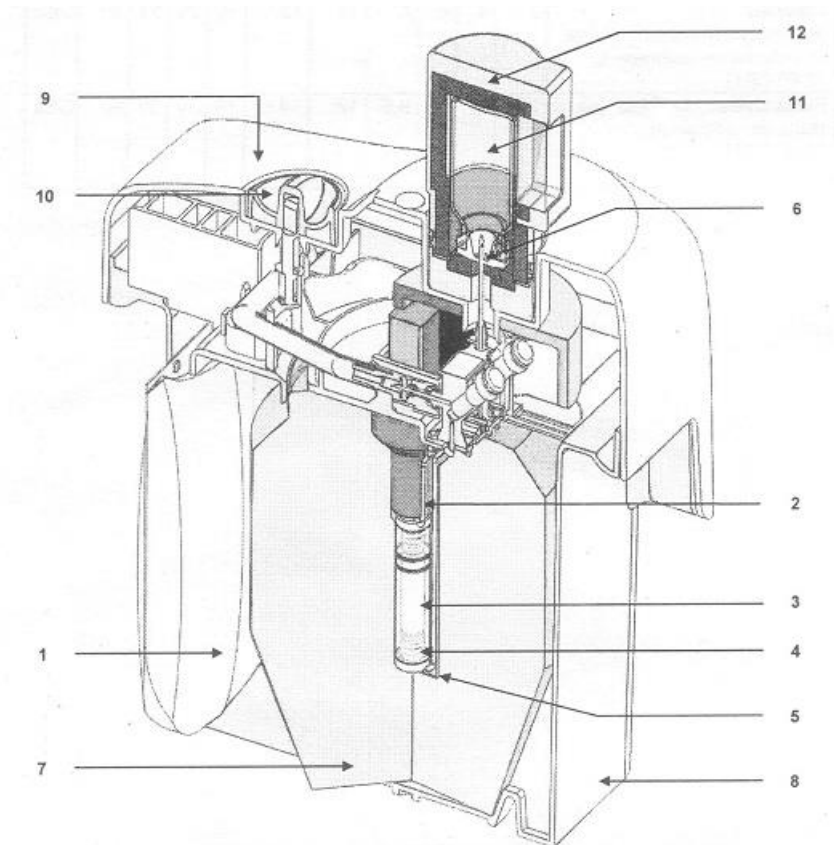
volumen de 5 ml. La actividad del ^{99}Mo restante en la columna sigue decayendo, generando más $^{99\text{m}}\text{Tc}$, cuya cantidad será menor cada día. El generador en uso se sustituye cuando la actividad de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ que suministra es insuficiente, siendo su vida útil de un par de semanas. La actividad de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se vuelve a acumular rápidamente después de eluir el generador, de forma que éste puede ser eluido varias veces durante el mismo día para obtener más actividad.



Crecimiento y decaimiento del ^{99}Mo y del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en el generador

Los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ pueden ser de columna seca o de columna húmeda:

Los **generadores de columna húmeda** son los que incluyen en su interior un depósito de suero salino. Tras la elución la columna no se seca, por lo que el pertecnetato generado puede sufrir reducciones por los radicales libres formados por la radiolisis del agua que queda en la columna. De esta forma, el $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ generado (Tc^{7+}) puede reducirse dentro de la columna y pasar a $^{99\text{m}}\text{TcO}_2$ (Tc^{4+}), que es retenido firmemente por la alúmina de la columna, con lo que disminuye el rendimiento de la elución. La reducción de pertecnetato en la columna comienza tras el consumo de oxígeno en la solución de la columna. Para evitar este fenómeno es preciso añadir agentes oxidantes, tales como hipoclorito, peróxido de hidrógeno, etc., en cantidades traza en el suero salino eluyente de los generadores de columna húmeda. Sin embargo, esto presenta el problema de que los agentes oxidantes pueden interferir en las reacciones de radiomarcaje, que requieren un paso de reducción.



1	Bolsa de solución para elución	Escudo cilíndrico-cónico de plomo o tungsteno	7
2	Aguja de conexión	Cubierta de plástico inferior	8
3	Columna de cromatografía de vidrio	Cubierta de plástico superior	9
4	Tapón de silicona + aglomerado de fritados de acero inoxidable	Válvula de seguridad	10
5	Aguja de salida de acero inoxidable	Vial para elución	11
6	Aguja de elución	Contenedor para la elución	12

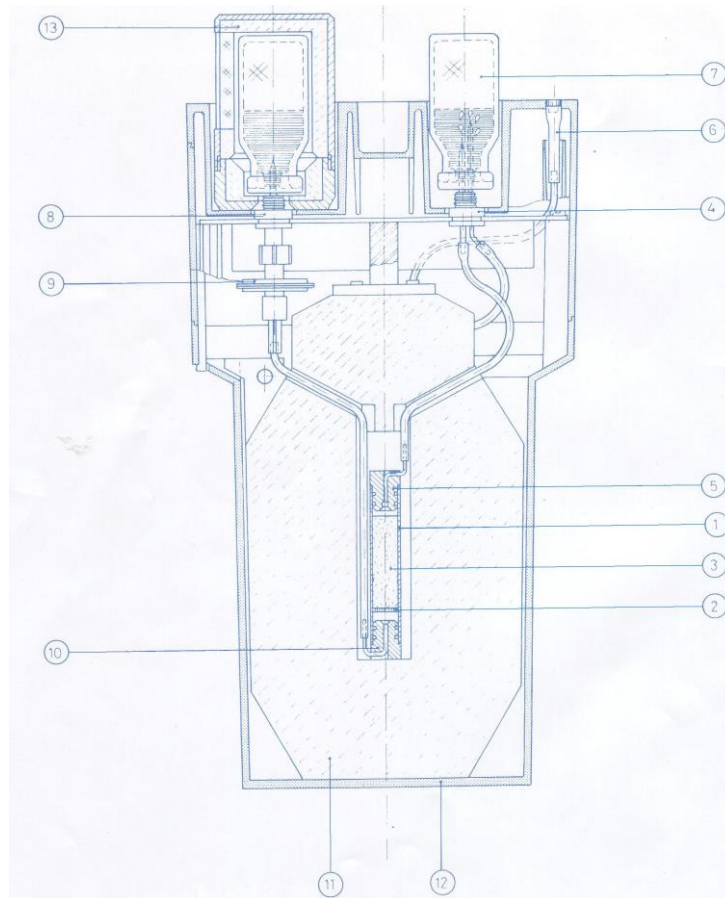
Generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ de columna húmeda

Los **generadores de columna seca** fueron desarrollados para solucionar el problema de la baja eficiencia de elución de los sistemas húmedos, quitando el salino de la columna después de la elución. Poseen un sistema de elución de la columna que está abierto por los dos extremos, de forma que tras la elución se deseca la columna de alúmina con un vial a vacío para evitar la formación de radicales por radiolisis, manteniendo así el pertecnetato oxidado. Hoy en día el problema de la elución incompleta raramente ocurre con sistemas de generador seco. Sin embargo, todavía pueden producirse problemas de elución si una cantidad residual de eluyente permanece en la columna del generador. Esto puede ocurrir si el vial evacuado se retira antes de que todo el eluyente haya atravesado la columna, o si el vial de evacuación tiene una fuerza de vacío que es insuficiente para completar la elución. Por lo tanto, es

importante asegurarse de que el volumen de todo el eluyente pasa a través de la columna y que se introduce una cantidad suficiente de aire después de la elución.

Un generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ de columna seca consiste en (ver esquema):

- Columna cromatográfica de vidrio Pyrex (1) provista de un filtro de vidrio en la base (2), que contiene alúmina (3).
- Doble aguja de entrada (4), una de ellas conectada a la parte superior de la columna (5), y la otra permite la entrada de aire en el vial de eluyente (7) a través de un filtro (6) durante la elución.
- Aguja simple de salida (8), conectada a la parte inferior de la columna (10) a través de un filtro de $0,22\ \mu\text{m}$ de diámetro de poro (9).
- Blindaje de plomo (11), en forma normalmente de cilindro de bases cónicas.
- Embalaje exterior de plástico normalmente cilíndrico (12), provisto en su extremo superior de dos cavidades que permiten alinear los frascos de eluyente y eluido con sus correspondientes agujas.



Generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ de columna seca

Además, para las eluciones del generador se debe disponer de:

- Viales graduados sometidos a vacío, estériles y libres de endotoxinas, que sirven para recibir el eluido del generador.
- Viales sometidos a vacío, estériles y libres de endotoxinas, que se utilizan para secar la columna del generador después de cada elución.
- Viales con solución de NaCl 0,9%, estériles y libres de endotoxinas para realizar las eluciones.
- Toallitas antisépticas para desinfectar los tapones de los viales al realizar las eluciones.
- Contenedor cilíndrico de plomo para el vial del eluido, para atenuar la radiación del ^{99m}Tc .

Elución de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$

Se debería realizar una inspección previa de los generadores antes de su primera utilización, para asegurarnos que no han tenido lugar desperfectos, ya que esto puede afectar a la columna y, por tanto, repercutir en la calidad de los eluidos, así como en la pérdida de esterilidad.

La elución de los generadores constituye un procedimiento cerrado. Para mantener la esterilidad e integridad del sistema, deben ser eluidos siguiendo estrictamente las instrucciones del fabricante, usando el solvente de elución y viales suministrados. Los tapones de los viales de elución y los que contienen solución salina fisiológica deben ser limpiados con solución bactericida antes de su punción, preferentemente con las toallitas suministradas por el fabricante, con objeto de minimizar el riesgo de interacción química.

Una vez realizada la elución se debe medir su actividad y registrar la fecha y hora de elución, el volumen de elución, la actividad obtenida y los resultados de los controles pertinentes, así como cualquier incidencia observada.

La medición de la radiactividad con un activímetro para determinar la actividad eluida y la concentración radiactiva se puede hacer de dos maneras:

(1) Medir todo el vial para obtener la actividad total y determinar la concentración dividiendo la actividad entre el volumen total de eluido

(2) Tomar una alícuota de 1 ml del eluido en una jeringa y medir su actividad. El total de la actividad en el vial se obtiene multiplicando la actividad de 1 ml por el volumen total en el vial.

El método de la alícuota tiene las ventajas de la exposición del operador reducida y una evaluación precisa de la concentración radiactiva.

Control de calidad de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

Cuando se eluye un generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ debe obtenerse una solución salina, isotónica, estéril y apirógena de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$. Sin embargo, el generador puede presentar algunas deficiencias, roturas, alteraciones, etc., que originen contaminaciones de diversa naturaleza (microbiológicas, radionucleicas, etc.) en el eluido. El control de calidad del eluido tiene por objeto el comprobar y garantizar su calidad radioquímica y radiofarmacéutica de para poder asegurar su correcto comportamiento.

Al menos en la primera elución de un generador debe realizarse siempre los siguientes controles:

Control de pH en el eluido del generador

La adsorción del molibdato (MoO_4^{2-}) a la columna de alúmina del generador se efectúa a pH ácido; si el pH se hace alcalino el molibdato se desprendería de la alúmina en la elución. El pH del eluido debe estar comprendido entre 4,5 y 7, siendo el pH óptimo de 5,5 aproximadamente.

La determinación del pH no debe hacerse con pHmetro porque el electrodo, que debería esterilizarse, quedaría contaminado de radiactividad, y por otra parte el volumen de eluido que se obtiene es pequeño, de 5 a 10 ml normalmente, lo que puede dificultar la determinación con pHmetro. Por ello, el pH se mide con papel indicador cuantitativo, mediante la adición de una gotita del eluido. El pH del eluido del generador debe estar en torno a 5.

Control de calidad de aluminio en el eluido del generador

El aluminio de la alúmina (Al_2O_3) de la columna del generador puede aparecer en el eluido en determinadas condiciones. La presencia de Al^{3+} en el eluido puede interferir en la preparación de sulfuro coloidal marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de ese eluido, precipitar los coloides en tampón fosfato, interferir en el marcaje de eritrocitos causando su aglutinación, etc.

Para realizar este control se somete una gotita del eluido a un ensayo colorimétrico con algún indicador específico de aluminio, tales como aluminón (la sal de amonio del ácido aurintricarboxílico), murina, cromazurol, azul mordiente, etc. Hay papeles indicadores comerciales para la detección del Al^{3+} en el eluido de los generadores. Una gotita de una solución estándar de ión aluminio de concentración conocida ($10\text{ }\mu\text{g}$ de Al^{3+}/ml) se coloca junto a la gotita del eluido. El color del eluido debe ser menos intenso que el del estándar de aluminio, pues la concentración máxima permitida de Al^{3+} en el eluido del generador debe ser $10\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ ($\leq 10\text{ ppm}$).

Control de pureza radionucleica en el eluido del generador

El ^{99}Mo puede aparecer en los eluidos debido a defectos en los filtros de la columna, a fallos en la adsorción del molibdato sobre la columna por alteraciones en el pH, al empaquetamiento defectuoso de la alúmina dejando canales o burbujas, etc. El ^{99}Mo no es deseable en el eluido por producir irradiación innecesaria en el paciente debido a su gran energía de emisión y a su semiperíodo de 67 horas. Por tanto, detectar la presencia de ^{99}Mo es muy importante en cuanto a la seguridad dosimétrica del paciente. La detección del ^{99}Mo se puede realizar en base a las diferencias entre los radionúclidos padre e hijo:

- Espectro de emisión: el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sólo emite un pico a 140 KeV, mientras que el ^{99}Mo emite fotones de 181, 740 y 780 KeV, además de electrones.
- Espesor de semirreducción: un blindaje de plomo de 5 mm de espesor atenúa la radiación del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y la reduce al 0,002%, mientras que el mismo blindaje sólo es el espesor de semirreducción del ^{99}Mo , mucho más energético.
- Período de semidesintegración: el semiperíodo del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es de 6 horas, mientras que el ^{99}Mo tiene un semiperíodo de 67 horas.
- Reacciones químicas: la fenilhidracina forma un complejo con el Mo que se puede detectar con un colorímetro.

La prueba del ^{99}Mo se realiza de forma habitual con un blindaje de plomo específico y un calibrador de dosis. El vial con el eluido del generador se coloca dentro del blindaje de plomo, el cual se introduce en el calibrador de dosis seleccionando el canal de lectura de ^{99}Mo . El blindaje está diseñado para que prácticamente todos los fotones de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (de 140 KeV) sean absorbidos por el plomo, mientras que aproximadamente el 50% de los fotones más energéticos del ^{99}Mo (740 y 780 KeV) atraviesan el escudo y se miden en el calibrador de dosis. La actividad de ^{99}Mo se lee directamente en el activímetro, tras la aplicación de un factor de corrección. La presencia de cualquier contaminante radionucleico, emisor gamma con energías capaces de atravesar el escudo de plomo, se contaría junto con el ^{99}Mo , porque el calibrador de dosis no es capaz de discriminarlos, lo que produciría una lectura errónea. Esto es un problema con los generadores contaminados con ^{132}Te ya que decae a ^{132}I , que tiene energías gamma similares a las del ^{99}Mo . Afortunadamente el ^{132}I tiene una vida media corta, por lo que su contaminación disminuye rápidamente con el tiempo.

El control de ^{99}Mo debe realizarse como mínimo en el primer eluido y siempre que el generador sea movido. Según la Real Farmacopea Española (RFE), el límite de contaminación de ^{99}Mo en los eluidos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es del 0,1% del total, es decir de 1 μCi de ^{99}Mo por cada mCi de actividad total. Se puede determinar la fecha de caducidad del eluido del generador en base a este límite. El tiempo de caducidad predeterminado para cualquier eluido de generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ puede variar entre 6 y 10 horas, según fabricante.

Otras propiedades a controlar en el eluído del generador son las siguientes:

Aspecto del eluído

El eluído debe ser una solución salina, incolora y límpida. La presencia de color, turbidez o materias en suspensión indicarían una alteración grave del eluído.

Apirogenicidad

Cuando la solución de un radiofármaco a administrar por vía parenteral es de más de 15 ml hay que controlar la apirogenicidad. Normalmente el volumen que se inyecta es muy inferior, por lo que no es necesario controlar este aspecto si se utilizan sustancias apirógenas previamente controladas. No obstante hay dos métodos para controlar la presencia de pirógenos:

- Método de los conejos. Es el método clásico recomendado por numerosas Farmacopeas, pero tiene el inconveniente de que la radiactividad puede causar pequeñas elevaciones de temperatura que falsean el resultado del ensayo. Además el carácter perecedero de los radiofármacos impone una metodología mucho más rápida para tener el resultado antes de que decaiga su actividad.
- Método del lisado de amebocitos de *Limulus* (LAL). Se basa en el empleo de un lisado de amebocitos aislados del cangrejo de herradura (*Limulus polyphemus*), que forma un gel opaco al calentarlo a 37 °C en presencia de endotoxinas bacterianas (pirógenos). El método necesita entre 15 y 60 minutos para su realización.

Esterilidad

El generador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ va esterilizado al autoclave tras el montaje de la columna e incorpora un filtro esterilizante de 0,22 μm de diámetro de poro. De esta forma se evita el esterilizar el eluído del generador, operación que llevaría demasiado tiempo, pero es necesario realizar la elución en condiciones asépticas y con material estéril. A nivel industrial es necesario verificar un control de esterilidad sobre un muestreo al azar de cada lote de fabricación.

Rendimiento de elución

El rendimiento de la elución se calcula en función de la actividad eluida y de la actividad del generador en el momento de la elución. El rendimiento de la elución debe ser de $100 \pm 10\%$ de la actividad nominal en el momento de la elución. La actividad del generador y la fecha y hora de calibración vienen indicadas en la etiqueta del generador por el fabricante para que el usuario pueda calcular el rendimiento de la elución, la actividad específica del eluido, etc.

Eluciones en pico de sierra, con desviaciones muy grandes, indicarán alteraciones en el rendimiento del generador, tales como las debidas a la reducción del $^{99m}\text{Tc}^{7+}$ al estado de $^{99m}\text{Tc}^{4+}$ en la columna, que es retenido por la alúmina y no se eluye bien.

Actividad específica del ^{99m}Tc en el eluido

La actividad específica del eluido de un generador de ^{99m}Tc es la actividad del mismo por unidad de masa de Tc (masa de $^{99m}\text{Tc} + ^{99}\text{Tc}$) y se expresa normalmente en mCi/ μg o en MBq/ μg .

$$\text{Actividad específica} = A / m_{\text{Tc}}$$

En el generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ continuamente está generándose ^{99m}Tc y ^{99}Tc a partir del ^{99}Mo . A su vez el ^{99m}Tc decae a ^{99}Tc , estableciéndose finalmente un equilibrio dinámico entre el ^{99}Mo y el ^{99m}Tc que se genera y que decae y acumulándose continuamente ^{99}Tc mientras el generador no sea eluido. Por tanto, cuanto más tiempo haya pasado desde la elución precedente, menor será la actividad específica del eluido. A veces es importante tener en cuenta este factor cuando se va a preparar un radiofármaco con dicho eluido. Aunque el número de átomos de Tc ($^{99m}\text{Tc} + ^{99}\text{Tc}$) en un eluido siempre es varios órdenes de magnitud inferior al número de moléculas de ligando en cualquier kit frío, se ha descrito en la bibliografía especializada que en algunos casos se puede producir una competencia entre el ^{99m}Tc y el ^{99}Tc para unirse al ligando. Si esto es así, obviamente, cuanto menor sea la actividad específica del eluido, mayor será la competencia por parte del ^{99}Tc y, por tanto, menor el rendimiento de marcaje con ^{99m}Tc . Para calcular la actividad específica del eluido es preciso medir su actividad en un activímetro y calcular la masa de tecnecio que contiene. Para ello se define el factor "F" como la fracción de átomos de ^{99m}Tc frente al número total de átomos de Tc ($^{99m}\text{Tc} + ^{99}\text{Tc}$).

$$F = h(t) = \frac{N(^{99m}\text{Tc})}{N(^{99m}\text{Tc} + ^{99}\text{Tc})} \quad (1)$$

Este factor, también llamado $h(t)$, depende del tiempo transcurrido entre la elución y su elución precedente y de las constantes de desintegración del ^{99}Mo y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Puede demostrarse que $h(t)$ se puede calcular mediante la siguiente expresión:

$$F = h(t) = \frac{\lambda_1 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t})}{1,162 (\lambda_2 - \lambda_1) (1 - e^{-\lambda_1 t})} \quad (2)$$

La actividad de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ del eluido es directamente proporcional al número de átomos del mismo:

$$A_0 = \lambda_{^{99\text{m}}\text{Tc}} N_0 \Rightarrow N_0 = A_0 / \lambda_{^{99\text{m}}\text{Tc}} \quad (3)$$

donde A_0 y N_0 representan la actividad y el número de átomos iniciales de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en el eluido.

El valor de la constante de desintegración λ del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se determina a partir del periodo de semidesintegración del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (6,02 horas):

$$\lambda_{^{99\text{m}}\text{Tc}} = \frac{\ln 2}{6,02 \text{ h}} = \frac{\ln 2}{21672 \text{ s}} = 3,198 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$$

A partir de la expresión para el número de moles se establece la relación entre la masa y el número de átomos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$:

$$n_{^{99\text{m}}\text{Tc}} = m_{^{99\text{m}}\text{Tc}} / P_{\text{at}}(^{99\text{m}}\text{Tc}) = N_0 / N_A \Rightarrow m_{^{99\text{m}}\text{Tc}} = (N_0 / 6,023 \cdot 10^{23}) 99 = 1,644 \cdot 10^{-22} N_0 \text{ g} \quad (4)$$

Sustituyendo N_0 por su valor en la ecuación (3) obtenemos la masa de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (en g) en función de su actividad expresada en bequerelios:

$$m_{^{99\text{m}}\text{Tc}} = 1,664 \cdot 10^{-22} (A_0 / 3,198 \cdot 10^{-5}) = 5,14 \cdot 10^{-18} A_0 \text{ g} \quad (5)$$

A su vez, puede calcularse la masa de Tc total ($^{99\text{m}}\text{Tc} + ^{99}\text{Tc}$) de la siguiente forma:

$$\frac{m_{^{99\text{m}}\text{Tc}}}{m_{\text{Tc}}} = \frac{N_{^{99\text{m}}\text{Tc}}}{N_{\text{Tc}}} \Rightarrow m_{\text{Tc}} = \frac{m_{^{99\text{m}}\text{Tc}}}{\frac{N_{^{99\text{m}}\text{Tc}}}{N_{\text{Tc}}}} \quad (6)$$

Sustituyendo los términos de la ecuación (6) por sus equivalentes de las ecuaciones (1) y (5) obtenemos la masa de Tc total en función de la actividad inicial del eluido y del factor "F":

$$m_{\text{Tc}} = \frac{5,14 \cdot 10^{-18} A_0 (\text{Bq})}{F} \text{ g} \quad (7)$$

Si expresamos la actividad del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en mCi y la masa de Tc total en mg la ecuación (7) se transforma en:

$$m_{\text{Tc}} = \frac{1,9 \cdot 10^{-4} A_0 (\text{mCi})}{F} \mu\text{g}$$

Contenido de tecnecio en los eluidos de los generadores

En ocasiones resulta conveniente saber de cuanta actividad de ^{99m}Tc vamos a disponer en un determinado momento y a partir de un determinado generador. Este cálculo en su conjunto es relativamente complejo, pues se parte de un sistema de ecuaciones diferenciales. Sin embargo, la resolución de dichas ecuaciones nos lleva a unas ecuaciones matemáticas más sencillas que permiten dicho cálculo. Estas ecuaciones diferenciales son:

$$\frac{dN_1}{dt} = -\lambda_1 N_1 \quad (1)$$

$$\frac{dN_2}{dt} = 0,86\lambda_1 N_1 - \lambda_2 N_2 \quad (2)$$

$$\frac{dN_3}{dt} = 0,14\lambda_1 N_1 + \lambda_2 N_2 \quad (3)$$

donde N_1 , N_2 y N_3 hacen referencia al número de átomos de los núclidos ^{99}Mo , ^{99m}Tc y ^{99}Tc respectivamente en un tiempo t , y λ_1 y λ_2 son las constantes de desintegración o constantes radiactivas del ^{99}Mo y del ^{99m}Tc , respectivamente.

Estas ecuaciones indican que el número de desintegraciones dN que tienen lugar en el intervalo de tiempo dt depende de dt y del número de núclidos radiactivos N que existe al comienzo de dicho intervalo de tiempo. El signo negativo de la ecuación (1) indica un decrecimiento del número de átomos de ^{99}Mo inicialmente presentes, mientras que el término positivo de la ecuación (3) indica el crecimiento de ^{99}Tc que, aunque también es radiactivo, se considera como estable, dado su largísimo $T_{1/2}$ (214.000 años). La ecuación (2) indica que el crecimiento de ^{99m}Tc es igual a la fracción de desintegraciones de ^{99}Mo menos la de su propia desintegración. Los coeficientes 0,86 y 0,14 hacen referencia a la doble desintegración del ^{99}Mo : 86% a ^{99m}Tc y 14% directamente a ^{99}Tc . Las soluciones de las ecuaciones diferenciales (1), (2) y (3) son respectivamente (4), (5) y (6):

$$N_1 = N_1^0 e^{-\lambda_1 t} \quad (4)$$

$$N_2 = N_2^0 e^{-\lambda_2 t} + 0,86 N_1^0 \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \quad (5)$$

$$N_3 = N_3^0 + N_2^0 (1 - e^{-\lambda_2 t}) + 0,86 N_1^0 \left(1 + \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_2 t} - \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_1 t}\right) + 0,14 N_1^0 (1 - e^{-\lambda_1 t}) \quad (6)$$

Si inicialmente sólo hay presente ^{99}Mo , entonces $N_2 = N_3 = 0$ y las ecuaciones (5) y (6) se simplifican en (7) y (8):

$$N_2 = 0,86 N_1^0 \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \quad (7)$$

$$N_3 = 0,86 N_1^0 \left(1 + \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_2 t} - \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_1 t}\right) + 0,14 N_1^0 (1 - e^{-\lambda_1 t}) \quad (8)$$

Donde $\lambda_1 = \lambda_{^{99}\text{Mo}} = 0,0104 \text{ h}^{-1}$ y $\lambda_2 = \lambda_{^{99\text{m}}\text{Tc}} = 0,1151 \text{ h}^{-1}$.

Multiplicando ambos miembros de la ecuación (4) por λ_1 obtenemos el número de desintegraciones de ^{99}Mo por unidad de tiempo (A_1).

$$\lambda_1 N_1 = \lambda_1 N_1^0 e^{-\lambda_1 t}$$

$$A_1 = A_1^0 e^{-\lambda_1 t} \quad (9)$$

De la misma forma, multiplicando ambos miembros de la ecuación (7) por λ_2 obtenemos la actividad de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (A_2)

$$\lambda_2 N_2 = 0,86 N_1^0 \frac{\lambda_1 \lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t})$$

$$A_2 = 0,86 A_1^0 \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \quad (10)$$

La actividad de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se puede determinar en cualquier momento como fracción de la actividad de ^{99}Mo . Para ello se define la función $g(t)$ como el cociente entre la actividad del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (A_2) y la actividad del ^{99}Mo (A_1)

$$g(t) = \frac{A_2}{A_1} = \frac{A_{^{99\text{m}}\text{Tc}}}{A_{^{99}\text{Mo}}} = \frac{0,86 \lambda_2 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t})}{(\lambda_2 - \lambda_1) (e^{-\lambda_1 t})} \quad (11)$$

A partir de la ecuación (11) se puede calcular la $A_{^{99\text{m}}\text{Tc}}$ en cualquier momento, teniendo en cuenta también el factor de decaimiento del ^{99}Mo : $F_{^{99}\text{Mo}} = \exp(-\lambda_1 t)$

Así, es posible calcular la actividad de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en el generador en cualquier momento. Para ello sólo es necesario conocer la actividad calibrada de ^{99}Mo , el intervalo de tiempo entre la calibración y la elución y el tiempo transcurrido desde la elución precedente.

Por tanto, finalmente las fórmulas a utilizar serán:

$$A_{99\text{Mo}} = A_{99\text{Mo(cal.)}} \times F_{99\text{Mo}} = A_{99\text{Mo(cal.)}} \times e^{-\lambda_{99\text{Mo}}t}$$

$$A_{99\text{mTc}} = A_{99\text{Mo}} \times g(t) = A_{99\text{Mo}} \times \frac{0,86\lambda_2(e^{-\lambda_1t} - e^{-\lambda_2t})}{(\lambda_2 - \lambda_1)(e^{-\lambda_1t})}$$

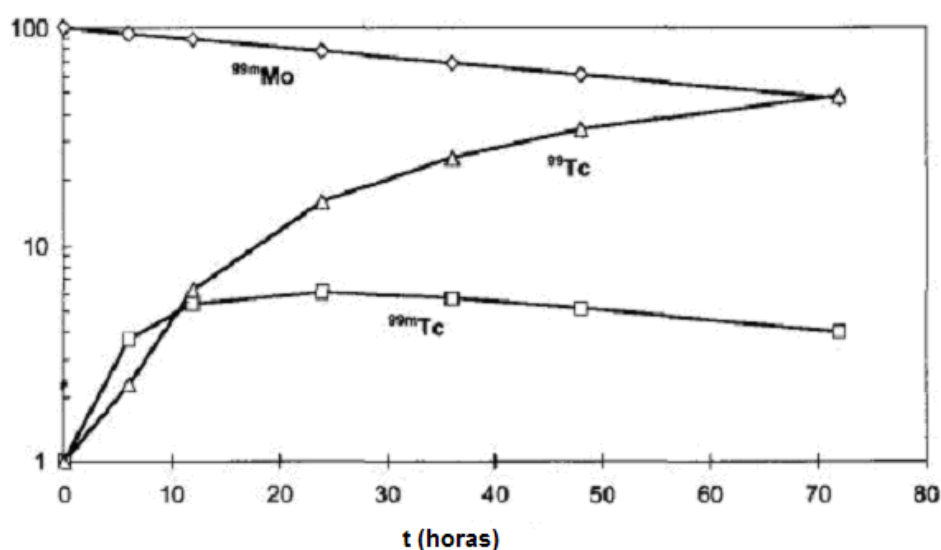
donde t es la diferencia de tiempo entre esta elución y la anterior en horas

De esta forma calcularemos la actividad teórica que tendría que eluir el generador, que generalmente será algo inferior a la actividad real, en función de la eficiencia de elución.

La eficiencia de elución es el porcentaje de actividad eluida real frente a la teórica, y depende de varios factores: grado de radiolisis, pH, estado de la alúmina, etc.

Un factor muy importante de un eluido de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es su edad, entendiendo por tal el tiempo transcurrido desde la elución del mismo. Como regla general, no debería utilizarse un eluido de más de 6 horas para marcar un kit. Aunque hay casos como el de los fosfonatos, empleados para estudios óseos, que pueden ser marcados sin problema con eluidos de hasta 8 horas; mientras que algunos radiofármacos, tales como HM-PAO, necesitan eluidos muy “frescos” de no más de una hora.

También es importante cuanto tiempo ha transcurrido desde la última elución hasta la actual, puesto que cuanto mayor sea dicho tiempo, mayor será la proporción de ^{99}Tc frente a la de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, compitiendo por unirse con el ligando o principio activo del radiofármaco.



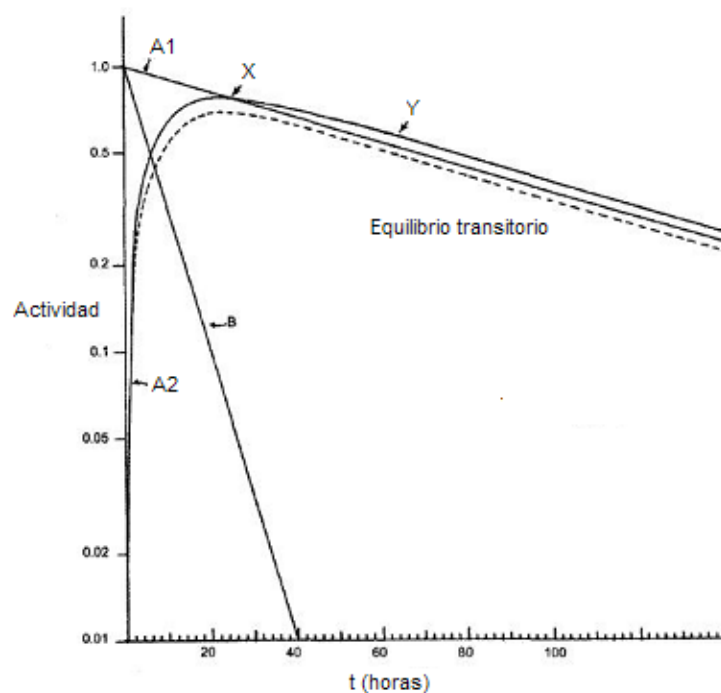
Número relativo de átomos de ^{99}Mo , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y ^{99}Tc en función del tiempo en un generador

Horas	% ^{99m} Tc	Horas	% ^{99m} Tc
1	81,3	6	61,9
2	76,8	8	55,9
3	72,7	12	46,0
4	68,9	24	27,7
5	65,3	48	13,1

% ^{99m}Tc frente al Tc total en función del intervalo entre eluciones.

Equilibrio transitorio en el generador ⁹⁹Mo-^{99m}Tc

Si el semiperiodo del radionúclido padre es del orden de 10-100 veces mayor que el del radionúclido hijo, y se deja transcurrir un período suficiente de tiempo antes de eluir el generador, entonces se alcanza una situación de *equilibrio transitorio* entre el padre y el hijo.



Equilibrio transitorio en el generador ⁹⁹Mo-^{99m}Tc

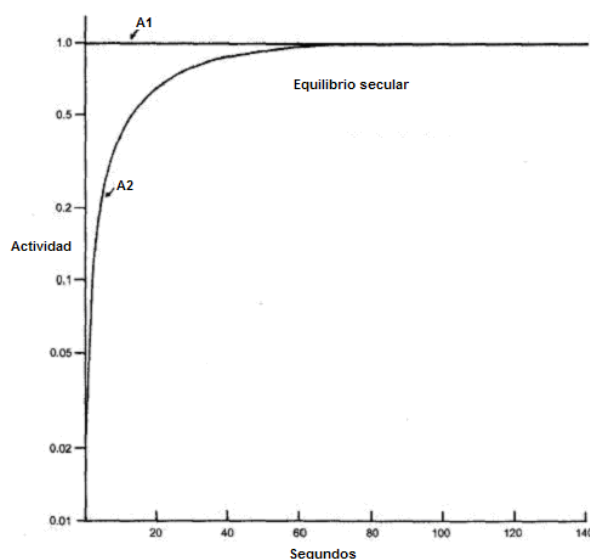
A₂ representa la actividad del ^{99m}Tc y A₁ la actividad del ⁹⁹Mo. Inmediatamente después de la elución del generador, la tasa de producción del radionúclido hijo es mayor que su velocidad de desintegración, por lo que su actividad aumenta rápidamente con el tiempo. A medida que se acumulan átomos del hijo, comienzan a decaer de tal manera que su velocidad de desintegración llega a igualar a su tasa de producción, es decir, $dN_2/dt = 0$ y $A_1 = A_2$ (punto X de la gráfica). Cabe señalar que $A_1 = A_2$ sólo si el 100% del padre se transforma en el hijo. La línea discontinua A₂ representa lo que ocurre en el generador de ^{99m}Tc, donde el 86% del ⁹⁹Mo

decae a ^{99m}Tc . El tiempo requerido para alcanzar la máxima actividad del hijo de un generador viene dada por la relación: $t_{\max} = \ln(\lambda_2/\lambda_1) / (\lambda_1 - \lambda_2)$

En el generador de ^{99m}Tc , el tiempo para alcanzar la máxima actividad de ^{99m}Tc es 23 horas. Después, la actividad del hijo es mayor que la del padre y, finalmente, llega al punto de equilibrio transitorio, en el que la relación entre la actividad del hijo y la del padre es constante (punto Y en el gráfico). A partir de este punto el hijo parece decaer con el mismo semiperiodo que el padre debido a ese equilibrio. Si el radionúclido hijo se separa del padre y se representa su propia actividad frente al tiempo, se obtiene la línea B, cuya pendiente da el semiperiodo del hijo. El tiempo requerido para alcanzar el equilibrio transitorio en el generador de ^{99m}Tc es del orden de 48 a 72 horas. La actividad real del ^{99m}Tc presente en el generador en equilibrio transitorio es 0,946 veces la actividad presente de ^{99}Mo ($A_2/A_1 = 0,946$).

Equilibrio secular

Si el semiperiodo del radionúclido padre es mucho más largo (1000 veces o más) que el del hijo, el padre no decae sensiblemente durante varios semiperiodos del hijo, estableciéndose una condición de equilibrio secular. La figura muestra un equilibrio secular en el que las líneas A_1 y A_2 representan las actividades del padre y el hijo respectivamente. Como en el caso del equilibrio transitorio, inicialmente la tasa de generación del hijo es mayor que su velocidad de desintegración, por lo que su actividad aumenta rápidamente con el tiempo. Cuando la velocidad de producción iguala la tasa de desintegración se establece un equilibrio secular. En esta condición el hijo parece decaer con el mismo semiperiodo que el padre. Por tanto, en un equilibrio secular la actividad del radionúclido hijo es igual a la del padre.



Equilibrio secular en el generador

Problemas de elución de un generador

Si un generador no eluye parte o la totalidad de la actividad que debiera, puede deberse a varios motivos.

Puede ocurrir que el vial recolector haya perdido el vacío, por lo que se procedería a probar con otros. Si en nuevos intentos con otros viales no aparece eluido, debe revisarse la aguja de elución.

En un generador de columna seca, la existencia de líquido en la columna reducirá el rendimiento de elución, debido a fenómenos de radiolisis. Esta situación se producirá si el vial de elución se retira antes de llegar a completarse la misma. De esta forma, en la siguiente elución habrá un mayor volumen de eluido pero la actividad será inferior a la esperada.

Si el volumen de eluido es correcto pero la actividad es baja, hay que considerar la existencia de alguna canalización que facilite el paso del eluyente sin impregnar la totalidad de la columna. Ante esta situación pueden intentarse dos soluciones. Una de ellas sería dejar caer el generador desde una altura de 20-30 cm sobre una superficie dura, para intentar compactar el material cromatográfico. Otro procedimiento consiste en realizar eluciones continuas con el mayor volumen de eluyente para intentar arrastrar material de la columna hacia los canales.

Otros generadores

^{113}Sn - $^{113\text{m}}\text{In}$ Generador (Equilibrio secular)

El ^{113}Sn se produce en un reactor nuclear mediante activación neutrónica $^{112}\text{Sn}(n,\gamma)^{113}\text{Sn}$. También se puede producir en un ciclotrón. El ^{113}Sn es adsorbido sobre una columna de óxido de circonio hidratado y el $^{113\text{m}}\text{InCl}_3$ se eluye con ácido clorhídrico 0,05 M. El catión trivalente $^{113\text{m}}\text{In}^+$ forma rápidamente quelatos. Cuando se inyecta intravenosamente, el $^{113\text{m}}\text{In}^+$ se enlaza rápidamente a la transferrina plasmática, formando un agente para imagen de pool sanguíneo. El $^{113\text{m}}\text{In}^+$ también se une a otros varios compuestos tales como DTPA, coloides de hidróxidos y fosfatos, y agregados de albúmina.

El ^{113}Sn decae con un semiperiodo de 115 días mediante captura electrónica a $^{113\text{m}}\text{In}$, el cual decae con un semiperiodo de 1,7 horas mediante transición isomérica a ^{113}In , emitiendo rayos gamma de 393 KeV. El largo semiperiodo del radionúclido padre permite una larga vida útil del generador, pero el corto semiperiodo del radionúclido hijo requiere que sus radiofármacos hayan de ser preparados más de una vez al día.

^{82}Sr - ^{82}Rb Generador (Equilibrio secular)

Después de su producción por una reacción de espalación de protones en molibdeno, el ^{82}Sr se purifica y se carga en una columna de óxido de estaño hidratado con una actividad en el rango de 90 a 150 mCi. ^{82}Sr decae por captura electrónica y con un semiperiodo de 25 días a ^{82}Rb , que se eluye del generador en forma de RbCl con salino normal. El ^{82}Rb decae por emisión de positrones con un semiperiodo de 75 segundos. Debido a este corto semiperiodo, el sistema vuelve a generar una carga completa de actividad de ^{82}Rb tras 10 minutos de la elución, y los estudios se pueden repetir en breves intervalos de tiempo. El catión monovalente $^{82}\text{Rb}^+$ se utiliza principalmente para la PET cardiaca, pero también se utiliza para obtener imágenes de tumores cerebrales.

^{68}Ge - ^{68}Ga Generador (Equilibrio secular)

Después de su producción en un ciclotrón de protones mediante bombardeo de galio estable, el ^{68}Ge en solución de ácido clorhídrico se neutraliza con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), y se carga en una columna de alúmina. El ^{68}Ge decae con un semiperiodo de 275 días mediante captura electrónica a ^{68}Ga . La actividad acumulada de ^{68}Ga se eluye como EDTA de galio con una disolución de EDTA 0.005 M EDTA. El ^{68}Ga decae mediante emisión de positrones con un semiperiodo de 68 minutos. El ^{68}Ga debe separarse del EDTA para la preparación de otros radiofármacos. Alternativamente se puede eluir el ^{68}Ga en forma de cloruro usando ácido clorhídrico, usándose así fácilmente para marcar otros ligandos. En esta forma puede utilizarse para preparar muchos de los compuestos marcados con $^{113\text{m}}\text{In}$, debido a su química similar. Una aplicación actual de este generador es la obtención de ^{68}Ga como fuente de transmisión en PET para la corrección de la atenuación de los fotones de 511 KeV.

^{81}Rb - $^{81\text{m}}\text{Kr}$ Generador (Equilibrio secular)

El ^{81}Rb puede producirse por varias reacciones nucleares en un ciclotrón por el bombardeo de partículas alfa de un objetivo de bromo, como una sal de bromuro. Este generador se prepara mediante adsorción de ^{81}Rb sobre columnas de fosfato de circonio, desde la que el $^{81\text{m}}\text{Kr}$ se eluye con aproximadamente 2 ml de agua destilada. El ^{81}Rb decae por captura electrónica con un semiperiodo de 4,5 horas, lo cual limita mucho su utilidad clínica. El $^{81\text{m}}\text{Kr}$ decae por transición isomérica con un semiperiodo de 13 segundos, emitiendo rayos gamma de 191 KeV. El $^{81\text{m}}\text{Kr}$ se ha usado en imágenes de ventilación pulmonar y para medir el flujo sanguíneo tisular.

^{90}Sr - ^{90}Y Generador (Equilibrio secular)

El ^{90}Sr se produce como subproducto de la fisión de ^{235}U en un reactor nuclear. Un procedimiento radio-químico práctico de separación y purificación implica la precipitación del estroncio en forma de nitrato y posteriormente la purificación por cromatografía de intercambio aniónico. El cloruro de ^{90}Y es una disolución acuosa estéril de YCl_3 en ácido clorhídrico 0,05 M. Se produce mediante la extracción del generador con disolventes y su purificación en la forma de cloruro.

^{188}W - ^{188}Re Generador (Equilibrio transitorio)

El ^{186}W se produce en un reactor de alto flujo nucleares mediante doble captura neutrones del ^{186}W en forma de trióxido o metal de la siguiente forma: $^{186}\text{W}(\text{n},\gamma)^{187}\text{W}(\text{n},\gamma)^{188}\text{W}$. El ^{188}W es un emisor beta (0,349 MeV E_{max}) con un semiperiodo de 69,4 días. El ^{188}Re es emisor beta (2,12 MeV E_{max}) y gamma (0,155 MeV, 15%) con un semiperiodo de 16.98 horas. Este generador se prepara empacando ^{188}W -wolframato de zirconilo en un columna similar a la utilizada para los generadores $^{99\text{m}}\text{Tc}$. El ^{188}Re se eluye en forma de perrenato del generador con agua o salino normal en fracciones de 3 ml con aproximadamente el 90% eluído en la primera fracción.

Radiofármacos

Un radiofármaco es básicamente un compuesto radiactivo que se usa para el diagnóstico o el tratamiento de alguna patología.

Otras definiciones que se pueden encontrar de los radiofármacos son:

“... trazadores radiactivos de uso clínico”

“ ... trazadores radiactivos de utilización *in vivo*”

“... toda sustancia que, por su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación emitida puede ser usada en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de los seres vivos, cualquiera que sea la vía de administración empleada ...”

“... aquellos considerados verdaderos trazadores radiactivos que son administrados con el fin de visualizar la anatomía de un órgano o sistema, evaluar el comportamiento fisiopatológico a nivel de los tejidos, analizar a través de su metabolismo el comportamiento bioquímico o determinar cuantitativamente sus parámetros farmacocinéticos, comparando estos resultados con los obtenidos en una población de seres humanos normales voluntarios ...”

La ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, regula los radiofármacos en su artículo 48 y los define como:

“cualquier producto que, cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contenga uno o más radionúclidos (isótopos radiactivos)”.

Los radiofármacos contienen solamente pequeñas cantidades de principios activos, con un radionúclido unido a ellas, de manera que se pueda conseguir una imagen por gammagrafía o una medida de su biodistribución. A menudo estos radiofármacos no muestran ningún efecto farmacodinámico ponderable.

Los radioisótopos utilizados en Medicina Nuclear son artificiales y proceden de reacciones nucleares que tienen lugar en reactores nucleares o en ciclotrones.

El período de desintegración del radionúclido a menudo es tan corto que, en algunos casos, el producto final debe prepararse justo antes de administrarlo al paciente, lo que da lugar a usar productos semimanufacturados como generadores, precursores y equipos reactivos.

Un *generador* es cualquier sistema que incorpore un radionúclido (radionúclido padre) que en su desintegración origine otro radionúclido (radionúclido hijo) que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco.

Un *precursor* es todo radionúclido (radioisótopo) producido industrialmente para el marcado radiactivo de otras sustancias antes de su administración.

Un *equipo reactivo* es cualquier preparado industrial que debe combinarse con el radionúclido para obtener el radiofármaco final.

Desde el punto de vista estructural los radiofármacos son compuestos que poseen en su constitución algún componente radiactivo (radionúclido). Su estructura química puede ser muy diversa, pudiendo tratarse de simples átomos radiactivos (^{133}Xe), moléculas inorgánicas ($^{201}\text{TlCl}$, citrato de ^{67}Ga), compuestos de coordinación ($^{111}\text{In-DTPA}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$) y moléculas más complejas (derivados de albúmina, anticuerpos monoclonales) marcadas con diversos radionúclidos e incluso células sanguíneas radiomarcadas.

La mayor parte de los radiofármacos (emisores γ y emisores β^+) se usan con fines de diagnóstico médico y no presentan efectos farmacológicos, aunque algunos (emisores β^-) se usan con fines terapéuticos o paliativos. Contienen solamente pequeñas cantidades de principios activos con un radionúclido unido a ellas, de manera que se pueda conseguir una imagen por gammagrafía o una medida de su biodistribución. A menudo estos radiofármacos no muestran ningún efecto farmacodinámico ponderable. La radiación es una propiedad general de todos los radiofármacos, cuya administración hace que el paciente reciba una dosis de radiación inevitable. En el caso de los radiofármacos con fines terapéuticos la irradiación es el efecto que se busca. La evaluación de la seguridad y eficacia de los radiofármacos debe incluir, además de los parámetros generales, aspectos radiofarmacológicos y de protección contra las radiaciones, así como una dosimetría de radiación.

La composición de los radiofármacos cambia con el tiempo, al desintegrarse el radionúclido que lo constituye o al sufrir reacciones derivadas de la radiolisis.

La utilización de un radiofármaco sólo puede justificarse por la obtención de un beneficio neto que compense el riesgo radiológico que pueda entrañar el empleo del trazador radiactivo por pequeño que éste sea. Es decir, que se necesita un adecuado balance riesgo/beneficio, al igual que con los medicamentos no radiactivos.

Características de los radiofármacos

Para que el balance riesgo/beneficio esté decantado en el sentido de la obtención neta de un beneficio, es necesario que el radiofármaco reúna una serie de características.

1) Inercia metabólica

A diferencia de los fármacos convencionales, los radiofármacos no deben ejercer ninguna acción farmacológica ni integrarse en rutas metabólicas. Sin embargo, es necesario que se fijen temporalmente en el órgano de interés.

2) Afinidad por el órgano diana

Cada radiofármaco tiene una determinada afinidad por un tejido u órgano concreto (*órgano diana*). La afinidad de cada radiofármaco por su órgano diana debe ser lo más alta posible para poder obtener una buena definición en la exploración o un mayor éxito del tratamiento, disminuyendo el fondo y la irradiación de otros tejidos. La relación entre la actividad órgano de interés y la actividad extraórgano debe ser lo más alta posible. Para medir esta propiedad de los radiofármacos se define la *figura de mérito* (FM): $FM = (B - N) / (B + N)^{1/2}$

donde B representa la actividad medida en el órgano diana y N la radiactividad extraórgano.

3) Vida media efectiva corta

Los radiofármacos administrados sufren un proceso de eliminación efectiva (λ_{ef}) del organismo debido a la suma de dos mecanismos: el decaimiento físico del radionúclido (λ_f) y la eliminación biológica (λ_b) del radiofármaco por varias vías (urinaria, fecal, etc.).

$$(\lambda_{ef}) = (\lambda_f) + (\lambda_b) \quad \Rightarrow \quad 1/T_{ef} = 1/T_f + 1/T_b \quad \Rightarrow \quad T_{ef} = T_f T_b / (T_f + T_b)$$

Por tanto, la vida media efectiva (T_{ef}) es la resultante del semiperíodo físico o período de semidesintegración (T_f) del radionúclido del radiofármaco (tiempo en que la radiactividad inicial decae a la mitad) y de la vida media biológica (T_b) del radiofármaco (tiempo en el que el organismo elimina la mitad del compuesto).

Con el fin de evitar una irradiación alta del paciente, la vida media efectiva de los radiofármacos para uso diagnóstico debe ser relativamente corta, idealmente de 1 a 1,5 veces el tiempo necesario para realizar el estudio. Según algunos autores, la menor dosis de radiación junto al mayor flujo de fotones se logra cuando el periodo de semidesintegración es 0,693 veces el tiempo del estudio a realizar:

$$T_{1/2} = 0,693 \times T_{\text{estudio}}$$

Sin embargo en los radiofármacos de uso terapéutico interesa que su vida media efectiva sea lo mayor posible.

4) Asequibilidad

Los radionúclidos con períodos de semidesintegración demasiado cortos presentan el problema del transporte. Algunos isótopos con períodos de semidesintegración cortos se obtienen *in situ* mediante generadores o mediante ciclotrones. Además los radiofármacos también deben ser asequibles desde el punto de vista económico para que su utilización sea rentable frente a otras posibilidades diagnósticas.

5) Emisión radiactiva adecuada

Los radionúclidos pueden emitir radiación de tres tipos fundamentales:

- partículas α , que son núcleos de helio (^4He)
- partículas β con carga y masa como la del electrón
- radiación γ , que es radiación electromagnética.

Los emisores β y α no se utilizan con fines diagnósticos por ser muy ionizantes, aunque se emplean en radioterapia por radiofármacos. En exploraciones diagnósticas se utilizan algunos emisores de positrones (β^+) de semiperíodo muy corto. Los emisores γ son los de elección preferente en exploraciones diagnósticas por la imagen, por ser ésta radiación electromagnética muy penetrante y poco ionizante en comparación con las anteriores.

El radionúclido que se emplee para marcar los radiofármacos destinados a realizar imágenes gammagráficas deben tener una energía de emisión lo suficientemente energética como para que la atenuación del cuerpo del propio paciente no impida captar la radiación desde el exterior del cuerpo con el detector; pero tampoco puede ser demasiado energético, pues la radiación emitida atravesaría el cristal del detector sin interaccionar con él. Un rango energético adecuado es entre 30 y 300 KeV aproximadamente (idealmente 100-200 KeV), ya que menos de 30 KeV supone una gran atenuación por los tejidos del paciente y con más de 300 KeV se pierde eficiencia en el detector y efectividad en el colimador, obteniéndose imágenes de mala calidad.

Mecanismos de localización de los radiofármacos

El mecanismo de localización o fijación de un radiofármaco determina la vía por la cual el radiofármaco es concentrado en un tejido u órgano. Cada radiofármaco tiene una afinidad especial por un órgano (órgano blanco o diana), tejido o función celular respondiendo a diversos mecanismos. A continuación se describen los mecanismos más importantes.

Transporte activo por analogía estructural

El transporte activo por analogía estructural del radiofármaco con un compuesto biológico implica la utilización, en el paso al interior de la célula, de vías metabólicas específicas de un órgano determinado que precisan consumo de energía. Este mecanismo puede ofrecer información tanto de la morfología como del funcionamiento de un órgano.

Algunos ejemplos de transporte activo son:

- Tiroides: $^{123/131}\text{I}\text{Na}$ y $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$. El pertecnetato tiene una estructura, tamaño y relación carga/masa semejante al ión yoduro, por lo que es también captado por el tiroides aunque sin capacidad de organificación.
- Corteza suprarrenal: ^{131}I -colesterol.
- Médula adrenal: $^{123/131}\text{I}$ -MIBG y probablemente la de algunos tumores (paragangliomas).
- Perfusión miocárdica: $^{201}\text{Tl}^+$ (análogo del K^+ en la bomba Na/K muscular).
- Renal $^{123/131}\text{I}$ -Hipurán, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA.
- Hepatobiliar: derivados del ácido iminodiacético (IDA) marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$.
- Páncreas: ^{75}Se -seleniometionina, que se incorpora a proteínas como el aminoácido nativo.

Fagocitosis

Las partículas coloidales en el rango de 0,3 a 1,5 μm al ser inyectadas son captadas por células del sistema retículo endotelial (hígado, bazo y médula ósea) mediante un proceso de fagocitosis. Es el mecanismo de acción de las suspensiones coloidales de fitato, sulfuro coloidal, microesferas de albúmina, etc., en las exploraciones hepatoesplénicas y de médula ósea. Tras la inyección, las partículas coloidales son recubiertas por una proteína plasmática llamada opsonina y, una vez reconocida por las células del sistema retículo endotelial, son englobadas. Una vez el material ha sido secuestrado, la localización física de la radiactividad permanece constante. Algunos factores pueden afectar a su distribución en el sistema retículo endotelial: tamaño, carga, superficie, etc. Las partículas pequeñas se depositan preferentemente en médula ósea, las de tamaño intermedio en el hígado y las grandes en el bazo.

Bloqueo capilar

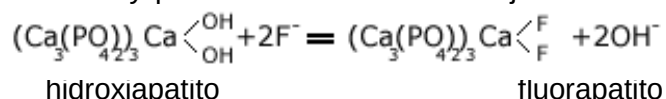
El bloqueo capilar pulmonar consiste en la producción intencionada de una microembolización de los capilares pulmonares (7 μm) por partículas biodegradables con un diámetro mayor (entre 10 y 40 μm). Así es como actúan los macroagregados de albúmina (MAA) y las microesferas de albúmina (MEA), radiofármacos tecnecios que se emplean en las exploraciones de perfusión pulmonar. La distribución de la radiactividad es proporcional a la perfusión regional, lo que da lugar a regiones hipofotónicas o fotopénicas en las zonas donde la perfusión está bloquea por embolismo pulmonar.

Secuestro celular

Los hematíes autólogos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y dañados mediante calor (20 min. a 49,5 °C), se usan para obtener gammagrafías esplénicas sin interferencia hepática, debido a que el bazo funcionante extrae de la circulación sanguínea aquellos hematíes que están alterados.

Cambio iónico

Sobre la superficie mineral y porosa de los huesos se fija el ^{18}FNa , mediante un proceso de cambio iónico.



Difusión y adsorción en cristales de hidroxiapatito

Es el mecanismo de acción de los radiofármacos fosfatados (pirofosfato, fosfonatos) empleados en exploraciones óseas, que se fijan sobre la superficie mineral y porosa de los huesos por atracciones electrostáticas entre los cristales de hidroxiapatito del hueso y el radiofármaco, formándose enlaces entre los átomos de oxígeno del fosfato y los cationes calcio del hidroxiapatito de los huesos.

En el miocardio necrótico, durante un infarto agudo de miocardio, hay un flujo de calcio iónico hacia el interior de la célula, los iones de calcio reaccionan con iones fosfato circulantes y precipitan al formar cristales de $(\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2)_3\text{Ca}(\text{OH})_2$ (hidroxiapatito); el $^{99\text{m}}\text{Tc-PYP}$ se liga de forma irreversible a estos cristales y se deposita en la periferia del infarto, área en la que se conserva cierto grado de flujo sanguíneo.

Difusión simple o intercambiable

Es un mecanismo en el que el radiofármaco difunde a través de la membrana celular y se une a alguno de sus componentes. Algunos ejemplos de este tipo son:

- Ventriculografía con $^{99\text{m}}\text{Tc-PYP}$.
- Perfusión miocárdica con $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$.
- Infección con citrato de ^{67}Ga .
- Perfusión cerebral con $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ y $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$.

El $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ y $^{99m}\text{TcO}_4^-$ se difunden a través del tejido alterado de la barrera hematoencefálica.

Difusión y localización compartimental

El organismo posee varios compartimentos bien definidos: sistema circulatorio, tracto gastrointestinal, líquido cefalorraquídeo, etc. Un radiotrazador que se pueda introducir en uno de estos compartimentos y que no se difunda significativamente en condiciones normales al exterior, permitirá el estudio de dicho compartimento. Algunos ejemplos son:

- Gases nobles (^{133}Xe , ^{81m}Kr), que atraviesan la membrana alvéolo capilar y difunden al torrente sanguíneo, por lo que se utilizan para gammagrafía de ventilación pulmonar ($T_{1/2}$ biológico pulmonar < 30 segundos en casi todos los pacientes).
- Hematíes marcados con ^{51}Cr o ^{99m}Tc , que se usan como marcadores del pool vascular ($T_{1/2}$ biológico en pool sanguíneo 20 horas).
- Seroalbúmina humana marcada (^{125}HSA) en el pool vascular ($T_{1/2}$ biológico en pool sanguíneo 1-2 horas).
- $^{111}\text{In-DTPA}$ en la cisternogammagrafía o cisternografía isotópica, para el estudio de la dinámica de flujo del líquido cefalorraquídeo ($T_{1/2}$ biológico en LCR 20 horas).
- $^{99m}\text{TcO}_4^-$, $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, ^{99m}Tc -sulfuro coloidal en infusión intravesical directa para cistogammagrafía.

Unión a receptores

Mecanismo por el cual radiofármacos de ciertas características son capaces de unirse a receptores celulares específicos tal como ocurre con la MIBG (unión a receptores adrenérgicos), ^{123}I -iodomazenil (receptores benzodiazepínicos), ^{111}In -octreótido (receptores de somatostatina). Un caso particular de unión a receptores es la reacción antígeno-anticuerpo, en la que se basa la unión de anticuerpos monoclonales marcados y altamente purificados a los determinantes antigénicos específicos de la superficie de la célula tumoral contra los que se han desarrollado (Ej. ^{111}In -antiCEA para la localización de tumores colorrectales, etc.).

Integración bioquímica o farmacológica con atrapamiento metabólico

En ocasiones el radiofármaco se integra en una ruta metabólica específica del órgano diana. Es la forma de actuar del ^{131}I -yodocolesterol en las exploraciones de las glándulas adrenales, de los derivados del ácido iminodiacético ($^{99m}\text{Tc-IDA}$) en las exploraciones hepatobiliares y de la ^{18}F FDG en la glucólisis celular.

Alteración de la localización de los radiofármacos

Existen distintos factores, físicos y químicos, que pueden influir en los mecanismos de localización de un radiotrazador. Entre los factores físicos están: vía de administración, estado del paciente (posición), temperatura y pH. Entre los factores químicos están las interacciones (farmacocinéticas, farmacodinámicas y farmacéuticas) del radiofármaco con otros compuestos. Las interacciones farmacocinéticas se producen cuando el efecto de un fármaco es modificado por la reacción del organismo debida a otro fármaco administrado con anterioridad. Las interacciones farmacodinámicas se producen cuando el efecto de un fármaco es modificado directamente por el efecto de otro fármaco. Y las interacciones farmacológicas se producen cuando los fármacos son incompatibles porque reaccionan entre sí.

Es importante conocer estos factores que pueden alterar la biodistribución de un radiofármaco, tanto para su uso clínico como para el diseño de nuevos radiofármacos.

Utilización de los radiofármacos

Los radiofármacos se utilizan en Medicina Nuclear con tres fines:

1. **Exploraciones diagnósticas por la imagen:** son las exploraciones gammagráficas, en las que se aprovecha la afinidad del radiofármaco empleado por un órgano diana, donde tiende a acumularse el trazador. De esta forma se puede captar desde el exterior la radiación emitida por el radiofármaco acumulado y transformarla en imágenes de las que se obtiene información morfológica y funcional. Estas exploraciones son las más corrientes y características en Medicina Nuclear, pudiendo suponer más del 90% de las exploraciones realizadas.
2. **Exploraciones diagnósticas sin imagen:** son las pruebas diagnósticas *in vivo*, en las que se aprovecha el comportamiento del trazador radiactivo en un determinado compartimento biológico para poder detectarlo por la radiación que emite y cuantificarlo, obteniendo así información diagnóstica pero sin obtener imágenes.
3. **Radioterapia por radiofármacos,** en la que se aprovecha la afinidad del radiofármaco por un órgano diana para localizar en él la suficiente radiactividad (emisión β^-) como para dar dosis terapéuticas de radiación, procurando que ésta sea reducida en otros órganos. Es el caso del tratamiento de algunas patologías del tiroides con ^{131}I y del tratamiento paliativo del dolor asociado a metástasis óseas con compuestos de ^{153}Sm y ^{89}Sr . Los radiofármacos terapéuticos que, además de radiación beta, también emiten radiación gamma dentro del rango de energía de 100-200 KeV, permiten también la obtención de imágenes, lo que facilita conocer si la biodistribución del radiofármaco ha sido la deseada.

Conservación de los radiofármacos

Los radiofármacos, al igual que cualquier compuesto no radiactivo, pueden verse alterados por diversos factores por medio de reacciones químicas, tales como hidrólisis, oxidaciones, etc. Pero por la misma naturaleza radiactiva del radiofármaco, además de las reacciones normales de degradación, actúan mecanismos de radiolisis y pierden su eficacia por decaer la radiactividad del radionúclido que los marca en función de su periodo de semidesintegración. La radiación emitida por un radionúclido, al interaccionar con las moléculas del medio, es capaz de romperlas induciendo reacciones de oxidación-reducción.

Un factor importante para la conservación de los radiofármacos y sus precursores es la temperatura. Los componentes de los viales de los kits fríos, así como las preparaciones radiofarmacéuticas, requieren a veces condiciones de conservación adecuadas. En general los equipos reactivos, cuyos componentes normalmente se presentan liofilizados, se deben de conservar a unos 8 °C. Sin embargo, algunos kits se pueden almacenar a temperatura ambiente, mientras que algunos radiofármacos, tales como la MIBG o el iodocolesterol, deben conservarse muy por debajo de los 0 °C.

Aditivos de los radiofármacos

Los aditivos son moléculas que se añaden a los radiofármacos para aumentar su estabilidad frente a los agentes que tienden a degradarlos. Pueden actuar como estabilizadores, antioxidantes, excipientes o agentes bactericidas, y algunos realizan simultáneamente varias de estas funciones. Los aditivos deben ser moléculas inertes, que no tengan ninguna acción sobre el radiofármaco ni sobre el paciente al que se administrará el trazador.

Como aditivos se emplean ácido ascórbico, ácido gálico, citratos y acetatos en varios radiofármacos tecnecios. Agentes tensoactivos, como Tween 80, se usan en microesferas de albúmina para evitar la agregación de las partículas.

La gelatina, polivinilpirrolidona y carboximetilcelulosa son empleados para estabilizar las preparaciones coloidales, previniendo la agregación de partículas. La gelatina es un medio que favorece el crecimiento bacteriano, por ello es necesaria una correcta esterilización y una manipulación aséptica de las preparaciones que contienen este excipiente.

Los agentes bactericidas son empleados para prevenir el crecimiento bacteriano en la solución. El alcohol bencílico a una concentración de 0,9 % es uno de los más usados, además actúa reduciendo la radiolisis, pues su anillo aromático reacciona con los radicales libres. El alcohol bencílico se utiliza a bajas concentraciones porque produce un efecto vasodilatador. También se emplea etanol al 2 %. Los agentes bactericidas no están presentes de forma habitual en los kits, ya que todos los componentes que se utilizan en las preparaciones de radiofármacos son estériles y se elaboran en un ambiente y en condiciones asépticas.

Radiofármacos tecneciados

El proceso mediante el cual un radionúclido se une a una determinada sustancia se denomina *marcaje*. Los tres principales métodos de marcaje son:

- Intercambio isotópico (^{131}I -hipurán, ^{123}I -MIBG, etc.).
- Síntesis química o bioquímica (^{75}Se -seleniometionina, ^{57}Co -cianocobalamina, etc.).
- Incorporación del trazador (radiofármacos tecneciados, células sanguíneas, etc.).

En la reacción de intercambio isotópico, uno o más átomos de una molécula son reemplazados por átomos radiactivos del mismo elemento, obtenidos a partir de un compuesto intermedio. Los otros dos métodos son similares a los clásicos de preparación de compuestos no radiactivos.

La preparación de radiofármacos se debe regir por las normas de buena práctica radiofarmacéutica (BPR), que combinan las normas de buena práctica farmacéutica con las normas de protección radiológica.

En la preparación de radiofármacos a partir de materiales autorizados, kits y generadores, se deben seguir las instrucciones de los fabricantes descritas en los respectivos prospectos.

La preparación y el control de calidad de los medicamentos radiofármacos deben realizarse en una unidad de radiofarmacia, según protocolos o procedimientos normalizados de trabajo específicos para cada uno de ellos, siendo el objetivo la obtención de radiofármacos con una determinada calidad en la forma y dosis prescritas.

Los procedimientos de trabajo y de control de calidad, deben estar redactados y firmados por el facultativo responsable de la unidad de radiofarmacia. Cada procedimiento debe de estar suficientemente probado antes de su implantación definitiva y deben actualizarse periódicamente. Las instrucciones deben de estar redactadas de forma clara y concisa, con todas las etapas descritas en detalle y realizable de acuerdo a los medios disponibles de la unidad de radiofarmacia.

Los radiofármacos se preparan en general utilizando procedimientos "cerrados" o "abiertos":

► *Procedimientos cerrados* son aquellos en que los radiofármacos son preparados por la adición de componentes estériles, generalmente en forma líquida, a un recipiente cerrado también estéril, mediante un sistema adecuado que evite el contacto con la atmósfera para reducir los riesgos de contaminación bacteriológica y radiactiva. Por regla general, los recipientes cerrados estériles utilizados en este tipo de procedimientos, son viales de vidrio cuyo interior está perfectamente aislado del aire exterior, mediante un tapón de goma sellado con una corona de aluminio.

► *Procedimientos abiertos* son aquellos en que los ingredientes o los productos semiacabados, están en contacto con la atmósfera en algún momento del proceso de preparación del Radiofármaco. El riesgo de contaminación asociado a la utilización de estos procedimientos es más elevado. Todas las operaciones necesarias para la preparación de radiofármacos inyectables mediante procedimientos abiertos, se deben realizar teniendo en cuenta las precauciones que se exigen para la preparación de medicamentos inyectables en general: cabinas de seguridad biológica o aisladores, utilización de material limpio y estéril, etc.

En la manipulación de líquidos radiactivos, las principales incidencias se pueden presentar con la transferencia de las disoluciones radiactivas de un vial a otro en un sistema cerrado. Una medida de precaución puede ser realizar esta operación en una batea con papel absorbente con el fin de confinar la posible contaminación en la misma. Las punciones de los tapones de goma con agujas hipodérmicas deben reducirse al mínimo con el fin de prevenir la contaminación por partículas provenientes de los propios tapones. Los tapones de goma con corona metálica, siempre que se proceda a su punción, deben limpiarse previamente con una solución bactericida apropiada. Se deben utilizar agujas del mínimo diámetro posible. Los tapones de goma se deben punzar verticalmente, para evitar la posible formación de partículas procedentes del mismo. Se debe extraer la aguja lenta y cuidadosamente, para evitar la creación y liberación de aerosoles o gotitas radiactivas.

Propiedades generales del ^{99m}Tc

Más del 80% de todos los radiofármacos empleados en Medicina Nuclear son compuestos marcados con ^{99m}Tc , a los que se denomina complejos o compuestos de coordinación.

Las características físicas de la radiación que emite el ^{99m}Tc y su reactividad química lo hacen muy adecuado para su uso clínico. Su periodo de semidesintegración de 6 horas y la emisión de radiación gamma de baja energía, permiten la administración de cantidades de milicurios de radiación de ^{99m}Tc sin que la dosis absorbida por el paciente sea significativa. Los fotones de 140 KeV emitidos son fácilmente colimados, resultando una radiación monocromática ideal para su detección por una gammacámara, que proporciona imágenes con óptima resolución espacial. Además el ^{99m}Tc , en forma de pertecnetato, es fácilmente disponible, en forma estéril y apirógena, a partir de generadores de ^{99}Mo - ^{99m}Tc .

El ^{99m}Tc presenta varios estados de oxidación (valencias), lo que facilita su incorporación a distintas moléculas que posean grupos que actúan como dadores de electrones (-COOH, -OH, -NH₂, -SH, ...).

El tecnecio es un metal de transición de color gris plateado que pertenece al grupo VIIB (Mn, Tc y Re) y su número atómico es 43. No existen isótopos estables del tecnecio en la

naturaleza. Mediante transición isomérica el ^{99m}Tc decae a ^{99}Tc , que se desintegra mediante emisión beta negativa, con un Periodo de 211.000 años, a ^{99}Ru estable.

La estructura electrónica del Tc es: $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6 4d^6 5s^1$

Estados de oxidación de -1 a 7.

El ^{99}Tc y el ^{99m}Tc tienen los mismos electrones en la capa de valencia y por lo tanto el mismo comportamiento químico. El ^{99}Tc procede en un 13% directamente del decaimiento del ^{99}Mo y el resto de la desintegración directa del ^{99m}Tc . Su presencia complica la química de los radiofármacos de ^{99m}Tc , ya que el ^{99}Tc compite con el ^{99m}Tc en todas las reacciones químicas. El rendimiento de marcaje de una determinada molécula con ^{99m}Tc será mayor cuanto mayor sea la proporción de $^{99m}\text{Tc} / ^{99}\text{Tc}$ en los eluidos del generador, y para ello intentaremos que éstos sean recientes.

Estados de oxidación del Tc en varios compuestos

Tc (VII): TcO_4^- , coloide de azufre.

Tc(VI):

Tc(V): DMSA (alto pH), ECD, gluceptato, gluconato, HMPAO, MAG3, Tetrofosmina.

Tc(IV): Citrato, DTPA, EHDP, HDP, MDP, Ppi (PyP).

Tc(III): DMSA (bajo pH)

Tc(II):

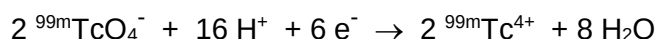
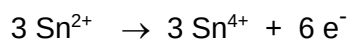
Tc(I): Sestamibi

Los estados de oxidación V y VI frecuentemente desproporcionan:



Reducción del $^{99m}\text{TcO}_4^-$

El ^{99m}Tc es obtenido de los generadores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ en forma de pertecnetato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), anión con una carga negativa y estado de oxidación +7. El anión pertecnetato es una especie estable (no reactiva), que no se une a ningún compuesto por adición directa. Para el marcaje de compuestos se requiere la reducción del ^{99m}Tc desde el estado de oxidación +7 a estados de oxidación más bajos (+3, +4, +5 ...), estados en los que es más reactivo. Para estas reducciones se han utilizado numerosos agentes reductores, pero normalmente los más usados son el ácido ascórbico y cloruro ferroso, y sobre todo el anión estannoso (Sn^{2+}), que es el que en la práctica resulta más habitual en forma de cloruro o fluoruro. El Sn^{2+} actúa como agente reductor a pH ligeramente ácido. Las reacciones que se producen son:



y expresadas de forma conjunta:



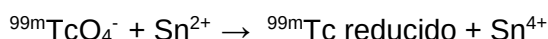
Parece ser que también se forman $^{99m}\text{Tc}^{3+}$ y $^{99m}\text{Tc}^{5+}$ bajo condiciones físico-químicas diferentes, aunque lo más posible es que se formen las tres especies reducidas simultáneamente.

La cantidad de átomos de ^{99m}Tc en el eluido de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ es muy pequeña, del orden de 10^{-9}M (nanogramos/litro), por lo tanto es necesaria una pequeña cantidad de Sn^{2+} para lograr la reducción. Sin embargo, los viales a partir de los cuales se preparan la mayoría de los radiofármacos, llevan un exceso de Sn^{2+} para asegurar que la reducción es completa (miligramos /litro). La relación entre iones de Sn^{2+} y átomos de ^{99m}Tc es de 10^4 a 10^6 veces la necesaria.

Las especies reducidas del ^{99m}Tc son químicamente reactivas y se combinan con una gran variedad de sustratos (agente ligandos y quelantes). De forma general, los sustratos ceden pares de electrones para formar enlaces covalentes coordinados con el ^{99m}Tc . Estos grupos dadores de electrones son del tipo $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, y se encuentran en moléculas de tales como DTPA, DMSA, etc. El número de coordinación de los complejos del ^{99m}Tc oscila entre 4 y 9.

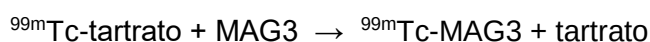
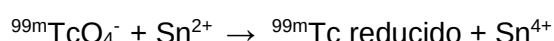
En presencia de agentes oxidantes el ^{99m}Tc reducido puede ser oxidado nuevamente, por lo que las moléculas marcadas con tecnecio deben ser conservadas en ausencia de oxígeno o con algún agente reductor apropiado.

Algunos ^{99m}Tc -radiofármacos se forman directamente al reaccionar el ^{99m}Tc reducido con el ligando (Ej.: DTPA, HIDA, PYP, MDP, HDP,...)



Sin embargo, existen otros que no se forman en una sola etapa, sino en dos, en un proceso denominado transquelación que implica un intercambio entre ligandos. Inicialmente se forma un complejo poco estable entre el ^{99m}Tc reducido y un ligando débil y posteriormente el complejo reacciona con un segundo ligando más fuerte, produciéndose el intercambio entre ligandos (el más fuerte desplaza al más débil de su unión con el ^{99m}Tc reducido), formándose un complejo ^{99m}Tc -quelato más estable.

Ligandos fuertes como el MAG3, MIBI y ECD son poco solubles en solución acuosa y requieren calentamiento o un largo periodo de tiempo para disolverse. En contraste, ligandos débiles como el tartrato, citrato y EDTA son muy solubles en solución acuosa. Los kits contienen los dos ligandos, el débil y el fuerte y los iones Sn^{2+} . Al añadir el pertecnetato al kit, el $^{99m}\text{Tc}^{7+}$ es reducido por los iones Sn^{2+} , y rápidamente se forma el complejo ^{99m}Tc -quelato con el ligando débil ya que este se encuentra disuelto completamente y el ligando fuerte no. Tras un calentamiento al baño María alrededor de 15 minutos (MAG3 y MIBI) o un tiempo de incubación de 30 minutos (ECD) los ligandos fuertes están ya disueltos y se produce la transquelación, obteniéndose los radiofármacos ^{99m}Tc -MAG3, ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -ECD.



La adición de agentes quelantes débiles es necesaria para estabilizar al ^{99m}Tc reducido, ya que debido a que la reacción entre el ligando fuerte y el ^{99m}Tc reducido es muy lenta debido a la escasa solubilidad del ligando, en ausencia de ligandos débiles, el ^{99m}Tc reducido estaría disponible para reaccionar con el agua y con el exceso de iones Sn^{2+} , formándose gran cantidad de ^{99m}Tc reducido-hidrolizado coloidal ($^{99m}\text{Tc-Sn}(\text{OH})_2$ y $^{99m}\text{TcO}_2$).

Existen varios kits en el mercado que incluyen ambos tipos de ligandos, débiles y fuertes, junto con los iones de estaño (II): MAG3/Tartrato para imágenes renales; EDTA/ECD para imágenes cerebrales; MIBI/citrato para imágenes del miocardio; Tetrofosmina/gluconato para imágenes del miocardio.

Radiofármacos preparados a partir de equipos reactivos (kits) con ^{99m}Tc

La preparación de Radiofármacos a partir de equipos de reactivos o kits constituye un clásico ejemplo de procedimiento cerrado. Los kits “fríos” son equipos reactivos, fabricados por la industria radiofarmacéutica, para la preparación extemporánea de radiofármacos. Se componen de uno o varios viales que contienen todos los reactivos necesarios para la obtención del radiofármaco final, al combinarlo con un radionúclido precursor o procedente de un generador de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La mayor parte de estos equipos están diseñados para obtener un radiofármaco marcado con ^{99m}Tc , los cuales se obtienen cuando especies reducidas del ^{99m}Tc se unen a agentes o moléculas (ligandos, quelantes) que sirven como transportadoras del radionúclido a las estructuras biológicas objeto de estudio.

Cada vial de cualquier kit contiene generalmente:

- El sustrato a marcar.
- El agente reductor (normalmente SnCl_2).
- Aditivos si son necesarios.
- Una atmósfera inerte (N_2 o vacío) para mantener la integridad de los componentes del kit.

Todo ello en condiciones de esterilidad.

El marcaje se realiza inyectando en el vial del kit la cantidad necesaria de pertecnetato eluído del generador.

Es muy importante tener en cuenta que la presión en el interior del vial aumenta debido a la adición de cualquier volumen. Por ello, antes de retirar la jeringa, debemos compensar este incremento de la presión con la extracción de un volumen de aire o gas similar al volumen añadido. Si la cantidad de gas retirada es menor de la necesaria, la presión en el interior del vial será mayor que en el exterior, pudiéndose producir la salida de solución radiactiva en el momento de sacar la aguja del tapón del vial.

Tampoco conviene que la presión sea mucho menor que la externa, como consecuencia de la retirada de un excesivo volumen de gas, ya que además de dificultar la extracción de dosis, se puede favorecer la succión de cierta cantidad de aire en el momento en el que la aguja atraviesa el tapón del vial, incrementándose la posibilidad de oxidación del preparado.

Tras una suave agitación hasta la obtención de una disolución completa de los componentes del vial y después de un período de incubación de unos pocos minutos, la mayoría de los radiofármacos están listos para su dispensación y administración. Existen otros en los que es necesario un incremento de la temperatura para que la reacción de formación del radiofármaco tenga lugar, por ello una vez añadido el $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ se introducen en un baño de agua hirviendo durante el tiempo indicado en su respectivo procedimiento de preparación.

A efectos de obtener medicamentos radiofármacos con una calidad y características constantes, debe seguirse con exactitud el protocolo establecido previamente para la preparación del mismo.

Radiofármacos aerosoles o gases

La preparación de aerosoles o gases radiactivos debe de realizarse en áreas especiales destinadas a tal fin, con extractores y filtros adecuados. Es preferible la adquisición de dosis individuales "listas para su administración". Los laboratorios farmacéuticos productores, suministran sistemas apropiados para la manipulación y administración de gases que llevan incorporados filtros de carbón activo para capturar el gas expirado.

Los aerosoles o las micropartículas que contienen un radionúclido (generalmente ^{99m}Tc) se producen en el momento de su administración al paciente, utilizando unos sistemas cerrados industriales (por ejemplo Tecnegas). Estos sistemas tienen unos dispositivos de válvulas y filtros, que impiden el escape al exterior del radiofármaco no aspirado y del exhalado por el paciente.

Radiocoloides

El término coloide se aplica adecuadamente a aquellas preparaciones cuyo tamaño de partícula es de 1-100 nm. Las disoluciones con partículas de tamaño superior a 100 nm son denominadas más correctamente como suspensiones. Sin embargo, puesto que biológicamente todas estas preparaciones (tanto los verdaderos coloides como las suspensiones de partículas con tamaño de hasta 3 μm de diámetro) sufren el mismo proceso de fagocitosis, es por lo que desde el punto de vista clínico se refieren colectivamente a ellos con el término común de coloides.

El comportamiento biológico de los coloides radiactivos, y por tanto su disponibilidad para ser fagocitados, viene determinado por numerosos factores, por un lado, fisicoquímicos (dependientes del propio coloide) y por otro lado factores biológicos (dependientes del organismo al que es administrado).

El tamaño de partícula ejerce un gran efecto en la tasa de aclaramiento y también en la distribución. Así, en términos generales, puede afirmarse que en la administración i.v. las partículas de mayor tamaño son aclaradas con mayor velocidad y su biodistribución es sobre todo en macrófagos de hígado y bazo; mientras que las partículas más pequeñas son aclaradas más lentamente y su biodistribución es proporcionalmente superior en médula ósea si las comparamos con las de mayor tamaño. Los radiocoloides se han usado frecuentemente en medicina nuclear para obtener gammagrafías hepáticas, esplénicas y de médula ósea. Las partículas inferiores a 2000 nanómetros por vía intravenosa o intrarterial son aclaradas del torrente por el SRE. Las partículas mayores de 8 μm (8000 nm) quedan atrapadas en los pulmones, las de 300 a 1000 nm son captadas preferentemente en el hígado y bazo, las de menos de 100 nm en la médula roja, y las de 5 a 50 nm en el sistema linfático.

Las partículas de hasta 100 nanómetros por inyección intersticial acceden a los capilares linfáticos y llegan al ganglio donde sufrirán la fagocitosis, lo que permite estudios de drenaje y localización de los ganglios linfáticos.

El aclaramiento y la biodistribución en el SRE se ven también afectadas por el número de partículas inyectadas, lo que puede ser debido a una mayor ocupación de los receptores macrofágicos disponibles o también a un agotamiento de las opsoninas séricas.

Existen estudios cuyos resultados indican que la fagocitosis es mediada por receptores, por lo que las características de superficie también influyen en la biodistribución y en la cinética. Así, se ha visto que partículas con carga negativa sufren principalmente fagocitosis hepática, mientras que las partículas con carga positiva muestran un acúmulo inicial en los pulmones con una acumulación tardía en el bazo.

Antes de entrar en contacto con la célula fagocítica las partículas pueden sufrir *in vivo* cambios importantes que pueden afectar a diversas propiedades como el tamaño y la composición, por

lo que no es fácil conocer hasta qué punto pueden ser relevantes los estudios *in vitro* de las propiedades de las partículas para predecir su comportamiento *in vivo*.

Tras la inyección de dosis traza de un coloide el aclaramiento está prácticamente restringido a hígado, lo cual es resultado del alto flujo sanguíneo hepático y de la relativamente alta concentración de macrófagos en este órgano. En estas condiciones el aclaramiento sanguíneo representaría una medida indirecta del flujo sanguíneo hepático. Con dosis elevadas las partículas coloidales no son completamente extraídas en su primer paso por el hígado y el valor del aclaramiento sería más representativo de la medida de la actividad fagocítica.

En gammagrafía hepática los radiocoloides tecneciados de uso más extendido son: albúmina coloidal, fitato de estaño, sulfuro de antimonio y sulfuro coloidal.

En gammagrafía extrahepática casi todos los radiocoloides muestran un mayor o menor grado de captación hepática, pero como regla general para el estudio de la actividad reticuloendotelial extrahepática se puede establecer que:

- En la gammagrafía esplénica, la captación del radiofármaco es significativa cuando el tamaño de partícula supera los 100 nm. La intensidad relativa bazo/hígado tiene significación diagnóstica. De este modo, el radiofármaco utilizado para imagen esplénica podría ser el mismo que para la gammagrafía hepática.
- La gammagrafía de médula ósea requiere tamaño de partícula inferior a 100 nm. Las primeras imágenes se obtuvieron con ^{198}Au coloidal de un tamaño de partícula de 10 a 50 nm. Sin embargo, la elevada dosimetría del oro fue la causa que provocó la sustitución por los coloides tecneciados.
- La gammagrafía linfática requiere un estrecho rango de tamaño de partícula. El tamaño de partícula óptimo está comprendido en torno a los 5 nm. Las partículas inferiores a 100 nm pueden migrar desde el sitio de inyección hacia los ganglios linfáticos, mientras que aquellas con tamaño superior a los 500 nm tendrán una menor distribución desde el espacio intersticial y por tanto menor acumulación en ganglios.

Radiofármaco	Tamaño del coloide
Linfoscint	~ 50 nm
Nanocoll	< 80 nm
Nanocis	~ 100 nm
$^{90}\text{Y}(\text{SiO}_3)_3$	~ 100 nm
Fitato	5-1000 nm
Albures	0,2-3 μm (200-3000 nm)
Microesferas de albúmina	< 100 μm
MAA	10-100 μm (95%) 100-150 μm (< 0,2%) ninguna > 150 μm

Impurezas radioquímicas comunes a todos los radiofármacos tecneciados

La pureza radioquímica es la fracción de radiactividad total del radiofármaco en la forma química deseada. Las impurezas radioquímicas pueden surgir debido a varios factores: temperatura, pH, luz, proliferación microbiana, oxígeno disuelto, radiolisis, etc. Estas impurezas radioquímicas pueden dar lugar a mala calidad de las imágenes gammagráficas, por su localización en órganos distintos al de interés.

$^{99m}\text{TcO}_4^-$ (tecnecio libre)

La presencia de oxígeno en el vial, particularmente antes de la adición del $^{99m}\text{TcO}_4^-$, puede causar la oxidación del ión estannoso (Sn^{+2}) a estánnico (Sn^{+4}), disminuyendo así la cantidad de estaño (II) disponible para la reducción del $^{99m}\text{Tc}^{7+}$, resultando finalmente en un incremento en la cantidad de tecnecio libre ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) en los ^{99m}Tc -radiofármacos. Además, el ^{99m}Tc reducido disponible para unirse al ligando, puede reoxidarse y volver a convertirse en $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Este efecto puede ser mitigado usando suficiente cantidad de ión estannoso y evitando la presencia de oxígeno (aire) o cualquier agente oxidante en el interior del vial. La tasa de reoxidación y la aparición de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ es el primer factor considerado a la hora de determinar el tiempo de expiración de los radiofármacos marcados con ^{99m}Tc . Es una práctica común llenar los viales de nitrógeno para crear una atmósfera inerte y algunos kits llevan antioxidantes (ácido ascórbico, ácido gentísico,...) para prevenir la reoxidación del ^{99m}Tc reducido.

El $^{99m}\text{TcO}_4^-$ es captado en tiroides, mucosa gástrica, glándulas salivares y testículos y, por tanto, se emplea directamente el eluido del generador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc , para realizar exploraciones de estas estructuras biológicas.

Coloides de ^{99m}Tc

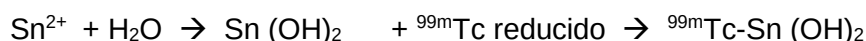
En los coloides las partículas que los forman son mucho mayores que el tamaño de los átomos o de las moléculas, pero demasiado pequeñas para ser visibles. Su tamaño está comprendido entre 10^{-7} cm y 10^{-3} cm y existen débiles fuerzas de unión entre ellas. Cuando un rayo de luz es dispersado al atravesar un líquido con partículas en suspensión invisibles al ojo, estamos en presencia de un coloide. Si el rayo de luz no experimenta ninguna dispersión, el líquido es una disolución o una sustancia pura.

En solución acuosa, tanto el ^{99m}Tc reducido como el estaño (II) puedan sufrir hidrólisis, dando lugar a especies coloidales:

- El ^{99m}Tc reducido reacciona con el agua para dar $^{99m}\text{TcO}_2$ que forma complejos insolubles en agua y no reacciona con el agente quelante.



- El Sn^{2+} , en solución acuosa y pH entre 6 y 7, puede sufrir hidrólisis formando coloides insolubles que se unen al $^{99\text{m}}\text{Tc}$ reducido. Se ha observado que la cantidad de Sn^{2+} disponible para la reducción del pertecnetato en los kit liofilizados es menor de la esperada, teniendo en cuenta las cantidades añadidas durante el proceso de formulación. Esto se ha atribuido a la formación de estos coloides insolubles, principalmente por la presencia de agua residual en el vial tras el proceso de liofilización.



Estas partículas coloidales son captadas por células del sistema retículo endotelial (macrófagos) y, por tanto, son utilizadas para obtener imágenes de hígado, bazo y médula ósea.

Ambos procesos compiten con el proceso de quelación, ya que disminuyen la cantidad de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ reducido disponible para unirse al quelante deseado, reduciendo el rendimiento de producción de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radiofármaco y apareciendo como impurezas radioquímicas en estas preparaciones.

La formación de impurezas radioquímicas es inevitable, pero debe mantenerse dentro de una determinada proporción para que la preparación del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radiofármaco pueda ser considerada apta para la dispensación. En el prospecto del kit se indican tanto las instrucciones para la preparación del radiofármaco como el método para realizar el control de calidad de la pureza radioquímica (aunque pueden emplearse otros métodos alternativos publicados), así como la pureza radioquímica que debe tener el producto final. En general, para la mayoría de los radiofármacos tecneciados, que son los considerados estables, se exige una pureza radioquímica superior al 95%, mientras que para los más inestables (HMPAO, MAG3, MIBI y ECD) debe superar el 90%.

Los límites de volumen y actividad que pueden ser añadidos a los viales de los equipos reactivos, el tiempo de estabilidad o expiración y la temperatura de almacenamiento de los kit antes y después del marcaje con $^{99\text{m}}\text{Tc}$, también vienen especificados en el prospecto del producto.

Para la mayoría de los radiofármacos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, el tiempo de expiración es de 6 horas, que equivale a al periodo de semidesintegración del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, y deben ser almacenados entre 2 y 8 °C antes del marcaje, y entre 15 y 25 °C después.

Control de calidad de los radiofármacos

Aunque los radiofármacos no tienen acción farmacológica, deben ser considerados como medicamentos por su utilización *in vivo*, por lo que deben cumplir los mismos requisitos exigidos a los medicamentos convencionales además de los específicos como sustancias radiactivas.

Desde el punto de vista de seguridad radiológica y calidad de imagen, si ésta es deficiente significa que el estudio debe repetirse, aumentando así el coste y el tiempo empleado, además de molestias y aumento de dosis de radiación en el paciente. Esto se puede y debe evitar dedicando muy poco tiempo para la realización de un control de calidad del radiofármaco.

A pesar de que los proveedores de los radiofármacos realizan un exhaustivo control de calidad sobre sus productos, muchos de los radiofármacos son preparados en las unidades de radiofarmacia a partir de colecciones de reactivos y radioisótopos de vida media corta, por lo que la responsabilidad última de garantizar la calidad de los radiofármacos recae en la radiofarmacia.

Tras la preparación de un radiofármaco, antes de su empleo, es necesario verificar una serie de controles para comprobar la calidad del radiofármaco, es decir, para comprobar que el comportamiento del radiofármaco será el correcto y que de su aplicación se obtendrá el beneficio que justifica su utilización. Por tanto, el aseguramiento de la calidad es una parte integral de la práctica de la radiofarmacia.

Los controles de calidad de los radiofármacos afectan a los aspectos físico-químicos, biológicos y radiológicos de la preparación radiofarmacéutica.

Estado físico de los radiofármacos

El estado físico es el que debe tener el fármaco que se considere. Hay radiofármacos en los tres estados físicos (sólido, líquido y gaseoso) y en ocasiones la forma física va a ser determinante de su comportamiento biológico. En el caso de que la preparación sea una solución, que es lo más frecuente, hay que considerar todos los aspectos organolépticos de la misma: aspecto, turbidez, viscosidad, color, etc., comprobando especialmente la presencia de partículas extrañas. El color de la disolución puede presentar modificaciones debido a la radiación emitida por el mismo radiofármaco.

Tamaño y número de partículas de los radiofármacos

Si la preparación consiste en una suspensión de partículas, como es el caso de los macroagregados y las microesferas de albúmina, es aconsejable controlar el tamaño de las partículas y su número por dosis.

El tamaño de las partículas debe coincidir con el indicado por el fabricante, pudiendo determinarse mediante:

- Microscopía óptica, empleando un ocular micrómetro y una cámara de recuento celular
- Filtración por membranas de poro conocido o por gel
- Ultracentrifugación
- Microscopía electrónica, etc.

La ultracentrifugación es recomendable en el caso de partículas con diámetros superiores a 100 nm (MAA, MEA), mientras que la filtración por gel es apropiada para partículas con diámetro inferior a 100 nm (suspensiones coloidales).

En cuanto al número de partículas, a la hora de preparar una dosis de macroagregados (MAA) marcados con ^{99m}Tc , es importante saber cómo conseguir que dicha dosis tenga el número de partículas de macroagregados, el volumen y la radiactividad requeridos.

El volumen de marcaje se obtiene de la siguiente expresión de proporcionalidad:

$$\text{N}^\circ \text{ partículas vial} / \text{Volumen de marcado} = \text{N}^\circ \text{ partículas dosis} / \text{Volumen dosis}$$

$$\text{Volumen de marcaje} = (\text{N}^\circ \text{ partículas vial} / \text{N}^\circ \text{ partículas dosis}) \text{ Volumen dosis}$$

La actividad de marcaje se obtiene de la siguiente expresión de proporcionalidad:

$$\text{Actividad marcado} / \text{Volumen de marcado} = \text{Actividad dosis} / \text{Volumen dosis}$$

$$\text{Actividad marcado} = (\text{Actividad dosis} / \text{Volumen dosis}) \text{ Volumen de marcado}$$

Para tener en cuenta el decaimiento radiactivo, que se produce en el tiempo que transcurre desde que se marca el vial hasta que se inyecta la dosis, lo que se hace es referir la actividad de la dosis al tiempo inicial de marcaje, mediante la expresión:

$$A = A_0 e^{-\lambda t}$$

En este tipo de preparaciones, las partículas irán sedimentando en el fondo del vial con el paso del tiempo, por lo que es de suma importancia agitar muy bien el vial antes de cargar la dosis para dispensarla; de lo contrario la dosis llevaría un exceso o defecto en el número de partículas, dependiendo de qué parte del vial se cargara. Además, una vez dispensada la dosis en su correspondiente jeringa, debería ser inyectada lo antes posible para evitar agregaciones o sedimentaciones de las partículas. Antes de inyectar la dosis se debería dar unos golpecitos contundentes con el dedo a la jeringa para homogeneizar la suspensión antes de inyectarla.

Es posible la aparición de actividad pulmonar en estudios hepáticos con radiocoloides, debido a la formación de partículas de gran tamaño, así como la visualización de médula ósea por partículas de pequeño tamaño. También se pueden producir captaciones asimétricas y multifocales en estudios de perfusión pulmonar por aglutinación de los macroagregados.

El tamaño de partícula de los radiofármacos coloidales podría ser valorado para asegurar la farmacocinética del producto. En este sentido, excepto la filtración por membrana (Millipore o Nucleopore) y la filtración en gel, los métodos de determinación del tamaño de las partículas son muy sofisticados (microscopía electrónica y ultracentrifugación) y no suelen utilizarse en la práctica diaria.

pH de los radiofármacos

El pH óptimo de un inyectable, que es la forma farmacéutica más corriente de los radiofármacos, es de 7,4 pero este valor puede variar significativamente en función de la estabilidad de la preparación radiofarmacéutica. Por ello el pH puede variar entre 2 y 3 en las preparaciones de DMSA marcado con ^{99m}Tc , y entre 7,5 y 9,0 en el radioyodo (^{131}I , ^{123}I) como yoduro sódico.

El valor del pH no tiene una importancia capital en los inyectables de administración endovenosa gracias al gran poder tamponante de la sangre y a los volúmenes pequeños que normalmente se inyectan, pero debe ser rigurosamente estabilizado a un valor de 7,4 en los radiofármacos inyectables de administración intrarraquídea.

Como se indicó al tratar del control del pH en los eluidos del generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, el pH puede determinarse con el pHmetro, aunque dado que el volumen de radiofármaco puede ser muy reducido y a que el electrodo quedaría contaminado de radiactividad, también puede estimarse su valor con papel indicador cuantitativo, que da el valor del pH con una precisión de $\pm 0,5$ unidades.

Tonicidad de las preparaciones inyectables

La isotonicidad de una preparación inyectable es la igualdad entre la presión osmótica de la solución inyectable y el suero sanguíneo. Los radiofármacos se preparan normalmente en suero salino isotónico, por lo que su tonicidad no suele representar un problema.

La tonicidad de la solución inyectable se puede determinar por medidas crioscópicas, por determinación de la tensión de vapor de la solución y por métodos conductimétricos.

Concentración radiactiva

La concentración radiactiva es la actividad presente por unidad de volumen. En base a ella se calculará el volumen de radiofármaco necesario para la realización de una determinada exploración. La actividad de una dosis debe ser la suficiente para realizar el estudio que se pretende, pero no más.

Las actividades de los radiofármacos que se manejan normalmente son del orden de megabequerelios (MBq) o milicurios (mCi), actividades muy altas para poder determinarlas en un contador. Para ello se utiliza normalmente un activímetro o calibrador de dosis, aparato con cámara de ionización gaseosa capaz de apreciar actividades del orden de MBq y mCi.

Pureza química

La pureza química determina la proporción de moléculas presentes en una forma química específica. Las impurezas químicas no deben superar los límites máximos permitidos.

Las impurezas químicas pueden no presentar carácter tóxico, pero administradas junto al radiofármaco podrían modificar sus características químicas y, por tanto su biodistribución.

La principal impureza química de los radiofármacos tecneciados es el aluminio que puede haber en los eluidos de los generadores de ^{99m}Tc , procedente de la alúmina de la columna (Al_2O_3). La presencia de Al^{3+} en el eluido puede interferir en la preparación de sulfuro coloidal marcado con ^{99m}Tc de ese eluido, precipitar los coloides en tampón fosfato, interferir en el marcaje de eritrocitos causando su aglutinación y localización pulmonar, aumentar la fijación renal y hepática de los difosfonatos, etc.

Para realizar el control de aluminio se somete una gotita del eluido a un ensayo colorimétrico con algún indicador específico de aluminio, tales como aluminón (la sal de amonio del ácido aurintricarboxílico), murina, cromazurol, azul mordiente, etc. Hay papeles indicadores comerciales para la detección del Al^{3+} en el eluido de los generadores. Una gotita de una solución estándar de ión aluminio de concentración conocida ($10\text{ }\mu\text{g}$ de Al^{3+}/ml) se coloca junto a la gotita del eluido. El color del eluido debe ser menos intenso que el del estándar de aluminio, pues la concentración máxima permitida de Al^{3+} en el eluido del generador debe ser $10\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ ($\leq 10\text{ ppm}$).

Otras fuentes de alteración del radiofármaco la constituyen los antisépticos usados para la limpieza del tapón de los viales. Al introducir la aguja se produce una contaminación del radiofármaco con estas sustancias, produciendo reacciones indeseables. Compuestos como la povidona iodada o el isopropanol producen la reoxidación del tecnecio, dando lugar a pertechnetato. Por ello, es importante, antes de adicionar el tecnecio al vial, dejar secar completamente la superficie del tapón que ha sido impregnado con el antiséptico y así evitar la entrada del mismo al introducir la aguja.

El caucho de los émbolos de las jeringas puede contener impurezas orgánicas, que al ser marcadas con tecnecio se eliminan por vía renal y hepato-biliar.

Otra impureza química presente necesariamente en los radiofármacos tecneciados es el estaño (Sn^{2+} y Sn^{4+}), pues el ión estannoso es el agente reductor de los kits fríos comerciales, utilizado para reducir el estado de oxidación del Tc. Un exceso de Sn^{2+} acarrea la formación de especies coloidales con visualización del sistema reticuloendotelial.

La determinación de la mayoría de estas impurezas químicas es difícil, ya que se precisan técnicas sofisticadas (HPLC, espectrometría de masas, etc.) de las que no se dispone normalmente en una radiofarmacia o servicio de medicina nuclear.

Pureza radionucleica

La pureza radionucleica o radionuclídica se define como la proporción de la actividad total que está en forma del radionúclido específico. El principal problema de estas impurezas es que aumentan innecesariamente la dosis de radiación absorbida por el paciente. Por tanto, detectar la presencia de impureza radionucleicas es muy importante en cuanto a la seguridad dosimétrica del paciente.

El control de la pureza radionucleica se realiza por análisis del espectro de emisión del radionúclido, comprobando si corresponde al radionúclido en cuestión o hay emisiones diferentes debidas a radionúclidos contaminantes. Otros métodos de control de calidad radionucleica se basan en las diferencias de atenuación en distintos materiales, o mediante la determinación del período de semidesintegración.

La impureza radionucleica más importante que puede presentarse en un generador de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es el propio ^{99}Mo . La detección del ^{99}Mo se realiza de forma habitual con un blindaje de plomo específico y un calibrador de dosis. Este método se basa en el hecho de que un blindaje de plomo de 5 mm es el espesor de semirreducción del ^{99}Mo , mientras que atenúa la radiación del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y la reduce al 0,002%.

Según la Real Farmacopea Española (RFE), el límite de contaminación de ^{99}Mo en los eluidos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es del 0,1% del total, es decir de 1 μCi de ^{99}Mo por cada mCi de actividad total.

El control del resto de impurezas radionucleicas de los eluidos de los generadores de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, no puede ser realizado rutinariamente en una radiofarmacia.

Impurezas radionucleicas del eluido de un generador de Tc-99m	A _{max} permitida
⁹⁹ Mo	1 µCi/mCi
¹³¹ I	0,05 µCi/mCi
¹⁰³ Ru	0,05 µCi/mCi
⁸⁹ Sr	0,0006 µCi/mCi
⁹⁰ Sr	0,000006 µCi/mCi
Otros emisores β y γ	0,01 µCi/mCi
Otros emisores α	0,01 µCi/mCi

Pureza radioquímica

La pureza radioquímica es la proporción de radionúclido presente en una preparación radiofarmacéutica en una forma química específica (la del radiofármaco). El rendimiento de marcaje es la pureza radioquímica del radiofármaco recién preparado. La pureza radioquímica es esencial para que de la utilización del radiofármaco se obtenga una información diagnóstica correcta, dado que las impurezas radioquímicas alteran las imágenes diagnósticas.

La calidad radioquímica mínima que deben tener los radiofármacos para permitir su utilización está indicada en las monografías recogidas en las farmacopeas, así como en los prospectos de los kits fríos. Para los radiofármacos tecneciados, en general, la pureza radioquímica debe ser superior al 95%.

Las impurezas radioquímicas más comunes al preparar cualquier radiofármaco de ^{99m}Tc son:

- El ^{99m}Tc libre, que es el ión pertechnetato ^{99m}TcO₄⁻ tal como se obtiene del generador.
- Los coloides de ^{99m}Tc, que pueden producirse por reacción del Tc reducido con el agua o con el estaño utilizado como agente reductor.

La pureza radioquímica de los radiofármacos extemporáneos se puede ver afectada por factores tales como el tiempo transcurrido desde la preparación, la temperatura, tiempo de incubación, procesos oxidativos por contacto con el oxígeno del aire, exceso de ⁹⁹Tc, radiolisis producidas por altas concentraciones radiactivas, etc.

En la determinación de la pureza radioquímica se analiza una alícuota pequeña del radiofármaco. El resultado se expresa en tanto por ciento de la actividad como radiofármaco, tomando la actividad de la alícuota inicial como referencia.

La pureza radioquímica se puede determinar por cualquier método analítico que permita la separación de las diferentes especies químicas radiactivas. Así, aunque las técnicas más corrientes son las cromatográficas, también se pueden aplicar otras en determinados casos. Debido al escaso tiempo disponible en un servicio de Medicina Nuclear, los procedimientos que se van a usar para determinar la pureza radioquímica de los radiofármacos deben ser métodos rápidos y sencillos, para así obtener el máximo de información en el menor tiempo posible. Uno de estos métodos es la cromatografía miniaturizada en diversos soportes, que permite conocer el resultado en pocos minutos.

Actividad específica

La actividad específica (α) de un compuesto radiactivo es la relación entre la actividad del radionúclido del compuesto considerado por unidad de masa de ese compuesto. Es decir, que no se consideran ni la actividad debida a otros radionúclidos contaminantes diferentes del radionúclido del compuesto considerado, ni la masa debida a otros compuestos diferentes. Lo que viene a expresar la actividad específica es que toda la radiactividad esté unida al radiofármaco y que todas las moléculas de radiofármaco estén marcadas por el radionúclido. La actividad específica se expresa en unidades de actividad por unidad de masa (Ci/g, MBq/mg, etc.). Se determina calculando la masa en una muestra radiactiva por cualquier método analítico que pueda emplearse para referir la actividad medida a la masa de la muestra.

A veces se confunde la actividad específica con la concentración radiactiva, que se define como la radiactividad por unidad de volumen de una muestra. Una solución de 10 ml que contiene 45 mCi (1,67 GBq) de radiactividad tendrá una concentración radiactiva de 4,5 mCi / ml (167 MBq / ml). La actividad específica es a veces expresada en términos de radiactividad por mol de un compuesto marcado, por ejemplo, mCi / mol (MBq / mol) o mCi / μ mol (MBq / μ mol) de compuestos marcados con ^3H , ^{14}C y ^{35}S .

La actividad específica no es tan determinante del comportamiento del radiofármaco como lo es la calidad radioquímica, mientras que tiene gran importancia en los trazadores radiactivos de uso *in vitro*.

A continuación vamos a deducir la ecuación para calcular la actividad específica (α) de cualquier compuesto que tenga un radionúclido en función de la masa molar (número másico, M) de dicho compuesto.

La masa total (m) del compuesto de la muestra que contiene el radionúclido viene dada por:

$$m = (N/N_A) [\text{mol}] \times M [\text{g/mol}]$$

Donde N es el número de moléculas que contienen el radionúclido, M es su masa molecular y N_A es el número de Avogadro ($6,023 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$).

Como ya se ha dicho la actividad específica se define como la actividad por unidad de masa

$$\alpha [\text{Bq/g}] = A [\text{Bq}] / m [\text{g}] = \lambda N / ((N/N_A) \times M) = \lambda N_A / M$$

como $\lambda = \ln 2 / T_{1/2} \Rightarrow \alpha = N_A \ln 2 / (M T_{1/2})$

Sustituyendo ahora N_A y $\ln 2$ por sus respectivos la ecuación resultante es:

$$\alpha [\text{Bq/g}] = 4,174 \times 10^{23} [\text{mol}^{-1}] / T_{1/2} [\text{s}] \times M [\text{g mol}^{-1}]$$

Si aplicamos esta ecuación al ^{226}Ra ($T_{1/2} = 1600$ años y $M = 226$) tenemos

$$\alpha (^{226}\text{Ra}) = 3,7 \cdot 10^{10} [\text{Bq/g}]$$

Este valor, es decir, la actividad de un gramo de ^{226}Ra se definió como la unidad de actividad conocida como Curio (Ci).

Veamos otro ejemplo. Supongamos que 100 mg de albúmina marcada con ^{131}I contiene 150 mCi (5,55 GBq) de radiactividad. Su actividad específica sería 150/100, es decir, 1,5 mCi / mg (55,5 mg / MBq).

La actividad específica de una muestra de radionúclido libre de portador está relacionada con el semiperiodo del radionúclido: a menor semiperiodo, mayor actividad específica. Por ejemplo, el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y el ^{131}I libres de portador tienen actividades específicas de $5,27 \times 10^6 \text{ mCi / mg}$ ($1,95 \times 10^5 \text{ GBq / mg}$) y $1,25 \times 10^5 \text{ mCi / mg}$ ($4,6 \times 10^3 \text{ GBq / mg}$), respectivamente.

Toxicidad

La posible toxicidad de los radiofármacos es uno de los parámetros a controlar, aunque se trate de compuestos frecuentemente inertes y empleados a concentraciones extremadamente bajas. Se determina la dosis letal 50 (DL_{50}) del radiofármaco trabajando con lotes de ratones. Una vez determinada la DL_{50} , se realizan comprobaciones de la toxicidad aguda del preparado administrando a ratones el mismo preparado en dosis por peso corporal entre 100 y 500 veces mayores que las que se administran al paciente, controlando la posible aparición de reacciones adversas en un período de 6 horas.

Esterilidad

Por esterilidad se entiende la ausencia de gérmenes patógenos, tales como bacterias, hongos y otros microorganismos. La esterilidad es un requisito indispensable en las preparaciones de administración parenteral. En los compuestos radiactivos parece ser que la radiactividad inhibe el desarrollo bacteriano, pero aun así, puede haber contaminaciones, especialmente en los substratos empleados en la preparación de radiofármacos extemporáneos.

Los métodos de esterilización dependen de la naturaleza del producto, disolventes y aditivos. La esterilización en autoclave, que consiste en el calentamiento de las muestras en vapor a una temperatura de 121 °C, durante 15-20 minutos, es apropiada para soluciones térmicamente estables. Sin embargo, el método más utilizado para los radiofármacos en general es la filtración por membrana, utilizando generalmente filtros milipore de 0,22 µm de tamaño de poro. La preparación y marcaje de radiofármacos extemporáneos debe realizarse usando material y productos esterilizados y trabajando en condiciones asépticas.

Las pruebas para la determinación de esterilidad se realizan para chequear la esterilidad de los agentes usados en la preparación del radiofármaco y para confirmar que las condiciones en la técnica de preparación y dispensación han sido estériles. Los medios de cultivo líquido más usados son: el caldo de soja y tripcaseína y el tioglicolato. Se incuban en cada caso durante 7-14 días a 30-35 °C las porciones para detectar bacterias y a 20-25 °C las porciones para detectar contaminación por hongos. El crecimiento microbiológico se inspecciona visualmente mediante la producción de turbidez en el medio de cultivo líquido.

El análisis radiométrico es un método más rápido y sensible, siendo el tiempo requerido de 3-24 horas. Consiste en el empleo de caldo de cultivo con ^{14}C -glucosa en viales sellados y estériles. La alícuota del radiofármaco a controlar se inyecta en estos viales, y en caso de contaminación microbiológica se produce la metabolización de la glucosa marcada con ^{14}C por los microorganismos en la muestra. Concluida la incubación y en caso de existencia de gérmenes, aparecerá $^{14}\text{CO}_2$ que se cuantifica en cámara de ionización gaseosa.

Debido a la corta vida media de los radiofármacos, el control de esterilidad no siempre puede realizarse antes de su distribución o administración. En estos casos los test de esterilidad sólo pueden realizarse de manera retrospectiva, realizando un muestreo del lote preparado para controlarlo, con lo que se convierte en un control de la calidad de la producción.

Los ensayos de esterilidad propios de una radiofarmacia son:

- De un eluido no manipulado para chequear el proceso de elución del generador.
- De restos de un eluido empleado para la preparación de radiofármacos para detectar la posible contaminación microbiológica al extraer el $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ del vial del eluido.
- De restos de solución de un kit para detectar la posible contaminación microbiológica en el proceso de marcaje y extracción de dosis del kit.

Apirogenicidad

Los radiofármacos también tienen que estar libres de pirógenos. Un pirógeno es cualquier agente capaz de provocar una respuesta febril, shock e incluso la muerte. Existe una gran variedad de pirógenos entre los que se encuentran el ácido lipoteicoico, el peptidoglicano, las endotoxinas y ciertos virus, hongos, esteroides y enterotoxinas. Un pirógeno puede ser microbial, como las endotoxinas, o no microbial. Los pirógenos también pueden clasificarse en exógenos y endógenos. Los pirógenos exógenos proceden del exterior e inducen la producción de pirógenos endógenos. Las citocinas o citoquinas son proteínas que regulan la función de las células y que actúan como agentes responsables de la comunicación intercelular. Las citocinas que causan fiebre son llamadas citocinas pirógenas. La interleucina-1, que es una citocina, es el principal pirógeno endógeno.

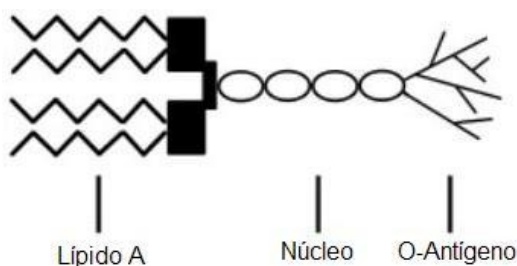
Son importantes pirógenos exógenos las endotoxinas procedentes de la pared celular de las bacterias gram-negativa. Con el descubrimiento de los antibióticos pudo crearse la ilusión de que la destrucción de la bacteria era suficiente terapia. Sin embargo, la liberación de toxinas por parte de las bacterias también es perjudicial. En general las toxinas que producen los microorganismos se clasifican en dos grupos: exotoxinas y endotoxinas.

Las toxinas producidas por los microorganismos pueden ser excretadas al medio que les rodea (exotoxinas) o retenidos dentro de la célula (endotoxinas).

Las exotoxinas son toxinas secretadas por microorganismos tales como bacterias, protozoos y algunos hongos y algas. Las exotoxinas son muy potentes y pueden causar gran daño al huésped al destruir sus células o perturbar su normal metabolismo celular. Las exotoxinas pueden ser secretadas o pueden ser liberadas durante la lisis celular.

Las endotoxinas son compuestos químicos complejos que se encuentran exclusivamente en la membrana externa de la pared celular de las bacterias gram-negativas, y que pueden ser liberados en el medio circundante, estimulando varias respuestas de inmunidad innata, como la secreción de interleuquina 1 por los monocitos, expresión de moléculas de adhesión en el endotelio y activación de la capacidad microbicida del macrófago. Tienen mucha importancia clínica ya que producen los síntomas de endotoxemia. Si la endotoxina entra en el sistema circulatorio, provoca una reacción tóxica con aumento de la temperatura y de la frecuencia respiratoria y bajada de la presión arterial. Esto puede dar lugar a un shock endotóxico, que puede ser fatal. Por lo tanto, su detección es importante, no sólo en organismos vivos, sino también en aparatos, mecanismos o fármacos que pueden entrar en contacto con la circulación y provocar endotoxemia.

Una molécula de endotoxina (endotoxina libre) es un agregado macromolecular de alrededor de 10^6 Da. Químicamente su estructura consiste en un lipopolisacárido (LPS) con un componente lipídico llamado lípido A, y un componente polisacárido, formado por una cadena O-específica y un núcleo. El lípido A se une al núcleo del heteropolisacárido por el ácido 2-ceto-3-desoxioctónico, un ácido de ocho carbonos exclusivo de lipopolisacáridos bacterianos. El núcleo se une a la cadena O-específica, que determina la especificidad serológica del LPS. Se ha demostrado que la actividad biológica de las endotoxinas depende de la porción lipídica de la molécula de lipopolisacárido. También se ha comprobado que una preparación de lípido A posee carácter pirogénico, induce la activación del complemento y activa los linfocitos B, de manera similar a como lo hace la endotoxina intacta. Las distintas especies bacterianas difieren en la composición del lípido A. Se ha observado que las propiedades toxicológicas de las endotoxinas son diferentes según las especies y el estadio de desarrollo de las bacterias.



Estructura de un lipopolisacárido (LPS) de una endotoxina típica

La importancia de las endotoxinas en el pronóstico clínico de infecciones gram-negativa está acentuada por el hecho de que el tratamiento con antibióticos puede liberar una cantidad considerable de endotoxinas en la circulación, puesto que las endotoxinas conservan su actividad aun cuando las bacterias están muertas. La administración de LPS bacterianos activa la coagulación, la fibrinólisis y el sistema de complemento y produce un estado endotóxico similar al producido por infección de bacterias gram-negativa. La gravedad de los síntomas depende de la dosis de LPS, la ruta de administración y la presencia de factores potenciadores. Las endotoxinas son altamente termoestables, por lo que pueden resistir a la autoclave (tampoco se eliminan por filtración en membrana de $0,22\ \mu\text{m}$). Además, al calentarlas aumenta su efecto tóxico ya que las proteínas se desnaturalizan y en consecuencia acceden más fácilmente a los receptores celulares.

Las endotoxinas son solubles en agua y los detergentes pueden romper la estructura de la membrana del LPS y solubilizarlo como unidades moleculares individuales (2500-5000 Da).

La contaminación de administraciones parenterales o de mecanismos médicos invasivos con LPS puede producir endotoxemia. La esterilidad no garantiza la ausencia de endotoxinas,

debido a la gran termoestabilidad de los LPS. El chequeo de inyectables, agua y mecanismos médicos es la indicación más común para la determinación de endotoxinas.

La apirogenicidad de los productos inyectables se consigue utilizando sustancias apirógenas, especialmente el agua, durante su elaboración, así como tomar todas las medidas necesarias para evitar la contaminación pirogénica.

Ensayos de pirógenos: Detección de endotoxinas

El análisis de pirógenos constituye uno de los principales ensayos en el control de calidad de la fabricación de inyectables por su repercusión en la salud humana, puesto que la presencia y administración de los mismos es capaz de provocar una serie de respuestas fisiológicas, en su mayoría de carácter perjudicial y en casos extremos la muerte del paciente. Sin embargo, el ensayo de la presencia de pirógenos no se lleva a cabo de forma rutinaria en una radiofarmacia convencional debido a los pequeños volúmenes de las soluciones administradas. La apirogenicidad debe controlarse en los radiofármacos que se administren en dosis de más de 15 ml de volumen.

La determinación de endotoxinas en los medicamentos parenterales es de suma importancia pues, a pesar de conseguir un producto estéril (con ausencia de bacterias), éste puede contener moléculas bacterianas inertes que pueden provocar fiebre y toxicidad en los pacientes. La historia de la detección de endotoxinas está estrechamente relacionada con la de los pirógenos. El primer test *in vivo* de pirógenos fue adoptado de forma oficial por la U.S. Pharmacopeia en 1942. Este test consiste en inyectar a un conejo la sustancia a examinar, registrando a continuación la evolución de su temperatura corporal (rectal). Este es el test específico de pirógenos por definición, pero es poco viable y de alto coste, debido a la dificultad de mantener una población uniforme de conejos y lo lento y tedioso del procedimiento. La sensibilidad de este test es generalmente suficiente para el análisis de fármacos, pero no es bastante sensible para muestras biológicas (plasma, orina, etc.).

Durante más de 40 años el ensayo de pirógenos mediante la determinación de la respuesta febril en conejos, permaneció prácticamente invariable y su efectividad fue escasamente cuestionada. En la actualidad, para la aprobación y comercialización de gran parte de los productos farmacéuticos y biotecnológicos diseñados para ser administrados por vía parenteral, las principales instituciones reguladoras internacionales exigen el control de pirógenos por el método del lisado de amebocitos de *Limulus* (LAL). El LAL es un método *in vitro* que detecta con alta sensibilidad la presencia de endotoxinas bacterianas. Aunque el test oficial para detectar la presencia de pirógenos es el mencionado test en conejo, la determinación de endotoxinas se efectúa normalmente mediante el ensayo del LAL. Los amebocitos son unas células que se obtienen de la sangre del cangrejo de herradura (*Limulus*

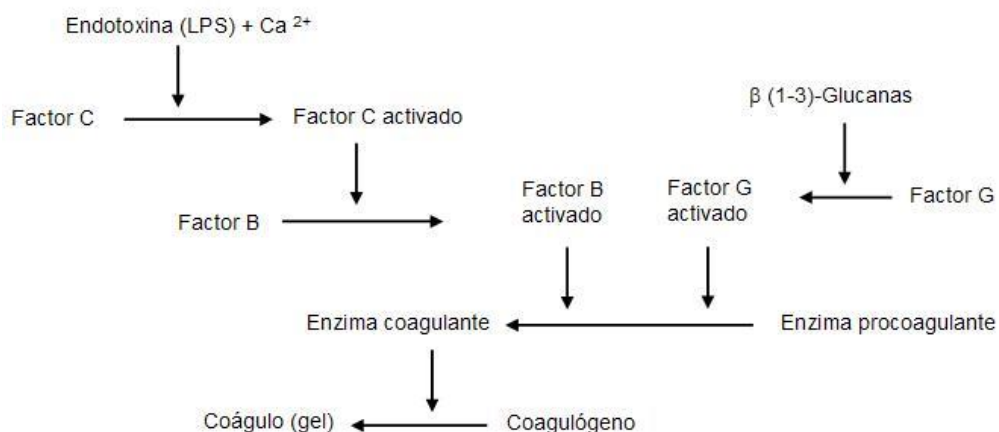
polyphemus). A pesar de su nombre, esta especie es un artrópodo marino, por lo que está más próxima a los arácnidos que a los cangrejos, con los que no guarda ninguna relación.

Además del *Limulus*, el cual fue la fuente original del LAL y habita en algunos puntos de la costa del Atlántico de los Estados Unidos hasta el Golfo de México, existen otras tres especies de cangrejos herraduras oriundos del continente asiático: el *Tachypleus tridentatus*, el *Carcinoscorpius rotundicauda* y el *Tachypleus gigas*. Estos animales son artrópodos marinos muy conocidos por su récord fósil debido a que han evolucionado muy poco en los últimos 300 millones de años. Se han encontrado rastros de estos animales de la era paleozoica (hace unos 500 millones de años). Viviendo en aguas poco profundas de la costa, han conseguido sobrevivir a las bacterias gram-negativa con la ayuda de un tipo de células sanguíneas especiales, los amebocitos.



Cangrejo de herradura (*Limulus polyphemus*)

Las endotoxinas son el vector causante de la coagulación de la hemolinfa del *Limulus*. Los elementos responsables de esta coagulación inducida por endotoxinas son de naturaleza enzimática, y se encuentran dentro de los amebocitos, células presentes en la hemolinfa azul de los cangrejos de herradura. Por lo tanto, el reactivo LAL es un extracto acuoso de los amebocitos, compuesto por una cascada de enzimas serino proteasas tipo tripsina capaz de reaccionar frente a pequeñas cantidades de endotoxinas. La bioquímica de la reacción del LAL se conoce en detalle y el mecanismo en cascada parece ser el responsable de su extraordinaria sensibilidad. Todos los factores y componentes necesarios para la reacción están presentes en el lisado de amebocitos de *Limulus*, excepto la endotoxina, que es necesaria para iniciar la reacción.



Reacción enzimática que conduce a la coagulación del lisado de amebocitos de *Limulus*

Los principales organismos reguladores de productos farmacéuticos (Farmacopeas) y las instituciones reguladoras internacionales exigen cada vez más en sus monografías la aplicación del ensayo del LAL para la detección de endotoxinas en medicación parenteral, muestras biológicas y mecanismos médicos, reemplazando al test del conejo. El test LAL también se utiliza en la industria farmacéutica para asegurar que un preparado parenteral no es pirógeno por ser más sensible que el test en conejo, ya que se asume que las endotoxinas son los únicos pirógenos que se pueden hallar en los preparados farmacéuticos elaborados bajo normas GMP (*good manufacturing practice*). Según la Farmacopea Española, no deben superar más de 175 UE/ml (unidades de endotoxina por mililitro). Con el test LAL puede detectarse el incremento de la concentración de endotoxina en plasma antes del comienzo de síntomas importantes y, frecuentemente, antes de que pueda hacerse el diagnóstico clínico. Existen tres variaciones básicas del ensayo del LAL en el mercado: método de gelificación o gel-clot, métodos turbidimétricos y métodos cromogénicos.

Método de gelificación o gel-clot

El método de gel-clot es el ensayo clásico, el más elemental y el más frecuentemente empleado para el test de LAL de endotoxinas. Además, es el ensayo menos susceptible a inhibición y requiere de un equipamiento más sencillo y menos costoso. En él se mezclan y se incuban volúmenes iguales de LAL y de la solución en estudio. La reacción desarrollada en el tubo de ensayo es esencialmente la misma que ocurre *in vivo* en la hemolinfa del cangrejo herradura frente a las endotoxinas. La presencia de endotoxinas es determinada por la formación de un gel o coágulo insoluble. Produce resultados binarios, positivo (+) o negativo (-). La presencia de endotoxinas da positivo el test por coagulación de la mezcla. Un tubo es positivo cuando el gel permanece intacto después de que se invierte cuidadosamente un ángulo de 180°, cualquier otra condición es interpretada como negativa. El alcance del método

está limitado únicamente por la sensibilidad del lisado. El mercado oferta reactivos para gel-clot con sensibilidades de 0,03; 0,06 y 0,12 UE/ml. Con este método no se podrán cuantificar endotoxinas por debajo del nivel (sensibilidad) al cual se forma un gel sólido.

Se han desarrollado modificaciones de este método para reducir el costo de las pruebas individuales. Además, puede realizarse determinaciones cuantitativas preparando diluciones de concentraciones conocidas.

Métodos turbidimétricos

Estos métodos se fundamentan en el aumento de la turbidez en la mezcla de reacción provocado por el incremento de la concentración de coagulina insoluble, la cual se mide espectrofotométricamente. La proporción del aumento de turbidez está relacionada con la concentración de endotoxinas en la muestra. Los métodos turbidimétricos son los más sensibles, capaces de detectar hasta 0,001 UE/ml. Existen dos variaciones del método turbidimétrico: turbidimétrico de punto final y turbidimétrico cinético.

Método turbidimétrico de punto final. Este método se emplea raramente en la actualidad. El principal inconveniente de este ensayo es que requiere un tiempo de incubación y lectura controlado muy cuidadoso, la reacción no se detiene y por lo tanto el desarrollo de turbidez continúa. Las muestras deben leerse a un tiempo fijo y solo una vez.

Método turbidimétrico cinético. El método turbidimétrico cinético posee el más amplio rango de detección entre los métodos conocidos (0,00-100 UE/ml). Su principal desventaja es que requiere de un equipamiento costoso y de un personal lo suficientemente calificado para el manejo de equipos y el procesamiento de los datos. Existen ofertas en el mercado de equipos que automatizan el uso del método.

Métodos cromogénicos

Estos métodos se fundamentan en el empleo de un sustrato cromogénico sintético incoloro, compuesto por un pequeño péptido (secuencia de aminoácidos similar a la del coagulógeno) unido por la arginina C-terminal a una molécula del cromóforo p-nitroanilina (pNA), que se adiciona a la mezcla de reacción después de la activación del proenzima de coagulación por la endotoxina. Una vez activada la cascada del LAL, la enzima coaguladora provoca la liberación de la molécula de pNA de color amarillo, cuya cantidad es directamente proporcional a la cantidad de endotoxina a determinar. El desarrollo de la coloración amarilla es proporcional a la concentración de endotoxinas en la muestra. La intensidad de color se mide con un

espectrofotómetro y la cantidad correspondiente de endotoxina se determina con la ayuda de una curva estándar preparada previamente con concentraciones conocidas de la endotoxina.

Este método requiere más pipeteos e incubaciones, pero es lo bastante simple como para poder ser fácilmente automatizado para el análisis de un gran número de muestras, pudiéndose realizar en la mayoría de los laboratorios, especialmente para la cuantificación de endotoxinas en muestra de plasma, sangre y otros fluidos biológicos.

El uso de sustratos cromogénicos, comparando con el método de gelificación, disminuye el tiempo del ensayo, elimina la posible destrucción accidental del gel durante la incubación o la lectura, y permite una mayor capacidad de procesamiento de muestras. Al igual que los métodos turbidimétricos, el equipamiento que requiere es costoso, siendo el sustrato cromogénico el componente más caro e inestable del kit.

Existen dos variaciones de este método: cromogénico de punto final y cromogénico cinético.

Método cromogénico cinético. El principio de este método es muy similar al turbidimétrico cinético, solo que en este caso mide el desarrollo de color en el tiempo. El rango de detección para la cuantificación de endotoxinas es de 0,005-50 UE/ml. Es importante distinguir entre el ensayo pseudocinético y el cinético verdadero. El primero es de dos pasos y se sigue el desarrollo de color después de la adición del sustrato cromogénico a una reacción terminada entre la endotoxina y el reactivo LAL, mientras que el cinético verdadero es de un solo paso. En general, este método no reporta ventajas significativas sobre el turbidimétrico cinético. En el mercado se oferta un método cromogénico que requiere un solo paso de incubación adaptable tanto para el método cinético verdadero como para el de punto final.

Método cromogénico de punto final. Este ensayo puede desarrollarse en microplacas de 96 pozuelos o en tubos de ensayos; en el último se requiere el doble del volumen de reactivos. En dependencia del fabricante se puede correr en 1 o 2 pasos de incubación. En ambos casos, la reacción puede leerse inmediatamente después de concluida la incubación o puede detenerse mediante la adición de una solución ácida. Hay ventajas y desventajas para cada opción. La adición de la solución ácida elimina cualquier turbidez, disminuye ligeramente la densidad óptica (DO) y puede mejorar la reproducibilidad. Cuando se realiza el método en tubos de ensayos, la adición de ácido reduce aún más la DO por dilución. No obstante, se debe emplear la solución ácida en el método en tubos debido al tiempo que toma la transferencia de las soluciones a las cubetas para la lectura. En el lector de microplacas no se observa disminución de la DO debido a que el paso de luz aumenta proporcionalmente con la dilución.

De forma muy casual, este método puede desarrollarse con fines cualitativos, leyendo las muestras visualmente sin la necesidad de un espectrofotómetro (método en tubos) o un lector de microplacas de 96 pocillos (método en microplacas). Este abordaje suele ser provechoso cuando es alto el contenido de endotoxinas en la muestra.

Método cromogénico cinético: también conocido como opción diazo, es realmente una extensión del resultado del punto final de la pNA. La pNA libre se derivatiza para formar un diazocompuesto coloreado. El derivado de color magenta brillante conocido como “colorante azo”, presenta un espectro de absorción diferente con un pico de absorbancia máxima a 540 nm y un alto coeficiente de extinción. Su principal ventaja reside en que es posible evitar interferencias producidas por muestras de color amarillo, por ejemplo, fluidos corporales y algunos medios para el cultivo de células. Esta opción no es aplicable al modo cinético.

Cada fabricante de juegos de reactivos describe su propia metodología, pero en general la diferencia entre los protocolos es pequeña. La correlación entre los métodos se basa en comparar la menor dilución de un producto dado a la cual se elimina la interferencia. En general, existe una correlación moderada entre los métodos cuando el reactivo LAL es producido por el mismo fabricante e incluso mejor si es del mismo lote, mientras que puede ser muy diferente hasta para el mismo método cuando el reactivo se produce por distintos fabricantes. Es por esto que uno de los aspectos críticos es la validación del ensayo, con lo cual se garantiza independientemente del método o lote que a una dilución determinada del producto no existan interferencias y por lo tanto, sea confiable la cuantificación de endotoxinas en dicha muestra. Aún subsisten confusiones con respecto a la validación del método, hay que puntualizar que lo que se valida es la muestra o su dilución, no se trata, por ejemplo, de realizar ensayos de linealidad, exactitud o precisión como se describe para la mayoría de los métodos analíticos.

El material de vidrio utilizado para el análisis de endotoxinas debe ser tratado en un horno a 180°C durante 4 horas para destruir toda traza de endotoxina. El material de plástico debe ser de un solo uso. Estos métodos se hallan comercializados en forma de kits.

La congelación de las suspensiones de endotoxinas puede producir pérdidas significativas. En consecuencia, las muestras no deben congelarse, empleándose como alternativa para su conservación la pasteurización.

Todas estas técnicas precisan de un patrón de endotoxina para elaborar una curva de calibración. Los resultados de actividad de las muestras se expresan en UE (Unidades de endotoxina) por ml, basadas en la endotoxina estándar de referencia de la USP (United States Pharmacopeia).

El ensayo LAL puede verse enmascarado por diversos factores interferentes propios de la formulación del producto y su interacción con el reactivo LAL. La implementación de la prueba LAL debe ser validada en cada producto para demostrar que puede aplicarse a dichos productos con resultados fiables, descartándose falsos positivos o negativos.

Al mezclar una disolución, en la que estén presentes endotoxinas, con una disolución de lisado de amebocitos de *Limulus*, se produce turbidez, precipitación o gelificación de la mezcla. La velocidad de esta reacción depende de la concentración de endotoxina, del pH y de la temperatura. La reacción tiene lugar en presencia de ciertos cationes divalentes, así como de un sistema enzimático coagulante y una proteína capaz de coagular, que aporta el lisado. El ensayo se lleva a cabo de forma que se evite la contaminación microbiana. Si fuera necesario habría que tratar el instrumental para eliminar endotoxinas.

El límite que corresponde a un determinado producto se expresa como la concentración máxima de endotoxina (UE/ml) aceptable que puede tener presentes en una disolución concreta del producto.

Antes de realizar el ensayo LAL una preparación problema, es necesario verificar:

- que los objetos que se emplean no adsorben endotoxinas;
- la sensibilidad del lisado;
- la ausencia de factores que puedan interferir.

En este ensayo se emplean los siguientes reactivos y preparación patrón:

Endotoxina patrón PRB. La endotoxina patrón PRB (Preparación de Referencia Biológica) se calibra en Unidades Internacionales por comparación con un Patrón Internacional.

Lisado de amebocitos de Limulus. Se reconstituye el lisado de la forma indicada en la etiqueta. Ha de confirmarse la sensibilidad de cada lote del producto. La sensibilidad del lisado se define como la concentración mínima de endotoxina que origina la formación de gel de firmeza suficiente en las condiciones del ensayo, y se expresa en UE/ml.

Agua LAL. Es adecuada el agua que da resultado negativo en el ensayo de endotoxinas utilizado para las preparaciones a analizar. Se prepara por triple destilación en aparato provisto de un dispositivo eficaz para prevenir la incorporación de partículas o que por cualquier otro medio permite obtener agua de calidad suficiente.

Acido clorhídrico 0,1 N LAL e hidróxido sódico 0,1 N LAL. Se prepara con ácido clorhídrico R o con hidróxido sódico R utilizando agua LAL. Estos reactivos son adecuados si una vez obtenido cada uno de ellos, y ajustado su pH a 6,5-7,5 con el otro, dan un resultado negativo en ensayo de endotoxinas, realizado en las condiciones prescritas.

Procedimiento general

Todas las disoluciones y las diluciones se deben preparar con agua LAL.

El pH de la preparación problema se ajusta a 6,5-7,5, si fuera necesario, con ácido clorhídrico 0,1 N LAL, hidróxido sódico 0,1 N LAL o un tampón apropiado. Se añade un volumen determinado del lisado al recipiente que se utiliza (por ejemplo un portaobjetos o un tubo), empleando tantos recipientes como sea necesario por el número de muestras a analizar, y manteniéndolos a 37 ± 1 °C. Con intervalos de tiempo suficientes para efectuar la lectura de los resultados, se añade a cada recipiente un volumen igual de la muestra a analizar y se mezcla suavemente de forma inmediata con el lisado. Se incuban las mezclas de reacción, sin vibraciones y evitando la pérdida de agua por evaporación, durante un tiempo que se haya revelado como adecuado para las condiciones experimentales que se emplean (normalmente 20-60 min.), procediéndose después a leer los resultados. La formación de un gel firme, que no se desintegra por inversión brusca del recipiente, constituye resultado positivo. Si no se forma dicho gel, el resultado es negativo.

Sensibilidad del lisado. Se preparan como mínimo cuatro series idénticas, de al menos tres diluciones cada una, de la endotoxina patrón PRB, de tal forma que la dilución más alta de todas estas series de un resultado negativo en el ensayo. Se realiza el ensayo con todas estas diluciones así como con un control negativo preparado con agua LAL. Se calcula la media de los logaritmos de la concentración de endotoxina más baja de cada serie que da resultado positivo. La sensibilidad del lisado viene dada por el antilogaritmo de este valor. Si este valor no difiere del valor indicado en la etiqueta, en más de un factor de 2, dicha sensibilidad indicada en la etiqueta se considera confirmada y se utiliza para todos los ensayos en los que se emplee el lisado.

Factores que interfieren. Procediendo según se indicó en el apartado anterior para obtener diluciones de la endotoxina patrón PRB, se diluye la muestra a examinar hasta el valor máximo válido, el cual se calcula según la expresión:

$$\text{Concentración máxima de endotoxina permitida} / \text{Sensibilidad del lisado}$$

expresando ambos resultados en unidades de endotoxina por mililitro.

Si la sensibilidad del lisado determinada en presencia de la preparación a examinar no difiere de un factor mayor de 2 de la sensibilidad del lisado determinada en ausencia, la preparación no contiene sustancias que interfieran con el ensayo en las condiciones experimentales, y

puede analizarse sin ningún tratamiento adicional. En caso contrario la preparación a examinar se comporta como inhibidora o activadora, y los factores que interfieren se han de eliminar por tratamientos adecuados, como filtración, neutralización, diálisis o adición de sustancias que pongan de manifiesto las endotoxinas adsorbidas. El uso de un lisado más sensible, permite utilizar una dilución más alta de la preparación a examinar, lo cual puede contribuir a la eliminación de interferencias.

Cuando el factor interferente pasa a través de los filtros de límite nominal de 10.000 a 20.000 de peso molecular, se puede emplear ultrafiltración para eliminarlo. Los filtros de membrana asimétricos de triacetato de celulosa o de polisulfona, son adecuados para esta finalidad. El material retenido en el filtro, que contiene las endotoxinas, se lava con agua LAL o con un tampón adecuado, recuperándose las endotoxinas en agua LAL o en tampón. Se determina para cada preparación a examinar el volumen de ensayo y el volumen final.

Al objeto de demostrar que el tratamiento elegido elimina eficazmente las interferencias sin eliminar las endotoxinas, se ha de repetir el ensayo en muestras de la preparación a examinar, a las que se ha añadido endotoxina patrón PRB y se les ha sometido al mismo tratamiento.

Endotoxinas presentes en la preparación a examinar. Las reacciones se realizan por duplicado, tal como se describió en el apartado de Procedimiento, utilizando la dilución más alta válida de la preparación a examinar, después del tratamiento de eliminación de interferencias si este fuera necesario. Paralelamente se analizan un control negativo constituido por agua LAL, dos controles positivos integrados ambos por endotoxina patrón PBR a concentración doble de la sensibilidad del lisado, uno de los cuales además incluye una muestra de la preparación a examinar (tratada si fuera necesario para eliminar factores interferentes después de la adición de endotoxina patrón) a la concentración que se usa en el ensayo. El ensayo se considera válido solamente si el control negativo y ambos controles positivos dan el resultado apropiado.

La preparación a examinar satisface el ensayo si se obtiene resultado negativo para las dos muestras ensayadas. Y no lo satisface si el resultado es positivo para ambas. Debe repetirse si una resulta positiva y la otra negativa; la preparación satisface el ensayo si en la repetición ambas muestras resultan negativas.

En tanto que el ensayo de pirógenos en conejos es capaz de detectar cualquier sustancia pirogénica, el ensayo del LAL solo detecta endotoxinas. Este aspecto a primera vista es, sin lugar a dudas, una desventaja para la implementación del ensayo en la liberación de producto terminado. Sin embargo, los primeros defensores de la aplicación del LAL en la industria farmacéutica plantearon que esta característica no era un inconveniente determinante, debido a que las endotoxinas eran el pirógeno más relevante por las razones que se detallan a continuación. En primer lugar, como las bacterias gram-negativas son tan ubicuas, capaces

incluso de colonizar el agua destilada, puede esperarse que ellas y/o sus endotoxinas estén presentes en cierto nivel en la mayoría de los artículos, contaminando comúnmente las materias primas y el equipamiento empleado para la producción de inyectables. Las endotoxinas son el pirógeno que más se ha encontrado entre los lotes contaminados y debido a su alta resistencia a la destrucción térmica y química, sobrevive a los métodos ordinarios de esterilización. Por último, las endotoxinas se caracterizan sobre todo por su potente actividad biológica, por lo que son capaces de producir profundos cambios fisiológicos cuando son administradas por vía parenteral. Una dosis de 1-10 ng/kg de endotoxina puede provocar una respuesta febril en el hombre.

Después del descubrimiento y optimización del reactivo LAL, posiblemente el aspecto más estudiado y controversial ha sido la estandarización del ensayo. Las endotoxinas difieren entre ellas en su actividad biológica o potencia, es decir, la pirogenicidad o reactividad frente al ensayo del LAL de una endotoxina con determinada masa puede diferir significativamente de otra con igual masa.

Reconociendo este problema, la FDA concluyó que era necesaria una preparación de endotoxinas adecuada para la estandarización del ensayo del LAL. Después de acumular suficientes datos y experiencia con el lote de estándar de referencia primario de endotoxina EC-2, la FDA le asignó arbitrariamente una potencia de 5.000 UE/vial o 5 UE/ng. Por lo tanto, 1 UE equivale a 0,2 ng de EC-2. Esta es una expresión de la actividad de las endotoxinas en el ensayo del LAL. La potencia de los lotes de estándar de referencia ulteriores se ha referido a la del lote EC-2. En un estudio en voluntarios sanos se estableció que la dosis pirogénica media capaz de provocar una respuesta febril en humanos era de 5 UE/kg/h. Como el método del LAL es cuantitativo, se empleó este valor para la determinación del límite de endotoxinas en cada inyectable o nueva formulación. El límite de endotoxinas de un producto está relacionado con su dosis máxima. En el caso de los productos genéricos aparecen en sus respectivas monografías en las Farmacopeas. La guía directiva de la FDA del 1987 describe el procedimiento para el cálculo del límite de endotoxinas de un producto que no esté reportado o que se emplee en una dosis diferente.

Afortunadamente se ha logrado la armonización de los distintos estándares de endotoxinas entre la Farmacopeas de los Estados Unidos (USP), la EP, la OMS y la FDA. Este estándar se preparó en el Reino Unido por Stanley Poole y contiene 0,1 ng de endotoxinas por vial (10.000 UE), está disponible comercialmente a través de estas instituciones como lote G, Tercera Preparación de Referencia Biológica BRP-3, Segundo Estándar Internacional de Endotoxinas y lote EC-6 respectivamente. Independientemente de la diferencia entre los nombres, el contenido de los viales es idéntico. Los europeos y la OMS continúan reportando las unidades de endotoxinas en unidades internacionales, pero gracias a la armonización, 1 UI = 1 UE.

Estereoisomería de los Radiofármacos

Algunos radiofármacos de uso frecuente pueden presentar diferentes configuraciones espaciales, que condicionan a menudo su correcta incorporación a diferentes órganos. La introducción de radiofármacos constituidos por moléculas orgánicas quirales, como el HMPAO, representó el comienzo de una era de nuevos y más complejos radiofármacos en Medicina Nuclear. Por ello el lenguaje de la química orgánica juega un importante papel a la hora de evitar confusiones, así como para asegurar el uso correcto de los términos empleados en la nomenclatura de los radiofármacos. Así por ejemplo existe una gran confusión entre las formas primaria y secundaria del complejo ^{99m}Tc -HMPAO y los complejos obtenidos a partir de los estereoisómeros d,l y meso del ligando quelato. Esta confusión ha llegado a producirse incluso en el contexto de publicaciones científicas, dando lugar a cartas al editor para advertir sobre dicho error.

Conceptos básicos de estereoisomería

Los isómeros son compuestos que poseen diferentes estructuras, pero que tienen la misma fórmula molecular. Los estereoisómeros son una clase particular de isómeros que sólo se diferencian por la orientación espacial de sus átomos, pero que son iguales en cuanto a qué átomos están unidos entre sí. Si dos estereoisómeros son interconvertibles, mediante giros de sus enlaces, entonces son isómeros conformacionales o confómeros, y no son más que conformaciones diferentes que corresponden a mínimos de energía; pero si para la interconversión es necesaria la ruptura de algún enlace, entonces son isómeros configuracionales.

La estereoisomería se puede explicar a partir del concepto de quiralidad. La quiralidad de una molécula consiste en la no superponibilidad con su imagen especular, es decir, con su imagen en un espejo. Así, una molécula quiral es aquella que no es superponible con su imagen especular, mientras que una molécula aquiral sí es superponible con su imagen especular. Un centro quiral de una molécula se debe normalmente a un átomo de carbono con hibridación sp^3 unido a cuatro grupos o sustituyentes distintos entre sí.

La quiralidad es condición necesaria y suficiente para la existencia de enantiómeros, que son un tipo de estereoisómeros. La quiralidad también es condición necesaria, pero no suficiente, para la manifestación de actividad óptica (propiedad que poseen algunas moléculas de desviar el plano de la luz polarizada) ya que existen moléculas que, a pesar de poseer centros quirales, poseen además un plano o planos de simetría que hacen que la molécula en conjunto no sea quiral y por tanto es ópticamente inactiva. Este tipo de moléculas recibe el nombre de

compuestos meso y son superponibles con su imagen especular. Puede resumirse por lo tanto, que una molécula quiral en su conjunto siempre presentará actividad óptica.

Cualquier par de estereoisómeros se clasifica como enantiómeros o como diastereómeros, lo que depende de que sean o no imágenes especulares entre sí.

Enantiómeros

Dos estructuras son enantiómeras cuando son imágenes especulares mutuas y no superponibles. La imposibilidad de superposición de imágenes especulares da origen a los enantiómeros y también les confiere actividad óptica.

Una mezcla de partes iguales de enantiómeros se denomina modificación racémica y ésta es siempre ópticamente inactiva, ya que la desviación del plano de la luz polarizada por parte de una molécula es contrarrestada por la desviación producida por su enantiómero, que es igual pero de sentido contrario.

Los enantiómeros tienen propiedades físicas idénticas, exceptuando el sentido de giro del plano de luz polarizada. Además tienen propiedades químicas idénticas, excepto frente a reactivos ópticamente activos. La identidad de la mayoría de propiedades físicas de los enantiómeros tiene consecuencias de gran importancia práctica. No pueden ser separados por métodos ordinarios: no es posible por ejemplo realizar una separación mediante destilación fraccionada, puesto que sus puntos de ebullición son idénticos; ni por cristalización fraccionada, pues sus solubilidades en un disolvente determinado son idénticas (a menos que éste sea ópticamente activo); ni por cromatografía, porque son retenidos con igual firmeza por un adsorbente determinado (a menos que sea ópticamente activo). En consecuencia, la separación de una modificación racémica en enantiómeros (la resolución de la modificación) representa una tarea especial que debe ser abordada de forma muy particular. La primera resolución fue efectuada por Pasteur, quien separó con lupa y pinzas pequeños cristales formados por enantiómeros de tartrato de sodio y amonio. Sin embargo este método, además de tremendamente tedioso, es prácticamente inútil puesto que las modificaciones racémicas raras veces forman mezclas de cristales en forma de imágenes especulares. En efecto, ni siquiera lo hace el tartrato de sodio y amonio, a menos que cristalice a una temperatura inferior a 28 °C, por lo que parte del mérito del descubrimiento de Pasteur fue atribuido al fresco clima parisino. El método de resolución que casi siempre se emplea (también descubierto por Pasteur) implica el uso de reactivos ópticamente activos. Por medio de un reactivo ópticamente activo se convierte una modificación racémica en una mezcla de diastereómeros, los cuales pueden separarse.

Diastereómeros

Los diastereómeros son estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí.

Los diastereómeros tienen propiedades químicas similares, puesto que son miembros de la misma familia, sin embargo no son idénticas. Además poseen propiedades físicas diferentes: distintos puntos de fusión y de ebullición, solubilidades en un disolvente determinado, índices de refracción, etc. También difieren en la rotación específica: pueden tener igual o diferente signo de rotación y algunos pueden ser inactivos. Como consecuencia de sus diferencias en puntos de ebullición y solubilidades, al menos en principio, pueden separarse por destilación y cristalización fraccionadas; igualmente, debido a diferencias en su forma molecular y polaridad difieren en adsorción, por lo que pueden separarse por cromatografía.

Compuestos meso

Un compuesto meso es aquel cuya molécula es superponible a su imagen especular a pesar de contener centros quirales y, por tanto, es ópticamente inactivo. A menudo se puede reconocer una estructura meso a primera vista por el hecho de que una mitad de la molécula es la imagen especular de la otra (al menos en una de sus conformaciones).

Configuración de los centros quirales

El método más utilizado y reconocido por la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) para definir la configuración de los centros quirales es el sistema descrito por Cahn, Ingold y Prelog, en el cual se asigna, a partir de unas reglas, un número de orden a cada uno de los grupos unidos al carbono asimétrico, determinándose a partir de ello su configuración. Para cada centro asimétrico sólo existen dos configuraciones posibles: R o S. No puede saberse si la rotación dextro (+) o levo (-) se asociará con la configuración (R) o (S), a menos que estemos informados de lo establecido experimentalmente para un compuesto específico.

El número máximo de estereoisómeros (configuraciones distintas) que una molécula puede presentar es 2^n , donde n representa el número de centros quirales de la molécula. Sin embargo, en el caso de que existan estructuras meso el número de estereoisómeros será menor de 2^n .

Compuestos con átomos quirales trivalentes

La interconvertibilidad de estereoisómeros es de importancia práctica considerable, pues limita las posibilidades de su aislamiento. Los estereoisómeros difíciles de interconvertir son separables y pueden estudiarse de forma individual; entre otras cosas, se les puede medir su actividad óptica. Los isómeros fácilmente interconvertibles no son separables y los isómeros únicos aislados no pueden, por tanto, estudiarse: no puede observarse actividad óptica, puesto que todas las moléculas quirales sólo se encuentran como modificaciones racémicas que no pueden resolverse.

Los compuestos con átomos quirales trivalentes que se enlazan en estructura piramidal pueden presentar actividad óptica, ya que el par de electrones no compartido puede considerarse como un cuarto grupo. Éste es el caso de algunas aminas secundarias y terciarias que, si consideramos el par de electrones no enlazados, presentan geometrías pseudotetraédricas. Sin embargo, en estos casos se presenta una complicación adicional en la resolución de las modificaciones racémicas. La oscilación del par de electrones no compartido hacia el otro lado del plano que contiene a los tres grupos unidos al nitrógeno produce una inversión piramidal en la estructura, por lo que se invierte también su configuración. Hay que destacar que estos isómeros son conformacionales y no configuracionales, pues su interconversión no supone la ruptura de ningún enlace. En el caso del amoníaco por ejemplo, esta inversión se produce 2×10^{11} veces en un segundo, siendo ésta inversión menos rápida en compuestos como aminas, amidas, etc. Dos tipos particulares sufren inversiones especialmente lentas: aquéllas en las que el N forma parte de un anillo de tres miembros (azirinas, aziridinas, oxazirinas, etc.) y aquellas en las que el N está unido a otro átomo que también posee pares de electrones de valencia no enlazados. Es necesaria la confluencia de estas dos condiciones en un mismo compuesto para poder resolver su modificación racémica.

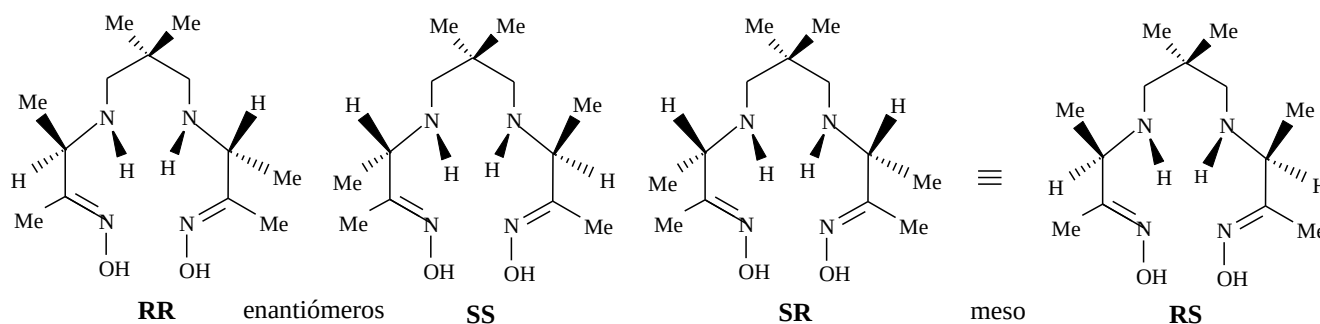
Algunos ejemplos de radiofármacos quirales

Un ejemplo clásico de radiofármacos tecneciados que presentan estereoisomería, influyendo ésta en su biodistribución, son los denominados mono-oxo complejos. Éstos están formados por ligandos que contienen cuatro átomos electrodonadores (normalmente azufre y/o nitrógeno), todos ellos coordinando al Tc en un mismo plano.

Se aplican a continuación algunos de los conceptos, anteriormente descritos, en algunos radiofármacos de utilización frecuente como son ^{99m}Tc -HMPAO, ^{99m}Tc -MAG3 y ^{99m}Tc -DMSA.

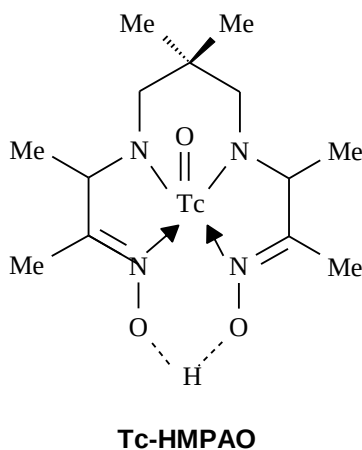
^{99m}Tc-HMPAO

La molécula de HMPAO (4,8diazabicyclo[3.3.1]nona-2,10diona bioxima) posee cuatro centros quirales: los carbonos de las posiciones 3 y 9 y los nitrógenos de las posiciones 4 y 8. A efectos prácticos sólo consideramos la quiralidad de los dos carbonos y no la de los nitrógenos pues, como ya hemos visto, la oscilación del par de electrones no enlazados conlleva una continua interconversión de la configuración. Incluso una vez formado el complejo con Tc sigue produciéndose la oscilación del par de electrones, pues los nitrógenos quirales no forman parte de un anillo de tres miembros ni están unidos a átomos con pares de electrones de valencia no enlazados. Considerando por tanto sólo la quiralidad de los carbonos, la molécula de HMPAO presenta tres estereoisómeros: dos enantiómeros (RR y SS o d y l) y una estructura meso (RS o SR).



Estereoisómeros del HMPAO

El HMPAO es un tipo de ligando que forma mono-oxo complejos, neutros y lipofílicos, mediante la pérdida de tres protones (uno de un grupo oxima y dos de los grupos amino). El protón del grupo oxima que se mantiene forma un enlace intramolecular entre los oxígenos de los dos grupos oxima.



La existencia de los dos carbonos quirales implica la posibilidad de cuatro estereoisómeros del mono-oxo complejo de tecnecio: RR, SS (enantiómeros d y l), *sin*-RS y *anti*-RS (compuestos meso). De entre las dos posibles formas meso, sólo ha podido ser aislada la forma *sin*.

En sujetos normales la mezcla de enantiómeros d,l (la mezcla racémica) presenta mayor captación y retención (una media de 4,1% tras ocho horas) que la forma meso (1,7%). Experimentos *in vitro* e *in vivo* revelaron que los isómeros d y l son menos estables que la forma meso. La inestabilidad de estos isómeros d y l, que se transforman en formas más hidrofílicas, es la responsable del mecanismo de retención de los mismos en el cerebro.

El par de enantiómeros d,l y su diastereómero (el compuesto meso) son separados antes de su liofilización; por lo tanto, el interés con respecto a los estereoisómeros es relevante en la preparación del equipo reactivo del radiofármaco. Además, una vez separados los enantiómeros d,l no están sujetos a una conversión a la forma meso y su marcaje posterior con ^{99m}Tc no produce como resultado la formación de otro estereoisómero. La interconversión de estereoisómeros de este tipo (configuracionales) implica la ruptura de un enlace covalente, para lo cual es necesario superar una barrera energética superior a 50 Kcal/mol. Dicha interconversión es difícil⁸, a menos que en forma deliberada se den las condiciones necesarias para lograrla. Es importante constatar también que este aspecto del control de calidad radioquímico no puede ser evaluado mediante las técnicas disponibles en la mayoría de los laboratorios. Específicamente, la forma meso del HMPAO no puede ser separada de la forma d,l mediante los métodos cromatográficos convencionales que sirven para separar las formas primaria y secundaria del complejo ^{99m}Tc -HMPAO, que se forman durante y después del marcaje. Además, en los sistemas de HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución) usados para separar estos complejos primario y secundario de la forma d,l del ^{99m}Tc -HMPAO, los complejos de la forma meso presentan patrones similares en sus formas primaria y secundaria, esto es, la mayoría del complejo se recupera con un largo tiempo de retención (lipofílico), mientras que una pequeña porción (más hidrofílica) presenta un tiempo de retención menor. El método más usual para evaluar la proporción relativa de los isómeros d,l y meso es la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) sobre patrones purificados del quelato.

Los términos “primario” y “secundario” se refieren a formas diferentes del complejo que se forma entre el ^{99m}Tc y el quelato HMPAO, independientemente de la configuración de éste último. Casi siempre el término primario se refiere al complejo lipofílico y el término secundario hace referencia al complejo hidrofílico (o menos lipofílico). El complejo secundario es significativamente menos lipofílico que el primario y por consiguiente no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Este hecho contrasta con la distinción entre los estereoisómeros d,l y meso, pues ambos atraviesan la barrera hematoencefálica. Sin embargo los enantiómeros d,l ofrecen mejores imágenes al ser retenidos dentro de las células cerebrales (debido a su

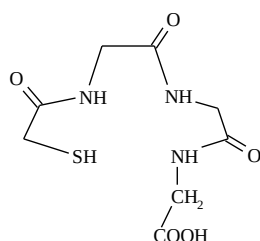
inestabilidad se transforman en la forma hidrofílica, que no puede atravesar de nuevo la barrera hematoencefálica), mientras que la forma meso es eluida rápidamente.

La estructura e identidad del complejo primario (lipofílico) es conocida, mientras que la del complejo secundario todavía no se conoce con profundidad; sin embargo éste se identifica perfectamente por cromatografía en papel, capa fina y HPLC. Es posible que éste complejo secundario se produzca durante el marcaje, debido a que el proceso de quelación tenga lugar con tecnecio en un estado de oxidación distinto al que da lugar al complejo primario, generándose también como producto de degradación de este complejo primario, para descomponer finalmente, dando lugar a la aparición de tecnecio como pertecnecinato.

La realización de los controles de calidad pertinentes, permiten evaluar el nivel de impurezas radiactivas formadas como resultado del proceso de marcaje. En el caso del $^{99m}\text{Tc}(\text{d,l})\text{HMPAO}$ estas impurezas son fundamentalmente: el complejo secundario (hidrofílico), ^{99m}Tc -pertecnecinato y tecnecio reducido e hidrolizado.

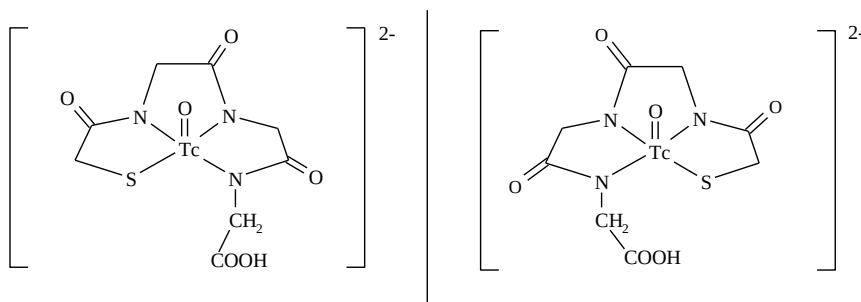
^{99m}Tc -MAG3

Puede ocurrir que un ligando sea aquiral y sin embargo el complejo que forme con Tc sea quiral, como es el caso de la mercaptoacetilglicina (MAG3).



MAG3

El MAG3 forma un mono-oxo complejo aniónico con Tc mediante la pérdida de cuatro protones, uno del grupo tiol y tres de los grupos amino. Cuando este ligando aquiral quelata al Tc da lugar a un complejo quiral, formando un par de enantiómeros.



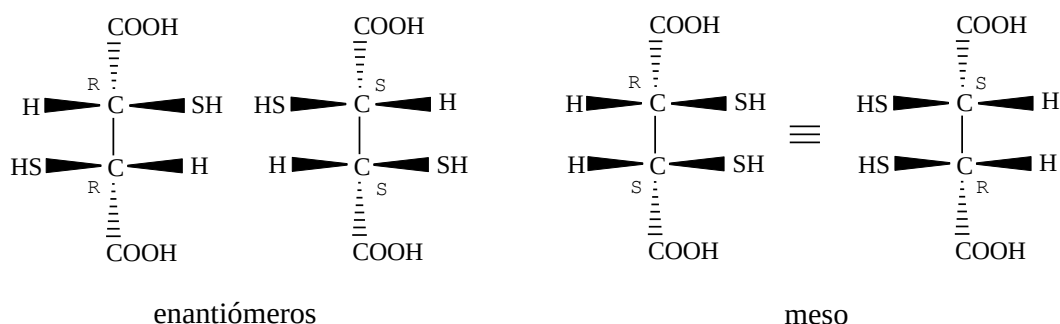
Enantiómeros de Tc-MAG3

Para separar estos enantiómeros se esterifica el grupo carboxilo con un alcohol quiral. Esta reacción transforma el par de enantiómeros en un par de diastereómeros, los cuales ya pueden

ser separados mediante HPLC. Después de la separación, los ésteres se hidrolizan para regenerar los enantiómeros de TcO(MAG3) ya separados. Se ha descrito que uno de estos enantiómeros presenta un tránsito renal más rápido, una curva de aclaramiento renal más acusada y un valor de aclaramiento plasmático un 20% mayor que el valor calculado con la mezcla racémica. Sin embargo, la configuración absoluta de este enantiómero aún no se conoce con profundidad. No obstante, dado lo costosa que es la resolución de la modificación racémica, se continúa usando la mezcla de enantiómeros con fines clínicos.

^{99m}Tc-DMSA

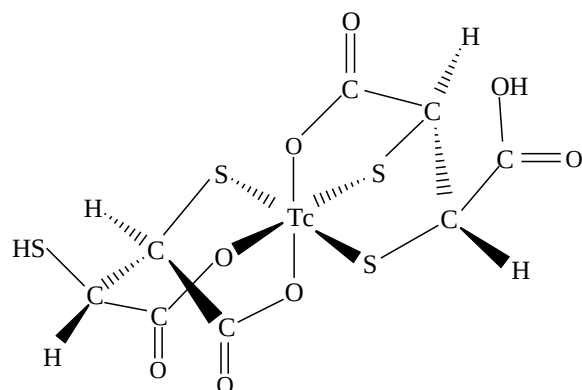
El ácido dimercaptosuccínico (DMSA) es un ligando orgánico que posee dos centros quirales. Presenta tres estructuras estereoisómeras: dos enantiómeros y un compuesto meso. El kit comercial de DMSA para el marcaje de Tc sólo contiene la forma meso del ácido dimercaptosuccínico.



Enantiómeros y configuración meso del DMSA

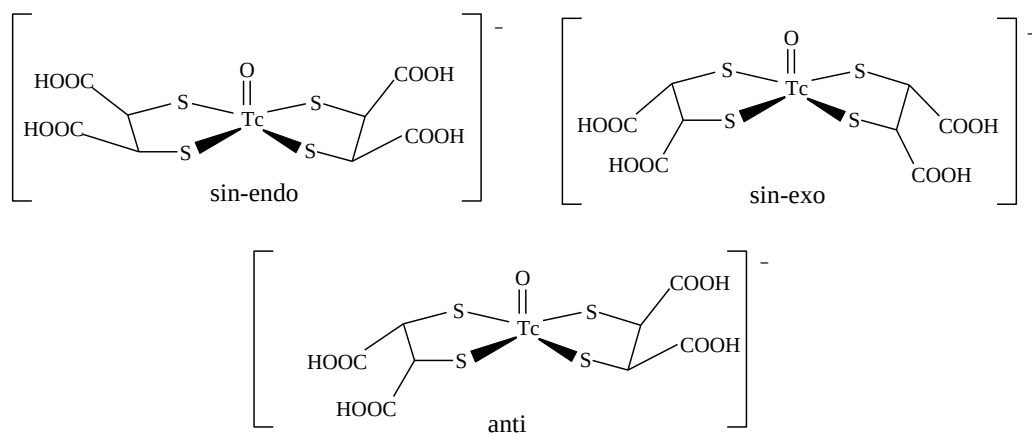
Varios son los complejos que puede formar este ligando con Tc, dependiendo de las condiciones de reacción (concentración de los reactivos y pH).

La reconstitución con pertechnetato de los diferentes equipos reactivos disponibles, que contienen DMSA liofilizado, produce ^{99m}Tc(III)(DMSA)₂ que se utiliza para la realización de gammagrafías renales. Este complejo de tecnecio hexacoordinado se forma a partir de la desprotonación de dos grupos tiol y uno carboxílico de uno de los ligandos así como de dos grupos carboxílicos y un grupo tiol del otro ligando, dando lugar a una geometría octaédrica.



Tc(III)-DMSA

Si se adiciona una proporción adecuada de bicarbonato sódico antes del pertechnetato, se forma $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$, complejo aniónico consistente en una mezcla de tres isómeros: dos *sin* y uno *anti*.



Estereoisómeros de $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$

Radiofármacos autólogos

Radiofármacos autólogos

Los radiofármacos basados en muestras autólogas son los que se preparan a partir de un componente biológico del propio paciente al que se quiere realizar el estudio diagnóstico. Ejemplos de radiofármacos autólogos son las células sanguíneas (leucocitos, eritrocitos y plaquetas) y algunos componentes del plasma (albúmina) marcados con diversos radioisótopos. Para la preparación de este tipo de radiofármacos se deben de observar todas las precauciones necesarias en la preparación de medicamentos inyectables, que implican la utilización de cabinas de flujo laminar tipo A ya que se realizan diversas etapas de procedimientos abiertos.

Los equipos utilizados en la preparación de estos radiofármacos (cabinas de flujo laminar, centrífugas, etc.) deben estar convenientemente desinfectados antes de su utilización (Ej. con una solución de hipoclorito/detergente que contenga 0,4% de cloro activo, o con isopropanol).

Deben tomarse todas las precauciones necesarias para la adecuada protección, tanto de los componentes sanguíneos respecto al ambiente, como del operador respecto a la radiactividad y el posible material infeccioso de la muestra sanguínea.

Se deberá considerar la utilización de equipos reactivos y/o la adopción de procedimientos cerrados siempre que sea posible.

La utilización de componentes sanguíneos marcados aporta un método no invasivo que aprovecha los patrones de biodistribución específico de cada población celular, para llevar a cabo estudios cinéticos o de diagnóstico por la imagen. Existen métodos para el marcaje de hematíes, mezcla de leucocitos, granulocitos, linfocitos y plaquetas. Los radionúclidos más empleados en Medicina Nuclear para el marcaje celular son ^{99m}Tc , ^{111}In y ^{51}Cr . El desarrollo de los estudios con cámara de positrones permite utilizar radionúclidos emisores de positrones para el marcaje celular, encontrándose en la literatura métodos que describen el marcaje de hematíes con ^{68}Ga -oxina y ^{15}N -glicina, así como plaquetas marcadas con ^{68}Ga -oxina y ^{68}Ga -óxido-N-mercaptopyridina.

Excepto en los procedimientos que hacen uso de anticuerpos monoclonales marcados y en el marcaje *in vivo* de hematíes, las células se marcan generalmente *in vitro*, utilizando para ello poblaciones celulares del paciente aisladas a partir de una muestra de sangre. Una vez finalizado el marcaje y efectuado el control de calidad son reinyectadas, y la biodistribución esperada es función del tipo de célula y de la patología del paciente.

Existen unos requisitos necesarios para que un determinado radiofármaco y procedimiento de marcaje puedan aplicarse con éxito en marcajes celulares. La energía de emisión y el período de semidesintegración del radionúclido ($T_{1/2}$) deben adaptarse al tipo de estudio (imagen, cinético, etc.). El radiofármaco deberá permanecer unido a las células durante el tiempo necesario para completar el estudio, sin que la incorporación del radiofármaco y el

procedimiento de marcaje supongan la alteración en las propiedades de aquellas. Para realizar satisfactoriamente un marcaje es esencial que el comportamiento de las células marcadas no se vea alterado con respecto al de las no marcadas. Además, como la detección del isótopo es la forma de realizar el seguimiento del destino de las células marcadas, una vez hayan sido reinyectadas el radionúclido debería quedar unido a las células durante toda la investigación clínica, sin que sea reutilizable o metabolizable en el caso de abandonar la célula.

Se pueden distinguir dos categorías en el marcaje celular: marcaje a precursor, selectivo o en cohorte y marcaje directo o al azar.

En el marcaje a precursor, selectivo o en cohorte, el radiofármaco se incorpora en la población celular de una edad uniforme, capacitando el estudio de las células sanguíneas durante toda su vida. Existen dos métodos para el marcaje en cohorte. Uno es el marcaje de las células precursoras que, en el caso de las células sanguíneas, están en la médula ósea. Sin embargo el marcaje de estas células se realiza durante varios días. La segunda posibilidad es la separación de las células de edad uniforme de una muestra sanguínea obtenida de un paciente.

En el marcaje directo o al azar, la población circulante está marcada uniformemente, de forma que se obtiene información representativa del comportamiento de toda la población celular.

La mayoría de los procedimientos utilizados hoy día se basan en el marcaje de células de todas las edades (marcaje directo o al azar). Los procedimientos que dan lugar a poblaciones marcadas constituidas por células de la misma edad (marcaje a precursor o selectivo o en cohorte) son adecuados a veces para efectuar estudios cinéticos. Sin embargo, conviene tener en cuenta que los datos que se extraen del uso de células marcadas de la misma edad, no siempre reflejan el comportamiento de la población celular en su conjunto.

El radionúclido es administrado a las células para su marcaje en una gran variedad de formas químicas que pueden clasificarse en dos grupos: los que indiscriminadamente y no selectivamente marcan todas las células sanguíneas (^{111}In -oxina, ^{111}In -tropolona, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, etc.), y aquellos que selectivamente marcan tipos específicos de células sanguíneas, como es el caso de los anticuerpos monoclonales (AcM) específicos. Todos los agentes no selectivos que han sido usados para el marcaje celular son complejos (compuestos de coordinación) entre un metal radiactivo y un agente quelante. Algunos de los complejos están disponibles comercialmente, por ejemplo, el ^{111}In -oxina, mientras que otros, como el ^{111}In -tropolona o el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, se suelen preparar justo antes de su uso mediante la mezcla del agente quelante con el radionúclido. Todos ellos son complejos liposolubles sin carga que rápidamente atraviesan la membrana celular por difusión pasiva.

Son de gran importancia los indicadores de calidad, tales como la eficiencia de marcaje (EM), la comprobación de la viabilidad celular y el tráfico de las células *in vivo*, que sirven para validar los procedimientos de marcaje. La EM es el parámetro más ampliamente utilizado, y expresa el porcentaje de actividad ligada a las células con relación a la actividad total empleada para el marcaje.

Cualquier marcaje de componentes sanguíneos realizado *in vitro* requiere de unas condiciones de trabajo asépticas. Es necesario utilizar una cabina de flujo laminar estéril u otro tipo de cabinas diseñado a tal efecto. Además, el personal que realice los marcajes debe estar bien adiestrado en el trabajo con material radiactivo y en condiciones asépticas.

El Comité Internacional para la Estandarización en Hematología (ICSH, International Council for Standardization in Haematology) publica las recomendaciones con relación a la estandarización de los procedimientos de marcaje celular. Por otro lado, la Sociedad Internacional de Elementos Sanguíneos Radiomarcados (ISORBE), tiene el objetivo principal de promocionar un foro de intercambio de experiencia en los estudios clínicos y experimentales sobre radiomarcaje de elementos sanguíneos.

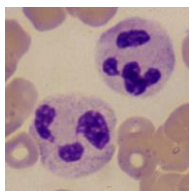
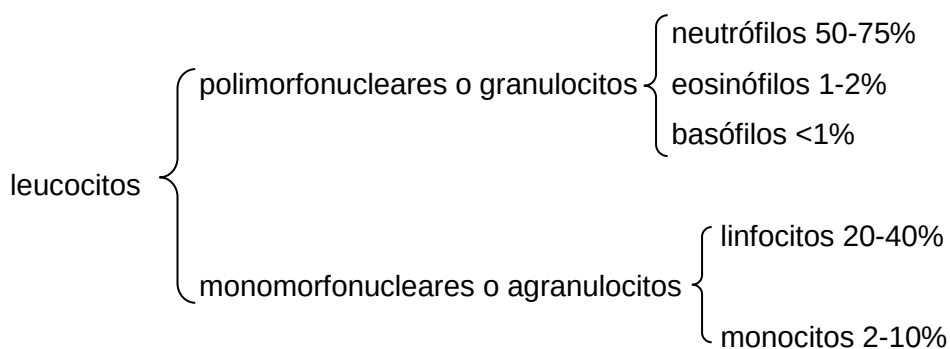
Durante el procedimiento de marcaje es necesario manipular componentes sanguíneos del paciente que podrían estar infectados con agentes patógenos. Para evitar la contaminación del operador que está realizando el marcaje, éste debe usar guantes impermeables durante todo el procedimiento. Debe tenerse especial cuidado al manipular agujas.

Dado que las células marcadas tienen que ser reinyectadas al paciente, se requieren estrictas condiciones asépticas para el procedimiento de marcaje. Para ello se deben utilizar únicamente reactivos estériles, material plástico desechable, guantes estériles, gorro y mascarilla. Por lo general, el marcaje celular se realiza en una cabina de flujo laminar o en un aislador, instalados de acuerdo con las normas locales.

El marcaje celular simultáneo de múltiples pacientes no se recomienda, con el fin de prevenir una posible contaminación cruzada. Los marcajes celulares de diferentes pacientes deben llevarse a cabo en lugares separados físicamente, a menos que se utilicen dispositivos cerrados. En todo momento se debe garantizar la correcta identificación de los productos de la sangre del paciente. Todas las jeringas, tubos y cualquier material en contacto con los componentes de la sangre del paciente deben estar claramente etiquetados con el nombre del paciente, con código de barras y / o código de color.

Leucocitos radiomarcados

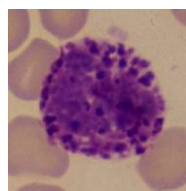
Los leucocitos o glóbulos blancos son un conjunto heterogéneo de células que están principalmente en la sangre y cuya función es combatir las infecciones o cuerpos extraños, constituyendo una parte de las defensas inmunitarias del cuerpo humano. En general, los leucocitos realizan su función de defensa en el interior de los tejidos y para ello poseen la capacidad de, mediante movimientos ameboides, abandonar el sistema circulatorio y migrar por los tejidos. Son fácilmente reconocibles en el frotis ya que son células nucleadas, a diferencia de las plaquetas y hematíes. Hay diferentes grupos de glóbulos blancos:



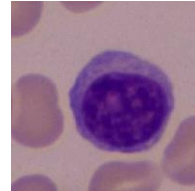
neutrófilo



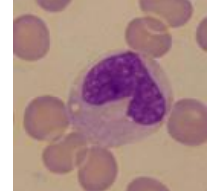
eosinófilo



basófilo



linfocito



monocito

Granulocitos: son leucocitos de 10-14 micras de diámetro. Su núcleo presenta diversas lobulaciones, por esa razón también se conocen como polimorfonucleares, y su citoplasma contiene granulación. En función del tipo de granulación se diferencian los tres subtipos de granulocitos: neutrófilos (granulación fina neutrófila), eosinófilos (granulación eosinófila: de color rosado oscuro) y basófilos (granulación basófila: color azul oscuro). Los granulocitos derivan de los mieloblastos que se encuentran en la médula ósea. Normalmente, la cifra de granulocitos que se almacena en la médula triplica la de toda la sangre circulante, lo cual representa un abastecimiento de granulocitos para unos seis días. La vida de los granulocitos, una vez liberados desde la médula ósea, suele ser de 4 a 8 horas circulando en la sangre y otros 4 o 5 días en los tejidos. En los periodos de infección tisular grave, este periodo total de vida se acorta a sólo unas horas porque los granulocitos acuden rápidamente al área infectada, cumplen sus funciones y acaban destruyéndose en el mismo proceso.

Neutrófilos: son los leucocitos granulares más abundantes. Son células redondeadas, de tamaño entre 12 y 14 micras. Su núcleo está segmentado en 2-5 lóbulos, unidos por unos finos puentes cromatínicos. El citoplasma contiene numerosos gránulos neutrófilos que se tiñen de color marrón con las coloraciones panópticas habituales. Los neutrófilos tienen como función primaria la defensa contra las bacterias. Cuando los neutrófilos llegan al lugar de la inflamación por la corriente sanguínea, secretan lactoferrina, que provoca una adhesión por parte de los leucocitos al endotelio vascular. La interacción de los factores quimiotácticos con los receptores de la superficie celular del leucocito provoca un cambio en la carga negativa superficial y un cambio en la forma esférica de la célula. Los leucocitos entran en el espacio perivascular mediante pseudópodos a través de las uniones entre células endoteliales, proceso que se conoce como emigración. La emigración ocurre como muy pronto a los 30-40 minutos después de la estimulación de los neutrófilos. Una vez dentro de los tejidos, los leucocitos migran hacia el lugar de la inflamación moviéndose a lo largo de las superficies celulares por quimiotaxis. La quimiotaxis puede quedar disminuida por un gran número de fármacos, incluidos los corticoides y el etanol. Cuando los neutrófilos encuentran una bacteria la fagocita, es decir, la destruye y la digiere. El pus que se acumula en las zonas de infección está formado por miles de neutrófilos muertos y en fase de destrucción, que ya han terminado su misión.

Eosinófilos: tienen un tamaño semejante a los neutrófilos, de los cuales pueden distinguirse fácilmente gracias a que los eosinófilos poseen grandes gránulos específicos acidófilos que se tiñen de color rosa con la eosina. Su núcleo está menos segmentado que el de los neutrófilos. Los eosinófilos procedentes de la médula ósea se introducen en la sangre, donde circulan hasta que emigran hacia los tejidos conjuntivos extravasculares, en los que discurre todo su ciclo vital. Los eosinófilos no fagocitan ni destruyen bacterias en grandes cantidades. Son abundantes bajo el epitelio de los sistemas respiratorio y digestivo, en los que es frecuente la presencia de proteínas extrañas procedentes del medio exterior. Los eosinófilos están implicados en el control de las alteraciones en el contexto de las reacciones alérgicas. La exposición repetida a antígenos se acompaña de un incremento en el número de eosinófilos.

Basófilos: son los leucocitos granulares menos numerosos. Su tamaño oscila entre 10 y 13 micras. Tienen una activa participación en la respuesta inmunitaria, a través de la liberación de histamina, serotonina en bajas concentraciones, y otras sustancias químicas.

Linfocitos: son las células de menor tamaño de la serie blanca y son ligeramente mayores que los hematíes. Son células mononucleadas y su tamaño varía de 6-8 a 10-20 micras, dependiendo de su estado de activación. Morfológicamente se caracterizan porque tienen un núcleo redondo e intensamente teñido; su citoplasma es en general escaso, agranular, ligeramente basófilo y, en ocasiones, contiene una discreta granulación azurófila. Los linfocitos se forman a partir de los linfoblastos en el tejido linfoide de los ganglios linfáticos y en el bazo,

desde donde entran continuamente en el aparato circulatorio. Son los principales efectores de la respuesta inmune específica. A diferencia de los fagocitos, los linfocitos dirigen su actividad principalmente contra agentes extraños específicos. Después de algunas horas regresan a los tejidos mediante diapédesis; a continuación vuelven a entrar en la linfa y retornan a la sangre de nuevo, y así sucesivamente. De este modo se mantiene una circulación constante de linfocitos a través del organismo. Los linfocitos viven semanas o meses, en función de la necesidad que tenga el organismo de estas células. Existen dos categorías de linfocitos (B y T), que se diferencian por su origen, por su ciclo vital y por sus funciones, aunque son morfológicamente indistinguibles.

Monocitos: son las células de mayor tamaño en la sangre periférica. Su tamaño es grande pero variable, oscilando entre 15 y 30 micras de diámetro. Se pueden confundir con los linfocitos grandes, aunque los monocitos son un poco mayores y tienen más citoplasma que se tiñe con una tonalidad azulada o grisácea pálida. Su núcleo está desplazado hacia la periferia de la célula. Los monocitos tienen su origen en el sistema retículo-endotelial diseminado por todo el organismo. Su función es fagocitar bacterias, células dañadas, restos celulares, sustancias tóxicas y otras partículas, lo que los convierte en elementos clave para la respuesta inmunitaria no específica. Los monocitos disponen de un tránsito breve en la sangre (10-20 h), antes de salir a los tejidos a través de las membranas capilares. El momento de la emigración de los monocitos al sitio de la inflamación ocurre varias horas después de los neutrófilos. Una vez en los tejidos adquieren un tamaño mucho mayor, hasta convertirse en macrófagos tisulares y de esta forma pueden vivir durante meses, salvo que se destruyan al ejecutar su función fagocítica. Desempeñan un papel importante en las respuestas inmunitarias humores al procesar antígeno y presentarlo a los linfocitos.

Los granulocitos y los monocitos se encargan de fagocitar cuerpos extraños (microorganismos, restos celulares y partículas), por lo que su proporción aumenta considerablemente en los procesos infecciosos. Los monocitos y los neutrófilos son los fagocitos más activos.

Los leucocitos escapan del torrente circulatorio mediante un movimiento ameboide activo. Cuando los leucocitos entran en contacto con la célula endotelial, proyectan pseudópodos y migran por la superficie hasta que detectan una unión celular interendotelial. Durante su paso desde la luz vascular al tejido extravascular, el leucocito rompe las uniones interendoteliales y la membrana basal probablemente a través de la secreción de colagenasa. El tipo de leucocito que migra depende mucho del tiempo que dura la inflamación y del tipo de estímulo. Inicialmente, en la inflamación aguda se acumulan predominantemente los leucocitos neutrófilos polimorfonucleares y en las fases tardías, los monocitos y macrófagos.

Valores normales de leucocitos

Recién nacido	$10-26 \cdot 10^3 /\mu\text{l}$
A los 3 meses	$6-18 \cdot 10^3 /\mu\text{l}$
Al año de edad	$8-16 \cdot 10^3 /\mu\text{l}$
Entre 3 y 5 años	$10-14 \cdot 10^3 /\mu\text{l}$
Entre 5 y 15 años	$5,5-12 \cdot 10^3 /\mu\text{l}$
Hombre adulto	$4,5-10 \cdot 10^3 /\mu\text{l}$
Mujer adulta	$4,5-10 \cdot 10^3 /\mu\text{l}$

Algunas patologías conllevan una disminución del número de leucocitos (leucopenia):

- Fallo de la médula ósea (por tumores, fibrosis, intoxicación, etc.)
- Enfermedades autoinmunes (Lupus, etc.)
- Enfermedades del hígado o riñón
- Exposición a radiaciones
- Presencia de sustancias citotóxicas

También pueden producir leucopenia los antibióticos, anticonvulsivantes, antihistamínicos, antitiroideos, arsenicales, barbitúricos, diuréticos, quimioterápicos y sulfonamidas.

Otras patologías conllevan un aumento de leucocitos (leucocitosis):

- Daño de tejidos en quemaduras
- Enfermedades infecciosas
- Enfermedades inflamatorias (por autoinmunidad-reumáticas o por alergia)
- Estrés
- Leucemia

También puede producir leucocitosis el alopurinol, epinefrina, adrenalina, cortisona, cloroformo, heparina, quinina y triamterene.

Indicaciones de los leucocitos marcados

Los leucocitos migran activamente desde la circulación al espacio extravascular del foco inflamatorio o infeccioso. El desarrollo de técnicas de marcaje de leucocitos autólogos viables mediante complejos lipofílicos, habitualmente como fracción mixta, proporciona un método rápido y específico para la detección del proceso inflamatorio/infeccioso, basado en los mecanismos de infiltración celular. Su uso está indicado en:

- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII), tales como Crohn y colitis ulcerosa.
- Osteomielitis del esqueleto apendicular
- Infección de prótesis articulares e injertos vasculares
- Pie diabético
- Fiebre de origen desconocido
- Abscesos postoperatorios
- Infecciones pulmonares
- Infecciones neurológicas
- Infecciones en catéteres venosos centrales u otros dispositivos
- Endocarditis
- Abscesos intraabdominales

Los abscesos intraabdominales, las enfermedades infecciosas intestinales y las infecciones renales se observan mejor con leucocitos marcados con ^{111}In -oxina, debido a la menor liberación de este radiofármaco y sus metabolitos a partir de células marcadas, lo que resulta en menor actividad gastrointestinal inespecífica y del tracto urinario.

Las lesiones de tipo inflamatorio o infeccioso se presentan como acúmulos focales del radiotrazador fuera de las áreas de distribución normal. Según diversos autores, en procesos infecciosos agudos el procedimiento muestra una elevada sensibilidad (81-91%) y especificidad (82-84%). El rendimiento en infecciones crónicas es generalmente más bajo, aunque en lesiones crónicas osteomelíticas los resultados son muy satisfactorios.

Ambos preparados leucocitarios son inferiores al ^{67}Ga -citrato en la fiebre de origen desconocido, la infección pulmonar y la osteomielitis vertebral.

Obtención de un concentrado de leucocitos

Prácticamente la totalidad de los procedimientos descritos para marcar leucocitos son métodos *in vitro*, que consisten generalmente en el marcaje de una población mixta de leucocitos, separada previamente de la sangre del propio enfermo. Esta etapa de aislamiento es necesaria, puesto que los radiofármacos empleados en el marcaje no reconocen selectivamente a las distintas poblaciones celulares sanguíneas.

Cuando el radiofármaco que se va a utilizar para el radiomarcaje es inespecífico, es decir, marca diferentes tipos de células sanguíneas, es necesaria una separación previa de los leucocitos del resto de células sanguíneas. Hay que evitar fundamentalmente la contaminación con hematíes, que están presentes en sangre en cantidades muy superiores a los leucocitos (1000:1). El número de plaquetas también debe reducirse. La contaminación con plaquetas puede inducir a errores diagnósticos, como ocurre en trombos o hematomas no infectados, donde podrían fijarse las plaquetas contaminantes marcadas. Es importante que los leucocitos conserven su viabilidad durante la separación *in vitro*, y así puedan funcionar *in vivo* en la localización de la infección o inflamación, ya que el daño celular puede dar una distribución anómala *in vivo*.

Aislamiento de poblaciones mixtas de leucocitos

El ser humano tiene en torno a 7000 leucocitos por μl de sangre, frente a unos 5 millones de eritrocitos por μl de sangre. La técnica más común para eliminar los glóbulos rojos es la sedimentación por gravedad, técnica simple que minimiza el daño leucocitario por eliminar la manipulación de las células. Se parte para ello de una muestra de sangre (30-50 ml) anticoagulada con ACD-A (22 g de citrato trisódico dihidrato + 7,3 g de ácido cítrico + 22,4 g de dextrosa + H_2O csp 1000 ml). El empleo de ACD-A como anticoagulante (1 parte de ACD-A por 7,5 de sangre) frente a la heparina disminuye la adherencia de las células a las paredes del material plástico utilizado y la probabilidad de agregación de los leucocitos, facilitando además un pH óptimo para su marcaje. Una alícuota (10 ml) de la sangre anticoagulada con ACD-A se puede centrifugar (1500-2000 g, 10 min.) para obtener un plasma libre de células que contiene ACD-A (PLC-1).

Al resto de sangre anticoagulada con ACD-A se le adiciona también algún agente que favorezca la agregación y aumente la velocidad de sedimentación de los eritrocitos. El agente más utilizado es el hidroxietil almidón al 6% (HES), que se utiliza en una proporción de 1 parte de HES por 4-9 partes de sangre con ACD-A. Este reactivo puede encontrarse como preparación comercial, no se asocia a reacciones alérgicas y es eliminado con rapidez después de su inyección. Otras opciones descritas al HES son: la metilcelulosa al 2% en salina (una

parte por diez de sangre), el dextrano al 6% (una parte por cinco de sangre) y el succinato de gelatina. Este último es otro coloide aprobado como un expansor de plasma que tiene menos efectos secundarios en los parámetros de coagulación que HES aunque provoca más reacciones alérgicas.

Parece que estas sustancias actúan interfiriendo con la electronegatividad de los residuos de ácido siálico en el exterior de la membrana de la célula roja. Algunas de las células se convierten en más electronegativas que otras y la diferencia en la carga favorece la agregación. Una vez añadidos el ACD-A y el HES a la jeringa con la sangre debe homogeneizarse muy bien la mezcla mediante repetidas inversiones de la misma. Después se coloca la jeringa en posición vertical, o bien se vierte la sangre en un tubo Falcon, y se deja reposar el tiempo suficiente para que se produzca la sedimentación eritrocítica. El tiempo necesario para una separación adecuada de eritrocitos y leucocitos depende de la sangre del paciente. Si la viscosidad del medio (plasma) está alterada, como ocurre en muchas enfermedades, se puede alterar la velocidad de sedimentación eritrocitaria. Las infecciones frecuentemente causan una elevación de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos. Puede ocurrir que los eritrocitos no sedimenten, debido a la presencia de finos hilos de fibrina si la cantidad de anticoagulante es insuficiente. Para evitarlo la cantidad de ACD-A debe ser adecuada, así como mezclarse homogéneamente con la sangre. Normalmente, los hematíes deberían sedimentar en 30-50 minutos después de la adición del agente sedimentante. Si al finalizar el tiempo los hematíes han empezado a sedimentar, se debería permitir continuar por otros 30 minutos. Si no hay signos de sedimentación pasado ese tiempo, la sangre debería centrifugarse a 15 g durante 15 minutos. Si aun así no hay movimiento de células, la velocidad se debería incrementar en 2-3 g y centrifugar durante 15 minutos en cada incremento. Tan pronto como los eritrocitos empiecen a sedimentar, se debe mantener la misma velocidad hasta la completa sedimentación. Se ha descrito una variante que consiste en centrifugar directamente 15 minutos a bajas gravedades (5-g), en lugar de sedimentar a tiempo variable (30-75 minutos), para obtener el plasma rico en leucocitos (PRL).

De cualquier forma, la completa retirada de los eritrocitos es difícil de conseguir usando estas técnicas de sedimentación y/o centrifugación.

El plasma rico en plaquetas y leucocitos (PRPL), obtenido después de finalizar la sedimentación, contiene entre el 50% y el 70% de los leucocitos y prácticamente la totalidad de las plaquetas y no debe estar contaminado con más de 2 o 3 hematíes por leucocito. Puede ocurrir que la apariencia del PRPL sea inusual, como en el caso de la sangre de pacientes con hipercolesterolemia. En este caso la suspensión de leucocitos y plaquetas aparece como una suspensión lechosa amarillenta, debido a la presencia de ácidos grasos, pero sorprendentemente la sedimentación y el marcaje no se ven significativamente afectados.

Las plaquetas son más fácilmente separables por su menor tamaño y densidad. Sin embargo, éstas pueden formar pequeños agregados que pueden estar presentes en el concentrado leucocitario final. Para separar las plaquetas se somete al PRPL a centrifugación a baja aceleración (150-200 g, 10 min.), de forma que las plaquetas, menos densas, permanecen en el sobrenadante de plasma rico en plaquetas (PRP), mientras que los leucocitos disponibles para el marcaje quedan depositados en el fondo del tubo (concentrado, pellet o pelet de leucocitos). El PRP se centrifuga (1500-2000 g, 10 min.) para obtener un plasma libre de células que contiene HESPAN (PLC-2).

Al marcar una población mixta de leucocitos con trazadores inespecíficos, tales como el ^{99m}Tc -HMPAO o un quelato del ^{111}In , se obtiene una mezcla de granulocitos, monocitos y linfocitos marcados en una proporción que depende de la cantidad presente de cada tipo celular y, en menor medida, del tipo de trazador utilizado. Aunque sólo los granulocitos y posiblemente los monocitos son importantes en imágenes de inflamación, se realiza habitualmente el marcaje de una población mixta de leucocitos, debido a que es más sencillo obtenerla que una población pura de granulocitos. Sin embargo, en algunos casos puede ser necesaria la obtención de poblaciones granulocíticas puras. Por ejemplo, para la realización de estudios cuantitativos y cinéticos resulta imprescindible obtener una población pura de granulocitos. También se necesitaría una población granulocítica pura en el caso de tumores que produjesen infiltración linfomonocitaria, para lo que habría que utilizar únicamente granulocitos marcados si se quisiera diagnosticar su sobreinfección bacteriana. Además, estas poblaciones granulocíticas son menos radiosensibles y poseen, en muchos casos, la misma sensibilidad diagnóstica que la utilización de una población leucocitaria mixta.

Aislamiento de poblaciones puras de leucocitos

Cuando se desea aislar una población leucocitaria, más o menos pura, se debe realizar un procedimiento de separación adecuado. Entre las técnicas de separación celular están la separación por columna, por fagocitosis, elutriación y citometría de flujo. Pero la técnica más utilizada en la rutina clínica, por su sencillez y asequibilidad, es la centrifugación con gradiente de densidad, que se basa en la ley de Stokes y viene definida en la siguiente expresión:

$$V = 2 G R^2 \Delta D / 9 \eta K$$

donde	V = velocidad de sedimentación
	G = aceleración debida a la gravedad o a la fuerza centrífuga
	R = radio de la célula
	ΔD = diferencia entre la densidad celular y la del medio
	η = viscosidad del medio
	K = factor que depende de la forma de la célula

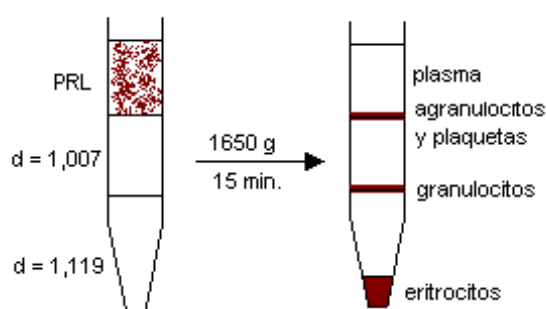
La separación de tipos celulares distintos por esta técnica, se basa en el hecho de que aquellas células con diferentes densidades se depositarán en diferentes niveles. Así, cuando las células se centrifugan sobre un medio de separación de distintas densidades, éstas sedimentan hasta alcanzar la interfase de una solución cuya densidad sea igual o mayor que ellas mismas. De esta forma, estableciendo varios gradientes de densidad se pueden separar las distintas poblaciones de células blancas con un alto grado de pureza. El medio escogido debe poseer una viscosidad baja (incluso a densidades altas), permitir la formación de soluciones con las densidades requeridas, que sea fácilmente ajustable el pH y a la osmolalidad adecuada, y no debe afectar al funcionalismo ni a la viabilidad de las células.

Separación con Ficoll-Isopaque

El Ficoll es una disolución acuosa al 9% de un polímero hidrofílico neutro y muy ramificado de sacarosa (disacárido de glucosa y fructosa) con una densidad de 1,077 g/ml. El Isopaque es una disolución de metrizoato sódico. Tras la sedimentación de la sangre total (con hidroxietil almidón, dextrano o metil-celulosa como agente de sedimentación), se deposita el plasma rico en leucocitos (PRL) sobre una mezcla de Ficoll-Isopaque y se centrifuga a 800·g durante 15 minutos. De esa forma los linfocitos, los monocitos y las plaquetas se depositan en la interfase entre el plasma y la solución de Ficoll-Isopaque, mientras que los granulocitos y los eritrocitos quedan en el fondo del tubo.

Separación con Ficoll-Hypaque

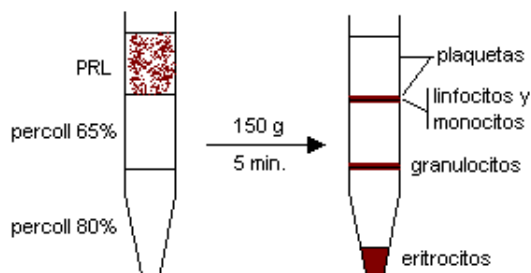
Como alternativa al metrizoato puede utilizarse diatrizoato sódico (Hypaque), obteniéndose mejores resultados. En esta técnica se utiliza un gradiente de densidad discontinuo consistente en dos capas de Ficoll-Hypaque: una de 1,007 g/ml (solución acuosa de diatrizoato sódico al 33,9%) y otra de 1,119 g/ml (diatrizoato al 50%). El PRL se deposita sobre la capa superior y se centrifuga a 1650 g durante 15 minutos. Como resultado, los agranulocitos y las plaquetas se compactan en la interfase entre plasma y la solución más ligera, mientras que los granulocitos se concentran en la interfase inferior. Usando tres gradientes (1,055, 1,062 y 1,095) los agranulocitos pueden separarse en capas de monocitos y linfocitos.



Separación con Percoll-Plasma y Percoll-Salino

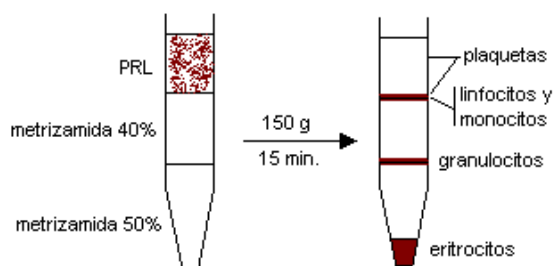
El Percoll consiste en unas partículas de silica de 15-30 nm de diámetro, recubiertas de polivinilpirrolidina. Añadiéndole solución de Hanks o de sacarosa 0,25 M, las densidades del medio pueden ser modificadas en un amplio espectro. Varios trabajos han demostrado que el Percoll no tiene efectos nocivos sobre las células humanas. Por ejemplo, los neutrófilos expuestos a Percoll tienen la quimiotaxis y la actividad microbiana prácticamente inalterada.

El Percoll puede usarse con solución salina o con el mismo plasma del paciente. Con salino se realizan dos disoluciones al 65 y al 80%, obteniéndose una separación muy limpia. Con plasma se realizan tres disoluciones al 50, 60 y 65%.



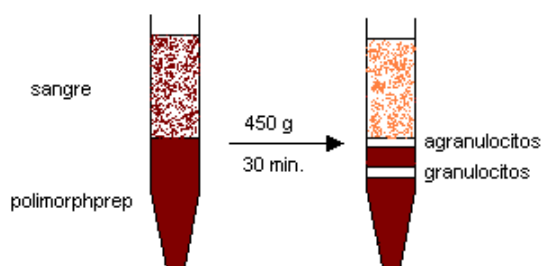
Separación con Metrizamida-Plasma

La Metrizamida combinada con plasma al 40 y al 50% da unos excelentes resultados.



Separación con Hypaque-Dextrano (Polymorphprep™)

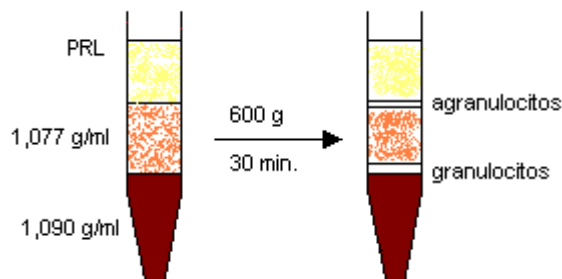
En este método, la separación de polimorfonucleares del resto de leucocitos se realiza a partir de sangre total. El Polymorphprep consiste en una disolución de diatrizoato sódico al 13,8% y Dextran 500 al 8%, con una densidad de 1,113 g/ml y una osmolalidad de 445 mOsm. La alta osmolalidad del medio hace que los eritrocitos pierdan agua y, por tanto, se encojan y sedimenten a través del medio. A su vez, el medio al recibir el agua de los hematíes va disminuyendo su densidad. A medida que los hematíes van sedimentando la diferencia de osmolalidad con el medio es menor y, por tanto, la pérdida de agua es también menor. Debido a que el gradiente osmótico entre el medio y los eritrocitos decrece conforme las células sedimentan en el medio (las pérdidas de agua son mayores en la parte superior del polymorphprep), se forma un gradiente continuo de densidad. La banda de polimorfonucleares queda dentro de este gradiente de densidades, mientras que los agranulocitos permanecen entre el medio y la muestra.



La banda superior contiene sólo linfocitos y monocitos, mientras que todos los polimorfonucleares y un número insignificante de agranulocitos se encuentran en la banda inferior. La contaminación de la banda de polimorfonucleares con eritrocitos está entre un 2 y un 6% del total de las células. La temperatura de la muestra de sangre debe estar entre 18 y 22°C, porque puede afectar a la viscosidad y la densidad del medio.

Separación con Iodixanol (OptiPrep™)

En este método se parte de un plasma rico en leucocitos. El OptiPrep es una disolución acuosa de iodixanol al 60%, con una densidad de 1,320 g/ml. (20°C). A partir de esta disolución se preparan dos disoluciones de densidades 1,077 y 1,090 g/ml, utilizando un disolvente adecuado para ajustar la densidad y la osmolalidad.



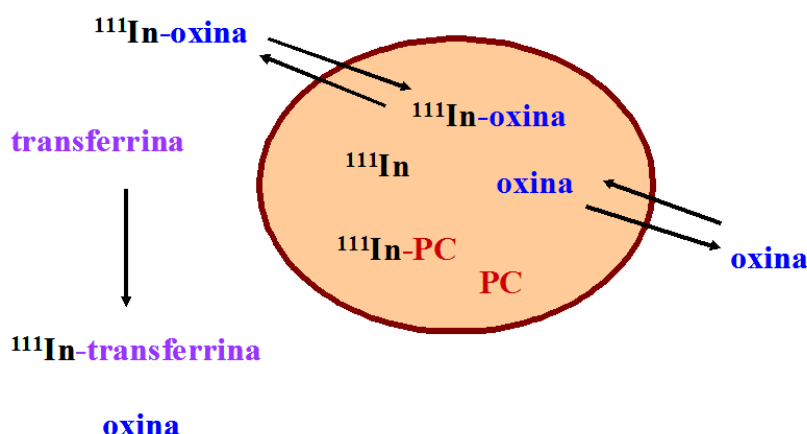
Las células monomorfonucleares quedan retenidas en la superficie de la disolución de densidad 1,077 g/ml. Si la densidad de la otra disolución es de 1,090 g/ml, una pequeña fracción de neutrófilos y la mayoría de los eosinófilos sedimentan a través de la disolución, mientras que prácticamente todos los eritrocitos sedimentan en el fondo del tubo. Si la densidad de la disolución es de 1,095 g/ml prácticamente todos los granulocitos serán retenidos por la disolución de alta densidad, pero obtendremos mayor contaminación de eritrocitos.

Una vez obtenido el concentrado celular del tipo deseado, se siguen los mismos pasos para su marcaje que en el caso del marcaje de una población mixta de leucocitos. Como inconvenientes pueden aducirse la pérdida celular, que se produce en el lavado para eliminar la sustancia utilizada para crear el gradiente de densidad, y la posible activación celular tras la fagocitosis de dicha sustancia por parte de neutrófilos y monocitos.

La elutriación es una técnica ideal para separar las distintas fracciones leucocitarias, pero no está al alcance de todos los servicios de Medicina Nuclear. Las células son separadas según su diámetro y densidad, de tal forma que las mayores y más densas (granulocitos) quedan retenidas en la cámara de elutriación. Esta técnica puede combinarse con la centrifugación por gradientes. Otra técnica, escasamente disponible, es la citometría de flujo que produce separaciones de alta pureza.

Marcaje de leucocitos con complejos de ^{111}In

McAfee y Thakur propusieron en 1976 los primeros compuestos de ^{111}In para marcaje celular. De entre los complejos de ^{111}In estudiados, la ^{111}In -oxina ha sido el más utilizado y se ha considerado hasta hace poco como el radiofármaco de referencia. La incorporación del ^{111}In a los leucocitos tiene lugar inicialmente con la entrada del complejo de ^{111}In -oxina en el interior de la célula. Posteriormente el complejo se disocia, la oxina libre sale de la célula y el ^{111}In se queda en su interior unido a las proteínas citoplasmáticas.



Para alcanzar una adecuada incorporación del ^{111}In a las células (alta EM) el marcaje debe producirse en un medio no plasmático, ya que el ^{111}In del complejo de oxina puede unirse a la transferrina, limitando con ello la cantidad de radiofármaco disponible para el marcaje. El etanol, utilizado como disolvente en las preparaciones de ^{111}In -oxina, puede producir daño celular por toxicidad química. Para tratar de solucionar este problema fueron propuestos otros complejos de ^{111}In solubles en agua, tales como ^{111}In -oxina sulfato y la ^{111}In -acetilacetona. Por otro lado, los granulocitos y las plaquetas se activan metabólicamente cuando se privan de su medio plasmático, y no se comportan con normalidad cuando se reinyectan al paciente, aunque esta alteración es reversible después de unas pocas horas. Por este motivo se trató de encontrar complejos de ^{111}In capaces de marcar leucocitos en dicho medio. Dampure propuso el complejo de ^{111}In -tropolona, cuya elevada estabilidad, superior a la del complejo de ^{111}In -oxina, permite realizar el marcaje directamente en medio plasmático. Dentro de este mismo grupo de radiofármacos que permitían el marcaje de leucocitos en plasma se ha utilizado también, aunque poco, la ^{111}In -óxido de N-mercaptopiridina. El ^{111}In -acetilacetona tiene mayor afinidad por los hematíes, por lo que no es recomendable.

Los complejos de ^{111}In pueden también ser utilizados para el marcaje de linfocitos. Sin embargo, debido a la elevada radiosensibilidad de estas células, se observan efectos muy severos sobre las mismas producidos por la radiación.

Marcaje de leucocitos con compuestos de ^{99m}Tc

Los primeros procedimientos descritos para marcar leucocitos con ^{99m}Tc procedían a la incubación de las células con Sn^{2+} antes de añadir el radionúclido (método pretinning), de manera similar a los procedimientos utilizados con hematíes. Posteriormente se ha utilizado como fuente de agente reductor equipos reactivos de radiofármacos tales como pirofosfato y el glucoheptonato. Estos métodos no han gozado de gran popularidad, debido a la gran variabilidad encontrada en las EM obtenidas, una elevada tasa de elución y un valor acortado de la supervivencia.

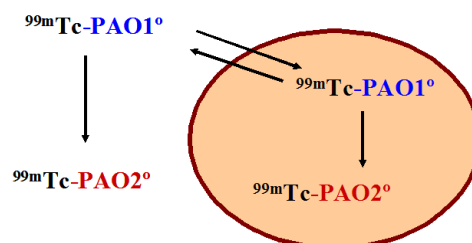
Se han descrito métodos *in vitro* de marcaje de leucocitos fundamentados en la fagocitosis de coloides. En estos métodos, mediante los cuales únicamente pueden marcarse granulocitos y monocitos, se observa una notable repercusión de la naturaleza y el tamaño de la partícula del coloide. Se obtienen EM próximas al 80% y una distribución del coloide de aproximadamente un 60% a los granulocitos y un 20% a los monocitos. Se describió una preparación de SnF_2 , disponible como equipo reactivo, que marcada con ^{99m}Tc produce un coloide de tamaño óptimo y distribución uniforme, muy adecuado para su incorporación a los granulocitos. Aunque algunos de los métodos descritos incuban el coloide marcado con las células en una muestra de sangre, se ha demostrado que la selectividad del coloide por los leucocitos no es suficientemente elevada en dicho medio, motivo por el que es necesario introducir una etapa para obtener un plasma rico en leucocitos como medio de marcaje. El mayor problema de estas técnicas reside en que el mecanismo de incorporación de la radiactividad a las células responde normalmente más a una adherencia del coloide a la superficie de las mismas que a una fagocitosis propiamente dicha. Otros métodos emplean un equipo reactivo de coloide de albúmina para marcar leucocitos a partir de sangre heparinizada, aunque entre el 20 y el 30% del coloide marcado con ^{99m}Tc no se une a las células.

Los resultados obtenidos con los compuestos anteriormente señalados no han llegado a ser plenamente satisfactorios. Por otra parte, algunos estudios alertaban sobre el riesgo de inducir daño a las células al producirse fenómenos de autorradiolisis cuando se empleaba el ^{111}In para el marcaje de leucocitos, motivo por el que quedaba limitada la actividad que podía utilizarse. Por estos motivos, y por las ventajas de poder utilizar ^{99m}Tc por sus mejores características físicas para la obtención de imágenes, se mantuvo el impulso por la búsqueda de nuevos compuestos de ^{99m}Tc . En 1984 Volkert propuso la utilización de complejos lipofílicos de la propilen-amino-oxima (PNAO) marcados con ^{99m}Tc para la obtención de imágenes de perfusión cerebral. De entre todos los ensayados, con la hexametilpropilen-amino-oxima (HMPAO) marcada con ^{99m}Tc es con la que se obtuvo una mayor concentración cerebral. Años más tarde, Peters propuso por primera vez el ^{99m}Tc -HMPAO para el marcaje de leucocitos.

Una de las principales limitaciones del ^{99m}Tc -HMPAO es su elevada inestabilidad. Desde el momento del marcaje con ^{99m}Tc se produce una transformación del complejo lipofílico

(complejo primario) a una forma hidrofílica (complejo secundario). Además, para obtener buenas EM es necesario utilizar eluidos de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ con alta actividad específica. Por ello se recomienda no emplear eluidos de generadores cuya elución anterior se haya producido en un tiempo superior a 24 horas, ni utilizar $^{99m}\text{TcO}_4^-$ procedente de un eluido obtenido en un tiempo superior a 2 horas. Además se recomienda no utilizar más de 3.000 MBq (81 mCi) de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en el marcaje del HMPAO comercial para evitar radiolisis.

Se han sugerido dos mecanismos para la retención del ^{99m}Tc -HMPAO dentro de la célula: (1) la conversión del complejo de ^{99m}Tc -HMPAO lipófilo en un complejo hidrófilo por agentes reductores tales como el glutatión (El glutatión es un tripéptido no proteínico que ayuda a proteger las células de especies reactivas tales como los radicales libres y los peróxidos. En el proceso, el glutatión se convierte en su forma oxidada disulfuro de glutatión), y (2) la unión de ^{99m}Tc -HMPAO a proteínas no difusibles y orgánulos celulares.



Por otra parte, la retención del ^{99m}Tc en el interior de las células es inferior (elución 7 %/h *in vitro*) que en el caso de la ^{111}In -oxina, probablemente debido a una diferencia en las reacciones de fijación e intercambio intracelulares. Esta elución da lugar a la acumulación no deseada de radiactividad en los tractos gastrointestinal y urinario.

El marcaje de leucocitos con ^{99m}Tc -HMPAO proporciona una EM media de $82 \pm 7\%$.

También se han valorado otros complejos de ^{99m}Tc de características lipofílicas para el marcaje de leucocitos, tales como el ^{99m}Tc -sestamibi y el ^{99m}Tc -ECD. En todos los casos estudiados la EM es generalmente inferior al 20%, y la estabilidad del marcaje *in vitro* es notablemente inferior respecto a la encontrada con ^{99m}Tc -HMPAO, particularmente en el caso del ^{99m}Tc -sestamibi para el que se han comprobado eluciones superiores al 50% en 4 horas.

Para la gammagrafía de leucocitos marcados se pueden utilizar tanto poblaciones mixtas de leucocitos como granulocitos aislados. Cuando los leucocitos mixtos están marcados con ^{99m}Tc -HMPAO, alrededor del 70-80% de la radiactividad se une a los granulocitos. Los leucocitos mixtos marcados pueden mostrar una mayor la acumulación de actividad en sangre que los granulocitos aislados, especialmente en imágenes tempranas, debido a la presencia de linfocitos marcados y de eritrocitos residuales también marcados.

Algunos radiofármacos de última generación para el marcaje de leucocitos son: ^{99m}Tc -fenileno-imino-fenol, ^{99m}Tc -polilisina modificada, ^{99m}Tc -nitrido y derivados de aminostridil-piridina.

Diferencias entre leucocitos marcados con ^{111}In -oxina versus $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO

Ventajas de los leucocitos marcados con ^{111}In -oxina

- Más alta eficiencia de marcaje (EM) y menor elución celular de actividad.
- Permiten la exploración simultánea de la médula ósea (normalmente realizada con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -nanocoloides), ya que el uso de diferentes ventanas de energía para $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y ^{111}In permite detectarlos simultáneamente.
- Es mejor agente diagnóstico en los casos de abscesos abdominales, enfermedad inflamatoria intestinal, infección renal, de vejiga, vesícula o pelvis. Esto es debido a que además de la captación por el SRE, hígado, bazo y médula ósea, en la biodistribución de los leucocitos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO aparece también actividad en tracto gastrointestinal y genitourinario, debida quizás a los compuestos secundarios del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO. Esto a su vez se debe a que el marcaje con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO no es estable (elución del 7 %/h). Así, la formación de complejos secundarios hidrosolubles produce visualización renal y de vejiga desde los pocos minutos postinyección, siendo urinaria la mayoría de la actividad renal, si bien cierta fijación es parenquimosa y estable.
- En la valoración de la actividad de la EII y en la diferenciación entre acceso comunicante e inflamación segmentaria, llevan ventaja por la posibilidad de imagen a las 24 horas.

Ventajas de los leucocitos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO

- Tanto las imágenes planas como las imágenes SPECT obtenidas con leucocitos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ son de mayor calidad que las obtenidas con los leucocitos marcados con ^{111}In -oxina, a menos que se incremente en gran medida el tiempo de adquisición.
- Es fácilmente disponible a partir de los generadores de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y de los kits fríos de HMPAO, mientras que el ^{111}In -oxina se debe pedir con antelación.
- Conlleva a las células marcadas una menor dosis de radiación que el ^{111}In .
- En la EII, con un protocolo adecuado, son superiores, tanto por la mayor detección de enfermedad del delgado, como por la mejor identificación de los segmentos afectados.

Para minimizar el problema de la captación intestinal de los leucocitos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO se sugiere:

- Eliminar la actividad no ligada a células, incidiendo en el proceso de lavado tras el marcaje.
- Inyectar inmediatamente la suspensión celular tras la preparación.
- Adquirir imágenes más precozmente, una hora tras inyección.
- Paciente en ayunas.

La desaparición sanguínea de los leucocitos es exponencial, debida a la destrucción al azar, y con ambos marcajes la distribución a las 24 h muestra una imagen del SRE.

Marcaje de leucocitos con anticuerpos monoclonales marcados

La utilización de anticuerpos monoclonales (AcM) para el marcaje *in vivo* de leucocitos se inició a mitad de los años ochenta. Esta nueva estrategia aporta como ventaja principal el aprovechamiento de la elevada especificidad del AcM por antígenos propios de las células, lo que hace innecesario introducir previamente etapas de separación celular. Sin embargo, conviene considerar brevemente algunos de los problemas asociados con el uso de AcM marcados. El origen murino de los AcM puede provocar la aparición de anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) como respuesta a su inyección, con el riesgo de inducir reacciones de hipersensibilidad. Por otro lado, la formación de inmunocomplejos circulantes puede alterar la biodistribución del AcM marcado y producir efectos no deseables, como las elevadas actividades hepáticas observadas en algunas ocasiones. Uno de los principales problemas que surgen del uso de los AcM marcados es la elevada actividad circulante como consecuencia de la pequeña proporción de AcM marcado que alcanza las células, situación que, por otra parte, condiciona el tiempo al que puede realizarse el estudio después de la administración del AcM marcado. Para tratar de evitar estos problemas se han propuesto diversas soluciones. Unos grupos administran el AcM primero para posteriormente administrar el radionúclido. Otros grupos utilizan avidina y biotina previamente unida al AcM para aumentar las afinidades del AcM a las células. Otro problema asociado al uso de los AcM marcados es conseguir preparaciones marcadas con elevada actividad específica para permitir el marcaje de las células que solamente disponen de un limitado número de receptores antígenos específicos disponibles.

Los procedimientos de marcaje del AcM también tienen una notable repercusión en el buen comportamiento de los mismos. Así, en algunas ocasiones los cambios químicos producidos en el AcM durante el marcaje pueden alterar la inmunorreactividad del mismo y producir incluso fenómenos de autorradiolisis. La introducción de nuevos métodos de marcaje y la utilización de nuevos grupos quelantes con afinidad por el radionúclido, han supuesto una importante mejora en el comportamiento de los AcM. Algunos de los AcM propuestos para el marcaje *in vivo* de granulocitos son:

<u>Anticuerpo</u>	<u>Antígeno</u>	<u>Radionúclido</u>
CEA-47	NCA-95	^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$
BW-250/183	NCA-95	$^{99\text{m}}\text{Tc}$
MCA-480	Lacto-N Fucopentosa	$^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In
NCA-102	NCA-95	^{111}In

Actualmente existen kits comercializados de anticuerpos monoclonales para el marcaje con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de leucocitos, tales como LeukoScan y Scintimun. LeukoScan contiene fragmentos del

anticuerpo monoclonal antigranulocítico IMMU-MN3 Fab'-SH, que consiste principalmente en Fab', pero que contiene F(ab')₂ al 5% de las proteínas totales, con fragmentos de las cadenas (H y L). Scintimun contiene anticuerpo monoclonal antigranulocitos (BW 250/183), producido en células murinas.

Marcaje de linfocitos

El número de linfocitos presentes en sangre es relativamente pequeño, pero se encuentran distribuidos en una amplia variedad de territorios biológicos tales como bazo, médula ósea, nódulos linfáticos y algunos tejidos no linfoides. La elevada radiosensibilidad de los linfocitos constituye el mayor problema asociado con el marcaje de estas células. La utilización de complejos de ¹¹¹In y ^{99m}Tc comporta un elevado riesgo de inducir daños severos por radiotoxicidad. Los estudios realizados con los complejos de ¹¹¹In recomiendan no superar la proporción de 1,48 MBq/10⁸ linfocitos. Esta limitación obliga a partir de altos volúmenes de sangre (50-200 ml) para aislar un número adecuado de células que permita trabajar con las actividades necesarias para realizar correctamente el estudio gammagráfico (3,7-7,4 MBq).

Los AcM marcados, además de aportar como ventaja sus características selectivas hacia los linfocitos, pueden elegirse contra epítomos localizados en la superficie de las células, lo que disminuiría de forma significativa la irradiación sufrida por los linfocitos, ya que el radiofármaco empleado en el marcaje no alcanza así el interior de las células.

Los linfocitos marcados pueden utilizarse para la detección de tumores, episodios de rechazo, artritis reumatoide, lesiones inflamatorias y enfermedades autoinmunes.

El marcaje de los leucocitos mixtos causa daño por radiación a los linfocitos, como resultado de la auto-irradiación por los electrones Auger de baja energía. Sin embargo, ya que los linfocitos son incapaces de dividirse después del marcaje y se eliminan a través de la apoptosis y la fagocitosis, el riesgo de neoplasias malignas linfoides después de la administración de leucocitos mixtos marcados se considera que es insignificante.

^{99m}Tc-antibióticos

Es muy importante el poder diferenciar entre una infección y una inflamación aséptica. En este sentido es muy útil el uso de antibióticos marcados que pueden ser metabolizados por diferentes microorganismos. La Fluoroquinolona (Ciprofloxacino) es un antibiótico de amplio espectro que se puede marcar con ^{99m}Tc (^{99m}Tc-infecton).

Factores que pueden influir en un marcaje leucocitario

La pérdida de viabilidad por daño celular provoca quimiotaxis, con captación en hígado, bazo y pulmón. Algunos factores que pueden afectar a la viabilidad de los leucocitos marcados son:

- Demasiado tiempo de incubación con el radiofármaco
- Ausencia de plasma protector
- Excesiva centrifugación
- Excesivo período de tiempo entre la resuspensión de los leucocitos marcados y su inyección
- Resuspensión en salino fisiológico
- Daño de las células durante la extracción o la reinyección

La resuspensión en salino fisiológico es necesaria en el caso de los niños, pues generalmente no podremos disponer de suficiente volumen de sangre para la obtención de PLC-1, por lo que tendremos que resuspender los leucocitos en salino fisiológico para su administración.

La presencia de plasma durante el marcaje de los leucocitos con ^{99m}Tc -HMPAO disminuye la eficiencia de marcaje, debido a la competencia de la transferrina. La presencia de transferrina marcada produce un aumento de la captación en el pool sanguíneo y en médula ósea.

Para evitar el daño celular durante la extracción de la muestra o durante la reinyección de la suspensión de leucocitos marcados, es necesario usar agujas de gran calibre (19G).

Hay estudios que muestran una disminución en la eficiencia de marcaje según el régimen farmacológico que siguen los distintos pacientes estudiados.

Tanto el alcohol como la aspirina, se ha visto que afectan a la adherencia granulocítica. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) alteran la bioquímica neutrofílica, mientras que la quimiotaxis se ve dañada en pacientes que toman antibióticos aminoglicósidos y tetraciclinas.

El nifedipino es un antagonista de los canales del calcio y afecta al marcaje de eritrocitos, así que se supone que puede afectar de igual manera a los glóbulos blancos.

El metronidazol, en altas dosis, causa leucopenia, y la ranitidina se sabe que causa leucopenia y agranulocitosis.

La heparina inhibe al complemento y la migración linfocitaria. Se trata de un potente inmunosupresor usado rutinariamente para prevenir el rechazo en órganos trasplantados o en injertos. También se usa para el tratamiento de ciertas enfermedades autoinmunes.

También se han obtenido bajos rendimientos de marcaje en pacientes que estaban siendo tratados con codeína fosfato o con salazopirina.

Evaluación de la calidad en el aislamiento y marcaje de leucocitos

Existen varios métodos de control de calidad en los marcajes de leucocitos, aunque sólo unos pocos de ellos se utilizan regularmente en la rutina clínica, ya que muchas de estas pruebas necesitan mucho tiempo. Para el uso clínico rutinario se considera generalmente que la inspección visual del producto final, la determinación de la EM y el aclaramiento pulmonar son suficientes. El resto de controles deberían incluirse en situaciones tales como la validación de un operador, de una nueva técnica o de las modificaciones que puedan proponerse sobre una ya existente, o para controles de validación periódica.

Los parámetros de control de calidad en el marcaje de leucocitos son:

- Pruebas *in vitro*:
- Inspección visual
 - Rendimiento de aislamiento de leucocitos.
 - Eficiencia de marcaje (EM).
 - Contaminación celular.
 - Test de viabilidad y funcionalismo celular.
 - Esterilidad
 - Elución celular del radiotrazador
- Pruebas *in vivo*:
- Recuperación en sangre ("recovery").
 - Captación y aclaramiento pulmonar.
 - Relación de la actividad hígado/bazo

Inspección visual (recomendada rutinariamente)

La inspección visual de la preparación en busca de grumos, coágulos o agregados de fibrina o plaquetas deben realizarse a lo largo de todo el procedimiento y, en particular, después de la resuspensión del pellet de células tras la centrifugación. Al final del procedimiento y antes de recoger las células marcadas en la jeringa para la administración al paciente, debería realizarse la inspección visual haciendo girar suavemente el vial. En el caso de encontrar agregados, éstos deben disolverse por agitación o pipeteando suavemente la muestra. Si los grumos no pueden ser disueltos la preparación no debe ser inyectada.

Rendimiento de aislamiento (recomendado periódicamente)

El rendimiento de aislamiento de leucocitos expresa el tanto por ciento de leucocitos aislados respecto al número total existente en el volumen inicial de sangre. Es importante aislar un número de células suficientes para el marcaje (superior a $2 \cdot 10^8$ leucocitos) para obtener buenos rendimientos de marcaje y buena calidad en las imágenes.

Eficiencia de marcaje (recomendado rutinariamente)

La EM es el indicador más asequible e indica el tanto por ciento de radiactividad total utilizada en el marcaje que permanece unida a las células. Después de la centrifugación en el proceso de lavado de la suspensión marcada, debería determinarse la EM mediante la medición de la radiactividad en el sobrenadante (actividad no unida a células) y la actividad del sedimento de células marcadas. Si la EM es <40% deberían realizarse más controles de calidad, tales como la inspección microscópica y el test de viabilidad con azul de tripano.

Contaminación celular (recomendado para la validación inicial)

La prueba consiste en cuantificar la contaminación con hematíes y plaquetas de las muestras celulares, mediante su contaje en un microscopio óptico. Los límites de la aceptabilidad de la suspensión celular final son de < 3 eritrocitos y < 1 plaqueta por cada leucocito.

Test de viabilidad (recomendado periódicamente)

Durante el marcaje celular debe tenerse cuidado de que las células no sean dañadas, ya que esto daría lugar a pérdida de su funcionalidad. Para evitar la degradación del radiofármaco y el daño a las células marcadas por irradiación, los leucocitos marcados deben reinyectarse lo antes posible, a más tardar 1 h después del marcaje.

La viabilidad de los leucocitos puede valorarse por técnicas *in vivo* e *in vitro*. En relación a estas últimas, la captación de azul de tripano (azul de tripán, azul tripán o trypan-blue) por las células es la más utilizada y permite valorar la integridad de la membrana celular. El azul de tripano es un colorante azoico que se utiliza en tinciones histológicas para ensayos de viabilidad que permiten diferenciar células vivas de células muertas. En las células viables, con membrana intacta, no se incorpora el azul de tripano; por el contrario, cuando la membrana se hace permeable por la pérdida de integridad, el colorante penetra en el interior de las células. Por lo tanto, las células muertas se muestran de un distintivo color azul bajo el microscopio (empleando una cámara de Neubauer para contarlas). Debido a que las células vivas excluyen al colorante y no se tiñen, este método también se llama método de tinción por exclusión. El tanto por ciento de células no teñidas, como indicador de la integridad celular, se relaciona con la viabilidad, debiéndose obtener valores superiores al 95%. Una preparación con más de un 4% de células muertas (células teñidas de azul) no deberían ser reinyectada al paciente, debiéndose realizar las pruebas para la validación del método.

Otras pruebas directas para valorar la función leucocitaria son los test de adherencia (filtración en lana de nylon o soporte de vidrio), quimiotaxis (migración en agarosa o en cámara de Boyden) y fagocitosis. Los estudios de microscopía permiten valorar desde un punto de vista morfológico el estado de los leucocitos, los cuales si no han sufrido alteración conservan su morfología esférica.

Esterilidad (recomendado periódicamente)

Para el ensayo de esterilidad posterior a la liberación, deben realizarse las pruebas de acuerdo con el método más reciente descrito en la Farmacopea Europea. Esta prueba debería llevarse a cabo preferiblemente por un microbiólogo y pueden variar de un centro a otro según las necesidades y la experiencia locales. Los tests de esterilidad deberían realizarse por triplicado para la validación del procedimiento y en el caso de cualquier modificación de la técnica, incluyendo la validación de nuevo personal y de nuevos reactivos. Si no se pasan las pruebas de esterilidad, el proceso debería ser revalidado. Además de pruebas de esterilidad puede realizarse también una prueba para detectar la contaminación con pirógenos en las soluciones y los reactivos (por ejemplo la prueba LAL).

Elución celular del radiotrazador (recomendado para la validación inicial)

Después del marcaje, el ^{99m}Tc -HMPAO se convierte dentro de las células principalmente a un complejo hidrófilo, mediante agentes reductores tales como el glutatión, lo que impide que el ^{99m}Tc vuelva a salir de la célula. Sin embargo, con el tiempo esta conversión es reversible, de forma que algo de ^{99m}Tc -HMPAO, y también de ^{99m}Tc libre, pueden ser liberados por los leucocitos. Además, los leucocitos dañados pueden liberar más radiactividad y más rápidamente que las células intactas. La elución de ^{99m}Tc puede medirse preparando tres alícuotas de la preparación de leucocitos marcados e incubándolas a 37°C. Después de 1 h y, opcionalmente, después de 4 h y de 24 h, las alícuotas se centrifugan a 150-g durante 10 min. y la radiactividad en el sedimento y el sobrenadante se miden por separado. Se considera aceptable una liberación de <10% (es decir, la pureza radioquímica > 90%) en 1 h.

A pesar de la unión irreversible del ^{111}In a proteínas nucleares y citoplasmáticos, los leucocitos dañados pueden liberar más radiactividad y a un ritmo mayor que las células intactas. La elución de ^{111}In puede medirse preparando tres alícuotas de la preparación de leucocitos marcados e incubándolas a 37°C. Después de 1 h las alícuotas se centrifugan a 150-g durante 10 min. y la radiactividad en el sedimento y el sobrenadante se miden por separado. Se considera aceptable una liberación de <5% (es decir, la pureza radioquímica > 95%) en 1 h.

Recuperación en sangre (recomendado periódicamente)

La recuperación ("recovery") *in vivo*, se define como el tanto por ciento de los leucocitos circulantes transcurrido un tiempo determinado después de la inyección (40-45 minutos). Normalmente se obtienen recuperaciones de un 35%. Valores inferiores al 5% sugieren una activación o daño severo en las células.

Captación pulmonar (recomendado rutinariamente)

En tiempos precoces se observa, de forma transitoria, actividad pulmonar de tipo vascular, debido a un incremento de la adherencia al endotelio pulmonar, imputable al grado de activación de los leucocitos producido durante el proceso de marcaje. Por tanto, la captación pulmonar temprana de los leucocitos marcados es normal. Sin embargo, las imágenes pulmonares adquiridas 30 min. después de la inyección deben mostrar un aclaramiento casi total de la actividad pulmonar. Puntos focales de radiactividad en los pulmones a los 30 min. postinyección indican la presencia de agregados de células radiomarcadas. Una actividad pulmonar difusa, intensa a los 30 minutos y persistente en imágenes más tardías es una indicación de daño celular, como resultado del procedimiento de marcaje, especialmente en pacientes sin enfermedad pulmonar.

En general se pueden observar cuatro patrones diferentes de actividad pulmonar:

1. Tránsito rápido de las células en el pulmón con desaparición de la actividad en 5 min.
2. Tránsito retardado de las células marcadas pero con aclaramiento completo en 30 min.
3. Retención focal o difusa prolongada de la actividad que desaparece en 3 h.
4. Tránsito retardado (como en 2) con aumento de actividad hepática mayor que la esplénica.

Los patrones 1 y 2 son normales. Sin embargo, los patrones 3 y 4 indican daño celular, por lo que debe tenerse en cuenta en la interpretación de la imagen. (Hay que tener en cuenta que algunas enfermedades puede estar asociadas con la actividad pulmonar difusa o focal y/o con el aclaramiento retardado de los leucocitos marcados). El tránsito pulmonar es una prueba cualitativa. En caso de duda se puede realizar una prueba cuantitativa de la relación de hígado a bazo como se describe a continuación.

Relación de la actividad hígado/bazo (recomendado periódicamente)

En condiciones normales a los pocos minutos de la inyección debe apreciarse imagen cardíaca como reflejo de la actividad circulante. A los 30 minutos la actividad cardíaca habrá disminuido mientras que la actividad esplénica deberá ser claramente superior a la hepática.

La captación esplénica y hepática se debe al reequilibrio con el pool marginal leucocitario, siendo menor y más rápida a nivel hepático (5 min) que en bazo (30 min), aunque varía en función de la viabilidad funcional de las células marcadas. Normalmente, en cualquier momento la actividad en el bazo debería ser más alta que la actividad en el hígado. La actividad de un tejido se puede cuantificar mediante el análisis de la región de interés. Una baja captación hepática indica una buena conservación de la viabilidad de las células marcadas, mientras que una actividad hepática igual o mayor que la actividad del bazo indica daño celular, debiéndose extremar las precauciones en la interpretación de la imagen.

Guía nº 1 de la RFE para marcaje de leucocitos con ^{99m}Tc -HMPAO

1. Jeringa A: 4 ml ACD-A + 30 ml sangre Jeringa B: 2 ml ACD-A + 15 ml sangre

- Extraer la sangre con una palomita de 19 G.
- Es aconsejable obtener un número de células superior a $2 \cdot 10^8$ para obtener buenos rendimientos de marcaje y buena calidad de imágenes. Conviene, por tanto, conocer la cifra de leucocitos del paciente para extraer más sangre en caso de leucopenia.
- La relación mililitros de sangre y mililitros de ACD-A R debe ser igual a 7,5.
- En lugar de ACD-A R se puede utilizar *heparina* R sin conservador, a razón de 10 U.I./ml de sangre.
- Si se desea conocer la recuperación celular *in vitro* extraer también sangre en tubo para realizar un hemograma.

2. A + 8 ml de hidroxietilalmidón al 6% 30-75 min a R.T. $\Rightarrow$ PRPL

3. B 15 min a 2.000·g $\Rightarrow$ PLC-1

4. PRPL 5 min a 150·g $\Rightarrow$ Pellet + PRP

- Centrifugaciones más rápidas, hasta 250·g, proporcionarían mayor recuperación de leucocitos pero con mayor contaminación plaquetaria.

5. Pellet + 0,5 ml PLC-1 + <20 mCi (0,5 ml) ^{99m}Tc -HMPAO 15 min a 37 °C

- Se puede a R.T. pero es preferible a 37 °C. Aunque la temperatura de incubación no es crítica para el R.M. sí afecta a la viabilidad de los leucocitos.
- Tiempos de hasta 30 min no afectan a la viabilidad celular.
- Con actividades mayores de 20 mCi para marcar peligran la viabilidad leucocitaria y aumenta el riesgo de aberraciones en linfocitos.
- La resuspensión de los leucocitos se puede hacer con menor cantidad de PLC-1, por ejemplo, 0,5 ml.
- La resuspensión de los leucocitos en S.F., en lugar de plasma, aumenta considerablemente el R.M. pero puede disminuir la viabilidad de las células.
- La adición del ^{99m}Tc HM-PAO a los leucocitos debe de efectuarse lo más rápidamente posible, tras la preparación, ya que se forman cantidades crecientes de tecnecio libre y un complejo secundario no lipófilo en función del tiempo. Un retraso en la adición acarrearía un descenso considerable del R.M.
- Se recomienda efectuar el marcaje en un medio al 50 % plasmático.
- Al disminuir el volumen de la suspensión celular se incrementa el rendimiento de marcaje.

6. PRP 15 min a 2.000·g $\Rightarrow$ PLC-2 (con HES)

7. Pellet + PLC-2 5 min a 150·g $\Rightarrow$ Pellet + sobrenadante

8. Pellet + 5 ml PLC-1

9. Calcular R.M.

10. Inyectar I.V. lentamente.

- Un intervalo de tiempo, entre resuspensión de leucocitos marcados e inyección I.V., superior a 2 h conlleva riesgo de pérdida de viabilidad, elución del trazador y disminución de la actividad inyectada.
- Si se desea determinar la recuperación *in vitro* de leucocitos, realizar hemogramas con aproximadamente 0,5 ml de la suspensión del pellet marcado y con la sangre extraída inicialmente.
- Si se desea efectuar el estudio de viabilidad con Azul de Trypan, separar también 50 μl de suspensión celular marcada.
- Si se desea determinar la recuperación celular *in vivo* de los leucocitos, preparar una jeringa estándar con un volumen de pertecnato igual al de la dosis a inyectar y del mismo orden de magnitud de actividad. Medir la actividad de la jeringa standard.
- Para determinar la recuperación celular *in vivo* de leucocitos, extraer ~2 ml de sangre a los 30 min y 60 min de la inyección.
- Determinar la recuperación celular *in vitro* e *in vivo* y la viabilidad celular.
- Para el cálculo de la recuperación *in vivo* se precisa conocer la volemia del paciente. Esta se puede determinar utilizando una disolución inyectable de albúmina humana marcada con yodo (^{125}I) o bien hematíes autólogos marcados con cromo (^{51}Cr). No obstante, si no se requiere excesiva precisión, puede estimarse por cálculo teórico a partir del peso y la talla del paciente.

Control de calidad de leucocitos marcados

Estudio de viabilidad con azul de tripano

- Centrifugar 50 µl de la suspensión de leucocitos marcados a 150·g durante 5 min.
- Extraer el líquido sobrenadante y resuspender el botón leucocitario con 50 µl de disolución fisiológica tamponada a pH 7,2.
- Mezclar 10 µl de la suspensión tamponada de leucocitos marcados con 10 µl de azul de tripano.
- Colocar 10 µl de la suspensión final en un porta y cubrirlo con un cubre. Antes de 5 minutos, contar los leucocitos viables y no viables entre un total mínimo de 100, en un microscopio óptico.

Se consideran leucocitos viables, aquellos que muestran ausencia de captación del colorante. Se consideran leucocitos no viables, aquellos que quedan teñidos de azul claro.

Porcentaje de viabilidad = nº de leucocitos viables por cada 100 leucocitos (Normal > 95%)

Aplicar este porcentaje al nº de leucocitos totales para deducir el nº de leucocitos viables.

Preparaciones

ACD-A (Ácido cítrico – citrato - dextrosa, fórmula A)

7,3 g de ácido cítrico + 22 g de citrato trisódico dihidrato + 22,4 g de dextrosa + H₂O c.s.p. 1.000 ml

Grifols: 7,3 g de ácido cítrico + 22 g de citrato sódico dihidrato + 24,5 g de glucosa monohidrato + H₂O c.s.p. 1.000 ml

Hidroxietil almidón al 6%

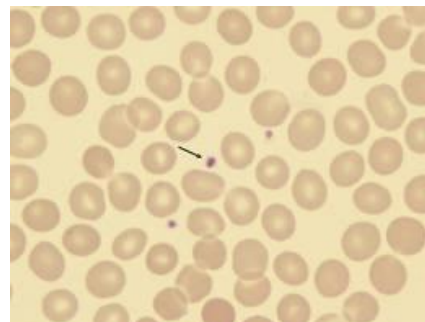
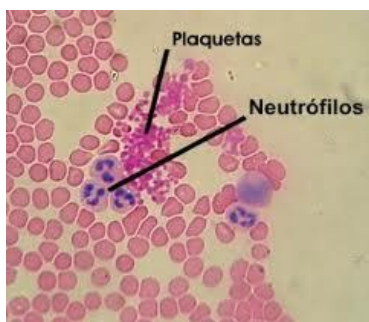
Disolver 6 g de hidroxietil almidón cuyo peso molecular promedio sea de 450.000, con un grado de sustitución de 0,7 y 0,9 g de cloruro de sodio en 100 ml de agua para preparaciones inyectables R. La disolución debe tener una osmolalidad de 310 mOsm/kg y un pH entre 5 y 7. Esterilizar por filtración utilizando filtros de 0,22 µm de diámetro de poros.

Azul de tripano

Disolver 1 g de azul de tripano (C.I. 23850) en 100 ml de agua destilada R. Tomar 1 ml de esta disolución y añadirle 5 ml de disolución fisiológica tamponada a pH 7,2.

Plaquetas radiomarcadas

Las plaquetas o trombocitos son fragmentos citoplasmáticos pequeños (2-3 μm de diámetro), irregulares y carentes de núcleo. Las plaquetas son producidas en la médula ósea por fragmentos de sus células precursoras, unas células gigantes plurinucleadas llamadas megacariocitos, que se encuentran en la médula ósea y de las que se desprenden trozos de citoplasma, las plaquetas, que son liberadas a la circulación. Aunque una pequeña fracción de las plaquetas humanas puede ser consumida en la formación de coágulos de sangre, la mayoría se convierten en senescentes y se eliminan por el sistema retículo endotelial en el hígado y en el bazo, después de entre 8 y 12 días en circulación.



La población total de plaquetas es notablemente superior al producto del recuento periférico (entre 150.000 y 400.000 por μl de sangre) y el volumen sanguíneo, debido a la existencia de lugares de reservorio en equilibrio dinámico con las circulantes, localizándose fundamentalmente en bazo (30% de población) y en menor grado en el hígado.

Las plaquetas juegan un papel fundamental en la hemostasia, formando parte del sistema de coagulación e interviniendo en la formación de trombos como respuesta a la pérdida de continuidad de la pared vascular.

Las plaquetas son destruidas en el sistema retículo endotelial, principalmente en bazo y médula ósea. La patología trombocitaria puede ser debida a modificaciones en su funcionalismo o en su número, ritmo de producción o de destrucción.

Si ponemos en un tubo de ensayo un poco de sangre, después de 10 o 15 minutos se espesa hasta formar una masa pastosa y homogénea, el coágulo. Posteriormente, el coágulo se contrae y se separa de un líquido amarillento y transparente, el suero sanguíneo. El suero se diferencia del plasma en que no contiene fibrinógeno. Esta es una proteína del plasma que, durante el proceso de coagulación, se transforma en fibrina gracias a la acción conjunta de la protrombina, una sustancia fabricada en el hígado, y de la tromboplastina, presente en las plaquetas. El coágulo es, por tanto, una red de fibrina en la cual quedan aprisionados los glóbulos de la sangre y que actúa a modo de tapón en las heridas. La hemofilia es una enfermedad genética que consiste en la incapacidad de la sangre para coagularse.

Indicaciones de las plaquetas radiomarcadas

Las plaquetas constituyen el tercer gran grupo de células sanguíneas que pueden marcarse con radionúclidos, permitiendo determinar su supervivencia en sangre periférica, los lugares de destrucción y secuestro y visualizar su interacción en fenómenos trombóticos o de rechazo.

- **Cinética y funcionalismo plaquetario:** trombocitopenias, trombocitopenia inmune primaria (PTI, del antiguo nombre púrpura trombocitopénica idiopática).
- **Valoración del secuestro y destrucción plaquetario:** cuantificación de la reserva esplénica de plaquetas e identificación de los lugares de destrucción.
- **Visualización de procesos trombocíticos** (trombosis arterial o venosa). Para evitar falsos positivos resultantes de la elevada actividad del fondo vascular en las imágenes más precoces, es esencial la realización de imágenes secuenciales, pues al disminuir la actividad de la reserva hemática puede distinguirse la actividad de los trombos. Existe también la posibilidad de falsos negativos en pacientes que han sido tratados con anticoagulantes.
- **Evaluación del rechazo agudo de trasplante renal**, proceso en que el depósito plaquetario en los capilares renales es uno de los fenómenos más precoces, pudiéndose distinguir así de otras frecuentes complicaciones del trasplante, como es la necrosis tubular. Esta distinción se puede realizar también mediante renograma con ^{99m}Tc -DTPA, aunque el uso de terapia inmunosupresiva, en particular ciclosporina A, puede llevar a confusión. En contraposición la Ciclosporina A no parece promover la deposición de plaquetas en riñón o interferir con las imágenes de plaquetas en presencia de rechazo. Sin embargo, para detectar el rechazo es necesario que las plaquetas marcadas estén en la circulación a la vez que se produce el rechazo, por lo que debe mantenerse un número adecuado de plaquetas marcadas circulantes, lo que puede obligar a reinyecciones periódicas, y limita su uso a los periodos de mayor riesgo. En definitiva hay que realizar a los pacientes un marcaje de plaquetas y su correspondiente gammagrafía con intervalos de algunos días y una imagen diaria. Este régimen claramente no puede mantenerse durante períodos largos, pero puede llevarse a cabo en un período limitado tras el trasplante, período durante el cual el rechazo es más frecuente. El intervalo puede depender de la agresividad con la cual se prescriben inmunosupresores; por ello en centros en los que se emplean bajas dosis para mantenimiento de la inmunosupresión, es probable que el rechazo ocurra dentro de las primeras semanas.

Aislamiento de plaquetas

Para la obtención de concentrados plaquetarios a partir de una muestra de sangre, generalmente se parte de una muestra de sangre (30-50 ml) con ACD-A en una proporción adecuada (sangre/ACD = 7-8) para alcanzar un pH = 6,5 y evitar que las plaquetas sufran agregación. No se utilizará heparina como anticoagulante pues induce la agregación plaquetaria. Como alternativa se pueden añadir prostaglandinas para inhibir dicha agregación.

Se puede recoger simultáneamente sangre en citrato de sodio al 3,8%, en una proporción 9:1, para la obtención de un plasma pobre en plaquetas con un pH más fisiológico de 7,4. Este plasma será utilizado para resuspender las plaquetas marcadas antes de la inyección.

En pacientes con trombocitopenia se efectúan con frecuencia estudios de la cinética plaquetaria, y si el recuento de plaquetas es inferior a $2 \cdot 10^{10}/l$, se precisa el uso de plaquetas pertenecientes al mismo grupo sanguíneo. Cuando se marcan plaquetas autólogas de pacientes trombocitopénicos se precisa más sangre, usualmente entre 100 y 150 ml.

Posteriormente, la sangre con ACD-A es centrifugada a 150-200·g durante 10 min. para obtener un plasma rico en plaquetas (PRP). Dicho plasma es acidificado con ACD-A mediante la adición de 1 ml de ACD-A por cada 10 ml de PRP con el objeto de mantener el pH en 6,5. En el caso de que se observe un PRP con excesiva contaminación hemática se puede tratar de disminuirla repitiendo la centrifugación. La adición de agentes que favorecen la sedimentación de los glóbulos rojos, tales el hidroxietil almidón al 6%, que se adicionan a la sangre completa en una proporción 1/10, antes de la centrifugación, mejoran el rendimiento en PRP.

Para separar las plaquetas del plasma, el PRP se centrifuga a 640-1500·g durante 10 min. para la obtención de un concentrado plaquetario y un sobrenadante constituido por un plasma pobre en plaquetas (PPP). La recuperación media de plaquetas es del $95\% \pm 3\%$.

Las plaquetas se mantienen mejor a pH 6,5, y si el pH es inferior, en concreto por debajo de 6 puede caer la eficiencia de marcaje. La EM depende de forma crítica de la concentración del quelato, teniendo en cuenta que la concentración óptima varía de un quelato a otro. La EM usualmente alcanza un máximo entre 5 y 10 minutos a temperatura ambiente o mejor a 37°C.

En pacientes con trombocitopenia se realizan con frecuencia estudios de la cinética plaquetaria. Cuando se marcan plaquetas autólogas de pacientes trombocitopénicos se precisa más sangre, usualmente 100-150 ml. Si el recuento de plaquetas es inferior a $2 \cdot 10^{10}$ por litro, se precisa el uso de plaquetas pertenecientes al mismo grupo sanguíneo.

Marcaje de plaquetas

Se pueden distinguir dos categorías en el marcaje de plaquetas: marcaje indirecto (a precursor, selectivo o en cohorte) y marcaje directo (al azar). En el marcaje indirecto el trazador se incorpora al citoplasma de los megacariocitos, y tras la proliferación de estos precursores, se obtiene una población homogénea de plaquetas marcadas recién formadas. En este tipo de marcaje se ha utilizado: ^{75}Se -metionina, ^{35}S -metionina, $^{32}\text{PO}_4\text{Na}_3$ y $^{35}\text{SO}_4\text{Na}_2$. El principal inconveniente de estos agentes lo constituyen las características físicas de sus radionúclidos. Así, tanto el ^{32}P como ^{35}S son emisores β , mientras que el ^{75}Se emite radiación γ de energía superior a la permitida en una gammacámara convencional.

En los procedimientos de marcaje de plaquetas más comunes se utilizan métodos directos o al azar, en los que el trazador se incorpora a una población heterogénea de plaquetas circulantes y, en consecuencia, de distintas edades. Se puede distinguir dentro de este grupo los métodos de marcaje *in vivo*, fundamentalmente con el uso de anticuerpos monoclonales marcados, y los métodos *in vitro* que son los más utilizados hasta ahora. En el marcaje directo *in vitro* el trazador se incorpora, fuera del organismo, a una suspensión de plaquetas procedentes de una muestra de sangre. La falta de especificidad de los trazadores hacia las plaquetas obliga a introducir etapas de separación antes del marcaje y obtener así concentrados de plaquetas con la mayor pureza posible.

En 1958 se describen los primeros trabajos con plaquetas marcadas con ^{51}Cr , que como ion cromato es activamente incorporado por las plaquetas, dentro de las cuales se reduce a Cr^{3+} que se une preferentemente a nucleósidos de adenina. Al ser un trazador inespecífico, se precisa la separación de las plaquetas del resto de las células sanguíneas antes de su marcaje. Existen varios inconvenientes asociados a este marcaje con ^{51}Cr , tales como su pobre eficiencia de marcaje, que hace necesaria la extracción de 500 ml de sangre para obtener suficiente cantidad de plaquetas marcadas; además es un radionúclido de una $T_{1/2}$ de 27 días y una emisión γ de 32 KeV, por lo que dista de las características óptimas requeridas, no permitiendo la obtención de imágenes gammagráficas. También, resulta que cuando el ^{51}Cr está en concentraciones bajas, la captación celular se realiza por transporte activo, lo que favorece el marcaje de plaquetas jóvenes, pudiendo falsearse el cálculo de la supervivencia. La tasa de elución del ^{51}Cr en las plaquetas marcadas es del 2,8% a las 6 horas, aunque la presencia de anticuerpos antiplaquetas puede incrementar significativamente la tasa de elución, sin que exista por otra parte evidencia de la reutilización del radionúclido. A pesar de todo esto en 1977 el marcaje de plaquetas con ^{51}Cr se convirtió en el método recomendado por el ICSH. En 1988 este mismo comité, basándose en un método previamente descrito, propuso el ^{111}In como el radionúclido de elección para el marcaje de plaquetas.

En 1976 Thakur describe por primera vez un procedimiento de marcaje de plaquetas con ^{111}In utilizando complejos liposolubles de este radionúclido. Las características físicas del ^{111}In ($T_{1/2}$ de 2'8 días y una emisión γ con fotopicos de 172 KeV y 247 KeV) permiten tanto la obtención de imágenes como la realización de estudios cinéticos. Estos trazadores son inespecíficos, uniéndose también a leucocitos y hematíes, por lo que se requiere la obtención de un concentrado plaquetario. Su rendimiento de marcaje es superior al del ^{51}Cr , con lo que se precisa mucho menos volumen de sangre. Presenta menor tasa de elución (1,6% en 6 horas) y el marcaje responde completamente a un tipo de marcaje al azar. En cuanto al mecanismo de marcaje se piensa que el complejo lipofílico penetra por difusión pasiva al interior de la plaqueta, donde el ^{111}In se une a componentes tanto citoplasmáticos como nucleares, y el quelante difunde al exterior.

Todos los complejos de ^{111}In formados con los quelatos oxina (8-hidroxiquinolina), tropolona, N-mercaptopiridina (Merc), acetilacetona y sulfato de oxina, pueden marcar plaquetas en solución salina, pero solo ^{111}In -tropolona y ^{111}In -Merc marcan a las células satisfactoriamente en plasma. Cuando el marcaje se realiza con ^{111}In -tropolona es necesario reducir la proporción de plasma; utilizándose plasma en solución salina al 25 %, de esta manera mejora la eficiencia de marcaje, al mantenerse un entorno fisiológico.

Con el ^{111}In -oxina se conserva totalmente la funcionalidad de las plaquetas si el marcaje se realiza en medio plasmático, pero a costa de tener que aumentar los tiempos de incubación para obtener EM adecuadas (hasta 60 min). Por este motivo se han propuesto otros métodos no plasmáticos, tales como la solución isotónica salina, solución salina-ACD, solución Tyrode modificada, tampón Hepes y tampón Tris. Estos medios no plasmáticos permiten alcanzar con el complejo de ^{111}In -oxina elevadas EM (> 75%), mientras que su inconveniente radica en que pueden afectar a la capacidad de agregación plaquetaria en mayor o menor grado. No obstante, se ha podido demostrar que estas alteraciones pueden neutralizarse al volver de nuevo las células a su entorno natural después de inyectar. Otro inconveniente de la ^{111}In -oxina es la presencia de etanol como disolvente, por su toxicidad celular.

El complejo ^{111}In -tropolona, a diferencia del de ^{111}In -oxina, es soluble en agua y no tiene, por tanto, los inconvenientes de toxicidad química señalados para la oxina. Otra importante ventaja es la posibilidad de obtener una elevada EM cuando se utiliza en medio plasmático.

Para eliminar la actividad no unida a las células antes de proceder a la inyección de las plaquetas marcadas, se lleva a cabo una etapa de lavado adicionando PPP, obtenido durante el aislamiento de las células, y centrifugando a 640-g durante 10 min. Esta etapa se utiliza también para el cálculo de la EM.

Las plaquetas se resuspenden finalmente en PPP (pH 6,5) antes de ser inyectadas.

Para aplicaciones de plaquetas marcadas distintas a los estudios cinéticos, como es el caso del diagnóstico por la imagen de los procesos trombóticos, presenta más ventajas la utilización de

^{99m}Tc . La mayoría de los métodos para marcar plaquetas con compuestos de ^{99m}Tc son adaptaciones de los desarrollados para hematíes y leucocitos, como el desarrollado utilizando Sn^{2+} de un equipo reactivo de pirofosfato. Con dicho método se obtiene una población de plaquetas marcadas que conservan su funcionalidad y mantienen una alta estabilidad (aproximadamente el 90% a las 24 horas).

Los intentos de marcar plaquetas con ^{99m}Tc -HMPAO no han dado resultados tan satisfactorios como los obtenidos en el caso de los leucocitos. Aunque se han obtenido EM del orden del 55%, se obtienen plaquetas marcadas de elevada inestabilidad (elución de un 10 % cada hora del trazador *in vivo*).

El procedimiento de aislamiento y marcaje de plaquetas con ^{99m}Tc -HMPAO propuesto por el ISORBE es igual que el descrito por el mismo organismo con ^{111}In -oxina, con la salvedad de que el marcaje se realiza con 370-1110 MBq de ^{99m}Tc -HMPAO recién preparado.

Es interesante el potencial para el marcaje *in vivo* de plaquetas que supone el uso de anticuerpos monoclonales (AcM) marcados directamente frente a antígenos de la superficie de las plaquetas. Así un anticuerpo marcado con ^{111}In que reconoce los receptores del fibrinógeno IIb, IIIa de las plaquetas primarias, se ha utilizado con frecuencia como un agente intravascular para la localización de trombosis venosa profunda.

Las plaquetas se depositan en los trombos venosos, como respuesta a la elevada concentración de trombina en las proximidades del depósito de fibrina. Por otra parte, las plaquetas se encuentran formando parte de los trombos en estado activado, a diferencia de la inmensa mayoría de las que circulan en sangre, que lo hacen en estado de reposo. Un método rápido para conseguir imágenes de los procesos trombocíticos es obtener poblaciones de plaquetas marcadas que se fijen en los trombos ya formados, sin que demuestren afinidad por las plaquetas circulantes, reduciendo de esta forma significativamente la actividad circulante. Los cambios más notables que sufren las plaquetas al pasar a su forma activada, es la fijación a la membrana de proteínas intracelulares, creando epítomos inexistentes en las plaquetas en estado de reposo. Uno de los avances más significativos en el diseño de AcM para el marcaje de plaquetas consiste en el desarrollo de AcM capaces de reconocer específicamente las características particulares de las plaquetas activadas, como es el caso del AcM KC4 y S-12.

Guía nº 4 de la RFE para marcaje de plaquetas con ^{111}In -Oxina

- 1) En una jeringa de 50 ml cargar 7 ml de *anticoagulante A* y en otra de 20 ml cargar 1,5 ml de *anticoagulante B*.
- 2) Extraer, mediante una palomita de 19 G, 2 o 3 ml de sangre que serán desechados. A continuación acoplar la jeringa A para extraer lentamente 40 ml de sangre y posteriormente acoplar la jeringa B para extraer lentamente 15 ml de sangre.

Para obtener un buen rendimiento de marcaje y buena calidad de imágenes, es aconsejable disponer de un número de plaquetas superior a 10^{10} , para lo cual es necesario conocer previamente la cifra de plaquetas del paciente. En caso de plaquetopenia deberá extraerse más sangre en otra jeringa con el *anticoagulante A*. La relación entre mililitros de sangre y mililitros de anticoagulante A debe ser igual a 5,7 con objeto de alcanzar un pH de aproximadamente 6,5. Si se desea conocer la recuperación plaquetaria *in vitro*, extraer también una muestra de sangre en un tubo para hemograma.

- 3) Depositar la sangre de la jeringa A en un tubo falcon de 50 ml (tubo A), sin formar espuma. Depositar la sangre de la jeringa B en un tubo falcon de 30 ml (tubo B) sin formar espuma.
- 4) Dejar reposar el tubo A durante 15 min.
- 5) Centrifugar el tubo B a 2000·g durante 10 min. para obtener el PLC.
- 6) Centrifugar el tubo A 180·g durante 15 min. para obtener un plasma rico en plaquetas (PRP).
- 7) Transferir el PRP del tubo A un tubo falcon de 30 ml y centrifugar a 640·g durante 10 min.

Centrifugaciones más rápidas, hasta 1000 · g, proporcionarían mayor recuperación de plaquetas pero a su vez aumentaría el riesgo de una disminución de su capacidad de agregación.

- 8) Extraer el plasma pobre en plaquetas (PPP) sobrenadante y conservarlo a 37 °C.
- 9) Lavar el precipitado plaquetario 2 veces, deslizando cuidadosamente por la pared del tubo 2 ml de *Solución modificada de Tyrode* (SMT) mantenida a 37 °C. Durante unos 10 segundos mover suavemente el fondo del tubo haciendo círculos alrededor de su eje sin alterar el precipitado. Extraer el líquido sobrenadante.
- 10) Resuspender las plaquetas, sin formar espuma, con 4 ml de SMT a 37 °C, removiéndolas por aspiración suave con una pipeta de plástico.
- 11) Preparar la cantidad requerida de ^{111}In -oxina, diluyendo 4 veces su volumen con SMT a 37 °C. Añadirla, gota a gota, sobre la suspensión de plaquetas. Agitar el tubo suavemente. La actividad de ^{111}In -oxina requerida (3,7-37 MBq) dependerá del tipo de estudio o prueba a realizar. Para el estudio de la supervivencia plaquetaria se recomienda utilizar una actividad máxima de 7,4 MBq.
- 12) Incubar 10 min a 37 °C.
- 13) Añadir 4 ml del PPP. Centrifugar a 640·g durante 10 min.
- 14) Extraer el plasma sobrenadante (actividad no ligada) y reservarlo para calcular la eficiencia del marcaje.
- 15) Resuspender las plaquetas marcadas con 5 ml de PLC. Si la presencia de hematíes marcados no afecta a la calidad de la exploración, aspirar la suspensión de plaquetas marcadas con una jeringa de 10 ml y aguja de 19 G. Medir su actividad. Si se realiza un estudio de la supervivencia plaquetaria, deben realizarse los pasos 16 y 17 para obtener plaquetas marcadas libres de hematíes marcados.
- 16) Centrifugar a 100·g durante 3 min con objeto de precipitar los hematíes contaminantes.
- 17) Aspirar la suspensión de plaquetas marcadas, sin arrastrar los hematíes del fondo del tubo, con la ayuda de una jeringa de 10 ml y aguja de 19 G. Medir su actividad.

Si se desea determinar la recuperación *in vitro* de las plaquetas, realizar un hemograma con aproximadamente 0,5 ml de la suspensión de plaquetas marcadas y con la sangre extraída inicialmente. Si se desea efectuar un estudio de la capacidad de agregación, separar también aproximadamente 1,0 ml de la suspensión de plaquetas marcadas. Si se desea determinar la recuperación plaquetaria *in vivo*, separar 0,5 ml de la suspensión de plaquetas marcadas en una jeringa de 1 ml.

- 18) Inyectar las plaquetas marcadas lentamente, sin lavar la jeringa con la sangre del paciente.
- 19) Efectuar los cálculos del rendimiento de marcaje.

ANTICOAGULANTE A: Disolver 25,0 g de *citrato de sodio R* y 14,9 g de *ácido cítrico · H₂O R* en agua para preparaciones inyectables R hasta un volumen de 1000 ml. Esterilizar por filtración utilizando filtros de 0,22 µm de diámetro de poro. El pH resultante debe ser 4,5.

ANTICOAGULANTE B: Disolver entre 38,0 y 42,0 g de *citrato de sodio R* en agua para preparaciones inyectables R hasta un volumen de 1000 ml. Esterilizar por filtración, utilizando filtros de 0,22 µm de diámetro de poro.

SOLUCIÓN MODIFICADA DE TYRODE: 15,2 g de *NaOH R*, 26,8 g de *ácido cítrico · H₂O R*, 160 g de *NaCl R*, 4 g de *KCl R*, 8,64 g de *MgCl₂ · 6 H₂O R* y 20 g de *glucosa, agua para preparaciones inyectables R* csp 1000 ml. Esterilizar mediante filtros de 0,22 µm de diámetro de poro. El pH resultante debe ser de 5,5. Guardar alícuotas a -20°C. Preparar cada 3 meses. Un mililitro de esta solución se descongela y diluye, inmediatamente antes de su utilización, a 20 ml con agua para preparaciones inyectables R a 37 °C para obtener una solución final de pH 6,5 y una osmolaridad comprendida entre 290 y 310 mOsm/kg.

Marcaje de plaquetas con ^{111}In -oxina

International Society of Radiolabeled Blood Elements (ISORBE)

- 1) Extraer 20-50 ml de sangre ($> 10^9$ plaquetas/ml) en una jeringa con ACD-A (0,2 ml de ACD / ml de sangre). Usa aguja de diámetro > 1 mm (calibre 19 G).
- 2) Centrifugar a 150-g durante 5 minutos para obtener un plasma rico en plaquetas (PRP)
- 3) Transferir el PRP sobrenadante a otro vial.
- 4) Añadir al PRP, si fuese necesario, un volumen de ACD aproximadamente igual a 1/10 del volumen de PRP, para ajustar el pH a 6,2-6,5.
- 5) Centrifugar el PRP a 500-g durante 10 minutos para obtener el concentrado plaquetario.
- 6) Retirar el plasma pobre en plaquetas sobrenadante (PPP) y guardarlo a 37°C .
- 7) Resuspender el botón plaquetario en 1-2 ml de tampón de Tyrode recientemente preparado (pH = 6,2-6,5) agitando suavemente. Alternativamente puede usarse también ACD-salino (1v/6v).
- 8) Adicionar 3,7-37 MBq de ^{111}In -Oxina e incubar a 37°C durante 10 minutos.
- 9) Añadir 4-5 ml de PPP para permitir una más fácil separación del sobrenadante.
- 10) Centrifugar a 500-g durante 10 minutos.
- 11) Separar el sobrenadante del botón plaquetario marcado.
- 12) Determinar la eficiencia de marcaje.
- 13) Resuspender las plaquetas marcadas en 5 ml del PPP autólogo.
- 14) Cargar 1 ml de la suspensión en una jeringa como dosis patrón. Pesar la jeringa, vaciar su contenido en un matraz aforado (de 250 ml por ejemplo) y volver a pesar la jeringa vacía. La diferencia de pesos es el peso de la dosis estándar (P_{st}). Enrasar el matraz con agua.
- 15) Cargar el resto de la suspensión marcada en una jeringa y pesarla. Inyectar al paciente con una aguja de 1 mm de diámetro como mínimo (calibre 19 G) sin lavar la jeringa con sangre y volver a pesar la jeringa vacía. La diferencia de peso es el peso de la dosis inyectada (P_{iny}).
- 16) Las extracciones sanguíneas se inician al cabo de 30 minutos de haber inyectado las plaquetas marcadas y se continúan a los 60 minutos y posteriormente cada 24 horas.

La cantidad de sangre que se recomienda extraer en cada ocasión es de 10 ml y el anticoagulante el EDTA. Centrifugar una alícuota de cada muestra inmediatamente después a 150 g durante 15 minutos para obtener un PRP.

Una vez realizadas todas las extracciones, se procede al conteo simultáneo y por duplicado de la radiactividad de cada muestra de sangre, de PRP y del estándar en un contador de pozo.

ACD-A

22 g de citrato trisódico dihidrato
7,3 g de ácido cítrico
22,4 g de dextrosa
diluidos a 1000 ml con agua bidestilada

Citrato sódico al 3,8 %

3,8 g de citrato trisódico
100 ml de agua bidestilada

SMT (solución modificada de Tyrode)

3,8 g de NaOH
6,7 g de ácido cítrico monohidrato
40 g de Na Cl
1 g de KCl
2,16 g de $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
5 g de glucosa
 H_2O bidestilada csp 250 ml

Las disoluciones deben esterilizarse por filtración utilizando filtros de $0,22\ \mu\text{m}$ de diámetro de poro.

Evaluación de la calidad del aislamiento y marcaje de plaquetas

Es muy importante disponer de parámetros de control de calidad que permitan comprobar la bondad de la metodología empleada en las fases de aislamiento y marcaje de las plaquetas. Los métodos empleados para ello se basan fundamentalmente en pruebas *in vitro* e *in vivo*.

- Pruebas *in vitro*:**
- Rendimiento del aislamiento de plaquetas.
 - Contaminación con hematíes y leucocitos (riqueza plaquetaria)
 - Eficiencia de marcaje (EM).
 - Estabilidad del marcaje.
 - Viabilidad y funcionalismo celular (test de agregación).
- Pruebas *in vivo*:**
- Recuperación en sangre (recovery).
 - Comportamiento hepático.

El rendimiento del aislamiento de plaquetas es el porcentaje de plaquetas aisladas sobre el total existente en el volumen de sangre inicial (45-65%).

La riqueza plaquetaria de la suspensión celular obtenida indica el grado de contaminación debida a otras células sanguíneas. Para ello se determina la cantidad de cada una de ellas en la suspensión, mediante la observación microscópica o por lectura en autoanalizadores celulares. Se considera aceptable una contaminación máxima de un 5% de hematíes y un 1% de leucocitos.

La EM o rendimiento de marcaje refleja el porcentaje de actividad fijado a las plaquetas frente a la actividad total, y se calcula mediante la expresión:

$$EM (\%) = \text{Actividad unida a plaquetas} \times 100 / \text{Actividad total}$$

La EM viene condicionada por el tipo de quelante, medio y método de marcaje empleado.

La cuantificación de la EM puede realizarse en cada marcaje, mientras que los otros índices solamente se aplican para la estandarización de procedimientos, modificaciones en los mismos y evaluaciones periódicas de las técnicas utilizadas en cada laboratorio.

La estabilidad del marcaje se expresa como el porcentaje de actividad que permanece ligada a las células transcurrido un tiempo después del marcaje. Para una alícuota de la suspensión celular marcada se deja en reposo durante un tiempo determinado (por ejemplo 4 horas). Posteriormente se centrifuga para separar la actividad ligada y libre. La actividad presente en el sobrenadante (libre) no debe superar el 5% de la actividad ligada a las plaquetas.

El estado de viabilidad o funcionalidad de las plaquetas puede evaluarse *in vitro* e *in vivo*.

La valoración *in vitro* de la viabilidad o funcionalidad plaquetaria generalmente se realiza midiendo su capacidad de agregación. Una agregación superior al 65% indica un funcionalismo

adecuado. El método más empleado consiste en la determinación de la agregación plaquetaria inducida por ADP mediante nefelometría. No obstante, cuando se ha usado ACD como inhibidor de la agregación, por reducción de pH, las plaquetas pueden quedar relativamente sin respuesta, a menos que sean lavadas y resuspendidas en un pH fisiológico.

La determinación de la adhesividad de plaquetas a superficies vasculares *in vitro* constituye una aproximación a las condiciones fisiológicas y se ha empleado para valorar la funcionalidad plaquetaria. La técnica de Baumgartner, en la cual segmentos arteriales desprovistos de endotelio se montan sobre pequeñas tiras de plexiglás sobre las que fluye continuamente, en un sistema cerrado, la sangre total conteniendo las plaquetas marcadas. Tras un tiempo sometido a dicho fluido, el segmento es retirado y contado, la captación de plaquetas (por unidad de superficie o por unidad de tiempo) se cuantifica.

La microscopía electrónica, como alternativa, es un indicador sensible de la activación de las plaquetas, manifestada por la formación de pseudópodos.

La mejor manera de conocer la funcionalidad plaquetaria *in vivo*, es medir el secuestro irreversible de plaquetas por el hígado. Así, si realizamos una gammagrafía dinámica tras la inyección de las plaquetas marcadas, se puede ver el daño o actividad de las plaquetas según se produzca una captación excesiva de manera irreversible o reversible en hígado. La actividad en hígado deberá ser mínima, ya que este órgano no tiene excesiva capacidad para concentrar las plaquetas viables. La expresión de un daño plaquetario severo irreversible se manifiesta por una elevada captación hepática que suele persistir hasta los 30-40 minutos después de la inyección. Por el contrario, un daño poco severo se manifiesta por una captación hepática inicialmente elevada que se corrige conforme transcurre el tiempo desde la inyección.

La evaluación del “tráfico” de células inyectadas constituye el parámetro que refleja con mayor seguridad la funcionalidad de las plaquetas. La recuperación plaquetaria es el porcentaje de plaquetas marcadas inyectadas que están en la circulación sanguínea un tiempo después de la administración.

$$\text{Recuperación (\%)} = \text{Actividad en sangre (cpm/ml)} \times \text{VS (ml)} \times 100 / \text{dosis inyectada (cpm/ml)}$$

Su rango de normalidad 60 minutos después de la inyección es de 55-72 %, salvo en el caso de esplenomegalia, en el que se encuentran valores tan bajos como del 10%, o en el caso de pacientes esplenectomizados, donde se alcanzan valores > 90%.

La recuperación de plaquetas puede verse influenciada por el daño que hayan sufrido las plaquetas durante el aislamiento y marcaje; así, las plaquetas no viables son rápidamente retiradas por el sistema retículo endotelial, mientras que plaquetas activas y viables pueden ser temporalmente retenidas en el hígado y ocasionalmente en pulmón.

Plaquetocinética

La patología trombocitaria puede ser debida a modificaciones en su número, ritmo de producción o de destrucción, o funcionalismo, que a su vez puede responder a una alteración intrínseca o del medio que las contiene. Las técnicas de marcaje isotópico permiten determinar su supervivencia plaquetaria. Tras la inyección al paciente de la suspensión de plaquetas marcadas ($t = 0$), se extraen muestras de sangre al paciente. El número y frecuencia de muestreo depende de las cifras de plaquetas. En trombopenias marcadas en las que se prevé una supervivencia muy corta, se obtienen muestras a los 30, 60 y 120 minutos, y posteriormente cada 24 horas durante 7 días o hasta que el conteo en la muestra sea un 10% de la inicial. En otros casos a los 15-30 min, 1, 3, 6 y 12 h, y diario durante 7-10 días. Finalizado el período de extracciones, se procede al conteo por duplicado del estándar y de las muestras de sangre total, hemolizadas con saponina o por congelación, en un contador de pozo. El conteo simultáneo el último día de todas las muestras, evita tener que aplicar correcciones por decaimiento radiactivo. Se recomienda que el tiempo de conteo sea lo suficientemente grande para que el número de cuentas obtenido (mínimo 10.000 cuentas) esté afectado del menor error estadístico posible. Normalmente 5 minutos por muestra es suficiente. Las cpm/ml de cada extracción se calculan de la siguiente forma:

$$\text{cpm/ml} = (\text{cpm/ml sangre}) - (\text{cpm/ml plasma}) \times (1 - H_v)$$

Posteriormente se representan la cpm/ml de forma lineal y semilogarítmica frente al tiempo de extracción (cpm/ml en ordenadas y tiempo en abcisas). Seleccionamos la representación gráfica en la que se ajusten mejor los puntos a una recta. Se extrapola la recta hasta el eje de ordenadas para obtener las cpm a t_0 y se determina sobre el eje de abcisas el tiempo en que esa actividad inicial se reduce a su mitad (T_{50} o $T_{1/2}$).

Si N es el número inicial de plaquetas, tendremos que:

$$\text{número de plaquetas destruidas en el tiempo } T_{1/2} = N/2$$

$$\text{número de plaquetas destruidas por día} = N/(2T_{1/2})$$

$$\% \text{ de plaquetas destruidas por día} = 100/2T_{1/2}$$

Un parámetro importante utilizado en estos estudios es el de la *recuperación*, que expresa el porcentaje de actividad unida a las plaquetas que están circulando a un determinado tiempo t_i . Así se habla de recuperación a los 30 minutos, 1 hora, a tiempo cero, etc. La recuperación se obtiene dividiendo la actividad circulante en el tiempo t_i entre la actividad total administrada:

$$\% \text{ recuperación a } t_i = [\text{cpm}(t_i) / V_m] \times VS \times 100 / [\text{cpm}_{st} \times D \times (P_{iny}/P_{st})]$$

donde $\text{cpm}(t_0)$ es la actividad (cuentas por minuto) a tiempo 0 de las plaquetas obtenidas en una muestra de sangre total de volumen V_m . Puede utilizarse sin gran error el conteaje de la primera muestra; VS es el volumen sanguíneo, que puede calcularse en función del peso, la talla, la edad y el sexo.; cpm_{st} es la actividad (cuentas por minuto y por mililitro) de la suspensión patrón diluida en un volumen D ; P_{iny} es el peso de la dosis inyectada y P_{st} es el peso de la dosis patrón utilizada para preparar el estándar.

La actividad a tiempo cero $\text{cpm}(t_0)$ en la circulación se obtiene mediante extrapolación de la curva actividad-tiempo, o curva de supervivencia plaquetaria, a tiempo 0, y representa la actividad que detectaríamos en sangre si en el momento de la inyección se produjese una difusión instantánea de las plaquetas en su volumen de distribución. Tras la inyección de plaquetas marcadas pueden diferenciarse dos fases: una inicial de equilibrio y la fase de supervivencia. En un sujeto normal el porcentaje de recuperación al alcanzar el equilibrio (unos 30 min. p.i.) oscila entre 60 y 70%.

Otro parámetro importante utilizado es la supervivencia plaquetaria (SP), que expresa la expectativa de vida de la población de plaquetas. Este parámetro también puede calcularse gráficamente a partir de la representación actividad-tiempo, por extrapolación hasta el eje de abscisas, o bien mediante su ajuste a una función matemática.

También puede calcularse el porcentaje de supervivencia plaquetaria para cada tiempo t_i mediante la expresión:

$$\% \text{ Supervivencia } (t_i) = \text{cpm}(t_i) \times 100 / \text{cpm}(t_0)$$

La tasa de producción, renovación o turnover expresa la cantidad de plaquetas que se producen por unidad de tiempo (habitualmente se habla de producción diaria). Para su cálculo se utiliza el valor de la SP y el número de plaquetas circulantes, que se asume que es constante. En la práctica se calcula dividiendo el número total de plaquetas circulantes por la SP. Salvo algunas excepciones significativas, la tasa de producción de plaquetas está acelerada en los casos de trombocitopenia periférica, ya que para mantener un número constante de plaquetas circulantes ante una destrucción acelerada, el ritmo de reducción debe aumentar. La tasa normal de renovación es de $35 \pm 4,3 \cdot 10^9$ plaquetas/día.

La efectiva producción de plaquetas (PP) puede calcularse mediante:

$$PP = \text{Plaquetas en sangre periférica} / [(1 - \text{reserva esplénica}) \times \text{vida media}]$$

Modelos cinéticos

Los mecanismos responsables de la breve duración de la vida de las plaquetas sanguíneas han sido un tema de especulación desde la década de 1950. Los modelos más importantes para el estudio de la supervivencia de las células migratorias (plaquetas y hematíes) son:

▪ Modelo lineal

Supone que las plaquetas son eliminadas de la circulación indiscriminadamente, suponiendo que cualquier plaqueta tiene la misma esperanza de vida, independientemente de su edad.

$$A_L(t) = A_L(0) - a t \qquad T_L = A_L(0) / a$$

donde: $A_L(0)$ = y-intersección de la función lineal
 a = módulo de la pendiente de la función lineal
 T_L = supervivencia plaquetaria lineal

▪ Modelo exponencial

Supone que la esperanza de vida de las plaquetas disminuye con la edad.

$$A_E(t) = A_E(0) e^{-\lambda t} \qquad T_E = 1 / \lambda$$

donde: $A_E(0)$ = y-intersección de la función exponencial
 λ = constante exponencial
 T_E = supervivencia plaquetaria exponencial

Sin embargo, algunos autores defienden que el riesgo de destrucción de las plaquetas no es homogéneo en cuanto al aumento de la edad. En condiciones patológicas de acortamiento de supervivencia plaquetaria es mejor utilizar el modelo exponencial, puesto que en estos casos el daño infligido a las plaquetas produce una mayor devastación que en las normales.

▪ Media ponderada

Este modelo ajusta la curva de supervivencia mediante una media ponderada de las estimaciones lineal y exponencial. La media ponderada de ambas funciones $A_W(t)$ se calcula:

$$A_W(t) = [S_E A_L(t) + S_L A_E(t)] / (S_E + S_L)$$

donde S_L y S_E son la suma de los cuadrados de los residuales asociados a ambos modelos:

$$S_L = \sum [(A_L)_i - X_i]^2 \qquad y \qquad S_E = \sum [(A_E)_i - X_i]^2$$

$(A_L)_i$ y $(A_E)_i$ representan los puntos de las líneas de regresión lineal y exponencial correspondientes a los actividades medidas X_i .

La supervivencia media ponderada se calcula mediante: $T_W = (S_E T_L + S_L T_E) / (S_E + S_L)$

▪ Método del hit múltiple (MHM)

La hipótesis más popular para explicar la senescencia de las plaquetas en estado de equilibrio ha sido el modelo de impacto múltiple (MHM del inglés multiple hit model), propuesto por Mostaza *et al.* en 1966, según el cual las plaquetas van acumulando los daños causados por interacciones externas “hits” infligidas por el entorno circulatorio, desencadenando finalmente su eliminación por parte del sistema reticuloendotelial. Es decir, que la muerte de la plaqueta ocurre como resultado del daño ocasionado por sucesos aleatorios en su medio ambiente. Cada plaqueta es capaz de soportar un cierto número de hits, pero a partir de cierto momento esos hits incitan a una respuesta en la plaqueta que induce a que sea reconocida y retirada por el sistema reticuloendotelial. Así un hit grande causará cambios letales en la plaqueta, sin embargo, uno pequeño provocará algunos daños de los que se recuperará suficientemente para continuar su función, pero un tanto desgasta ya.

Cuando los daños son tan severos que cualquiera de ellos conlleve a la muerte inmediata, la supervivencia debe seguir una curva exponencial o de 1-hit; si se requieren 2 hits para la muerte, ésta deberá seguir una curva de 2-hits y así sucesivamente. Si los daños son pequeños, la muerte celular será producida por el desgaste y la distribución de la supervivencia es aproximadamente gaussiana (normal); por lo tanto, cuando se requiere un gran número de daños la curva será de un número infinito de hits o lineal (supervivencia lineal).

En 1971 Murphy y Francis formularon el MHM de forma matemática, basándose en los siguientes supuestos:

- 1) Todos los hits infringen el mismo daño a las plaquetas.
- 2) Dos hits no pueden afectar simultáneamente a la misma plaqueta.
- 3) Todas las plaquetas pueden soportar un número máximo y fijo de hits, que cuando se alcanza las plaquetas pierden su funcionalidad y son eliminadas por el SRE. La vida media $= N \times a$, donde N es el número de hits requeridos, y a es el intervalo de tiempo entre ellos.
- 4) Los hits se producen a un ritmo constante, dando lugar a una distribución gamma de su esperanza de vida.
- 5) Existe un estado de equilibrio, es decir, la función de densidad de probabilidad de supervivencia es la misma para todas las plaquetas.
- 6) La producción y destrucción de plaquetas es uniforme.
- 7) En cualquier instante el número medio de plaquetas es constante, tanto de las secuestradas como las que circulan libremente.
- 8) La viabilidad de las plaquetas no es alterada por el proceso de su marcaje.

El MHM proporciona una explicación elegante de la edad de las plaquetas, sin embargo, nunca se han establecido la naturaleza exacta de las interacciones (hits) y la veracidad del modelo.

A este respecto, el reciente trabajo de Dowling *et al.* arroja una nueva perspectiva sobre este problema, poniendo en duda la veracidad del MHM. Este estudio demuestra que las plaquetas contienen una vía apoptótica que controla su supervivencia *in vivo* y en un estado de equilibrio. Se trata de un modelo alternativo, según el cual las plaquetas nacen con un “contador de tiempo” interno. Por lo tanto, este estudio propone que la senescencia de las plaquetas es más probablemente el producto de procesos internos que de eventos externos.

Los componentes clave de este proceso apoptótico son dos proteínas de la familia Bcl-2: Bcl-x_L y Bak. El equilibrio entre ellas determina si una plaqueta vive o muere: las mutaciones en Bcl-x_L reducen la supervivencia *in vivo* de las plaquetas, mientras que las mutaciones en Bak aumentan su supervivencia. Experimentos de transfusión demostraron que estos efectos son intrínsecos a las células, por lo que está claro que su transición de la vida a la muerte está mediada por un mecanismo interno. Sin embargo, se desconoce la señal que inicia la transición. ¿Inducen los múltiples hits externos a una plaqueta a morir? ¿O es que las plaquetas contienen un temporizador interno que provoca su muerte apoptótica?

Aparentemente, la tasa de hits es un parámetro extrínseco, determinado por el medio ambiente, mientras que el número de hits que las plaquetas pueden soportar es un parámetro intrínseco de las células.

Por lo tanto, si el modelo de múltiples hits fuera correcto, esperaríamos encontrar que se requieren menos hits para matar a plaquetas mutantes de Bcl-x_L y más para matar a las mutantes de Bak, explicando así sus ciclos de vida más cortos o más largos, respectivamente. Quizás efectivamente el medio ambiente cumple un papel, no infligiendo daño a las plaquetas a través de hits, sino modulando las vías que influyen en el temporizador interno de las plaquetas. Puede que las mutaciones en Bcl-x y Bak afecten a la manera en que plaquetas reaccionan a su medioambiente. Será necesario un conocimiento más profundo de la bioquímica de las plaquetas y unos modelos matemáticos más sofisticados que para poder comprender mejor el proceso senescente de las plaquetas.

Estudio cinético plaquetario basado en detecciones externas

Existe también la posibilidad de realizar estudios cinéticos plaquetarios utilizando detecciones externas. El seguimiento de la biodistribución de las plaquetas marcadas mediante sistemas de detección externa puede realizarse de dos formas diferentes: estudio dinámico postinyección y detecciones seriadas.

El estudio dinámico postinyección debe realizarse con gammacámara y ordenador. Se efectúa un estudio dinámico del comportamiento de las plaquetas durante los primeros 30 a 60 minutos postinyección. Este estudio permite monitorizar los cambios de actividad en el bazo, hígado y corazón, mediante curvas actividad-tiempo de estos órganos que expresan la distribución *in vivo* de las plaquetas. Este tipo de estudios tiene como finalidad poder determinar la supervivencia plaquetaria y el patrón de catabolismo a partir de los datos obtenidos en la fase inicial de biodistribución (aproximadamente 30 min), evitando así la realización de extracciones múltiples y prolongar el estudio varios días.

Las detecciones seriadas sobre bazo, hígado y corazón requieren de sondas detectoras externas o de una cámara digital o analógica conectada a un ordenador. Esta técnica permite definir el patrón de secuestro y catabolismo plaquetario.

Hematíes radiomarcados

Los glóbulos rojos, eritrocitos o hematíes son fragmentos celulares no nucleados con forma de disco bicóncavo de 6-8 μm de diámetro y un espesor de 1 μm en el centro, que aumenta progresivamente hacia los bordes (2,2 μm). Se componen de agua (65%), hemoglobina (32%), proteínas y lípidos (3%). Su membrana es flexible, lo que les confiere una elasticidad que les permite atravesar los más estrechos capilares de los tejidos. Los eritrocitos humanos, así como los de la mayoría de los mamíferos (a excepción de los camélidos) carecen de núcleo y de mitocondrias, por lo que deben obtener su energía metabólica a través de la fermentación láctica. Su función consiste en el transporte de gases respiratorios (O_2 y CO_2). Tienen una vida útil de 110 a 120 días con una tasa de sustitución del 0,8-1% por día.



Los hematíes son las células más abundantes de la sangre. En el ser humano la cantidad considerada normal fluctúa entre 4.500.000 (en la mujer) y 5.400.000 (en el hombre) por microlitro de sangre, es decir, aproximadamente 1.000 veces más que los leucocitos. El exceso de glóbulos rojos se denomina policitemia y su deficiencia se llama anemia.

Los eritrocitos se producen en la médula ósea (eritropoyesis) a partir de unas células llamadas eritroblastos, que en sucesivas etapas de maduración se transforman en normoblastos, reticulocitos y finalmente en eritrocitos. En el proceso de maduración van perdiendo los orgánulos intracelulares hasta convertirse en casi puros reservorios de hemoglobina. La producción de glóbulos rojos está regulada por la eritropoyetina, que es una hormona producida en el riñón (~90%) y en el hígado (~10%), que actúa en la médula ósea estimulando la producción de glóbulos rojos. Esta producción es continua porque cada segundo los macrófagos del bazo destruyen unos dos millones de hematíes envejecidos que hay que reemplazar. La producción de eritropoyetina es estimulada por la reducción de la tensión de oxígeno en los tejidos (hipoxia tisular) que es detectada por las células intersticiales peritubulares del riñón.

Ante la presencia de algunas anemias, el organismo incrementa la producción de hematíes y los envía al torrente sanguíneo antes de que hayan alcanzado su madurez. Estas células inmaduras se denominan reticulocitos y se caracterizan por presentar una red de filamentos y gránulos. Normalmente representan el 1% del total de hematíes, pero pueden exceder el 4% cuando compensan la anemia.

En su interior, los glóbulos rojos están formados básicamente por hemoglobina, proteína férrica que le da el color rojo a la sangre, de ahí el nombre de eritrocitos: eritro (rojo) + citos (células). La hemoglobina (Hb) es una proteína constituida por cuatro monómeros iguales dos a dos. Cada monómero consiste en una cadena polipeptídica que engloba un grupo prostético hemo, el cual cuenta con un átomo de hierro, que puede unirse reversiblemente a cuatro moléculas de oxígeno (oxihemoglobina) y transportarlas desde los pulmones hasta los tejidos. El CO₂ que producen las células es recogido por la hemoglobina (carbaminohemoglobina) de los glóbulos rojos y es transportado a los pulmones, en donde es expulsado.

El marcaje de hematíes se ve facilitado por varios factores: (a) son los más abundantes de todos los elementos celulares de la sangre; (b) son fáciles de separar y manejar *in vitro* y no muy susceptibles a los daños de manipulaciones físicas o químicas; (c) no son tan dependientes *in vitro* de requerimientos energéticos y nutricionales como los otros elementos celulares, y (d) en relación con otras células muestran mayor facilidad de marcaje con radionúclidos debido a la hemoglobina, rica en sitios con posibilidad de unión a metales.

El uso de radionúclidos en el marcaje de los eritrocitos se remonta al trabajo del premio Nobel George de Hevesy, cuando introdujo en 1942 el uso del ³²P en el marcaje de eritrocitos para la determinación del volumen de sangre en los pacientes. En este método, el marcaje de los hematíes se produce mediante el enlace del ³²P con las hexosas y triosas de los eritrocitos.

Desde entonces, y hasta finales de los años ochenta, aparecen una gran variedad de artículos en los que se describen varios procedimientos para el marcaje de hematíes con diversos radionúclidos (⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁵⁵Fe, ⁵⁹Fe, ⁸¹Rb, ¹⁴C, ¹¹C, ⁴²K, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹¹¹In, etc.).

El ¹¹CO administrado por inhalación permite la medición del volumen de sangre con una precisión razonable. Los resultados son un 5-10% mayor que con ⁵¹Cr. Sin embargo, el ¹¹CO resulta valioso para los casos en los que es deseable una radiación mínima y sea necesario repetir los estudios. La necesidad de tener que disponer de un ciclotrón en el lugar donde se realiza el estudio impone severas restricciones al uso generalizado de ¹¹CO, Aunque el reciente aumento en el número de instalaciones de tomografía por emisión de positrones (PET) puede aumentar el interés en esta técnica.

El uso como marcadores de radionúclidos que se incorporan en la médula ósea roja a precursores de células durante un período de tiempo limitado, produce una cohorte de células marcadas de aproximadamente la misma edad. El ¹⁴C-glicina o los radioisótopos de hierro, aunque no son trazadores ideales, han proporcionado una gran cantidad de información sobre la vida útil de los glóbulos rojos normales y la síntesis de hemoglobina. Debido a que la glicina se incorpora en la protoporfirina durante la síntesis del grupo hemo, la glicina marcada con ¹⁴C sirve para el marcaje en cohorte de hematíes. La aplicación más importante de los radionúclidos de hierro ha sido en mediciones eritropoyéticas y ferrocinéticas.

A pesar de que los procedimientos utilizados actualmente proporcionan preparaciones marcadas satisfactoriamente, aún no se han desarrollado radiomarcadores ideales para hematíes. Nuevos enfoques, tales como el uso de anticuerpos marcados radiactivamente o el marcaje de receptores específicos en la célula, pueden conducir a mejoras sustanciales en la metodología de marcaje y podrían producir células marcadas con el menor daño posible y la máxima estabilidad *in vivo*.

Actualmente, el marcaje aleatorio de los eritrocitos es el que se usa en la práctica clínica, sobre todo porque se trata de procedimientos que son más fáciles de realizar en un entorno clínico. Además, los radionúclidos que poseen propiedades químicas y físicas favorables, y que están disponibles para investigación y uso clínico, marcan al azar a los hematíes.

Actualmente, los radionúclidos ^{99m}Tc y ^{51}Cr son los empleados en la práctica clínica para el radiomarcaje de hematíes con fines diagnósticos:

- Medida del volumen globular (^{51}Cr y ^{99m}Tc)
- Eritrocínética (^{51}Cr)
- Identificación de los lugares de destrucción (^{51}Cr y ^{99m}Tc)
- Imágenes de distribución del volumen sanguíneo (^{99m}Tc)
- Imagen selectiva esplénica (bazo ectópico) con hematíes alterados (^{99m}Tc)
- Ventriculografía miocárdica (^{99m}Tc)
- Hemorragia gastrointestinal (^{99m}Tc y ^{51}Cr)
- Hemangioma hepático (^{99m}Tc)
- Estudio de compatibilidad sanguínea en donantes (^{51}Cr)
- Detección de malformaciones vasculares.

Las propiedades ideales de los hematíes marcados usados para cada una de estas indicaciones son diferentes. Factores como las propiedades físicas del radionúclido, la estabilidad *in vivo* y la facilidad de marcaje tienen diferente importancia dependiendo del estudio a realizar. Por ejemplo, la determinación de la supervivencia de los hematíes requiere un radionúclido con una vida media física relativamente larga y una buena estabilidad *in vivo*, mientras que los estudios de imágenes del contenido de sangre cardíaca se completan normalmente en 1 hora y requieren un radionúclido de vida media corta. Sin embargo, dado que estos estudios pueden suponer un alto volumen de trabajo en muchos departamentos de medicina nuclear, la velocidad y la facilidad de marcaje se convierten en factores importantes.

Los eritrocitos usados para radiomarcaje son generalmente autólogos, pero pueden ser también procedentes de donantes, si han sido cuidadosamente tipificados y descartada cualquier contaminación viral. A este respecto hay que señalar que Wong *et al.* describieron en 2004 que cuando se usan hematíes marcados transfundidos se produce una mayor captación hepática en comparación con los hematíes marcados autólogos.

El órgano crítico es el bazo, con una dosis efectiva de 0,26-1,44 mSv/mCi de ^{99m}Tc .

Marcaje de hematíes con ^{51}Cr

Sterling y Gray observaron que el ^{51}Cr hexavalente en forma de cromato de sodio es un marcador adecuado para los eritrocitos, y describieron una técnica de marcaje mejorada en 1950, incubando el ^{51}Cr de una manera similar a la del ^{32}P . El método del ^{51}Cr sustituyó al del ^{32}P y es todavía un método de marcaje de uso común. Sin embargo, la relativamente baja abundancia fotónica gamma (9%) de 320 keV del ^{51}Cr hace que sea inadecuado para la obtención de imágenes gammagráficas. A pesar de ello, el marcaje de hematíes con ^{51}Cr se sigue utilizando para pruebas que implican el recuento de muestras de sangre, tales como la volemia de glóbulos rojos y los estudios eritrocínicos.

El cromo en el estado hexavalente (CrO_4^{2-}) atraviesa la membrana de los hematíes. Una vez dentro del eritrocito el cromo es reducido al estado trivalente (Cr^{3+}), que ya no es capaz de atravesar la membrana del eritrocito y que se une principalmente a la cadena beta de la hemoglobina. Una vez marcados los hematíes con ^{51}Cr se produce una pérdida (elución) del cromo de los hematíes de una manera variable (~1 % por día). Aunque la aplicación de las correcciones pertinentes conduce a resultados clínicamente fiables en los estudios cinéticos.

Para evitar daño celular por la toxicidad química del cromo, la máxima concentración que se recomienda usar es 2 μg de Cr por ml de concentrado de hematíes, por lo que es aconsejable usar una preparación de $^{51}\text{CrO}_4^{2-}$ con una actividad específica de 9,25-18,5 MBq/ μg de Cr y una concentración radiactiva de 37 MBq/ml. En estas condiciones la EM es superior al 90%.

El cromo es una sustancia potencialmente tóxica: a dosis superiores a 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ inhibe la glutatiónreductasa y a dosis superiores a 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ inhibe la glucólisis. A las dosis utilizadas para marcaje celular (< 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de concentrado de eritrocitos), la solución de cromato (^{51}Cr) de sodio no tiene efectos sobre la célula a la que se une, ni parece ejercer otros efectos farmacodinámicos importantes en el ser humano.

Marcaje (*in vitro*) de hematíes con ^{51}Cr (Guía nº 5 de la RFE):

1. Extracción de sangre (10-20 ml) con anticoagulante (0,15 ml de ACD-A por ml de sangre).
2. Obtención por centrifugación del concentrado de hematíes (10 min. a 1000-g).
3. Extraer el plasma sobrenadante y la capa blanca de células existentes sobre los hematíes. No es necesaria la retirada de estas células de la interfase de la preparación si el número de leucocitos es inferior a $25 \times 10^9/\text{l}$ y el número de plaquetas es inferior a $500 \times 10^9/\text{l}$.
4. Adición de $^{51}\text{CrO}_4^{2-}$ como cromato atendiendo a la finalidad del marcaje (3,7-7,4 kBq/kg para volumen eritrocitario; 18,5 kBq/kg para eritrocínica; 50 kBq/kg para la determinación conjunta de eritrocínica y secuestro; 0,7-4 MBq/kg para la detección de hemorragias gastrointestinales). En todos los casos el volumen de la solución no será inferior a 0,2 ml. Si es preciso, diluir la actividad requerida con disolución salina fisiológica estéril.
5. Incubación a 37 °C (15 min.) con agitación suave.
6. Lavado de células con solución salina. Centrifugación (10 min. a 1000 g).
7. Extraer el sobrenadante y reservarlo para el cálculo del rendimiento del marcaje.
8. Resuspender los hematíes marcados con salino fisiológico para inyectar, apartando una alícuota para el estándar.

Marcaje de hematíes con ^{99m}Tc

Muchos de los radionúclidos anteriormente mencionados carecen de las propiedades físicas que permitan su uso en procedimientos de imagen. Estas limitaciones restringen el uso de hematíes marcados con estos radionúclidos a determinaciones técnicas *in vitro* o de conteo con sonda externa. La disponibilidad de un radiotrazador como el ^{99m}Tc , con propiedades físicas adecuadas para técnicas de imagen y con propiedades químicas que permiten un marcaje eficiente de los hematíes, ha ayudado en gran medida a expandir la utilidad de los hematíes marcados como un agente de diagnóstico.

El uso de hematíes marcados con ^{99m}Tc como un agente de diagnóstico por imagen en cardiología nuclear está ampliamente establecido. Su efectividad clínica se basa en su capacidad para distribuirse principalmente dentro del contenido intravascular, dejando este compartimento a una velocidad lenta, lo que permite obtener información diagnóstica sobre procesos dinámicos tales como el movimiento de la pared miocárdica regional y la fracción de eyección ventricular izquierda.

Los primeros intentos para marcar hematíes con ^{99m}Tc se efectuaron a mediados de los sesenta incubando directamente el radionúclido con un concentrado de hematíes aislados mediante centrifugación de una muestra de sangre. En estas condiciones se obtenían bajas EM (a veces inferiores al 50%) y una notable inestabilidad de las células como consecuencia de la elevada tasa de elución del ^{99m}Tc hacia el exterior de las mismas. Además los resultados que se obtenían eran poco reproducibles. La introducción en 1971 del ion Sn^{2+} como agente reductor del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ mejoró significativamente los métodos de marcaje y favoreció el desarrollo de los mismos. En la práctica se usa como reductor el Sn^{2+} de equipos reactivos, tales como pirofosfato, glucoheptonato, citrato, etc. Sin embargo, la adición simultánea a los glóbulos rojos de una mezcla de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ y Sn^{2+} no da lugar a un marcaje adecuado de los glóbulos rojos. Antes de presentar los detalles de los métodos de marcaje actuales, vale la pena discutir los pasos generales involucrados en el marcaje de los glóbulos rojos con ^{99m}Tc , ya que son comunes a todos los métodos. Hay tres pasos generales:

1. Tratamiento de los glóbulos rojos con ion estannoso.
2. Eliminación del exceso de iones de estaño extracelular.
3. Adición de $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

1. Tratamiento de los glóbulos rojos con ion estannoso

El ión estannoso es el que se emplea más comúnmente para la reducción del $^{99m}\text{TcO}_4^-$, siendo el cloruro de estaño (como un complejo de pirofosfato estannoso) el más usado. A pH fisiológico, el ion estannoso está sujeto a la hidrólisis y precipitación que causa su rápido aclaramiento de la sangre por el sistema reticuloendotelial. Para evitarlo se usa el agente de

estaño en forma de un complejo mediante el uso de un quelante débil, tal como pirofosfato o medronato, que impide la hidrólisis del ion estannoso, pero que no está tan fuertemente ligado como para evitar su disociación y el paso al interior de los hematíes (aparentemente transportado por un sistema de transporte específico en la membrana plasmática), donde el ión de estaño se cree que se asocia con una proteína intracelular. En los métodos *in vivo* e *in vivo*, el tratamiento con ion estannoso se realiza mediante la administración intravenosa directa de pirofosfato estannoso. También se pueden usar otros quelatos de iones de estaño (como pentetato, medronato, etc.) que dan lugar a marcajes de los hematíes con diferentes grados de eficiencia. Sin embargo, el pirofosfato parece casi ideal, porque (a) mantiene la solubilidad del ion estannoso en el suero hasta que entra en contacto con los hematíes y (b) la mayoría de los kits contienen una cantidad óptima de ion estannoso.

Para el marcaje óptimo de hematíes con ^{99m}Tc mediante el método *in vivo* o *in vivo*, se requiere 10-20 μg de Sn^{+2} por cada kg de peso corporal. La desviación de ese rango puede reducir la eficiencia de marcaje hasta en un 20%. Cuando se emplea el método de radiomarcaje *in vitro*, se usa una cantidad mucho más pequeña de ion estannoso.

2. Eliminación del exceso de iones de estaño extracelular

La eficacia global del proceso de marcaje depende en gran medida de maximizar la disponibilidad de estaño en forma de ion estannoso dentro de las células y al mismo tiempo de retirar después eficazmente todo el estaño extracelular del plasma, dado que la presencia de ion estannoso en el plasma puede dar lugar a la reducción indeseable de pertecnetato antes de su entrada en el eritrocito. Sólo el $^{99m}\text{TcO}_4^-$, puede ser transportado a través de la membrana del eritrocito.

Tanto en el método *in vivo* como en el *in vivo*, el aclaramiento biológico del exceso de pirofosfato estannoso es la forma por la que la concentración de iones estannosos extracelulares se reduce. El tiempo óptimo entre la inyección de pirofosfato estannoso y la administración de pertecnetato de ^{99m}Tc (método *in vivo*) o entre la inyección de pirofosfato estannoso y la extracción de sangre para añadirle el pertecnetato de ^{99m}Tc (método *in vivo*), es de 20-30 minutos. Sin embargo, con el método de marcaje *in vitro*, los iones estannosos extracelulares son retirados por centrifugación, un paso que separa físicamente las células tratadas con el ion estannoso del resto de ion estannoso del plasma. Hay disponible en el mercado una modificación de este marcaje *in vitro* (® Ultra-Tag, Mallinckrodt Medical, Inc.). Este producto utiliza hipoclorito sódico como agente oxidante (no penetrante en los hematíes) para oxidar los iones estannosos extracelulares, evitando de este modo la reducción extracelular indeseable del pertecnetato.

3. Adición de $^{99m}\text{TcO}_4^-$

El marcaje de hematíes con ^{99m}Tc se produce cuando el $^{99m}\text{TcO}_4^-$ se pone en contacto con los eritrocitos que han sido tratados previamente con iones estannosos. Esto se puede realizar mediante la adición de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ tanto *in vivo* como *in vitro* a los glóbulos rojos que se han pretratado con iones estannosos. La membrana plasmática de los eritrocitos es relativamente permeable al anión pertecnetato, por lo que éste difunde libremente dentro y fuera del glóbulo rojo. En el interior del eritrocito el tecnecio del pertecnetato es reducido por el ión estannoso. Sólo el tecnecio que se ha reducido a un estado de oxidación inferior se enlaza principalmente a la hemoglobina, lo que le impide difundir fuera del glóbulo rojo. Casi el 80% del tecnecio se une a la cadena beta de la hemoglobina y aproximadamente un 20% al grupo hemo.

En algunos casos, parte del estaño reduce al tecnecio extracelularmente, no pudiendo éste difundir al interior del eritrocito, lo que reduce la eficiencia de marcaje de los hematíes.

Estudios de transporte en los eritrocitos humanos, publicados por Callahan *et al.* en 1990, demostraron que el anión pertecnetato es transportado al interior del eritrocito a través de su membrana mediante el sistema de transporte aniónico de la proteína *banda 3* a cambio de ión cloruro o bicarbonato. La función fisiológica de la proteína *banda 3* en los glóbulos rojos es el intercambio de cloruro y bicarbonato (Hamburger shift) entre el plasma y los eritrocitos, para mantener el equilibrio de las concentraciones transmembrana de estos iones. Así, el transporte de un anión cloruro a través de este sistema de transporte se lleva a cabo mediante intercambio por un anión bicarbonato situado en el otro lado de la membrana de los eritrocitos y viceversa. Un sistema intercambiador de aniones como éste posee una alta energía de activación, por lo que es altamente dependiente de la temperatura. La incubación a 4 °C reduce la eficiencia de marcaje a los 5 min al 50% con respecto a la obtenida a 22 °C. Esta inhibición de la eficacia de marcaje después de la incubación de los eritrocitos a baja temperatura indica la presencia de una barrera de energía, probablemente debida más al transporte del pertecnetato través de la membrana celular que a la unión de aniones.

El sistema de transporte de aniones, *band 3*, se inhibe específicamente por varios agentes, tales como los sulfonatos de estilbeno y el dipiridamol. El efecto inhibitor de estos agentes se debe a su interacción directa con el intercambiador y no a la reducción extracelular y la quelación de pertecnetato.

La furosemida (otro agente comúnmente usado en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca) no inhibe la eficiencia de marcaje con pertecnetato. A pesar de la inhibición del sistema de intercambio cloruro-bicarbonato por furosemida descrito en la literatura, los resultados de Callahan *et al.* indican que, a la concentración normalmente usada para tratar estos pacientes, no se debe esperar ninguna interferencia con el procedimiento de marcaje. Además, después de aumentar su concentración a 10^{-3} M tampoco se observa ninguna inhibición significativa.

Sin embargo, Seldin *et al.* en un estudio publicado en 1988, sugirieron que la mayoría del ^{99m}Tc (más del 80%) no está unido a la hemoglobina, sino que permanece asociado al eritrocito de una forma más lábil a componentes citoplasmáticos o a la misma membrana celular, como parece probar la drástica reducción de la actividad de ^{99m}Tc en los hematíes tras el tratamiento de los hematíes con neuraminidasa, enzima que rompe los grupos de ácido siálico terminales sobre la membrana glicoproteica del eritrocito, con la correspondiente pérdida de carga superficial negativa.

La eficiencia de marcaje (o fracción de actividad enlazada) se determina centrifugando una muestra de sangre y mediante la siguiente fórmula:

$$\text{EM}(\%) = 100 \times \text{actividad hematíes (cpm)} / \text{actividad sangre total (cpm)}$$

Hay tres métodos actualmente utilizados en el marcaje de glóbulos rojos con ^{99m}Tc : el método *in vitro*, el método *in vivo* y el método *in vivo modificado* (o *in vivo/in vitro* o *in vivitro*). Cada método tiene sus propias ventajas y desventajas como se verá a continuación. Por ejemplo, los rendimientos altos de marcaje y la buena estabilidad *in vivo* de los hematíes marcados *in vitro* dan lugar a imágenes de calidad superior, mientras que el marcaje *in vivo* es más cómodo y por lo tanto muy ampliamente utilizado.

Marcaje *in vitro* de hematíes con $^{99m}\text{TcO}_4^-$

Procedimiento de la Guía nº 6 del Manual de Procedimientos Radiofarmacéuticos de la RFE:

1. Preparar una jeringa de 5 ml con 0,6 ml de ACD-A y extraer 4 ml de sangre depositándola en un tubo de poliestireno de 50 ml de fondo cónico y tapón de rosca.

Se recomienda el uso del anticoagulante ACD-A en lugar de heparina, pues las imágenes que se obtienen utilizando hematíes marcados con ^{99m}Tc y heparina muestran una mayor actividad renal y urinaria.

2. Preparar una disolución de pirofosfato de estaño de concentración 10 μg de Sn^{2+}/ml siguiendo las instrucciones del fabricante del equipo reactivo.
3. Añadir 250 μl de la disolución de pirofosfato de estaño (2,5 μg de Sn^{2+}), si el generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ha sido eluido en las últimas 24 horas. En caso contrario, añadir 500 μl (5 μg de Sn^{2+}). Incubar 10 min a temperatura ambiente con agitación ocasional suave.

No se ha podido determinar con exactitud la concentración de Sn^{2+} que proporciona la máxima eficiencia de marcaje ya que depende de las variables que intervienen en el proceso: paciente (hematocrito, concentración de proteínas plasmáticas, medicación, etc.) y tiempo transcurrido desde la última elución del generador (masa de Tc, radiolisis, etc.). No obstante, con las concentraciones de Sn^{2+} recomendadas se obtiene un correcto marcaje.

4. Para eliminar el exceso de estaño extracelular se resuspenden los hematíes en 40 ml de salino fisiológica, se centrifuga 10 min a 1000·g y se retira el sobrenadante.

La utilización de un gran volumen de disolución salina fisiológica permite, con una sola centrifugación, la eliminación prácticamente total del exceso de Sn^{2+} acortando el tiempo de marcaje. La presencia de trazas de Sn^{2+} extracelular acarrearía la reducción del pertechnetato en el exterior de la célula. El tecnecio, una vez reducido, es incapaz de atravesar la membrana celular lo que se traduciría en un descenso del rendimiento de marcaje.

5. Añadir 185-1295 MBq (5-35 mCi) de $^{99m}\text{TcO}_4^-$, dependiendo del tipo de exploración, dejándolo incubar 10 min a temperatura ambiente con agitación ocasional suave.
6. Para eliminar el ^{99m}Tc no unido a los hematíes se resuspenden los hematíes en 40 ml de salino fisiológica, se centrifuga durante 10 min a 1000·g y se retira el sobrenadante.

La utilización de un gran volumen de disolución salina fisiológica permite, con una sola resuspensión y centrifugación, la eliminación, prácticamente total, del ^{99m}Tc no fijado a los hematíes.

7. Extraer el sobrenadante, pasarlo a otro tubo y reservarlo para el cálculo de la EM ($\geq 97\%$).
8. Resuspender los hematíes marcados en ~4 ml de disolución salina fisiológica.
9. Efectuar los cálculos del rendimiento de marcaje.
10. Inyectar el volumen con la actividad requerida para la exploración.

Esta técnica, como cualquier otro marcaje celular *in vitro*, debe llevarse a cabo bajo condiciones estrictamente asépticas en una unidad de flujo de aire laminar dedicado al marcaje de células.

Aunque el método de marcaje *in vitro* de hematíes autólogos es clínicamente útil, el procedimiento es largo y requiere varias etapas de lavado (resuspensión en salino y centrifugación). Estas desventajas se eliminan parcialmente con la introducción de un kit comercial (Ultratag RBC, Mallinckrodt) (no disponible actualmente en España) que permite el marcaje de los hematíes prescindiendo de lavados, mediante la combinación de NaClO y de EDTA o ACD para oxidar y complejar el exceso de Sn^{2+} extracelular. A diferencia del “método de centrifugación”, el “método de oxidación química” no requiere la separación de los glóbulos rojos y se puede realizar con sangre completa. La eliminación de la centrifugación supone una disminución del grado de daño celular que puede ocurrir durante el radiomarcaje, así como un ahorro de tiempo y esfuerzo.

El kit Ultratag consiste en tres componentes no radiactivos separados:

- Un vial de reacción de 10 ml que contiene ~96 μg de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 3,67 mg de citrato sódico y 5,50 mg de dextrosa. Antes de la liofilización se ha ajustado el pH a 7,1-7,2 con NaOH.
- Jeringa 1 de 0,6 ml que contiene 0,6 mg de hipoclorito sódico en agua estéril para inyección. Puede haber sido añadido hidróxido de sodio para ajustar el pH de esta solución a 11-13. Esta jeringa debe protegerse de la luz para evitar la fotodegradación del hipoclorito de sodio a cloruro y oxígeno.
- Jeringa 2 de 1 ml que contiene ACD (8,7 mg de ácido cítrico monohidrato, 32,5 mg de citrato sódico dihidrato y 12 mg de dextrosa anhidra). El intervalo de pH de esta solución se ajusta a 4,5-5,5 con citrato de sodio o ácido cítrico.

El marcaje *in vitro* de hematíes con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se lleva a cabo mediante la adición de 1-3 mililitros de sangre, anticoagulada con heparina o con ACD, al vial de reacción. Una porción del ion estannoso en el vial de reacción se difunde a través de la membrana de los hematíes y se acumula intracelularmente. La eficiencia de marcaje *in vitro* de los hematíes con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ disminuye en presencia de un exceso de ACD, que aparentemente dificulta la difusión de iones de estaño a través de la membrana de los eritrocitos. Por lo tanto, la concentración de ACD utilizado para la recogida de sangre no debe exceder de 0,15 ml de ACD por ml de sangre. Después se añade el hipoclorito de sodio al vial de reacción para oxidar el ion estannoso extracelular. Dado que el hipoclorito no atraviesa la membrana de los hematíes, la oxidación de ion estannoso es selectiva para el estaño extracelular. Después se añade solución de ACD

para secuestrar cualquier ion estannoso extracelular residual, haciéndolo más fácilmente disponible para la oxidación con hipoclorito de sodio. El radiomarcaje de los hematíes se completa mediante la adición al vial de reacción de $^{99m}\text{TcO}_4^-$. El marcaje de los hematíes se completa esencialmente a los 20 minutos de la adición del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ al vial de reacción. Mediante este procedimiento de marcaje *in vitro* se obtiene normalmente una eficiencia de marcaje $\geq 95\%$. La eficiencia de marcaje puede disminuir si hay una excesiva cantidad de ^{99}Tc en el eluido del generador. Por lo tanto, debe usarse eluidos de alta actividad específica.

El procedimiento es el siguiente:

1. Con una aguja de 19-21 G, extraer 1-3 ml de sangre al paciente usando heparina (10-15 unidades por ml) o ACD ($\leq 0,15$ ml de ACD por ml de sangre) como anticoagulante. No usar nunca EDTA u oxalato como anticoagulante.
2. Transferir la sangre anticoagulada al vial de reacción y agitar suavemente para disolver el material liofilizado. Dejar reposar cinco minutos.
3. Añadir el contenido de la jeringa 1 y mezclar invirtiendo suavemente cuatro o cinco veces.
4. Añadir el contenido de la jeringa 2 y mezclar por inversión suave cuatro a cinco veces.
5. Colocar el vial en un protector de plomo y añadirle 10-100 mCi de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (en un volumen de hasta 3 ml). Se recomienda usar un eluido de alta actividad específica.
6. Mezclar por inversión suave el vial de reacción de cuatro a cinco veces. Dejar en reposo durante 20 minutos mezclando ocasionalmente.
7. Los ^{99m}Tc -hematíes deben inyectarse dentro de los 30 minutos de preparación, o tan pronto como sea posible.
8. Si se desea, calcular la eficacia de marcaje inmediatamente antes de la inyección, se puede transfiriendo 0,2 ml de la suspensión de ^{99m}Tc -hematíes a un tubo de centrifuga que contenga 2 ml de NaCl al 0,9%. Se centrifuga durante cinco minutos y después se separa cuidadosamente con una pipeta el plasma sobrenadante.

Marcaje *in vivo* de hematíes con $^{99m}\text{TcO}_4^-$

El método de marcaje *in vivo* de los hematíes con ^{99m}Tc se desarrolló a partir de observaciones casuales. En 1975, varios grupos informaron de la alteración de la biodistribución de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en los escáneres cerebrales de los pacientes que se habían sometido a anteriores gammagrafías óseas con ^{99m}Tc -pirofosfato. En estos pacientes, el $^{99m}\text{TcO}_4^-$, que normalmente se distribuye en todo el volumen de fluido extracelular, se distribuía principalmente en el compartimiento intravascular. Investigaciones posteriores mostraron que la mayor parte de esta radiactividad intravascular estaba asociada a los hematíes. Lo que inicialmente se valoró como un reparto de la actividad desde el espacio extracelular al intracelular resultó ser realmente un marcaje *in vivo* de los hematíes. Mientras que esta observación se describió primero como una interacción farmacológica a evitar, pronto se dieron cuenta de que este fenómeno podría servir como base para el desarrollo de un nuevo método para el marcaje *in vivo* de los eritrocitos de la sangre con ^{99m}Tc , usando pirofosfato estannoso como la fuente de ion estannoso. Parte de los iones estannosos quedan retenidos en el interior de los hematíes, mientras el exceso de Sn-PYP se elimina progresivamente del contenido vascular, de forma que cuando se inyecta $^{99m}\text{TcO}_4^-$ por vía intravenosa se produce el marcaje de los hematíes.

Basándose en estas observaciones, Pavel y Stokely describieron en 1977 un método para el marcaje *in vivo* de los hematíes con ^{99m}Tc . El método se basa en la inyección intravenosa de 10-20 μg de ión Sn^{2+} por kg de peso corporal, 20-30 minutos antes de la administración intravenosa en el otro brazo de 15-25 mCi de $^{99m}\text{TcO}_4^-$. El ion estannoso difunde libremente al interior de la célula y, debido a enlazamientos intracelulares, permanece dentro de la misma. El pertecnetato también difunde libremente dentro y fuera de la célula, pero en presencia de ion estannoso intracelular, se reduce, y el ^{99m}Tc reducido se enlaza a la hemoglobina.

Se ha descrito que la dosis mínima de ion estannoso para obtener un marcaje satisfactorio es de 10 $\mu\text{g/kg}$. Asimismo, se ha descrito una disminución en la eficiencia de marcaje con dosis de ion estannoso en el rango de 35-40 $\mu\text{g/kg}$.

El intervalo entre la inyección de pirofosfato y de pertecnetato también afecta a la composición de la actividad plasmática de ^{99m}Tc . El intervalo de tiempo de 30 min. Entre inyecciones da lugar a rendimientos de marcaje ligeramente mejores que otros intervalos más largos. Además 30 min es un intervalo muy conveniente para la planificación del trabajo del personal técnico de los departamentos de medicina nuclear. Intervalos de tiempo de 5-10 minutos no se han considerado debido a la imposibilidad de que en este tiempo se produzca la mezcla completa de sangre en el paciente.

Los resultados descritos para la eficiencia de marcaje promedio mediante el método *in vivo* variaban entre 71 y 96%. Pavel describió una eficiencia de marcaje *in vivo* de 96%, que persistía hasta 60 min después de la inyección de pertecnetato. Una explicación de esta amplia

gama de eficiencias de marcaje puede estar relacionada con las diferentes definiciones de “eficiencia de marcaje” de los diversos investigadores. Algunos investigadores simplemente centrifugaron una muestra de sangre y contaron la radiactividad en el plasma y en las células rojas de la sangre, por lo que la eficiencia de marcaje era simplemente la fracción de la actividad de la sangre unida a los hematíes, dando así valores de hasta 96%. Esta definición, sin embargo, omite el ^{99m}Tc que difunde a los espacios extravasculares o se localiza en órganos tales como el tiroides o el estómago. Otros investigadores, en cambio, tuvieron en cuenta la actividad no contenida en la sangre y determinaron la eficiencia de marcaje como la fracción de la actividad inyectada de ^{99m}Tc unida a los hematíes de la sangre. Por tanto, los valores que se obtienen de esta forma para la eficiencia de marcaje son algo menores.

Al inyectar $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en la técnica *in vivo* hay una competencia por el mismo entre los hematíes y el tiroides, la mucosa gástrica y las glándulas salivales. Por tanto, la eficiencia de marcaje es variable, oscilando entre 60% y 90% y, ocasionalmente, incluso menor dependiendo de otros varios factores. A pesar de ello, la utilidad de la técnica *in vivo* no puede negarse, sobre todo debido a su comodidad. Pero cuando se requieren eficiencias de marcaje más altas con el fin de obtener datos cuantificables, y para los estudios del bazo, el *marcaje in vitro* puede ser el método de elección.

La farmacocinética de los hematíes marcados con ^{99m}Tc ha sido estudiada en pacientes y en voluntarios sanos. Después de la inyección intravenosa de pertechnetato durante el marcaje *in vivo*, no se alcanza la máxima actividad en sangre hasta por lo menos 30 minutos después de la inyección. Esto sugiere que el pertechnetato difunde libremente en el espacio extracelular y que después vuelve a entrar en el espacio intravascular cuando descenden los niveles sanguíneos de pertechnetato.

Marcaje *in vivo/in vitro* (*in vivo*) de hematíes con $^{99m}\text{TcO}_4^-$

El método *in vivo* utiliza componentes fácilmente disponibles y no requiere la extracción al paciente de muestras de sangre. Sin embargo, comparaciones clínicas han demostrado que del método *in vitro* resulta un producto superior, con el que la calidad de las imágenes obtenidas es a menudo de mayor calidad que con el método *in vivo*.

En un intento de mejorar la EM y la calidad de los estudios por la imagen respecto al método *in vivo*, Callahan *et al.* propusieron en 1982 una modificación del método *in vivo*. Este método se desarrolló a partir de observaciones de que la tasa de incorporación del ^{99m}Tc a los glóbulos rojos *in vivo* se produce de forma gradual. Durante el intervalo de tiempo entre la inyección i.v. del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ y la unión firme a las células rojas de la sangre, el ^{99m}Tc puede también distribuirse en los compartimentos extracelulares y localizarse en órganos tales como el tiroides y el estómago. Por lo tanto, la técnica *in vivo* estándar fue modificada con el fin de aislar, en una jeringa el $^{99m}\text{TcO}_4^-$ y los hematíes de la sangre (previamente tratados *in vivo* con ion estannoso) durante los primeros minutos del marcaje. De este modo se evita que el $^{99m}\text{TcO}_4^-$ se distribuya a compartimentos extravasculares, lográndose rendimientos de marcaje superiores al 90%, porque los hematíes compiten por el $^{99m}\text{TcO}_4^-$ sólo con el plasma en la jeringa. Esto se traduce en una mayor retención intravascular, una disminución en la actividad gástrica y una mejora de la calidad de imagen cardíaca de contenido sanguíneo, en comparación con el método estándar de marcaje *in vivo* de hematíes. Por otro lado, los resultados son discretamente inferiores a los obtenidos con el método *in vitro*, apreciándose una cierta variabilidad entre los datos aportados por distintos grupos.

Por tanto esta modificación del método *in vivo* aporta resultados reproducibles y alta eficiencia de marcaje, sin los esfuerzos añadidos del procesamiento *in vitro* de las células.

Básicamente, el método *in vivo* consiste en realizar la adición del ión estannoso *in vivo* y el marcaje con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ *in vitro*:

1. Inyección intravenosa de 10-20 μg de Sn^{2+}/kg .
2. Transcurridos 20-30 minutos, extracción de 3 ml de sangre en jeringa conteniendo ACD-A.
3. Añadir a la jeringa 15-25 mCi de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e incubar 10 min.
4. Reinyectar el contenido de la jeringa.

Opcionalmente, se puede lavar para retirar el tecnecio libre antes de la reinyección.

Algunas variables tienen una importante repercusión sobre los resultados del método de marcaje *in vitro* de hematíes con ^{99m}Tc :

- Anticoagulante: al usar ACD como anticoagulante se obtienen EM superiores ($93,5 \pm 3,9\%$) a las obtenidas con heparina ($87,2 \pm 4,3\%$).
- Actividad específica del tecnecio ^{99m}Tc : el uso de eluidos de generadores cuya última elución se ha producido con anterioridad a las 24 horas conduce a la obtención de bajas EM.
- Al^{3+} : niveles altos de Al^{3+} procedente de la alúmina en el eluido del generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ pueden provocar aglutinación de los hematíes marcados con ^{99m}Tc .
- Hematocrito: en pacientes con valores de hematocrito extremadamente bajos es de esperar una disminución de la eficiencia de marcaje con el consiguiente aumento de la concentración de la actividad extravascular de ^{99m}Tc . Este efecto puede ser parcialmente compensado mediante el aumento del tiempo de incubación en el $^{99m}\text{TcO}_4^-$.
- Plasma: se ha demostrado que la presencia de plasma ejerce un efecto competitivo en el marcaje. La dilución de los hematíes con salino fisiológico tiene menos efecto sobre el marcaje que cuando la dilución se hace con el plasma. Esto sugiere que el efecto del hematocrito en la eficiencia de marcaje se debe en parte a la concentración de hematíes y parcialmente a la presencia de plasma.
- Temperatura: los datos sugieren que si las jeringas se mantienen a 37°C , en lugar de dejarla enfriar lentamente durante el período de incubación, aumenta el rendimiento de marcaje y se acorta el tiempo de incubación.
- Volumen de sangre extraído: su aumento no altera significativamente los parámetros de marcaje.

Comparativa de los procedimientos de marcaje de hematíes con $^{99m}\text{TcO}_4^-$

Existe cierta disparidad a la hora de considerar qué método de marcaje de hematíes con ^{99m}Tc es más conveniente, pues cada uno presenta unas ventajas y desventajas.

El método *in vitro* ha demostrado ser superior en cuanto a la eficiencia y estabilidad del marcaje y a la calidad de imagen que los métodos *in vivo* e *in vivo*. Sin embargo, para algunos esta superioridad no compensa un procedimiento preparativo más complicado, que requiere la extracción de sangre del paciente, su manipulación en condiciones estériles para producir el producto marcado, y que presenta el riesgo de inyectar al paciente sangre contaminada o heteróloga, así como el riesgo de transmisión de agentes patógenos.

También está ampliamente aceptado que el método *in vivo* ofrece con más frecuencia imágenes de contenido sanguíneo clínicamente mejores que el método *in vivo*. Sin embargo, muchos centros prefieren el marcaje *in vivo* de hematíes para los estudios de función ventricular, debido a que es más fácil, rápido y cómodo de realizar. Este método tiene la ventaja adicional de que si la inyección del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ se realiza en un pequeño volumen (bolo), permite realizar la ventriculografía de primer paso del radionúclido, seguido por el estudio del volumen de distribución sanguíneo. En el marcaje *in vivo* se producen también distribuciones extravasculares, tales como la captura tiroidea, secreción gástrica y excreción renal. Por ello, cuando esta técnica se utiliza para estudios de sangrado gastrointestinales, cantidades variables de actividad gástrica y urinaria pueden interferir con el estudio.

En el caso de la lactancia materna la fracción de actividad total ingerida por el bebé a partir de los glóbulos rojos marcados *in vivo* se estima que es de tres a cinco veces mayor que en el caso del marcaje *in vitro*. Por tanto, la lactancia puede continuar en el marcaje *in vitro*, pero cuando se usan hematíes marcados *in vivo* se considera necesario que la lactancia materna se interrumpa durante 12-24 h después de la inyección y la leche extraída descartada debido a la presencia de $^{99m}\text{TcO}_4^-$, que está presente en el plasma y se concentra en la glándula mamaria.

Finalmente, la selección del método de marcaje dependerá de la indicación clínica que se trate, del nivel aceptable de calidad de las imágenes, de las características del paciente y del nivel de experiencia del personal técnico. La aceptación del paciente también puede influir en la selección del producto. Por ejemplo, algunos pacientes pueden rechazar el marcaje *in vitro* de los hematíes basándose en creencias religiosas respecto a las transfusiones.

Técnica de marcaje	Ventajas	Desventajas
^{99m}Tc -hematíes Marcaje <i>in vivo</i>	Simple, rápido y sin manipulación de sangre	Marcaje incompleto; mayor actividad de fondo; no puede ser utilizado para la determinación del volumen; afectados por el hematocrito y la concentración de hemoglobina
^{99m}Tc -hematíes Marcaje <i>in vitro</i>	Mayor eficiencia de marcaje y estabilidad	Manipulación de sangre; requiere más conocimientos técnicos; más caro y consume más tiempo
^{99m}Tc -hematíes Marcaje <i>in vivo/in vitro</i>	Menos complicado que el marcaje <i>in vitro</i>	Menos eficiente que el marcaje <i>in vitro</i> sin la etapa de lavado; implica alguna manipulación de la sangre

Desnaturalización de hematíes radiomarcados: estudios esplénicos

Los hematíes marcados que son dañados intencionadamente permiten de manera singular la evaluación de la función esplénica, proporcionando una especificidad más alta que los coloides marcados con ^{99m}Tc . El primer marcaje de hematíes con ^{99m}Tc y su desnaturalización para estudios esplénicos fue descrito en 1967 por Fischer *et al.* Aprovechando la capacidad fagocítica del sistema retículo endotelial del bazo y su capacidad para eliminar de la circulación sanguínea los hematíes dañados o sensibilizados, es posible obtener imágenes de este órgano mediante el empleo de hematíes alterados (labilizados o desnaturalizados) y marcados con ^{99m}Tc . Existen diversos métodos para alterar los hematíes con estos fines: por recubrimiento con anticuerpos, por tratamiento con compuestos químicos como el bromomercurihidroxipropano (BMHP) y por tratamiento térmico, siendo este último el más utilizado en la práctica clínica. La desnaturalización de los hematíes tiene lugar mediante calentamiento durante 20 minutos a 49,5 °C. El marcaje se realiza, previamente o posteriormente, con un método *in vitro*.

El grado de desnaturalización es crítico para el aclaramiento esplénico de los hematíes, de forma que una alteración excesiva puede provocar una participación no deseada del hígado en el aclaramiento de las células, perdiendo con ello en gran medida esta exploración su carácter selectivo. Mientras que una alteración insuficiente conllevaría circulación sanguínea de los hematíes marcados no alterados.

Los hematíes marcados labilizados están indicados en:

- Valoración del funcionalismo y viabilidad de los autotrasplantes.
- Evaluación de tamaño del bazo.
- Identificación de bazos accesorios. Valoración post-esplenectomía.
- Diagnóstico de ectopías esplénicas.
- Síndromes asplenia-poliesplenia.
- Dificultad de la valoración de bazo o masas en hipocondrio izquierdo en el estudio convencional con coloides.
- Infartos esplénicos.

El bazo es un órgano multifuncional con funciones de reservorio de células sanguíneas, fagocítica (SRE), inmunológica (producción de linfocitos y anticuerpos) y en ocasiones hematopoyética. Las funciones del SRE comportan la depuración (captación y fagocitosis) de partículas coloidales, inmunocomplejos, microorganismos y células senescentes o dañadas (función hemocaterética). Los hematíes marcados y desnaturalizados son atrapados definitivamente por el bazo tras una o varias recirculaciones, con posterior destrucción y fagocitosis de sus restos por macrófagos.

Problemas en el marcaje de hematíes con ^{99m}Tc

Factores técnicos que pueden interferir en el marcaje de hematíes con ^{99m}Tc

- Es bien conocido que la concentración de ion estannoso puede tener un marcado efecto sobre la eficiencia de marcaje. En el marcaje *in vitro* se alcanzan rendimientos óptimos con concentraciones de 0,03-0,15 μg de Sn^{2+} por ml de sangre. En el marcaje *in vivo* e *in vivo* el valor óptimo es de 10-20 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal.
- El tiempo de incubación del estaño. Se recomienda entre 20 y 30 minutos.
- Actividad específica del pertecnetato. Es recomendable utilizar eluidos frescos y con espacios de elución no demasiado grandes.
- La presencia de Al^{3+} en el eluido de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ provoca la aglutinación de los hematíes marcados, con la correspondiente localización pulmonar. Para evitarlo es conveniente hacer un control de aluminio al eluido del generador. La Farmacopea Europea establece como límite máximo permisible una concentración de 10 $\mu\text{g/ml}$.
- Anticoagulante. Cuando se usa un catéter heparinizado para las inyecciones en el método de marcaje *in vivo* de hematíes con ^{99m}Tc , tiene como resultado sistemáticamente estudios de baja calidad, con disminución de la actividad en la cámara cardiaca y aumento de la absorción y excreción renal. Este artefacto puede explicarse por la formación de un complejo ^{99m}Tc -heparina, que se ha usado experimentalmente en estudios miocárdicos y que se sabe que se acumula en gran medida en los riñones. El hecho de que la heparina se utiliza con éxito como anticoagulante en el marcaje *in vitro* y en el *in vivo*, sugiere que el efecto de la heparina puede estar relacionado con la dosis o temporalmente relacionado con la suma de los diversos componentes de la reacción. Tanto la heparina como el ACD se han usado como anticoagulante en el método *in vivo*. Algunos grupos describen que con ACD se obtienen una mayor eficiencia de marcaje, una mejor calidad de imagen y una actividad urinaria (renal y en vejiga) mínima. Sin embargo, otros han descrito que la eficiencia de marcaje es independiente de la selección de ACD o heparina como anticoagulante.
- El $^{99m}\text{TcO}_4^-$ no debe administrarse a través de dispositivos con alimentación parenteral, pues puede marcar compuestos tales como dextrosa, gluconato, etc., antes que a los hematíes.
- El agente de estaño y el TcO_4^- no deben administrarse a través de la misma cánula o en el mismo sitio, para evitar que el TcO_4^- sea reducido extracelularmente por el Sn^{2+} presente en la cánula o en los tejidos circundantes.
- Los catéteres intravenosos y los equipos de infusión tipo mariposa pueden dar como resultado la unión de los iones estannosos a sus materiales, reduciendo así la cantidad disponible del estaño administrado. Se ha descrito la formación de un complejo entre el ion estannoso y un compuesto lixivado del teflón de la cánula.

Condiciones clínicas que pueden interferir en el marcaje de hematíes con ^{99m}Tc

- Valores bajos de hematocrito (inferiores al 30%).
- Hemoglobina anormal (anemia falciforme, talasemia), probablemente debido más a una configuración terciaria anormal que a una reducción de su carga negativa.
- Presencia de anticuerpos anti-hematíes o anti-Rh en pacientes con anemias hemolíticas autoinmunes, que puede ser inducida por algunos fármacos como metildopa y quinidina.
- Algunas enfermedades asociadas con una disminución en la carga negativa superficial de los hematíes, tales como accidente cerebrovascular (ictus), infarto agudo de miocardio, diabetes mellitus, talasemia, anemia de células falciformes o fractura reciente.
- Cáncer, septicemia, etc.
- Se ha encontrado también una significativa correlación entre la edad avanzada del paciente y la eficiencia del marcaje, especialmente en pacientes con severas enfermedades agudas, e independientemente de la medicación usada, produciéndose a veces una normalización en el marcaje después de mejorar el estatus clínico del paciente.
- Las transfusiones de sangre pueden dar lugar a la unión de ^{99m}Tc a la hemoglobina libre y a la presencia de anticuerpos anti-hematíes.

Interacciones farmacológicas con los ^{99m}Tc -hematíes

La medicación del paciente puede inhibir o disminuir el marcaje de los hematíes con ^{99m}Tc mediante:

- Competencia por los mismos sitios de unión.
- Inhibición directa (acción quelante) de los iones estannosos y pertecnetato.
- Oxidación directa o generación de radicales libres que oxiden el ion estannoso.
- Acción antioxidante que impida o disminuya la oxidación del ion estannoso.
- Alteración de la estructura de la membrana plasmática o la modificación de los sistemas de transporte de iones estannosos y de pertecnetato en las células.

Las interferencias de los medicamentos con los ^{99m}Tc -hematíes en estudios de función ventricular, también pueden deberse a alteraciones de la función cardíaca, teniendo el potencial de interferir en la interpretación del estudio.

Entre los fármacos descritos que pueden interferir en el marcaje de hematíes con ^{99m}Tc están:

- Muchos fármacos cardíacos, como la digoxina, quinidina y bloqueadores de los canales del calcio (propanolol, nifedipina y verapamilo), que interfieren parcialmente en la difusión de Sn^{2+} al interior del eritrocito, dificultando así la reducción del ^{99m}Tc en su interior.

- Diuréticos como la clorotiazida pueden provocar pobre eficiencia de marcaje y presencia de pertecnetato libre.
- Agentes antihipertensivos, como la prazosina, hidralazina y metildopa, conllevan una pobre eficiencia de marcaje con presencia de pertecnetato libre.
- Los antibióticos doxorubicina, gentamicina y penicilina, conllevan pobre eficiencia de marcaje y presencia de pertecnetato libre. La asociación de metronidazol (antibiótico) y ranitidina (inhibidor de la secreción de ácido gástrico) puede producir la alteración de las membranas celulares.
- Tranquilizantes y agentes antiinflamatorios.
- El dipiridamol (antitrombótico vasodilatador) puede inhibir el sistema de transporte de la proteína band-3, lo que disminuye la eficiencia de marcaje de glóbulos rojos en los pacientes que reciben dosis terapéuticas o de diagnóstico de este medicamento.
- La heparina, con sus centros aniónicos de diferentes pK, puede enlazarse a cationes inorgánicos, compitiendo con los eritrocitos para enlazarse al Sn^{2+} , con la subsecuente deficiencia de Sn en el interior de los hematíes y la presencia de más tecnecio extracelular.
- Los agentes quimioterápicos, especialmente la adriamicina y sus derivados, pueden dar lugar a un marcaje pobre, debido a la alteración o la ruptura de las membranas celulares.
- Los agentes de contraste yodados administrados en las últimas 24 horas antes del estudio pueden alterar el potencial redox del Sn y del Tc, así como la biodistribución del tecnecio, debido a una competencia entre el yoduro y el pertecnecato por entrar en los hematíes.
- La metildopa y la hidracina disminuyen significativamente la eficiencia de marcaje, posiblemente porque oxidan el ion estannoso.
- La ciclosporina (inmunosupresor) disminuye la eficiencia de marcaje de los hematíes.
- El tratamiento con sulfasalazina es una causa de hemólisis en pacientes con EII.

Entre otros fármacos que alteran la funcionalidad de los hematíes se incluyen los citostáticos, neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, omeprazol, quinina y las sales de hierro.

Fonseca *et al.* describieron en 2007 que las dosis de ácido acetilsalicílico usadas en la terapia antitrombótica no tienen influencia sobre el marcaje *in vitro* de hematíes con $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Sin embargo, a dosis similares a las usadas en la terapia antipirética, analgésica o antiinflamatoria, podría modificar la fijación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en los hematíes, alterando los datos obtenidos con estos procedimientos, si el tratamiento se produjo alrededor de 1 h antes del procedimiento. Por otro lado, también según Fonseca *et al.* antipiréticos y analgésicos tan comunes como el acetaminofeno (paracetamol) y la dipirona (metamizol), a las dosis habitualmente usadas en seres humanos, no interfieren en el marcaje de hematíes con $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Varios autores están estudiando últimamente la influencia de las plantas medicinales sobre el marcaje de elementos sanguíneos. Así, se ha descrito que el marcaje de los hematíes con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ puede verse alterado por algunas hierbas medicinales tales como: Cinnamomum

zeylanicum, Ginkgo biloba, Carlina Salicifolia, Bacopa monnieri, Thuya occidentalis, Psidium guajava, Chrysobalanus icaco, Cinnamomum zeylanicum (canela), Centella asiatica, Baccharis trimera (carqueja), Matricaria recutita (manzanilla alemana), etc.

Entre otros productos de consumo que se han descrito que también pueden llegar a alterar el marcaje de los hematíes con ^{99m}Tc se encuentran el chocolate y el tabaco. Vidal *et al.* describieron en 1998 que el marcaje de hematíes con ^{99m}Tc puede disminuir en presencia de tabaco, debido a un efecto directo o indirecto de sus componentes por: (1) oxidación del ion estannoso, (2) posibles daños causados en la membrana plasmática y / o (3) la posible acción quelante de los compuestos del tabaco sobre el ion estannoso y/o el ion pertecnetato.

Los flavonoides del cacao son moléculas bien conocidas por modular el estado oxidoreductor de los hematíes y del plasma. También se ha descrito que los flavonoides se acumulan en la superficie de la membrana de los glóbulos rojos y modulan la permeabilidad de su membrana. Además, el cacao es una fuente rica de metil-xantina teobromina, conocido por modular la fluidez de la membrana de los hematíes. Cualquiera de estas interacciones podría disminuir la entrada de ion estannoso en los glóbulos rojos. De hecho Bustani *et al.* han descrito (2009) que un abuso de chocolate la noche anterior al estudio produce una reducción significativa de la eficiencia de marcaje de hematíes con ^{99m}Tc . El aumento de la fracción de ^{99m}Tc libre puede inducir *in vivo* una alta actividad de fondo que a su vez puede comprometer la interpretación de las imágenes. Al no observarse acumulación de trazador en estómago o tiroides, se supone la presencia de especies de ^{99m}Tc reducido en el plasma en lugar de la presencia de $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Por tanto, se recomienda que el consumo de chocolate se limite durante al menos 12 h antes de la ventriculografía isotópica con hematíes marcados con ^{99m}Tc .

Se ha propuesto que los fármacos y productos que interfieren sean retirados a los pacientes antes de realizar la ventriculografía. Para los beta bloqueantes se ha sugerido un intervalo de 48 horas entre la retirada del fármaco y el estudio de medicina nuclear, mientras que para los bloqueantes del canal de calcio el intervalo propuesto es de 48-72 horas, y para los nitratos se ha sugerido 12 horas.

En pacientes en los que pueda darse alguna circunstancia por la que se consideren como pertenecientes a un grupo de riesgo (debido a alguno de los factores mencionados), sería aconsejable realizar el marcaje de hematíes mediante la técnica *in vitro*, a pesar de su mayor coste en tiempo de realización.

Eritrocinética

Los métodos de marcaje de glóbulos rojos para estudios eritrocinéticos pueden dividirse en dos grupos: marcaje de cohorte y marcaje aleatorio. En el marcaje de cohorte, también denominado marcaje a precursor o selectivo, el radiotrazador está incorporado en las células recién formadas, y la supervivencia de este grupo o cohorte de células de similar edad se estudia monitorizando su entrada y eliminación de la circulación. En el marcaje aleatorio (directo o al azar) las células están marcadas de tal forma que la distribución por edades de la muestra marcada refleja la distribución por edades de la población total. La supervivencia se estudia mediante la monitorización de la desaparición de la muestra marcada de la circulación.

El $^{51}\text{CrO}_4\text{Na}_2$ se emplea habitualmente para el marcaje aleatorio de glóbulos rojos. Las ventajas de este agente son que el marcaje es fácil y cómodo, el radiotrazador no se reutiliza y el recuento de gamma externo puede realizarse con muestras *in vitro* y, si es necesario, en la detección *in vivo* para localizar áreas de secuestro de hematíes en el cuerpo, lo que permite evaluar las funciones relativas de diferentes sitios de destrucción de hematíes.

A pesar de que la unión Cr-Hb es muy estable, se produce una pequeña pérdida de trazador por elución (~1% cada día). Por tanto, se requiere efectuar una corrección de las medidas para obtener resultados correctos, especialmente cuando la vida media de los hematíes está acortada por existencia de hemólisis importante. Los cálculos para estas correcciones se efectúan mediante un factor de corrección (f) dependiente del tiempo, cuyos valores en función del tiempo han sido tabulados por el CIEH.

Día	f	Día	f	Día	f
1	1,03	11	1,16	21	1,29
2	1,05	12	1,17	22	1,31
3	1,06	13	1,18	23	1,32
4	1,07	14	1,19	24	1,34
5	1,08	15	1,20	25	1,36
6	1,10	16	1,22	26	1,38
7	1,11	17	1,23	27	1,40
8	1,12	18	1,25	28	1,42
9	1,13	19	1,26	29	1,45
10	1,14	20	1,27	30	1,47

Los valores de f también se pueden determinar mediante las expresiones:

$$f = 0,0143 t + 1,0033 \quad \text{si } t \text{ en días}$$

$$f = 0,0006 t + 1,0033 \quad \text{si } t \text{ en horas}$$

Cuando los hematíes son destruidos en el bazo, el ^{51}Cr trivalente se libera en el plasma y es excretado principalmente por el riñón. Dado que en el estado trivalente el Cr no penetra en los hematíes, éste una vez liberado no volverá a producir un marcaje adicional de los hematíes.

La supervivencia se determina mediante la monitorización de la desaparición de glóbulos rojos marcados con ^{51}Cr de la circulación. Tras la inyección al paciente de la suspensión de hematíes marcados ($t = 0$), se extraen muestras de sangre, al menos tres muestras en los primeros siete días y dos semanales en siguientes hasta alcanzar el $T_{1/2}$. Se recomienda una muestra adicional después de alcanzar este punto. Finalizado el período de extracciones, se procede al conteo de alícuotas por duplicado (muestras de sangre total hemolizadas con saponina o por congelación) en un contador de pozo debidamente calibrado y en la ventana de ^{51}Cr . El conteo simultáneo el último día de todas las muestras, evita tener que aplicar correcciones por decaimiento radiactivo. Se recomienda que el tiempo de conteo sea lo suficientemente grande para que el número de cuentas obtenido (mínimo 10.000 cuentas) esté afectado del menor error estadístico posible. Normalmente 5 minutos por muestra es suficiente. Posteriormente se representan la cpm/ml de forma lineal y semilogarítmica frente al tiempo de extracción (cpm/ml en ordenadas y tiempo en abcisas). Se selecciona la representación en la que se ajusten mejor los puntos a una recta (mejor coeficiente de correlación). Se extrapola la recta hasta el eje de ordenadas para obtener las cpm/ml a t_0 y se determina sobre el eje de abcisas la vida media eritrocitaria (T_{50} o $T_{1/2}$) como el tiempo que tarda la concentración radiactiva inicial en sangre en caer a la mitad.

Si N es el número inicial de hematíes, tendremos que:

$$\text{número de hematíes destruidos en el tiempo } T_{1/2} = N/2$$

$$\text{número de hematíes destruidos por día} = N/(2T_{1/2})$$

$$\% \text{ de hematíes destruidos por día} = 100/2T_{1/2}$$

$$\text{Modelo de regresión lineal:} \quad A_L = A_L(0) - a t \quad T_L = A_L(0) / a$$

$$\text{Modelo de regresión exponencial:} \quad A_E = A_E(0) \cdot e^{-k t} \quad T_E = 1/k$$

donde T_L y T_E representan el tiempo de supervivencia media.

La media ponderada de ambas funciones $A_W(t)$ se calcula:

$$A_W(t) = [S_E H_L(t) + S_L H_E(t)] / (S_E + S_L)$$

donde S_L y S_E son la suma de los cuadrados de los residuales asociados a ambos modelos:

$$S_L = \sum [(H_L)_i - N_i]^2 \quad \text{y} \quad S_E = \sum [(H_E)_i - N_i]^2$$

donde $(H_L)_i$ y $(H_E)_i$ representan los puntos de las líneas de regresión lineal y exponencial correspondientes a los datos N_i .

$$\text{La supervivencia media ponderada se calcula mediante: } T_W = (S_E T_L + S_L T_E) / (S_E + S_L)$$

Una correcta valoración de la supervivencia eritrocitaria precisa que el sujeto se encuentre en situación de equilibrio, es decir, con una tasa de producción igual a la tasa de destrucción celular. Esto se reflejará en un hematocrito constante, antes y durante la prueba. Además, el

paciente no debe haber sido transfundido en los dos meses previos al estudio, ya que el marcaje de células del donante restaría representatividad a los resultados.

Mediante este método, la supervivencia o esperanza de vida normal para los hematíes es de unos 120-140 días y el semiperiodo de desaparición de los hematíes (T_{50} o $T_{1/2}$) es de 25-33 días. Multiplicando este semiperiodo de desaparición por 1,443 obtenemos la vida media de los hematíes (36-47 días).

La medición de la supervivencia de los glóbulos rojos en la circulación proporciona información acerca de la compatibilidad y la idoneidad de donantes de sangre utilizados en las transfusiones, es útil en la validación de métodos de recogida y almacenamiento de sangre y, en los pacientes con sospecha o confirmación de anemia hemolítica, puede proporcionar información acerca de la tasa y el mecanismo de hemólisis.

Un acortamiento de la vida media de desaparición de glóbulos rojos marcados de la circulación es compatible con el diagnóstico de hemólisis intravascular, hemorragia o hiperesplenismo. Dado que el bazo es el sitio normal para la destrucción de glóbulos rojos senescentes, un estudio de secuestro esplénico también puede proporcionar información útil. La relación normal de actividad de hematíes marcados con ^{51}Cr entre el bazo y el hígado es 1:1. En los casos de hiperesplenismo, es mayor de 2 a 1. Un aumento de la actividad hepática es indicativo de hemólisis intravascular, porque la hemoglobina es metabólicamente procesada por el hígado.

Medición de la volemia sanguínea mediante dilución isotópica

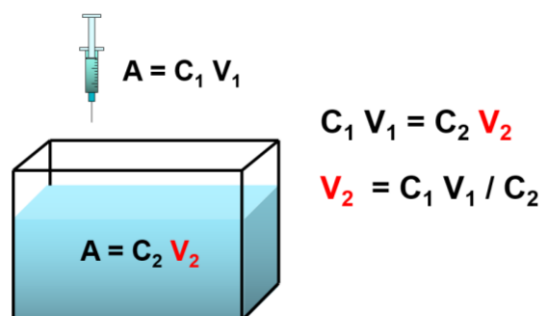
La sangre está formada por una fase líquida (plasma) y una fase sólida o celular. Esta última incluye los glóbulos rojos (eritrocitos o hematíes), glóbulos blancos (leucocitos) y plaquetas. Las plaquetas y los glóbulos blancos representan menos del 0,1% del volumen de sangre. De esta manera, el volumen de sangre (VS) se puede estimar mediante la suma del volumen de eritrocitario (VE) y el volumen de plasma (VP) en el interior del sistema circulatorio. Sin embargo, en algunas patologías, tales como la leucemia, el volumen de leucocitos circulantes puede constituir una fracción sustancial de las células sanguíneas totales circulantes. En tales casos, el VS será subestimado si se considera como la suma de VE y VP. La evaluación del VE y del VP es una herramienta importante para la evaluación de varios trastornos o enfermedades. Las mediciones del VE y el VP son técnicas bien establecidas y realizadas rutinariamente en los servicios de medicina nuclear, y el desarrollo de estas técnicas de tiene una larga historia. La medición del VP en los seres humanos por el método de dilución fue descrita por primera vez en 1915 y se usó un colorante (el Rojo Vital). Desde entonces, el desarrollo de trazadores biológicos radiomarcados ha refinado estas técnicas.

La determinación de las volemias sanguíneas (volumen sanguíneo VS, volumen eritrocitario VE y volumen plasmático VP) es de gran importancia para diagnosticar estados anémicos o policitémicos. Aunque el nivel de hemoglobina, el conteo de glóbulos rojos y el hematocrito reflejan la proporción de hematíes, no siempre es suficiente, porque el uso exclusivo de estas mediciones a menudo puede ser engañoso. Esto ocurre en la interpretación del hematocrito cuando el volumen plasmático se encuentra marcadamente aumentado o disminuido respecto al valor normal. Un hematocrito bajo debido a un volumen plasmático aumentado, puede inducir equivocadamente a asociarlo con un estado anémico y, de forma similar, un hematocrito normal o alto debido a un volumen plasmático disminuido, puede enmascarar una verdadera anemia o inducir equivocadamente a una policitemia vera. Por tanto, la determinación de las volemias sanguíneas es de gran importancia diagnóstica en hematología. Para estas determinaciones, los métodos de dilución isotópica son los recomendados por el Comité Internacional para la Estandarización en Hematología (ICSH), en base a su fiabilidad, reproducibilidad y fácil operatividad en el uso clínico rutinario.

La técnica de dilución de indicador

Las técnicas de dilución de un indicador se utilizan para medir volúmenes inaccesibles en su totalidad o imposibles de medir directamente. Cuando para ello se utiliza un compuesto que contiene un isótopo radiactivo, la técnica recibe el nombre de dilución isotópica.

Cuando una cantidad conocida de indicador (A), contenida en un volumen conocido V_1 con una concentración conocida C_1 , se vierte en un sistema (por ejemplo, torrente sanguíneo) cuyo volumen V_2 es desconocido, después de transcurrir suficiente tiempo para completar la mezcla homogénea con el volumen desconocido, se toman muestras de volumen V_2 en las que se mide la nueva concentración del indicador C_2 . Puesto que la cantidad de indicador es la misma antes y después de la mezcla con el volumen desconocido, se cumple la ecuación $C_1 V_1 = C_2 V_2$. De esta forma podemos calcular el volumen V_2 .



Sin embargo, en sistemas tales como el sistema vascular, esto es ligeramente más complicado, ya que la pérdida de trazador desde el compartimento de sangre, después de la inyección intravenosa, crearía una sobreestimación del volumen medido. Sin embargo, una suposición subyacente de este método es que los compartimentos de los glóbulos rojos y los compartimentos de plasma son sistemas cerrados o al menos en un estado de equilibrio.

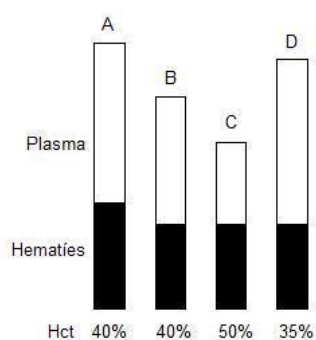
La medición del VE requiere marcadores que son específicos para los glóbulos rojos, mientras que la medición del VP requiere marcadores solubles en agua que se confinan, al menos inicialmente, dentro del espacio plasmático. Si el marcador sale del sistema abierto a una velocidad que es lenta en comparación con la tasa de mezcla, y siempre que se tomen las muestras sólo después de que la mezcla se ha completado, el volumen puede ser obtenido por un procedimiento de extrapolación adecuado. Tanto el VE como el VP se pueden medir así con trazadores radioisotópicos. Para medir el VP, se usa albúmina de suero humano (ASH) marcada con ^{131}I o ^{125}I . Para medir el VE, una muestra de glóbulos rojos del paciente se aísla y se marcan con ^{51}Cr -cromato sódico o con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato sódico. Para cualquiera de estas técnicas, una alícuota (cantidad conocida de células marcadas o albúmina) se usa para la preparación de un estándar con un volumen conocido, mientras que otra alícuota (el inyectado) se inyecta por vía intravenosa. Después del tiempo necesario para la mezcla se extraen una o más muestras de sangre. La radiactividad en las muestras de sangre se compara con la radiactividad en los estándares para el cálculo de los volúmenes desconocidos.

Hematocrito y factor f

El hematocrito es un parámetro necesario en la medición del VE, mientras que el factor f es un parámetro empírico muy importante cuando se estima el VE o el VP una vez que la otra cantidad se ha medido. Por esta razón es muy importante detenerse en el análisis de estos parámetros. El hematocrito (Hct, Ht o H) es la proporción del VS ocupada por los glóbulos rojos. Aunque normalmente el hematocrito se expresa en porcentaje (%), de aquí en adelante en este texto, cuando este parámetro aparezca en cualquier ecuación lo expresaremos en términos de proporción, con el fin de simplificar estas ecuaciones.

El hematocrito venoso (H_v) es un parámetro sanguíneo rutinario disponible como parte de un completo análisis sanguíneo automatizado. Los rangos de referencia para H_v son 37% - 43% en las mujeres y 42% - 47% en los hombres, aunque estos valores pueden cambiar ligeramente teniendo en cuenta los diferentes equipos utilizados en los laboratorios. El hematocrito también se ha medido tradicionalmente centrifugando un tubo con sangre y, a continuación, comparando la altura de la columna de eritrocitos con la altura de toda la muestra. Sin embargo, los valores de hematocrito obtenidos mediante centrifugación deben ser corregidos, ya que introducen un error no lineal significativo debido a la cantidad variable de plasma que queda atrapando entre hematíes. Además, hay varios factores que afectan el valor elegido para el verdadero H_v . En primer lugar, es normal en algunos autores el incluir la capa de glóbulos blancos en la lectura del volumen celular. En segundo lugar, aunque la mayoría de los autores coinciden en el hematocrito debe ser corregido por plasma atrapado, hay discrepancia sobre el factor de corrección que se deba aplicar. De todos modos, durante más de 30 años, el H_v se ha medido con un contador Coulter, en lugar de por centrifugación, a la vista de la linealidad mucho mejor de la primera.

Dado que el hematocrito refleja una proporción, este parámetro a veces puede dar lugar a errores de interpretación en los estados de exceso de VP (anemia dilucional), o cuando el VP es bajo. Esto se muestra esquemáticamente en la siguiente figura:



Estas barras representan cuatro muestras de sangre. El tamaño de una barra representa el VS, el tamaño de la porción negra representa el VE y la porción blanca representa el VP. A pesar de las muestras A y B tienen el mismo hematocrito, la muestra B muestra una reducción

equilibrada tanto del VE como del VP con una relación conservada entre estos dos parámetros. La muestra B puede reflejar anemia a pesar de su hematocrito normal. Por otra parte, se puede observar cómo el hematocrito varía entre las muestras B, C y D a pesar de que tienen el mismo VE, porque el VP varía entre las tres muestras, dando una apariencia superficial de policitemia en la muestra C y una apariencia superficial de la anemia en la muestra D.

Otro aspecto muy importante a considerar sobre el hematocrito, es que su valor en una vena o arteria periférica no es el mismo que el encontrado en los capilares estrechos o vénulas. El hematocrito corporal (H_c) es diferente, por lo general ligeramente menor, que el H_v . Esto es porque en los vasos sanguíneos con diámetros inferiores a 500 μm , el hematocrito de la sangre que fluye disminuye al disminuir el diámetro del capilar (efecto Farhaeus). La relación entre H_c y H_v se denomina factor f o simplemente f . Dado que $H_c = \text{VE} / (\text{VE} + \text{VP})$, se deduce que:

$$f = H_c / H_v = \text{VE} / [(\text{VE} + \text{VP}) \cdot H_v]$$

Muchos autores recomiendan medir de forma independiente y simultánea el volumen eritrocitario y el plasmático (técnica de doble dilución isotópica). Sin embargo, se encuentra muy extendida la práctica de utilizar el valor del hematocrito corporal para determinar el VP a partir de la medición del VE o viceversa. Para tales estimaciones suele utilizarse un valor medio de $f = 0,91$. Sin embargo, El valor de f varía debido tanto al efecto de estados anormales de la circulación, como a la variación fisiológica entre diferentes sujetos. Durante muchos años ha habido controversia (todavía la hay) en cuanto al valor medio que se debe asignar a f al estimar el VE o el VP una vez que se ha medido la otra cantidad. El trabajo de algunos autores muestra una variación pequeña del valor de f de un caso a otro, pero otros estudios indican que el valor de f puede variar ampliamente de su valor medio, principalmente en el caso de esplenomegalia, embarazo, edema o insuficiencia cardíaca. Si realizamos un meta-análisis con los datos disponibles en la bibliografía, de un total de 424 sujetos procedentes de nueve estudios, los resultados son: un valor medio de 0,90 (SD 0,1) y un rango de 0,66 a 1,35. Estos datos son de enorme importancia cuando se trata de calcular el VE el VP una vez que la otra cantidad se ha medido, tal como se discutirá a continuación.

Medición del volumen eritrocitario con hematíes radiomarcados

La muestra que se marque debe ser de eritrocitos del propio sujeto. Si no es posible será esencial que los hematíes que se usen provengan de un donante totalmente compatible.

Diversos radionúclidos se han usado para medir el VE mediante el marcaje de los glóbulos rojos: ^{59}Fe , ^{32}P , ^{51}Cr y $^{99\text{m}}\text{Tc}$. El ^{32}P en forma de fosfato fue anteriormente una alternativa, pero en la actualidad no se usa debido a su alta velocidad de elución de las células (entorno al 10 %/hora) y por ser un emisor β , con lo que su preparación para el contaje es más complicada. Otra alternativa es el $^{11}\text{CO}_2$, pero debido a su corto período de semidesintegración ($T_{1/2} = 20$ min.), no puede usarse en hospitales que no tengan su propio ciclotrón.

El $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ como agente de marcaje comparte con la técnica del ^{32}P la ventaja de que una pequeña muestra de la propia sangre del sujeto puede ser marcada rápidamente *in vitro* para después volver a inyectarla. Además, en contraste con el marcaje con ^{32}P , la cantidad de elución (pérdida de la ^{51}Cr de las células marcadas) durante las primeras 24 horas después de la inyección es leve, por lo que no influye significativamente en la medición del VE. Después se produce una elución aparentemente exponencial de la radiactividad, que sí hay que tener en cuenta en los estudios eritrocinéticos. Otra ventaja de la ^{51}Cr es que su emisión γ se puede distinguir fácilmente de la del ^{125}I y, por lo tanto, el VP se puede medir simultáneamente. La principal desventaja de ^{51}Cr es que sus propiedades de marcaje y su relativamente largo período de semidesintegración de 28 días, significa que la radiactividad en sangre permanece alta durante algún tiempo, lo que obliga a un espaciamiento en el tiempo de repetición de las mediciones. Por esta razón, el marcaje con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ puede ser una buena alternativa, ya que dispone de un período de semidesintegración mucho más corto (6 horas) y por lo tanto las mediciones se puede repetir fácilmente; pero desafortunadamente el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ eluye espontáneamente de los eritrocitos a una velocidad de 4-10 % por hora y el procedimiento de marcaje es más complicado que el realizado con ^{51}Cr .

Actualmente pues, la elección para el marcaje de hematíes está entre el ^{51}Cr y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$, de acuerdo a las recomendaciones del Consejo Internacional para la Estandarización en Hematología (ICSH), y la decisión dependerá de varios factores. Deberá utilizarse $^{99\text{m}}\text{Tc}$ si se desea realizar repetidas mediciones para seguimiento en cortos espacios de tiempo, debido a su menor período de semidesintegración, o si se quiere obtener imágenes gammagráficas (por ejemplo para determinar el tamaño del bazo), debido a su más adecuada energía de emisión γ . Sin embargo, estará indicado el uso de ^{51}Cr en los demás casos o cuando también se quiera realizar estudios eritrocinéticos.

Medición del volumen eritrocitario con ^{51}Cr -hematíes

La actividad de la suspensión de hematíes marcados con ^{51}Cr , que se inyecta al paciente para la determinación del VE, es de unos pocos microcurios ($\sim 50 \mu\text{Ci}$). Esta actividad es ponderable en un activímetro, pero demasiado alta para un contador de pozo por lo que lo saturaría. Por el contrario, la concentración radiactiva de la muestra postinyección es demasiado pequeña para ser medida en un activímetro, pero sí se puede medir en un contador de pozo. Por tanto, para poder realizar los cálculos de dilución es necesario referir ambas a las mismas unidades. Para solucionar este inconveniente técnico se recurre a la preparación de un estándar a partir de una alícuota de la suspensión de hematíes marcados, con una actividad A_{ali} , una masa m_{ali} y un volumen V_{ali} . El resto de suspensión de hematíes marcados, con una actividad A_{iny} , una masa m_{iny} y un volumen V_{iny} , se inyecta al paciente. La alícuota para la preparación del estándar se adiciona a un matraz aforado, y se enrasa hasta su volumen (V_s) con NH_4OH (0,4 g/l) para hemolizar y homogeneizar. La concentración radiactiva del estándar diluido (S) ya puede ser medida con un contador de pozo. Los cálculos se realizan de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}d_{\text{iny}} = d_{\text{ali}} &\Rightarrow m_{\text{iny}} / V_{\text{iny}} = m_{\text{ali}} / V_{\text{ali}} \Rightarrow V_{\text{iny}} = V_{\text{ali}} (m_{\text{iny}} / m_{\text{ali}}) \\C_{\text{iny}} = A_{\text{iny}} / V_{\text{iny}} &\Rightarrow A_{\text{iny}} = C_{\text{iny}} V_{\text{iny}} = C_{\text{ali}} V_{\text{iny}} = C_{\text{ali}} V_{\text{ali}} (m_{\text{iny}} / m_{\text{ali}})\end{aligned}$$

$$\text{Haciendo } (m_{\text{iny}} / m_{\text{ali}}) = R \Rightarrow A_{\text{iny}} = C_{\text{ali}} V_{\text{ali}} R$$

Una vez diluido el estándar tenemos que: $A_{\text{ali}} = C_{\text{ali}} V_{\text{ali}} = S V_s$
donde S = concentración radiactiva del estándar diluido (cpm/ml)

V_s = volumen de dilución del estándar

$$\text{Y por tanto: } A_{\text{iny}} = S V_s R$$

Siendo C la concentración radiactiva (cpm/ml) en hematíes tras 30 minutos post inyección y VE el volumen eritrocitario, tenemos que: $C = A_{\text{iny}} / VE \Rightarrow VE = A_{\text{iny}} / C = S V_s R / C$

Por otro lado, la dificultad técnica de manipulación y medición de actividad de los glóbulos rojos separados del resto de componentes de la sangre, requiere que la concentración radiactiva tenga que ser medida en una muestra de sangre total. Por ello, se utiliza H_v para extrapolar a la concentración radiactiva en los hematíes, dado que $B = C \cdot H_v$ donde B es la concentración radiactiva (cpm/ml) en sangre tras la mezcla completa. Por lo que finalmente tenemos que:

$$VE \text{ (ml)} = S \cdot V_s \cdot R \cdot H_v / B$$

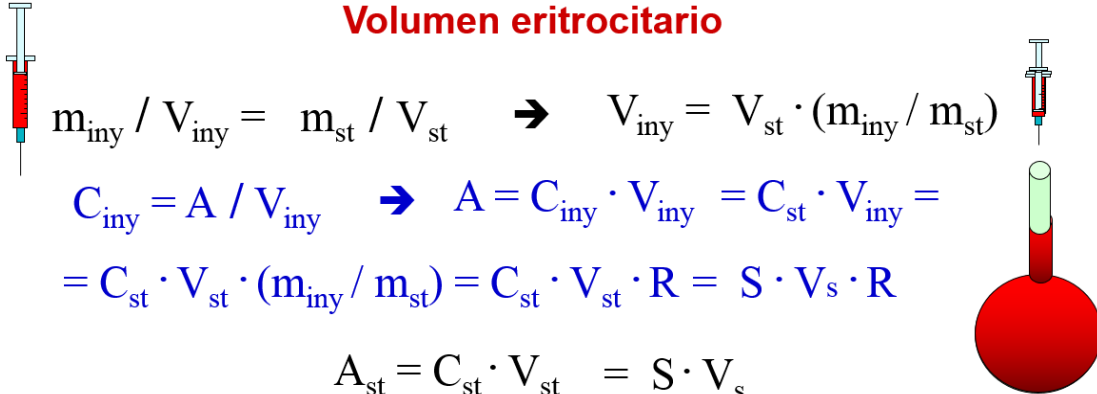
Cualquier error al medir H_v conllevará un error proporcional en el VE.

El VS y el VP se pueden calcular a partir del VE y del H_v de la siguiente forma:

$$VS = VE / H_c = VE / (f \cdot H_v) \quad \text{y} \quad VP = VS - VE$$

El valor medio de f es 0,91, pero, como se ha visto antes, puede variar según el paciente entre 0,66 y 1,35, por lo que estos últimos cálculos no son fiables dado el importante error que pueden conllevar.

Volumen eritrocitario



$$m_{iny} / V_{iny} = m_{st} / V_{st} \rightarrow V_{iny} = V_{st} \cdot (m_{iny} / m_{st})$$

$$C_{iny} = A / V_{iny} \rightarrow A = C_{iny} \cdot V_{iny} = C_{st} \cdot V_{iny} =$$

$$= C_{st} \cdot V_{st} \cdot (m_{iny} / m_{st}) = C_{st} \cdot V_{st} \cdot R = S \cdot V_s \cdot R$$

$$A_{st} = C_{st} \cdot V_{st} = S \cdot V_s$$

$$C = \frac{A}{VE} \rightarrow \mathbf{VE} = \frac{A}{C} = \frac{S \cdot V_s \cdot R}{C} = \frac{\mathbf{S \cdot V_s \cdot R \cdot H_v}}{\mathbf{B}}$$

A = actividad inyectada (cpm)

S = cpm/ml del estándar diluido

$R = P_{iny} / P_{st}$

P_{iny} = peso (g) de la suspensión inyectada

P_{st} = peso (g) de la suspensión del estándar

V_s = volumen de dilución del estándar (ml)

C = cpm/ml en hematíes tras 30 minutos

B = cpm/ml en sangre tras 30 minutos

H_v = hematocrito venoso

Albúmina sérica radiomarcada

La albúmina es la proteína más pequeña y abundante del plasma (35-45 g/l) y la principal responsable del mantenimiento de la presión oncótica. Actúa como transportador inespecífico de sustancias tales como los ácidos grasos, la bilirrubina y varios medicamentos. La albúmina se sintetiza en el hígado y es liberada a la sangre de forma prácticamente continua. La albúmina sérica humana (HSA) se marcó por primera vez con ^{99m}Tc en 1966. Se comercializan kits comerciales que contienen en su formulación HSA, reguladores de pH, agentes bacteriostáticos y como agente reductor suelen contener estaño. La HSA se obtiene tras la adición al vial de $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Tras el marcaje, la preparación es estable durante 8 horas, con EM superior al 95%. A pesar de contar con ventajas tales como la de comercializarse en equipos reactivos multidosis y ser de fácil preparación, la ^{99m}Tc -HSA no es el radiofármaco de elección para la evaluación de la función ventricular, debido a la débil unión del ^{99m}Tc a la proteína y a su importante difusión extravascular; además presenta una elevada captación por el hígado, a veces incluso superior a la captación del *pool* cardiaco. En comparación con los eritrocitos marcados *in vivo*, la ^{99m}Tc -HSA presenta una menor tasa de captación del ventrículo izquierdo frente al fondo y menor actividad en el *pool* sanguíneo central.

Un requisito previo para un agente de imagen de contenido sanguíneo es una larga permanencia en el espacio intravascular. Algunas proteínas y otras macromoléculas cumplen con este requisito, sin embargo, las preparaciones ideales deben ser también biodegradables y no deben ser tóxicas ni inmunogénicas. Además, las preparaciones deben estar disponibles en forma de kit para ser marcadas con isótopos fácilmente disponibles, tales como el ^{99m}Tc . Los esfuerzos previos para diseñar estos agentes alternativos se han concentrado en la conversión de las proteínas naturales (albúmina sérica) o polisacáridos (dextrano) en moléculas capaces de unirse eficientemente al ^{99m}Tc , mediante la formulación de kits de macromoléculas nativas o modificadas químicamente. En cuanto a los intentos para mejorar la fuerza de enlace del ^{99m}Tc con la albúmina mediante el acoplamiento de agentes quelantes bifuncionales a la proteína se han ensayado: ^{99m}Tc -EDTA-HAS, ^{99m}Tc -DTPA-HAS, ^{99m}Tc -DMP-HSA, etc. Otras macromoléculas biológicamente interesantes que se han marcado con ^{99m}Tc para la obtención de imágenes de contenido sanguíneo son: ^{99m}Tc -dextranos, ^{99m}Tc -DEPIC, ^{99m}Tc -(MPEG-PL-DTPA), ^{99m}Tc -liposomas, ^{99m}Tc -IgG, etc.

Desafortunadamente, los altos costes de desarrollo de estos agentes alternativos, unido a su limitado mercado potencial han impedido que estos nuevos radiofármacos estén disponibles en el mercado.

Determinación del volumen plasmático

La medición del VP mediante la técnica de dilución de un trazador requiere idealmente la retención del trazador en el compartimento vascular antes del momento de adquisición de la muestra, ya que la pérdida de trazador del compartimento de plasma después de la inyección intravenosa crearía una sobreestimación artefactual del VP.

El VP se midió por primera vez usando colorantes, tales como el rojo Vital, verde de indocianina y azul de Evans (T-1824), y más tarde se usaron proteínas plasmáticas radiomarcadas, tales como la albúmina sérica humana (ASH- ^{125}I y ^{131}I -ASH) y la transferrina (^{59}Fe -transferrina, ^{69}Ga transferrina y $^{113\text{m}}\text{In}$ -transferrina). El uso de colorantes presenta numerosos inconvenientes que complican el análisis y la interpretación, tales como la cinética de aclaramiento, el color inherente del plasma, la turbidez del plasma (lipemia), la hemólisis de las muestras y la unión a proteínas, que cambian las propiedades ópticas del colorante, confundiendo una determinación exacta de la concentración real del marcador.

Los marcadores más utilizados para la medición del VP son ^{125}I -ASH y ^{131}I -ASH. La ASH se obtiene generalmente de plasma de donantes. Las ventajas de ^{125}I -ASH sobre ^{131}I -ASH son, en primer lugar que su energía γ se distingue fácilmente de la del ^{51}Cr o del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, mientras que la energía γ del ^{131}I es similar a la de ^{51}Cr , y en segundo lugar, la dosis de radiación al paciente es generalmente más baja. Según las recomendaciones del ICSH, actualmente la técnica estándar para la determinación del VP es con ^{125}I -ASH como indicador, que puede ser usado conjuntamente con ^{51}Cr o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ como marcador de glóbulos rojos.

Desafortunadamente, cuando la I-ASH se descompone se libera el radioyodo, que es captado por el tiroides dando lugar a dosis de radiación relativamente altas en la glándula. Por lo tanto, es aconsejable bloquear esta absorción en el tiroides mediante la administración de perclorato potásico o de yodo no radiactivo al paciente durante 3-4 semanas. Una forma adecuada sería la administración de yoduro de potasio (KI 30 mg/día). También puede usarse perclorato potásico para este fin.

La medición del VP, usando albúmina marcada, puede dar lugar a una sobreestimación del verdadero VP, y esto es particularmente cierto en pacientes con aumento de la permeabilidad endotelial. Esto es debido a que generalmente se asume que el VP es equivalente al espacio de distribución de la albúmina circulante. Sin embargo, el 5-10% del ^{125}I -SAH escapa del fluido sanguíneo hacia los fluidos intersticial y linfático cada hora, causando una sobreestimación del VP en sujetos normales y un error aún mayor en pacientes con aumento de la permeabilidad endotelial, debida a factores tales como trauma, quemaduras, cáncer, ascitis, nefrosis y trastornos cardiopulmonares. Para reducir este error se realizan varias extracciones y se extrapolan las medidas a tiempo cero.

Lo descrito se debe a que el espacio de distribución de las proteínas plasmáticas varía con el tamaño de la proteína, no siendo necesariamente igual al volumen fisiológico del plasma en circulación: la transferrina proporciona resultados aproximadamente un 5% mayores que la albúmina, mientras que la inmunoglobulina proporciona resultados un 5% menores. La evidencia sugiere una relación inversa entre el tamaño de cualquier molécula y su volumen de distribución *in vivo* y, por lo tanto, el uso de una proteína con un peso molecular considerablemente mayor que el de la albúmina dará una estimación inferior del espacio de distribución y, probablemente, una indicación más precisa del verdadero VP sin necesidad de extrapolaciones. Algunos autores aconsejan por ello el uso de macroglobulina marcada para mejorar la exactitud en la medida del VP. Sin embargo, en la práctica no hay aún disponibles preparaciones alternativas adecuadas y, por lo tanto, todavía no se ha encontrado el método perfecto para la medición del VP, el cual podría consistir en un método de dilución sobre la base de una molécula grande que no cruce fácilmente los capilares sanguíneos.

Sin embargo, esta tasa de pérdida de albúmina circulante no es lo suficientemente grande como para invalidar un procedimiento de corrección basado en mediciones secuenciadas del plasma, que permiten extrapolar los recuentos de estas lecturas múltiples al momento de la inyección (P_0) a partir de una representación semilogarítmica. La pendiente de la gráfica semilogarítmica es un indicador de la permeabilidad capilar, y se puede representar en unidades de porcentaje por minuto. Así, una pendiente de 0,002 significa que la albúmina está dejando la circulación a una tasa de 0,2% por minuto. Aunque el rango normal para la pendiente no se ha determinado, algunos estudios sugieren que los rangos de pendiente normales van de 0,0005 a 0,0050. Una pendiente negativa indicaría claramente un error técnico, debido a que la concentración del trazador en el plasma no puede aumentar con el tiempo.

El siguiente protocolo sigue las recomendaciones del ICSH:

1. Pesar y tallar al enfermo.
2. Extraer sangre al paciente para determinar el hematocrito y el fondo del plasma.
3. Inyectar I.V. 5-10 μCi de ^{125}I -HSA. Pesar la jeringa antes y después.
4. Para preparar el estándar adicionar con una jeringa una cantidad similar de ^{125}I -HSA a un matraz aforado y enrasar con agua. Pesar la jeringa antes y después.
5. Extraer muestras de sangre del brazo contralateral a los 10, 20 y 30 minutos, contados a partir del momento de la inyección del trazador.
6. Centrifugar las muestras a 1500 g y medir la concentración radiactiva del plasma.

El VP se mide utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{VP (ml)} = A / P_0 = S \cdot V_s \cdot R / P_0$$

donde A = actividad total inyectada (cpm)

S = concentración radiactiva del estándar diluido (cpm/ml)

V_s = volumen de dilución del estándar (ml)

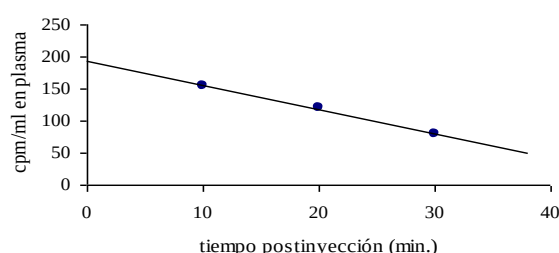
$$R = P_{\text{iny}}/P_{\text{st}}$$

P_{iny} = peso (g) de la suspensión inyectada

P_{st} = peso (g) de la suspensión del estándar

P_0 = concentración radiactiva de la muestra de plasma (cpm/ml) extrapolada a tiempo cero a partir de una gráfica semilogarítmica de varias muestras a distintos tiempos.

En contraste con la medición del VE, el VP se mide directamente con ^{125}I -HAS, y esta medición es independiente del H_v . Para obtener P_0 extrapolaremos a tiempo cero en la representación lineal de la concentración radiactiva en plasma frente al tiempo postinyección.



El cálculo del VS y el VE a partir del VP y el H_v se hace de la siguiente forma:

$$VS = VP / (1 - H_c) = VP / (1 - f H_v) \quad \text{y} \quad VE = VS - VP$$

El valor medio de f es 0,91, pero, como se ha visto antes, puede variar según el paciente entre 0,66 y 1,35, por lo que estos últimos cálculos no son fiables dado el importante error que pueden conllevar.

La actividad de la sustancia radiomarcada inyectada se calcula a partir de la medición de la actividad de una alícuota del estándar diluido preparado a partir del mismo material radiomarcado inyectado, y el peso de la dosis de trazador inyectado y de la alícuota de trazador usado para preparar el estándar.

Ciertas características del ^{125}I -ASH, tales como su larga vida media y la captación de yodo por el tiroides, pueden suponer limitaciones en su uso repetido. El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ASH podría ser una alternativa en este sentido, ya que el período de semidesintegración del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es mucho más corto, su uso está muy extendido gracias a los generadores y el procedimiento de marcaje ha mejorado sustancialmente en años recientes. Verbeke *et al.* desarrollaron un nuevo kit que contiene dimercapto propionil albúmina de suero humano (DMP-ASH), y que se marca con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para la obtención de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMP-ASH. En un estudio reciente de Bonfils *et al.* se encontraron que el VP medido con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ASH es en promedio de 8 ml o 0,1 ml/kg inferior al VP medido con ^{125}I -ASH. Sin embargo, por otro lado, parece que el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ASH no puede sustituir a ^{125}I -ASH para determinar el VP en pacientes con enfermedad hepática. Henriksen *et al.* han

realizado recientemente un estudio que demuestra que en pacientes con enfermedad hepática el VP determinado con ^{99m}Tc -ASH es en promedio 5 ml/kg más alto que el determinado simultáneamente con ^{125}I -ASH. La unión del ^{99m}Tc al ASH es menos estable que la unión del ^{125}I al ASH y, como consecuencia, el ^{99m}Tc se separa de la ASH y sale de la circulación a un ritmo considerablemente más rápido que la fracción unida a ASH. Además, el ^{99m}Tc -ASH no es un indicador totalmente homogéneo, ya que no se puede evitar una pequeña cantidad de pertechnetato libre y de péptidos de bajo peso molecular marcados con ^{99m}Tc .

Hace unos cincuenta años Williams y Fine describieron un dispositivo semiautomático para la medición del VE y el VP por el principio de dilución radioisotópica. También hay software disponible que realiza los cálculos implicados en la medición del VE y el VP. Más recientemente, la medición del VP ha sido una vez más semiautomatizada mediante el uso de un sistema conocido como analizador de volumen de sangre (BVA-100; Daxor Corporation). El BVA-100 utiliza el principio de dilución radioisotópica para medir el VP. Después, se utiliza el hematocrito para estimar el VE y VS.

Estimación del VE o del VP a partir de la medición del otro parámetro

Con el fin de reducir el coste de los ensayos de volumen de sangre y para reducir también la dosis de radiación para el paciente, es una práctica muy común el estimar el VE o el VP una vez se ha medido la otra cantidad. Sin embargo, existe una vieja controversia acerca de si estas técnicas son tan fiables como el doble marcaje. El uso del valor medio del factor f para la estimación del VE o del VP una vez se ha medido la otra cantidad, ha sido defendido por algunos autores y muy criticado por otros. A continuación se van a describir las ecuaciones con las que se puede cuantificar la magnitud de dichos errores.

Suponiendo que el factor f es un valor constante (f_{medio}), entonces el VS y el VE pueden estimarse a partir del VP medido, el f_{medio} y el H_v , utilizando las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} VS_{\text{estim}} &= VP / (1 - H_c) = VP / (1 - f_{\text{medio}} \cdot H_v) \\ VE_{\text{estim}} &= VS_{\text{estim}} - VP = VP [(1 / (1 - f_{\text{medio}} \cdot H_v)) - 1] \end{aligned}$$

y dado que

$$\begin{aligned} VS_{\text{real}} &= VP / (1 - H_c) = VP / (1 - f_{\text{real}} \cdot H_v) \quad \text{and} \\ VE_{\text{real}} &= VS_{\text{real}} - VP = VP [(1 / (1 - f_{\text{real}} \cdot H_v)) - 1] \end{aligned}$$

los errores asociados con la estimación de estos dos volúmenes, motivados por asumir un cierto valor para el factor f , se calculan mediante las siguientes fórmulas:

$$\begin{aligned} E_{VS} &= 100 (VS_{\text{estim}} - VS_{\text{real}}) / VS_{\text{real}} = 100 (f_{\text{medio}} - f_{\text{real}}) / [(1/H_v) - f_{\text{medio}}] \\ E_{VE} &= 100 (VE_{\text{estim}} - VE_{\text{real}}) / VE_{\text{real}} = 100 (f_{\text{medio}} - f_{\text{real}}) / [f_{\text{real}} (1 - f_{\text{medio}} \cdot H_v)] \end{aligned}$$

Asimismo, suponiendo que el factor f es un valor constante (f_{medio}), entonces VS y VP puede estimarse a partir de la medida VE, el f_{medio} y el H_v , utilizando las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} VS_{\text{estim}} &= VE/H_c = VE / (f_{\text{medio}} \cdot H_v) \\ VP_{\text{estim}} &= VS_{\text{estim}} - VE = VE / [(1 / f_{\text{medio}} \cdot H_v) - 1] \end{aligned}$$

y dado que

$$\begin{aligned} VS_{\text{real}} &= VE/H_c = VE / (f_{\text{real}} \cdot H_v) \\ VP_{\text{real}} &= VS_{\text{real}} - VE = VE / [(1 / f_{\text{real}} \cdot H_v) - 1] \end{aligned}$$

nuevamente, los errores asociados con la estimación de estos dos volúmenes, motivados por asumir un cierto valor para el factor f , se calculan mediante las siguientes fórmulas:

$$\begin{aligned} E_{VS} &= 100 (VS_{\text{estim}} - VS_{\text{real}}) / VS_{\text{real}} = 100 (f_{\text{real}} - f_{\text{medio}}) / f_{\text{mean}} \\ E_{VP} &= 100 (VP_{\text{estim}} - VP_{\text{real}}) / VP_{\text{real}} = 100 (f_{\text{real}} - f_{\text{medio}}) / [f_{\text{medio}} (1 - f_{\text{real}} H_v)] \end{aligned}$$

El valor más ampliamente aceptado como valor medio para el factor f es 0,91. Sin embargo, la amplia gama de valores obtenidos para el factor f en diferentes pacientes hace que este enfoque no sea fiable. Como es lógico, el error de un volumen estimado es cero cuando $f_{\text{real}} = f_{\text{medio}}$. Sin embargo, como consecuencia de la dispersión del factor f en los distintos pacientes, los errores aumentan a cuando nos desplazamos a valores más bajos y más altos del factor f , de modo que estas estimaciones presentan errores sustanciales en los casos con valores f_{real} que están muy alejados del f_{medio} .

Supongamos que el VS y el VE se estiman a partir del VP medido, y a partir de $H_v = 0,45$ y $f_{\text{medio}} = 0,91$. Entonces, si $f_{\text{real}} = 0,70$, los errores son $E_{VS} = 16\%$ y $E_{VE} = 51\%$. Mientras que si $f_{\text{real}} = 1,30$, los errores son $E_{VS} = -30\%$ y $E_{VE} = -51\%$. Ahora, supongamos que el VS y el VP se estiman a partir del VE medido, y a partir de $H_v = 0,45$ y $f_{\text{medio}} = 0,91$. Entonces, si $f_{\text{real}} = 0,70$, los errores son $E_{VS} = -23\%$ y $E_{VP} = -34\%$. Mientras que si $f_{\text{real}} = 1,30$, los errores son $E_{VS} = 43\%$ y $E_{VP} = 103\%$. Obviamente, errores tan grandes no pueden ser aceptables. En este sentido, varios autores han concluido que las discrepancias entre los valores medidos y estimados de VE y VP pueden alterar el diagnóstico de normal a anormal y a la inversa.

Algunos autores consideran que la técnica de doble dilución isotópica es el más fiable, pero es cara y lleva mucho tiempo (con diferencia, el mayor coste lo supone el tiempo del personal), por lo que es menos aplicable clínicamente en una unidad de cuidados intensivos. En cuanto a la preparación de los hematíes marcados, se debe extraer una muestra de sangre al paciente, marcarlos con ^{51}Cr o con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y luego volverlos a inyectar. En este proceso se tarda aproximadamente una hora y media. Si se añade una hora para realizar las extracciones de las muestras de sangre después de la inyección de la dosis, y también se suma una hora para el conteo de las muestras y para los cálculos, dado que la ASH radiomarcada se puede inyectar al mismo tiempo, la técnica de doble dilución isotópica supone un promedio de tres horas y media, en comparación con un promedio de una hora y media para que los resultados estén disponibles con el BVA-100. Por lo tanto, es una práctica muy común el estimar el VE o el VP, una vez se ha medido la otra cantidad. Sin embargo, la variación del factor f respecto a su valor medio es muy grande en varios casos, lo que justifica, al menos en estos casos, el abandonar el uso del factor f para la estimación de los volúmenes sanguíneos, realizando en su lugar las mediciones simultáneas y directas de ambos volúmenes. En cualquier caso, si un profesional decide estimar el VE o el VP una vez que se ha medido la otra cantidad, debería constatar en el informe de resultados los errores asociados con este enfoque, ya que, como se ha demostrado claramente antes, estos errores pueden ser demasiado grandes como para ser aceptables.

Técnica de la doble dilución isotópica

El método de doble dilución isotópica consiste en la estimación simultánea del VE y el VP con dos marcadores diferentes, que pueden ser medidos de forma independiente el uno del otro en la misma muestra de sangre. La medición simultánea del VP con ^{125}I -ASH y del VE con ^{51}Cr -hematíes es el método recomendado por el ICSH. Los glóbulos rojos radiomarcados con ^{51}Cr y el plasma radiomarcado con ^{125}I -ASH se pueden inyectar de forma secuencial a través de la misma aguja o se pueden mezclar antes de la inyección en el paciente. Las muestras de sangre venosa obtenidas del paciente contienen tanto ^{125}I como ^{51}Cr . El ^{51}Cr tiene su fotopico a 320 keV, mientras que el ^{125}I tiene su principal fotopico a 28 keV, pero existe una pequeña superposición de sus espectros de energía. Para resolver este problema técnico es necesario un procedimiento adecuado para la medición de la actividad de estos dos isótopos en las muestras. El espectrómetro de rayos gamma tiene un sistema discriminador de energía que permite contar las emisiones gamma de los radionúclidos en intervalos específicos de sus energías de emisión (ventanas energéticas). Para distinguir entre los recuentos obtenidos a partir de la ^{125}I y los obtenidos a partir del ^{51}Cr cada muestra tiene que ser contada en dos ventanas energéticas diferentes:

$$K_1 I + K_2 C = A \text{ (ventana 1)} \qquad K_3 I + K_4 C = B \text{ (ventana 2)}$$

donde I = cuentas totales del yodo en las ventanas 1 y 2

C = cuentas totales del ^{51}Cr en las ventanas 1 and 2

A = cuentas totales en la ventana 1

B = cuentas totales en la ventana 2

K_1, K_2, K_3, K_4 representan las proporciones de actividad de I y C , que están representados en los recuentos de A y B . Estos coeficientes son proporciones que dependen de los ajustes del espectrómetro pero no dependen de las cantidades de los isótopos en la muestra. Estos coeficientes se puede determinar mediante el recuento de muestras puras ^{125}I y de ^{51}Cr en las dos ventanas electrónicas:

K_1 = cuentas de ^{125}I en la ventana 1 / cuentas de ^{125}I en la ventanas 1 y 2

K_2 = cuentas de ^{51}Cr en la ventana 1 / cuentas de ^{51}Cr en la ventanas 1 y 2

K_3 = cuentas de ^{125}I en la ventana 2 / cuentas de ^{125}I en la ventanas 1 y 2

K_4 = cuentas de ^{51}Cr en la ventana 2 / cuentas de ^{51}Cr en la ventanas 1 y 2

La elección de diferentes ventanas energéticas cambiaría el valor de estas proporciones. Las ecuaciones de la ventana 1 y de la ventana 2 constituyen un sistema de dos ecuaciones con dos incógnitas, cuyas soluciones son:

$$C = (K_1 B - K_3 A) / (K_1 K_4 - K_2 K_3)$$

$$I = (K_4 A - K_2 B) / (K_1 K_4 - K_2 K_3)$$

Fuentes de error en la determinación de las volemias sanguíneas

Los diferentes pasos involucrados en las mediciones de volúmenes sanguíneos mediante técnicas de dilución radioisotópica ofrecen varias fuentes de error. En aras de la precisión, es importante tener en cuenta estos errores con el fin de evitar una sobreestimación o subestimación del VE, del VP o de ambos. A continuación se describen las fuentes de errores y las posibles formas de evitarlos en lo posible.

Anticoagulante. Las muestras extraídas de sangre venosa se mezclan con un anticoagulante. La cantidad de anticoagulante en los tubos de muestra puede afectar a la medición del VE de manera significativa. El anticoagulante ethylenediaminetetracetate (EDTA) debe estar presente en concentraciones de $1,5 \pm 0,25$ mg/ml de sangre, mientras que la heparina debe estar presente en concentraciones de 0,1 mg/ml de sangre. Un exceso de anticoagulante conlleva un falso bajo hematocrito y conduce a una subestimación del VE.

Hematocrito. El valor del hematocrito centrifugado se debe corregir en cuanto al plasma atrapando entre los hematíes. Este plasma atrapado puede dar lugar a una sobreestimación del hematocrito venoso que conllevaría una sobrestimación del VE. Cualquier error en la medición del H_v se traducirá en un error proporcional en el VE medido.

Posicionamiento del paciente. Hay que tener en cuenta que el volumen de plasma circulante no es constante, ya que el ejercicio muscular y los cambios en la postura pueden causar fluctuaciones transitorias en el hematocrito, la hemoglobina, el volumen de plasma y otros niveles hematológicos. Por ello el ICSH recomienda que el paciente repose tendido durante 15 minutos antes de la administración del trazador, y permanezca en esta posición hasta que se le extraigan las muestras sanguíneas para el conteo.

Extravasaciones. La inyección de la suspensión del radiotrazador debe ser totalmente intravenosa, evitando cualquier extravasación. La extravasación es más probable que ocurra con los ^{51}Cr -hematíes que con la ^{125}I -ASH, ya que es más difícil estar seguro de que una aguja ha sido adecuadamente introducido en una vena cuando la jeringa contiene sangre a inyectar que cuando contiene una solución relativamente clara. La inyección extravascular de la suspensión del radiotrazador conlleva a una menor concentración radiactiva en las muestras de sangre y, por lo tanto, conlleva a una sobreestimación del volumen medido. El uso de palomitas de infusión puede ayudar a evitar el riesgo de extravasación.

Medición de volúmenes. Puede cometerse error en el pipeteo de las muestras para los conteos o en la medición del volumen de dilución al preparar el estándar. En ambos casos se puede producir un error por defecto o por exceso en la volemia sanguínea o plasmática. Para evitarlo es preciso mantener las pipetas debidamente calibradas. Por otro lado, el error es mucho menor cuando se mide el peso de la suspensión radiomarcada (dosis y estándar) en lugar de

su volumen. Las jeringas de 2 ml o 5 ml, que se utilizan generalmente, se dividen de décimas de mililitro. Con un volumen de 2 ml cometemos un error de $\pm 0,1$ ml ($\pm 5\%$). Sin embargo, con una escala de centigramos, el error asociado con el peso de 2 g es de $\pm 0,01$ g ($\pm 0,5\%$).

Preparación del estándar. Si no se agita y se mezcla bien el estándar puede conllevar una menor concentración en alícuota del estándar para el conteo y, por lo tanto, conduciría a una subestimación del volumen final. Para evitar esta fuente de error, es necesario añadir alguna de sustancia (tal como NH_4OH) para lisar los glóbulos rojos y agitar bien para homogeneizar la solución estándar diluida.

Extracción de las muestras de sangre. El equilibrio, es decir la mezcla hasta distribución uniforme, debe lograrse antes de extraer las muestras de sangre, de lo contrario, si la muestra o las muestras se toman antes de la mezcla es completa, se producirían errores desconocidos. En general, el volumen final podría ser sobreestimado. Para la medición del VP las muestras deben extraerse a 10, 20 y 30 minutos después de la inyección. Sin embargo, las extracciones no se realizarán hasta los 40 y 60 minutos en pacientes con probabilidad de haber retrasado la mezcla, particularmente aquellos con manifiesta esplenomegalia. Del mismo modo, la mezcla *in vivo* de eritrocitos marcados también está sujeta a grandes variaciones. Aunque la mezcla normalmente se completa dentro de 20 minutos, la equilibración completa de los hematíes marcados en pacientes con policitemia o esplenomegalia puede requerir hasta 60 minutos. Además, las muestras se deben tomar de un sitio o sitios alejados del punto de inyección del radiotrazador (en el otro brazo), ya que la contaminación por la toma de muestras en el sitio de inyección conlleva una mayor concentración radiactiva en las muestras y, por lo tanto, conduce a una subestimación del volumen final.

Errores de conteo. La radiactividad de las muestras de sangre y de las alícuotas de las soluciones diluidas del estándar se mide en un contador gamma en apropiadas ventanas de energía. Las consecuencias de los errores de conteo en el volumen de muestras pueden ser tanto la sobreestimación como la subestimación del volumen final. Si se sospecha que podría haber radiactividad residual en la sangre, procedente de cualquier un estudio anterior utilizando radionúclidos, una porción de la sangre debe ser extraída para su conteo antes de la inyección del radiotrazador, con el fin de corregir el fondo. **Es recomendable que el tiempo de conteo sea suficiente para que el número de cuentas totales sea como mínimo de 10.000 cuentas para que la desviación estándar en el recuento sea inferior al 2%.** Normalmente, el número de cuentas del estándar es mayor que el de las muestras, y por supuesto, mucho mayor que las del fondo. Por tanto, hemos de asegurarnos de que la respuesta del contador sea lineal en el intervalo de valores en el que nos movamos.

Alteraciones celulares. Si durante el proceso de marcaje se daña a los hematíes, éstos serían retirados por el bazo o el hígado, por lo que la concentración en sangre del radiotrazador sería menor, lo que resulta en una sobreestimación del VE. Una manera de prevenir esto sería evitar una centrifugación excesiva. Es importante recordar que nunca se debe inyectar una dosis de células radiomarcadas con coágulos.

Hemólisis. Puede producirse hemólisis durante la extracción, manipulación e inyección de las muestras sanguíneas. La hemólisis es un factor de error en la medición del VE mediante el marcaje de glóbulos rojos. Para evitar la hemólisis es recomendable utilizar agujas del mayor diámetro posible tanto en la extracción como en la inyección de las muestras sanguíneas, así como realizarlas con la suficiente lentitud, con el fin de no someter a las células a grandes presiones en su paso a través de la aguja. En cuanto a la manipulación de las muestras, es necesario mantener en todo momento la isotonicidad de las mismas.

Valores normales de referencia para las volemias sanguíneas

Una medición del volumen sanguíneo no puede ser interpretada de forma aislada, sino que ha de compararse con el valor obtenido previamente en el mismo sujeto o con el valor de referencia para ese sujeto. Si es posible, probablemente lo mejor sería utilizar cada individuo como su propio control. Por lo tanto, el volumen de sangre durante o después de una intervención médica debería compararse con su valor antes de que el paciente se pusiera enfermo. Pero esta situación ideal rara vez es posible y se requieren algunos valores de referencia. Por lo tanto, para que la medición de un volumen sanguíneo pueda ser significativa para el paciente, se necesita saber cuál debería ser el volumen normal para ese paciente.

Los volúmenes sanguíneos varían de forma considerable, incluso entre individuos sanos, y dependen del tamaño corporal, la composición corporal (masa corporal magra en comparación con la grasa), sexo, estado de la enfermedad, la tasa metabólica basal, el estado nutricional y el esfuerzo físico. El volumen de sangre también puede variar con la temporada (máximo en primavera-verano y mínimo en otoño-invierno), con el embarazo, con el contenido de oxígeno arterial, con el nivel del mar y con cambios en la posición corporal.

Desde la aparición de las técnicas de medición de volúmenes sanguíneos, muchos grupos intentaron establecer unos valores normales de referencia adecuados. Tradicionalmente, los resultados y los valores normales se han expresado en términos de ml por kg de peso corporal total (ml/kg), usando proporciones fijas para los valores normales, con diferentes proporciones para hombres y para mujeres. Así el VP viene referenciado en los libros de hematología como 45 ± 5 ml/kg en hombres y mujeres, mientras que el VE es referenciado como 30 ± 5 ml/kg en hombres y mujeres post-menopausias y 25 ± 5 ml/kg en mujeres más jóvenes. El valor normal para el VS se estima en 60-70 ml/kg. Sin embargo, este sistema conlleva a una interpretación inapropiada de algunos resultados, particularmente en individuos obesos, ya que el tejido adiposo (graso) es oliguémico, es decir, tiene menos volumen de sangre por unidad de masa en comparación con el tejido magro, por lo que los sujetos obesos, con una mayor proporción de tejido graso, tienen un menor volumen de sangre por unidad de masa. Por lo tanto, estos valores de referencia generan resultados incoherentes cuando se extrapolan a los pacientes obesos. La obesidad (definida como un índice de masa corporal [IMC = peso/taltura²] superior a 27,8 kg/m² para hombres y 27,3 kg/m² para mujeres) es común en muchos países desarrollados y, por lo tanto, es un factor de confusión común en la interpretación de las mediciones de volúmenes de sangre. Por otro lado, si un sujeto está por debajo de su peso ideal, tendrá mayor proporción de tejido magro y más volumen de sangre por unidad de masa.

De lo anterior se deduce que es necesaria alguna forma de ajuste del peso para el exceso de tejido adiposo, especialmente en sujetos con obesidad mórbida. Esto puede ser un problema importante ya que la obesidad es un factor de confusión frecuente en estos estudios.

En vista de estas limitaciones, se ha propuesto que los valores medidos deberían relacionarse con la masa corporal magra (LBM). Sin embargo, esto implicaría la medición de la masa magra del individuo al mismo tiempo que el VE y el VP. La LBM se puede medir utilizando diversas tecnologías, tales como la absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA). Lamentablemente, estos métodos no son simples y precisos para medir la masa corporal magra y, por lo tanto, no es práctico el proponer la medición de la LBM como un procedimiento de rutina. Por otro lado, la LBM se puede estimar usando fórmulas matemáticas basadas en la altura y el peso o mediante un nomograma basado en la altura, el peso y la circunferencia del brazo. En cualquier caso, las previsiones de volúmenes de sangre basados en esta variable no parecen ser muy superior a las basadas en el peso corporal, excepto en individuos muy delgados o con mucho tejido graso.

En 1977, Feldschuh y Enson presentan un método para calcular el volumen normal de la sangre sobre la base de una estimación basada en la composición cuerpo. Este método utiliza la altura y el peso de las tablas Metropolitan Life para determinar un peso ideal en el que los individuos de diferentes alturas tienen aproximadamente la misma proporción entre tejido magro y graso. El volumen normal de la sangre del individuo se predice sobre la base del porcentaje de su peso corporal que varía de peso ideal. Utilizando los datos de SD, Feldschuh y Enson también establecieron un sistema de categorías para interpretar la gravedad de las alteraciones en los valores del VS y el VP, utilizando incrementos de $\pm 8\%$. En dicho sistema, un volumen de sangre normal está dentro del 8% del valor normal predicho, la hipovolemia y la hipervolemia leves están del $\pm 8\%$ al $\pm 16\%$, las moderadas están del $\pm 16\%$ al $\pm 24\%$, las severas del $\pm 24\%$ al $\pm 32\%$, y las extremas presentan una desviación de más del 32% del valor teórico normal. El VE se analiza en incrementos de $\pm 10\%$, ya que éste varía más entre sujetos sanos.

Varios autores, a partir de mediciones en grupos de sujetos normales, han propuesto fórmulas para la predicción de los valores normales del VE y del VP utilizando la altura y el peso corporal. Estas predicciones de volumen de sangre basadas en la estatura y el peso, o en alguna derivación o una combinación de estas medidas (por ejemplo el área de la superficie corporal), son un poco más fiables que las basadas sólo en el peso corporal, sobre todo en los sujetos obesos. En 1995, el Grupo de Expertos sobre Radionúclidos del ICSH recomendó las siguientes fórmulas, en base a la superficie corporal, para la predicción de los valores normales del VP y el VE en adultos.

Para hombres:	VE (ml) = 1486 S – 825	98% limites = $\pm 25\%$
	VP (ml) = 1578 S	99% limites = $\pm 25\%$
Para mujeres:	VE (ml) = 1.06 E + 822 S	99% limites = $\pm 25\%$
	VP (ml) = 1395 S	99% limites = $\pm 25\%$

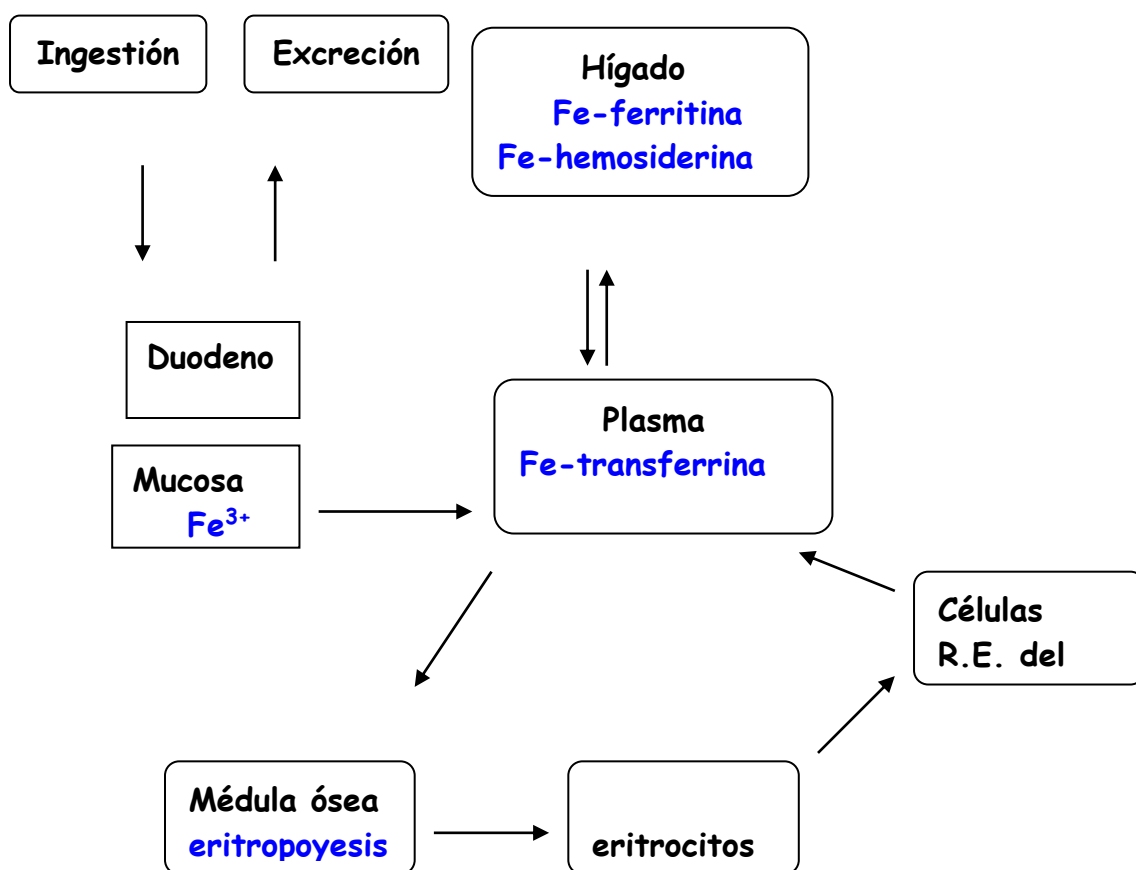
donde E es la edad (años) y S es el área de la superficie corporal (m²) calculada mediante la fórmula de Du Bois: $S = P^{0,425} \cdot A^{0,725} \cdot 0,007184$, donde A es la altura (cm) y P es el peso (kg).

Estas fórmulas para predecir los valores normales del VE y del VP se basan en el sexo, la edad y la superficie corporal, y se obtuvieron a partir de técnicas de doble dilución isotópica obtenidas en sujetos sanos normales. Además, el ICSH recomienda un rango de normalidad de $\pm 25\%$ del valor predicho, lo que parece demasiado grande para ser útil en la interpretación de la volemia de un paciente. De esta forma, se considera que el VE o el VP están aumentados o disminuidos si su valor dista más de un 25%, por encima o por debajo, del valor normal predicho por las fórmulas. Aunque de esta forma no se pueden diagnosticar pequeñas desviaciones de la normalidad, la detección de desviaciones pequeñas rara vez es necesaria en el diagnóstico de estados patológicos. Además, hay que reconocer, una vez más, que las predicciones de los rangos normales son imprecisos para los que son muy delgados u obesos, ya que pocas de esas personas han sido incluidas en los estudios de rango normal.

Por tanto, un problema pendiente de solución en las mediciones de volúmenes sanguíneos es la interpretación de sus resultados. Estas mediciones presentan una limitada utilidad clínica sin un método fiable para predecir los valores normales. En la práctica no hay ningún método disponible para predecir de forma general y totalmente fiable el volumen de sangre (VS, VE o VP) de un individuo normal determinado, puesto que sólo se pueden establecer como seguras las desviaciones bastante grandes de los valores normales. De este modo, sería necesario un método más fiable para determinar los valores referencia o normales en cualquier paciente particular, que salve el problema de la obesidad, lo que proporcionaría un valioso servicio a toda la comunidad médica.

Ferrocinética con transferrina radiomarcada

El hierro, procedente de la absorción intestinal y de los depósitos, se incorpora al plasma, donde se enlaza a la transferrina, que lo transporta a la médula ósea y otros sitios de eritropoyesis extramedular, donde es utilizado para la síntesis de hemoglobina. En la superficie del eritroblasto el hierro se libera y penetra en la célula, es reducido y se incorpora al grupo hemo durante la síntesis de hemoglobina, en un proceso que finaliza en la formación de eritrocitos maduros. Al morir los eritrocitos, el hierro se recicla al plasma y se almacena en el hígado en forma de ferritina y de hemosiderita. En el siguiente esquema puede verse de forma esquemática la biodistribución del hierro:



El uso del hierro radiactivo en el estudio del metabolismo del hierro data de 1939. Sin embargo, la falta de isótopos adecuados impidió hacer grandes progresos hasta que se dispuso de ⁵⁹Fe de elevada actividad específica. El uso de este trazador permite estudiar el transporte, utilización y depósito del hierro. La velocidad con que el hierro radiactivo, inyectado intravenosamente, abandona el plasma es reflejo del recambio plasmático. La fracción de la dosis inyectada que aparece en los eritrocitos periféricos y su velocidad de aparición reflejan la

producción de hematíes, y los contajes externos sobre hígado, bazo y médula ósea indican el estado metabólico de los “pool” del hierro.

La transferrina es una proteína plasmática (una β -globulina) específica para el transporte del hierro. Se encuentra en una concentración normal de 2 a 4 g/l de plasma. Mediante citrato férrico y transferrina, procedente ésta del plasma del mismo paciente, se obtiene Fe-transferrina tras un corto período *in vitro*. La administración endovenosa de este radiotrazador autólogo y posteriores extracciones de muestras sanguíneas, permiten la determinación de diversos parámetros del metabolismo que veremos a continuación.

1) Aclaramiento del hierro plasmático ($T_{1/2}$)

El $T_{1/2}$, también conocido en inglés con las siglas PIC, representa el tiempo que tarda la concentración radiactiva en el plasma del trazador en reducirse a su mitad. A partir de las muestras de plasma del primer día (ver protocolo de ferrocinética en los apéndices), se representa sus actividades frente a los tiempos de extracción en papel semilogarítmico (actividad en ordenadas y tiempo en abcisas). Extrapolando la gráfica obtenida hasta el eje de ordenadas obtendremos las cpm a t_0 , que divididas a la mitad y llevado al eje de abcisas proporciona el tiempo en que esta actividad inicial se reduce a su mitad.

Este tiempo de aclaramiento en sujetos normales varía entre 60 y 120 minutos. Está reducido en policitemias, anemia hipocrómica y anemia hemolítica, y aumentado en la anemia aplásica, mieloesclerosis y hemocromatosis.

El principal significado de la curva de aclaramiento reside en su pendiente ($\ln 2 / T_{1/2}$ o $0,693 / T_{1/2}$), que indica el porcentaje de hierro total plasmático que se aclara por unidad de tiempo.

2) Renovación del hierro plasmático (PIT)

El cálculo del PIT (plasma iron turnover) requiere determinar previamente la sideremia ([Fe] en mg/l). Si expresamos el $T_{1/2}$ en horas, tendremos que:

$$\text{PIT (mg/l/día)} = 0,693 \times 24 \times [\text{Fe}] / T_{1/2}$$

Otro parámetro utilizado es la tasa de renovación del hierro plasmático (PITR), que se calcula a partir del PIT y del volumen plasmático (VP):

$$\text{PITR (mg/día)} = \text{PIT} \times \text{VP}$$

El valor normal del PITR calculado de esta forma es de unos 30 a 40 mg/día. En los casos en que no se disponga del volumen plasmático, puede calcularse en función del peso, la talla, la edad y el sexo del paciente.

Hay autores que indican que es más exacto calcular el PIT mediante la fórmula:

$$\text{PIT } (\mu\text{g} / 100 \text{ ml de sangre}) = ([\text{Fe}] / T_{1/2}) \times (100 - \text{Hct}) / 100$$

donde $[\text{Fe}]$ en $\mu\text{g} / 100 \text{ ml}$ y $T_{1/2}$ en minutos.

3) Incorporación del hierro a los hematíes.

Después de la inyección intravenosa de ^{59}Fe , en días sucesivos van apareciendo en sangre circulante hematíes marcados procedentes de los tejidos eritropoyéticos, alcanzándose la concentración máxima en sangre periférica alrededor del séptimo día. El valor normal es entre el 80 y 100% de la dosis inyectada. Para calcularla se toman muestras de sangre total en días sucesivos hasta que se alcanza el valor máximo y se cuentan en un contador de pozo. El cálculo se hace con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de incorporación} = \text{cpm/ml en sangre total} \times \text{VS} \times 100 / \text{Actividad total inyectada}$$

La utilización del hierro en hematíes está reducida en la anemia aplásica, anemia hemolítica y hemocromatosis, y está aumentada en la policitemia y en la anemia hipocrómica.

4) Tiempo de tránsito medular.

Este parámetro también se conoce como tiempo de semiincorporación y representa el tiempo, en días, que tarda la curva de incorporación en alcanzar el 50% de su máximo valor. Puede considerarse como otro índice de la velocidad con que el hierro, previamente incorporado, abandona la médula ósea formando parte de la hemoglobina. Su valor normal oscila entre 3,2 y 4,2 días.

5) Recambio del hierro eritrocítico.

Conociendo los parámetros de recambio de hierro plasmático y de incorporación eritrocítica, se determinan los valores del recambio férrico de los hematíes mediante los siguientes parámetros:

RCIT (red cell iron turnover)

$$\text{RICT } (\mu\text{g} / 100 \text{ ml de sangre}) = \text{PIT} \times \% \text{ de incorporación} / 100$$

RCITR (red cell iron turnover rate)

$$\text{RCITR (mg / día)} = \text{PITR} \times \% \text{ de incorporación} / 100$$

Estos parámetros expresan la cantidad de hierro que en forma de hemoglobina sale del compartimento medular, y sus valores normales son de 0,5 a 0,6 μg de $\text{Fe} / 100 \text{ ml}$ de sangre totales diarios y de 35 a 40 mg de $\text{Fe} / \text{día}$.

6) Producción diaria de hemoglobina

Sabiendo que cada gramo de hemoglobina contiene 3,4 mg de Fe, con el parámetro RCITR se puede conocer la producción de hemoglobina según la siguiente fórmula:

$$\text{Producción diaria de Hb} = \text{RCITR} / 3,4$$

Sus valores normales oscilan de 7 a 8 g / día.

7) Tasa de hemólisis.

La pérdida diaria por hemólisis viene dada por la siguiente fórmula:

$$\text{Tasa de hemólisis} = \text{Producción diaria de Hb} \times 100 / \text{Hb total circulante}$$

$$\text{Hb total circulante} = \text{Hb \%} \times \text{VS} / 100$$

La tasa de hemólisis diaria en condiciones normales oscila en torno al 0,9%.

8) Vida eritrocitaria.

La duración de la vida de los hematíes es inversamente proporcional a la tasa de hemólisis:

$$\text{Vida eritrocitaria} = 100 / \text{tasa de hemólisis}$$

La vida media eritrocitaria en condiciones normales oscila de 100 a 120 días.

Tipos de unidades de Radiofarmacia

Existen básicamente dos tipos de radiofarmacias: externas o centralizadas y hospitalarias o intrahospitalarias.

Las unidades de Radiofarmacia hospitalarias o intrahospitalarias se encuentran ubicadas dentro de un centro sanitario y generalmente sólo suministran radiofármacos a dicho centro.

Las unidades de Radiofarmacia externas o centralizadas son radiofarmacias regionales donde se generalmente se prepara un elevado número de monodosis de radiofármacos que suministran a distintos centros sanitarios públicos y privados de dicha región.

En algunos programas formativos de especialistas en Radiofarmacia se contempla una rotación externa del residente por una unidad de Radiofarmacia centralizada, pues se considera que es relevante para su formación el dominio de la logística de preparación, dispensación y distribución de radiofármacos en este tipo de unidades, que suponen otra una salida profesional para los especialistas en Radiofarmacia, además de las unidades de Radiofarmacia hospitalaria.

La principal característica de las unidades de Radiofarmacia centralizada es la optimización del gasto, al suministrar monodosis de radiofármacos a varios centros con menos personal. En cuanto a los inconvenientes que presenta este modelo de radiofarmacia están los siguientes:

- El centro hospitalario tiene que realizar el pedido de monodosis por paciente a la unidad de Radiofarmacia centralizada de un día para otro.
- En caso de producirse un retraso en la entrega de las monodosis, se retrasa todo el trabajo del servicio de Medicina Nuclear.
- Una vez recibidas las monodosis hay que ajustar correctamente la actividad al momento de la administración, ya que a veces se producen retrasos importantes, no se conoce el peso del paciente, etc.
- Generalmente no pueden suministrar radiofármacos autólogos (marcajes celulares), ni los incluidos en ensayos clínicos, ni los denominados de uso compasivo.

En cuanto a las unidades de Radiofarmacia hospitalaria, éstas generan mayor número de puestos de trabajo que las centralizadas, al tener que disponer cada hospital del personal necesario para preparar, controlar y dispensar los radiofármacos. Esto podría considerarse una desventaja en cuanto a la optimización del gasto, pero obviamente una ventaja en cuanto a los trabajadores, al generar mayor número de puestos de trabajo. Otras ventajas de las unidades de Radiofarmacia hospitalaria son:

- Permiten la dispensación de un número indeterminado de dosis no programadas o urgentes.
- Permiten poder ajustar la actividad de cada dosis en función del peso del paciente, etc.
- Permiten preparar radiofármacos a partir de muestras autólogas del propio paciente.
- Permiten la preparación extemporánea radiofármacos incluidos en ensayos clínicos y de los denominados de uso compasivo.
- Se encargan del estudio y registro de las alteraciones en la disposición de los radiofármacos, el registro de las reacciones adversas y su comunicación a las autoridades competentes.
- Participan en aspectos docentes y de investigación.

Básicamente las tareas a desarrollar en las unidades de Radiofarmacia centralizada son:

- Gestión de los pedidos a los proveedores.
- Gestión de los pedidos de dosis de radiofármacos de los clientes.
- Recepción y almacenamiento de productos.
- Preparación y control de calidad de radiofármacos extemporáneos.
- Expedición de monodosis de radiofármacos a los distintos centros.

Básicamente las tareas que se desarrollan en las unidades de Radiofarmacia hospitalaria son:

- Gestión de los pedidos a los proveedores.
- Gestión de las prescripciones de dosis de radiofármacos del Servicio de Medicina Nuclear.
- Recepción y almacenamiento de productos.
- Preparación y control de calidad de radiofármacos extemporáneos.
- Marcajes celulares.
- Dispensación de las monodosis de radiofármacos al servicio de Medicina Nuclear.
- Registro de las reacciones adversas y su comunicación a las autoridades competentes.
- Participación en aspectos docentes y de investigación.

Trazabilidad en Radiofarmacia

La trazabilidad puede definirse como el conjunto de registros de aquellos datos que permiten realizar el seguimiento del camino seguido por un producto desde su origen hasta su destino final. Por tanto, la trazabilidad se basa en el registro de las huellas que deja un producto mientras transita por la cadena antes de llegar al consumidor final. Un proceso de trazabilidad completo y fiable a lo largo de la cadena de suministro de un producto es una herramienta indispensable a la hora de prevenir y detectar una crisis.

La trazabilidad es importantísima sobre todo en los productos de consumo humano. Cualquier alimento o medicamento tiene asociado un *lote*. Dicho *lote* es un código alfanumérico que se asigna a un conjunto de productos iguales que tienen en común, normalmente, que su fabricación se ha realizado en una misma fecha (incluso hora) y departamento de una empresa dedicada a tal fabricación. Esto mismo aplica a los radiofármacos que se reciben, en una unidad de Radiofarmacia o en un servicio de Medicina Nuclear, listos para ser dispensados y administrados, tales como aquellos que contienen como radionúclido ^{67}Ga , ^{75}Se , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{123}I , ^{131}I , ^{153}Sm , etc. Pero en el caso de los radiofármacos extemporáneos la cosa se complica un poco, pues su preparación final se realiza en una unidad de Radiofarmacia a partir de precursores industriales, cada uno de los cuales posee un lote de fabricación. Pero el producto final, es decir, la preparación extemporánea, es responsabilidad de la unidad de Radiofarmacia. Por tanto, se le tendrá que asignar un código alfanumérico, que podemos llamar *lote final* o *referencia interna*, y que debe estar asociado o vinculado con los lotes de cada uno de los precursores. Por ejemplo, en el caso de un radiofármaco tecneciado, su *referencia interna* tendrá que estar vinculada con el lote del generador del que procede el $^{99\text{m}}\text{Tc}$, e incluso con la elución concreta del mismo que se ha usado para el marcaje, así como con el lote del kit frío, la persona que lo ha preparado, la referencia del control de calidad de pureza radioquímica, la fecha y hora de preparación, etc. Y lo mismo aplica para los radiofármacos preparados a partir de muestras autólogas del propio paciente, es decir, los marcajes celulares.

Por lo tanto, un importante motivo por el que en las unidades de Radiofarmacia se deben registrar muchos datos es el aseguramiento de la trazabilidad.

La importancia de la trazabilidad en el ámbito de la Radiofarmacia, y por tanto también en la Medicina Nuclear, puede ilustrarse muy bien con dos sucesos documentados, el primero acontecido en Europa y el segundo en Estados Unidos.

En el primer caso tenemos que remontarnos a 1997 en Inglaterra, cuando varios lotes de un preparado comercial de macroagregados de albúmina (MAA), que se correspondían con

cientos de envases, compuestos cada uno a su vez por 5 viales multidosis, resultaron contaminados con el prión de Creutzfeldt-Jakob, y fueron exportados a 14 países.

La albúmina sérica humana constituye el principio activo del MAA, que marcada con ^{99m}Tc constituye un radiofármaco que se usa principalmente para estudios diagnósticos de perfusión pulmonar. Dicha albúmina sérica humana se obtiene del plasma de donantes, que es sometido a estrictos controles para asegurarse de que está exento de cualquier agente patógeno. Pero en 1997 no se había protocolizado todavía el ensayo de control para detectar la presencia del prión de Creutzfeldt-Jakob en el plasma de los donantes.

Las autoridades sanitarias de los distintos países afectados procedieron a la inmovilización de estos lotes afectados cuando tuvieron conocimiento del hecho, a través de una alerta rápida recibida de las autoridades sanitarias británicas. Pero, tan solo en España, se estimó que este radiofármaco ya se había administrado a unos 1500 pacientes.



Una adecuada trazabilidad permitió, en un caso como éste, detectar que el problema estaba en una materia prima del radiofármaco. La empresa que lo fabricaba dejaría de suministrarlo y se pondría en contacto con los centros a los que se les ha suministrado para que dejaran de usarlo. Además cada hospital debió identificar a todos los pacientes a los que se les administró el radiofármaco contaminado con el agente patógeno, para poder realizarles el correspondiente seguimiento médico. Y todo esto es posible gracias a la trazabilidad.

El segundo caso ocurrió en Estados Unidos en 2004. En 2005 la revista *American Medical Association* publicó un artículo titulado "*Hepatitis C Virus Infections From a Contaminated Radiopharmaceutical Used in Myocardial Perfusion Studies*". En él se describe la infección aguda por VHC identificada en 16 pacientes que se sometieron a estudios de perfusión miocárdica el mismo día en distintos centros hospitalarios. En noviembre de 2004, dos adultos que no tenían factores de riesgo reconocidos para la infección por VHC, fueron diagnosticados con infección aguda por el VHC y remitidos a un departamento de salud local en Maryland.

Ambos pacientes, que presentaron inicio de síntomas a principios de noviembre de 2004, se habían sometido a estudios de perfusión miocárdica en una clínica de cardiología ambulatoria el 15 de octubre de 2004. El radiofármaco utilizado fue ^{99m}Tc -sestamibi, preparado en unidad de Radiofarmacia que distribuyó monodosis del mismo a tres centros hospitalarios.

El Departamento de Salud e Higiene Mental de Maryland realizó una investigación para determinar el modo y el alcance de la transmisión del VHC. El resultado fue la identificación de 16 pacientes con infección aguda por VHC provocada por la administración de ese radiofármaco contaminado. No se detectó infección aguda por VHC en ninguno de los 59 pacientes evaluados que recibieron dosis de otros radiofármacos distintos, preparados en el mismo sitio y el mismo día. En la investigación también se descubrió que la fuente de contaminación procedía de la sangre de un paciente con infección VHC, que se procesó para un estudio de leucocitos radiomarcados en la misma Radiofarmacia y 12 horas antes de que se preparara el vial de ^{99m}Tc -sestamibi que resultó contaminado con VHC por una mala praxis, consecuencia de la reutilización de diversos materiales, tales como agujas, jeringas y frascos de salino fisiológico en distintos procesos de dilución. Durante los procedimientos observados, las jeringas que contenían material radiactivo se descartaron inmediatamente después de su uso, pero los frascos de solución salina y las jeringas usadas para agregarla, generalmente se dejaban en las estaciones de trabajo y se usaban para varias preparaciones. Las conclusiones finales respaldaron la hipótesis de que una jeringa o un vial de solución salina multidosis, contaminados durante el procedimiento de radiomarcaje de los leucocitos, se usaron en la preparación del ^{99m}Tc -sestamibi.

Éste es un claro ejemplo de mala praxis, que también ilustra la importancia que tiene la trazabilidad, que en este caso permitió detectar que la causa del problema estuvo al final del proceso, en la preparación extemporánea del radiofármaco que resultó contaminado por una mala praxis.

Estos dos sucesos son casos extremos, pues tuvieron consecuencias para la salud de los pacientes afectados, por lo que sirven muy bien para concienciar de la importancia de una adecuada y correcta trazabilidad, la cual sólo es posible mediante el registro exhaustivo de todos los datos relacionados con la cadena de producción de los radiofármacos, desde la fabricación de sus precursores hasta su dispensación para ser administrados a los pacientes. Además, también debe existir un registro de las interacciones medicamentosas y de las reacciones adversas, así como su correspondiente comunicación a las autoridades competentes.

Gestión en Radiofarmacia

En una unidad de Radiofarmacia se almacenan, preparan, controlan y dispensan los radiofármacos para su uso diagnóstico o terapéutico en Medicina Nuclear. Pero hay otro aspecto también muy importante a desarrollar: la gestión.

La gestión de una unidad de Radiofarmacia es el conjunto de acciones y operaciones que se realizan para dirigirla y administrarla. Por tanto, una buena gestión será aquella que garantice su adecuado funcionamiento de forma eficaz, y tanto mejor si además es de forma eficiente.

En una unidad de Radiofarmacia se deben registrar todos los datos relacionados con los pedidos (generadores, kits fríos, etc.), eluciones, preparaciones, controles de calidad, dispensaciones, gestión de residuos, etc. Esto es así debido a que los radiofármacos se consideran medicamentos especiales y además son compuestos radiactivos, y las legislaciones vigentes en cada país suelen ser muy estrictas tanto en relación a los medicamentos como a los productos radiactivos. Dichos registros permiten la trazabilidad, pero también forman parte del proceso de gestión de una unidad de Radiofarmacia. Tanto es así que un buen sistema de registros es importantísimo para llevar a cabo una gestión eficiente y eficaz de la Radiofarmacia.

Los primeros pasos de gestión de una radiofarmacia empiezan por un diseño adecuado de la misma. Las instalaciones y el equipamiento deben proteger lo máximo posible la salud de los profesionales que trabajan en ella, mediante un diseño adecuado (con cabinas, aisladores, etc.) y el uso de adecuado de blindajes plomados de viales, jeringas, pantallas, mandiles, collarines, gafas, etc., para reducir al máximo la exposición del personal a las radiaciones ionizantes según el principio ALARA (As Low As Reasonably Achievable). El diseño de la radiofarmacia y los protocolos de trabajo también deben prevenir de contaminaciones microbianas (mantenimiento de la esterilidad) y el riesgo de contaminaciones cruzadas.

El personal técnico de una radiofarmacia debe estar en posesión de las licencias pertinentes en vigor en cada país (generalmente el título de técnico correspondiente y el de operador de instalaciones radiactivas), así como estar adecuadamente instruido y entrenado en todas las funciones a desarrollar.

Todas las actividades de una radiofarmacia deben realizarse bajo la dirección y supervisión de un especialista en Radiofarmacia con la titulación correspondiente (especialista en Radiofarmacia y supervisor de instalaciones radiactivas).

Entre las funciones que son responsabilidad del facultativo especialista responsable de la Radiofarmacia están:

- Establecer, firmar, revisar y actualizar todos los protocolos o procedimientos normalizados de trabajo y el programa de garantía de calidad.
- Disponer de toda la documentación y registros necesarios para el cumplimiento de las normas de correcta preparación extemporánea y uso de radiofármacos.
- Revisar y firmar el control de calidad de cada preparación extemporánea y conservar los resultados analíticos de los controles y verificaciones realizados.
- Supervisar el mantenimiento de los locales y equipos utilizados en la preparación, almacenamiento y control de los radiofármacos, así como la verificación y el calibrado de los aparatos y equipos de detección y medida, limpieza de material y locales, etc.
- Participar en labores docentes y de investigación.

Un documento descrito como de base en las unidades de radiofarmacia es su REGLAMENTO INTERNO DE FUNCIONAMIENTO, que debería incluir lo siguiente:

- Funciones y actividades de la unidad.
- Dependencia orgánica y funcional dentro del centro hospitalario.
- Composición y responsabilidades del personal.
- Locales y equipos de la unidad.
- Registro actualizado de proveedores.
- Procedimientos generales y normalizados de trabajo.
- Programas de garantía de la calidad de los radiofármacos preparados en la unidad.
- Programas de garantía de la calidad de los aparatos y equipos de detección y medida.
- Registros de las actividades realizadas.
- Programas de autoinspección y auditoría.

Registro y archivo de datos en una Radiofarmacia

A continuación vamos a enumerar los datos más importantes a registrar en una unidad de Radiofarmacia, y que deberían archivarse por un período de tiempo generalmente no inferior a cinco años, aunque los archivos informáticos permiten su almacenamiento de forma indefinida.

- Prescripciones realizadas para la preparación extemporánea de radiofármacos.
- Datos de recepción de radiofármacos, generadores y precursores.
- Datos de las eluciones de los generadores.
- Datos de las preparaciones extemporáneas de cada radiofármaco.
- Resultados de todos los controles de calidad efectuados a las preparaciones.
- Verificaciones y controles efectuados a los diferentes aparatos e instrumentos.
- Controles microbiológicos y de clase de las diferentes áreas y cabinas.
- Datos de las limpiezas efectuadas en los locales, cabinas y equipos empleados en la preparación de radiofármacos.
- Incidentes relacionados con la preparación de radiofármacos.
- Incidentes relacionados con la dispensación de radiofármacos.

Prescripciones para la preparación extemporánea de radiofármacos

La prescripción de las dosis de radiofármacos conlleva su solicitud a la Radiofarmacia, con una antelación suficiente para cursar sus pedidos, o para su preparación en el caso de las preparaciones extemporáneas.

Las dosis de radiofármacos se solicitan a la Radiofarmacia siempre por prescripción de un médico especialista en Medicina Nuclear. Es conveniente la existencia de un protocolo de solicitud de dosis de radiofármacos a la Radiofarmacia, que debe incluir el nombre del paciente, el radiofármaco y actividad a administrar, la hora prevista de dispensación, y el nombre del médico que lo prescribe.

Registros de recepción de radiofármacos, generadores y precursores

La información referente a cada radiofármaco y precursor recepcionado en la Radiofarmacia que deben registrarse son, al menos, los siguientes:

- Nombre del radiofármaco o precursor.
- Unidades recibidas.
- Fecha de recepción.
- Nombre del fabricante.
- Lote de fabricación.
- Actividad calibrada, si procede.
- Fecha y hora de calibración, si procede.
- Fecha de caducidad.
- Nombre de la persona que realiza el registro.
- Observaciones o incidencias, si procede.

Registros de las eluciones de los generadores

En la elución de un generador se deberían registrar, al menos, los siguientes datos:

- Nombre del fabricante.
- Lote de fabricación del generador.
- Referencia o lote de la elución: número de orden de la elución.
- Fecha de calibración del generador.
- Fecha y hora de elución.
- Fecha y hora de caducidad.
- Volumen eluido (ml).
- Actividad eluida (mCi o MBq).
- Actividad teórica que tendría que haber eluido (mCi o MBq).
- Rendimiento de la elución.
- Concentración radiactiva del eluido (A/V) en mCi/ml o MBq/ml.
- Código / Lote del eluido efectuado.
- Nombre de la persona que realiza la elución.
- Pureza química: concentración de Al^{3+} en el eluido (en ppm).
- Pureza radionucleídica: concentración de ^{99}Mo en el eluido ($\mu\text{Ci } ^{99}\text{Mo}/\text{mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc}$)
- pH del eluido.
- Nombre de la persona que realiza la elución y el control de calidad.

Registro de la preparación de radiofármacos obtenidos a partir de equipos reactivos y radionucleidos precursores

Deberán registrarse los siguientes datos:

- Nombre del equipo reactivo.
- Lote de fabricación del equipo reactivo.
- Fecha de caducidad.
- Fecha y hora de preparación.
- Referencia del eluido o lote del radionúclido precursor usado.
- Actividad y volumen con el que se realiza el marcaje radioisotópico.
- Pureza radioquímica y procedimiento empleado para determinarla.
- Nombre de la persona que realiza la preparación y el control de calidad.

Registro de la preparación de radiofármacos autólogos

En la preparación de radiofármacos autólogos deberán registrarse los siguientes datos:

- Fecha de la preparación.
- Nombre del paciente.
- Referencia interna asignada a la preparación.
- Lote del radionúclido precursor o del equipo reactivo.
- Referencia interna del control de pureza radioquímica, si procede.
- Rendimiento del marcaje.
- Actividad dispensada de la preparación.
- Hora de entrega muestra: hora en que se entregó en la radiofarmacia la muestra de sangre del paciente para proceder al aislamiento y marcaje celular.
- Hora de dispensación de la preparación.
- Nombre de la persona que realiza la preparación y el control de calidad.

Programa de garantía de calidad de cada radiofármaco

Cada radiofármaco ha de tener su propio programa de garantía de calidad que debe incluir, al menos, los siguientes conceptos:

- Parámetros de calidad a determinar.
- Periodicidad y criterio para determinar un parámetro de calidad.
- Metodología empleada en cada caso.
- Valores de aceptación para cada parámetro.

Programa de garantía de calidad de los aparatos y equipos de detección y medida

Cada instrumento de medida ha de tener su propio programa de garantía de calidad que debe incluir, al menos, los siguientes conceptos:

- Parámetros de calidad a determinar.
- Periodicidad y/o criterio para determinar un parámetro de calidad.
- Metodología empleada en cada caso.
- Valores de aceptación para cada parámetro.

Protocolos de trabajo

Los protocolos o procedimientos normalizados de trabajo deben estar fácilmente disponibles durante su tiempo de vigencia y sus versiones anteriores se deberían archivar también desde la finalización de su vigencia. Los protocolos más habituales son los siguientes:

- Adquisición, recepción y almacenamiento de radiofármacos y precursores.
- Procedimientos generales de preparación de radiofármacos.
- Procedimientos para la preparación de cada uno de los radiofármacos.
- Procedimientos generales para la dispensación de radiofármacos.
- Elución de los generadores.
- Procedimientos generales de control de calidad de los radiofármacos.
- Procedimientos para la calibración y verificación de los aparatos de detección y medida.
- Procedimientos para el trabajo en las cabinas de preparación de radiofármacos.
- Limpieza de equipos utilizados en la preparación de radiofármacos.
- Procedimientos para la limpieza y desinfección de salas y cabinas.
- Control microbiológico de salas y cabinas.
- Gestión de los residuos radioactivos.
- Descontaminación de personas y objetos.
- Gestión de los residuos sanitarios.
- Notificación de incidentes relacionados con la preparación y dispensación de radiofármacos.
- Procedimientos de autoinspección o auditoría.

Documentación bibliográfica

Las unidades de Radiofarmacia deben tener una copia de las disposiciones legales vigentes y otros textos de referencia que afecten a su actividad

Gestión informatizada de una unidad de Radiofarmacia

Un buen sistema de documentación constituye una parte esencial de cualquier sistema de gestión, de garantía de calidad y de trazabilidad. Por lo tanto, en cada unidad de Radiofarmacia debe existir un sistema adecuado de documentación, de modo que la historia de cada radiofármaco pueda ser rastreada, desde su prescripción hasta su administración al paciente. Dicho sistema de documentación puede estar basado en soporte de papel, de hecho se ha hecho así durante muchos años y se sigue haciendo en algunos sitios. Pero, como hemos visto, en una unidad de Radiofarmacia es necesario registrar y almacenar una gran cantidad de datos y de documentos, lo que conlleva un consumo importante de papel y de espacio para su almacenamiento. Esto puede resolverse con la ayuda de un sistema de documentación basado en formatos de soporte digital, que además es más eficaz y ecológico.

Existen algunas aplicaciones informáticas dedicadas a la gestión de radiofarmacias, tales como: Radiolab (<http://www.radiopharmacy.net/radiolab-es.html>), IBC Radiopharmacy management software, BioRx/RMIS, Matrix Gemini LIMS, SCINTOMICS y SPECTra. Algunos de ellos están orientados a radiofarmacias centralizadas y otros a radiofarmacias hospitalarias; algunos de ellos son aplicaciones web que trabajan en un servidor al que se accede mediante un navegador, otros son programas de escritorio, y otros permiten trabajar en una red interna.

Dosimetría de los Radiofármacos

La optimización de la actividad de la dosis de un radiofármaco resulta del balance entre la adecuada calidad del estudio realizado y la menor dosis de radiación posible para el paciente. Esto es especialmente importante en los pacientes pediátricos, debido a su mayor sensibilidad a las radiaciones ionizantes. Desde 1980 el principio ALARA (acrónimo de la frase “As Low As Reasonably Achievable”) ha formado parte de las normas básicas europeas de seguridad introducidas progresivamente en la legislación de cada uno de los países miembros.

En España el real decreto 1841/1997, por el que se establecen los criterios de calidad en medicina nuclear, en su anexo I, estipula la actividad máxima de algunos radiofármacos.

En pacientes pediátricos es importante mantener las dosis de material radiactivo en cantidades suficientes para obtener la información clínica necesaria, siempre manteniendo estas cantidades en el mínimo posible. Para ello se deben considerar varios factores, como la enfermedad o enfermedades específicas, la edad, el peso y la talla del paciente, la instrumentación disponible, el tipo de estudio que va a realizarse y el material radiactivo con el que se encuentre marcado (o se requiera marcar) el radiofármaco.

La consideración de las enfermedades específicas de un paciente es importante porque existen casos en los que una patología determinada puede originar exposiciones mayores a radiaciones, en cuyo caso debe disminuirse la dosis del radiofármaco para disminuir la dosis absorbida. Como ejemplo está la administración a pacientes con insuficiencia renal, de los radiofármacos se usan principalmente para evaluar la perfusión y el metabolismo de estructuras óseas (MDP, DPD, HDP), que son eliminados del organismo por vía renal. Otro ejemplo es el de la administración a pacientes que tienen insuficiencia u obstrucción hepática, de los radiofármacos que se elimina por vía biliar, como por ejemplo los radiofármacos tecnecios derivados del ácido iminodiacético (IDA), que se utiliza para evaluar la función hepática y la integridad de las vías hepáticas.

La edad, el peso y la talla del paciente son importantes porque en base a éstos se calcula la cantidad de material radiactivo que se administra. No existe una fórmula universal para calcular las dosis pediátricas de radiofármacos. En pacientes de 1 año en adelante generalmente se extrapolan las dosis adultas calculadas en base a la superficie corporal, mientras que en pacientes menores de un año de edad debe aplicarse el principio de dosis total mínima, que es aquella por debajo de la cual el estudio no será satisfactorio independientemente del peso del paciente o de su superficie corporal.

Las dosis pediátricas de radiofármacos se pueden calcular a partir de la dosis estándar correspondiente de un adulto y de parámetros como el peso, la altura, la edad o la superficie corporal del niño.

Las dosis pediátricas de radiofármacos se pueden calcular a partir de la dosis estándar correspondiente de un adulto (peso medio de 70 kg) y de su peso real, mediante la expresión:

$$\text{dosis pediátrica} = (\text{dosis estándar}) \times (\text{peso del paciente en Kg}) / 70 \text{ kg}$$

Sin embargo, el índice más adecuado es la superficie corporal, ya que se encuentra estrechamente relacionada con el tamaño de los órganos. Este método proporciona buenos resultados en niños mayores de un año.

$$\text{dosis pediátrica} = (\text{dosis estándar}) \times (\text{superficie corporal en m}^2) / 1,73 \text{ m}^2$$

donde 1,73 m² es la superficie corporal estándar de un adulto de 70 kg.

A su vez, la superficie corporal puede estimarse a partir solamente del peso, con un error del 8%, mediante la siguiente expresión:

$$S \text{ (m}^2\text{)} = P(\text{kg})^{0,7/11}$$

Sin embargo, existen otras fórmulas que permiten calcular la superficie corporal de forma más fiable a partir del peso (P) y la altura (A) del paciente.

DuBois	$S \text{ (m}^2\text{)} = 0,007184 \times A(\text{cm})^{0,725} \times P(\text{kg})^{0,425}$
Mosteller	$S \text{ (m}^2\text{)} = ([A(\text{cm}) \times P(\text{kg})] / 3600)^{1/2}$
Haycock	$S \text{ (m}^2\text{)} = 0,024265 \times A(\text{cm})^{0,3964} \times P(\text{kg})^{0,5378}$
Gehan and George	$S \text{ (m}^2\text{)} = 0,0235 \times A(\text{cm})^{0,42246} \times P(\text{kg})^{0,51456}$
Boyd	$S \text{ (m}^2\text{)} = 0,0003207 \times A(\text{cm})^{0,3} \times P(\text{g})^{(0,7285 - 0,0188 \times \text{Log } P(\text{g}))}$

La última recomendación de EANM (2007) sobre el cálculo de la dosis pediátrica consiste en utilizar una carta para el cálculo de la dosis pediátrica. Esta carta contiene una tabla con múltiplos de las actividades basales en función del peso, y otra tabla con las actividades basales y las actividades mínimas recomendadas para varios radiofármacos. La desventaja de este método es la mayor complejidad de los cálculos, lo que se ha solucionado con el desarrollo de un software (Nucleolab) que los realiza automáticamente.

Centrífuga

La palabra centrífuga proviene de los términos latinos *centrum* que significa “centro” y *fugare* que significa “huir”.

Una centrífuga es una máquina que permite la separación de los componentes o fases de una muestra en función de su densidad, mediante la aceleración centrífuga producida por el movimiento de rotación alrededor del eje de la centrífuga, lo que permite generar fuerzas mucho más grandes que la de la gravedad. De esta forma, sometiendo una muestra a altas velocidades de rotación durante cortos periodos de tiempo, se produce la sedimentación de los componentes de una mezcla homogénea según sus diferentes densidades, quedando separada en dos fracciones, la fracción sobrenadante, que queda arriba, y la fracción sedimentada, que queda depositada en el fondo del tubo de centrifugación.

La aplicación de la centrífuga en Radiofarmacia consiste en acelerar el proceso de sedimentación de los componentes de la sangre.

La aceleración centrífuga relativa (ACR) expresa la aceleración centrífuga (a_c) en función de la aceleración de la gravedad (g). En una centrífuga, la ACR se relaciona con la velocidad de giro (V) mediante el radio de la centrífuga, tal como se demuestra a continuación.

La aceleración centrífuga se define como el cociente entre el cuadrado de la velocidad lineal (v) y el radio giro (r):

$$a_c = v^2 / r = \omega^2 r^2 / r = \omega^2 r$$

donde ω es la velocidad angular en rad/s.

La velocidad de giro (V) de una centrífuga se expresa en revoluciones por minuto (rpm)

$$1 \text{ rpm} = 2 \pi \text{ rad} / 60 \text{ s} = \pi / 30 \text{ rad/s} \text{ por tanto } \omega = V \pi / 30$$

$$a_c = (V \pi / 30)^2 r = 0,010966 R V^2$$

$$ACR = a_c / g = 0,0011189 r V^2$$

Finalmente, si expresamos el radio de giro en cm tendremos:

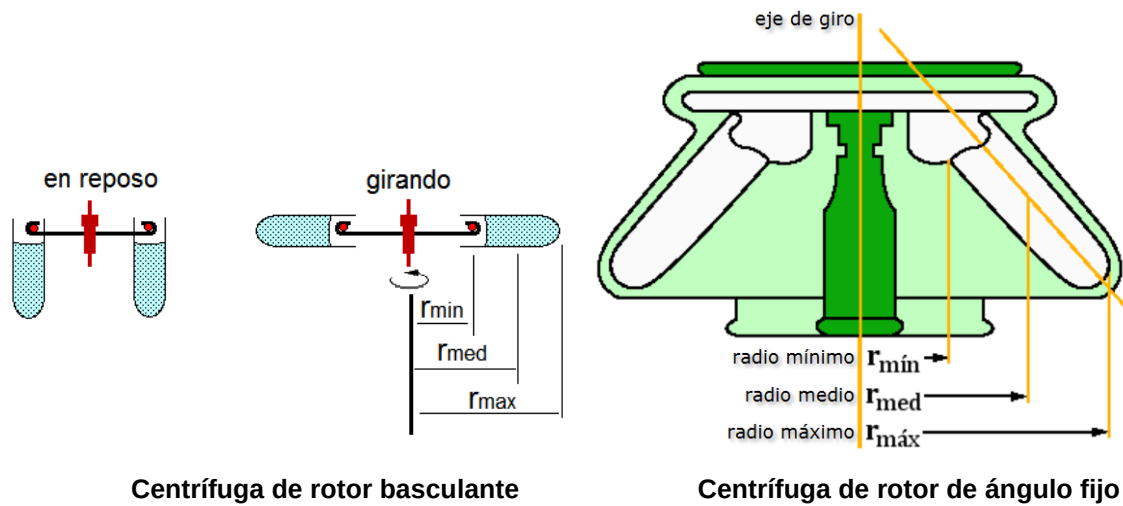
$$ACR (g) = 0,000011189 r V^2$$

o también

$$V (r.p.m.) = (A.C.R./0,000011189 r)^{1/2}$$

donde ACR se expresa en g ($g = 9,8 \text{ m/s}^2$), V se expresa en rpm y r en cm.

En cuanto al radio de giro (r) hay que tener en cuenta que existen centrífugas de rotor basculante y centrífugas de rotor de ángulo fijo.



Un problema que se nos puede plantear es cuál de los tres radios (r_{min} , r_{med} o r_{max}) tenemos que considerar como ángulo de giro.

Hoy en día las centrífugas permiten establecer la velocidad en r.p.m y en ACR (g), lo que nos permite calcular el ángulo de giro que ha considerado el fabricante de la centrífuga mediante la fórmula $r \text{ (cm)} = 0,000011189 \frac{V^2}{ACR}$

Se puede comprobar así que la práctica general es considerar r_{max} como el radio de giro.

Cromatografía

El botánico ruso Mikhail Semenovich Tswett (1872-1919) empleó por primera vez en 1906 el término "cromatografía" (que proviene del griego *chroma* que significa color y *graphos* que significa escribir). Los primeros usos de la cromatografía dados por Tswett fue en la separación de pigmentos de plantas y de ahí el origen de la palabra.

La cromatografía es un método físico de separación y caracterización de los componentes (solutos o analitos) de una mezcla (muestra), que permite identificar y determinar las cantidades de dichos componentes. Las técnicas cromatográficas son muy variadas, pero todas ellas se basan en el principio de migración diferencial o de retención selectiva, por el cual los componentes que se van a separar se distribuyen entre dos fases: una fase estacionaria y otra móvil que se mueve en una dirección definida. La fase móvil se mueve a través de la fase estacionaria, de forma que los distintos componentes de la muestra interaccionan de distinta forma con la fase estacionaria, por lo que la atraviesan a distintas velocidades y se van separando. La separación se logra porque algunas sustancias son más fuertemente retenidas por la fase estacionaria, mientras otras tienden a desplazarse mejor en la fase móvil.

La *fase estacionaria* está fija en una posición en el procedimiento de la cromatografía, y consiste en un sólido o un líquido que haya sido inmovilizado por diversos procedimientos. Por ejemplo una fina película de líquido puede ser adsorbida sobre (o unida químicamente a) la superficie de un sólido inerte finamente dividido, o retenida en sus poros o intersticios. Otra posibilidad es que el líquido sea inmovilizado por adsorción o enlace químico en las paredes internas de un tubo capilar.

La *fase móvil* (efluente) consistente en un fluido que se mueve en una dirección definida. Puede ser un líquido, un gas o un fluido supercrítico. En el caso de que la fase móvil sea líquida, ésta puede ser un disolvente no polar como el hexano (fase normal), un disolvente polar (cromatografía de fase reversa) o bien una mezcla de disolventes. Una *serie eluotrópica* es una lista de disolventes clasificados según su poder de dilución para un adsorbente dado. Tales series son útiles para determinar los disolventes necesarios en la cromatografía de una mezcla de compuestos químicos. Normalmente tales series comienzan con disolventes no polares, como el n-hexano, y finalizan en disolventes polares como metanol o agua. El orden de disolventes en una serie eluotrópica depende a la vez de la fase estacionaria así como del compuesto empleado para determinar el orden.

Se denomina *cromatografía en fase reversa* a aquella en la que la fase estacionaria tiene carácter no polar, y la fase móvil posee carácter polar (generalmente agua o mezclas con elevada proporción de la misma, o de otros disolventes polares, como por ejemplo metanol). El

nombre de "reversa" viene dado porque tradicionalmente la fase estacionaria estaba compuesta de sílice o alúmina, de carácter polar, y por tanto la fase móvil era un disolvente orgánico poco polar.

En algunos casos, después de que los componentes hayan pasado por la fase estacionaria, separándose, pasan por un detector que genera una señal que puede depender de la concentración y del tipo de compuesto. El tiempo de retención es el tiempo característico que tarda un analito particular en pasar a través del sistema (desde la columna de entrada hasta el detector) bajo las condiciones fijadas. El índice de retención de Kovats o simplemente índice de Kovats o índice de retención es un método de cuantificación de los tiempos de elución relativa de los diferentes compuestos en cromatografía de gases, de forma que ayuda a identificar positivamente los componentes de una mezcla. Diferencias sutiles en el coeficiente de partición de los compuestos da como resultado una retención diferencial sobre la fase estacionaria y por tanto una separación efectiva en función de los tiempos de retención de cada componente de la mezcla.

Un *cromatógrafo* es un equipo que permite realizar una técnica cromatográfica sofisticada. Por ejemplo, un cromatógrafo de gases o un cromatógrafo de líquidos.

Un *cromatograma* es el resultado gráfico de una cromatografía. En el caso de separación óptima, los diferentes picos o manchas del cromatograma se corresponden a los componentes de la mezcla separada. En el eje X se representa el tiempo de retención, y en el eje Y una señal (obtenida, por ejemplo, a partir de un espectrofotómetro, un espectrómetro de masas, un detector de radiación o cualquier otro de los diversos detectores) correspondiente a la respuesta creada por los diferentes analitos existentes en la muestra. En el caso de un sistema óptimo, la señal es proporcional a la concentración del analito específico separado.

La cromatografía puede cumplir dos funciones básicas que no se excluyen mutuamente: preparativa y analítica. La *cromatografía preparativa* se usa para separar los componentes de la mezcla, por ejemplo en la etapa final de muchas síntesis, para obtenerlos más puros y que puedan ser usados posteriormente. La *cromatografía analítica* se emplea para determinar la existencia y posiblemente también la concentración o proporción de un analito en una muestra. En este caso, las cantidades de material empleadas son pequeñas.

Los tipos de cromatografía pueden clasificarse de acuerdo al estado físico de las fases que participan: si la fase estacionaria es sólida y la fase móvil es líquida o gaseosa, se habla de cromatografía de adsorción; si la fase móvil es líquida o gaseosa y la fase estacionaria es un líquido retenido (física o químicamente) en un sólido, se habla de cromatografía de partición.

Las distintas técnicas cromatográficas también pueden clasificarse según cómo esté dispuesta la fase estacionaria: cromatografía plana y cromatografía en columna.

En la *cromatografía plana* la fase estacionaria consiste en una placa plana (capa fina) o en una tira de papel. En la cromatografía en capa fina (CCF, también conocida como TLC, del inglés “thin layer chromatography”) se utiliza una placa de vidrio recubierta con fase estacionaria (alúmina o silicagel) manteniendo un pequeño espesor constante a lo largo de la placa. Esta placa se coloca en una cuba cromatográfica la cual debe encontrarse saturada con el eluyente (fase móvil líquida). El eluyente ascenderá por la placa, arrastrando y separando los componentes de la muestra. Si los componentes no son coloreados se requerirán técnicas de revelado (adición de ninhidrina a aminas, ácido sulfúrico para carbonizar compuestos orgánicos, etc.), y visores ultravioleta. En el caso de componentes radiactivos se utiliza un detector de radiación. En la *cromatografía en papel* el proceso es básicamente el mismo, solo que se usan tiras de papel cromatográfico en la cuba cromatográfica. Estas cromatografías son de tipo ascendente, ya que el líquido (fase móvil) se mueve hacia arriba de la fase móvil. El fundamento de la cromatografía de papel no es estrictamente la absorción, sino más bien una combinación de adsorción y reparto. El reparto o partición ocurre entre el agua que hidrata a la celulosa y la fase móvil orgánica.

En la *cromatografía en columna* la fase estacionaria está contenida en un tubo, a través del cual se hace pasar la fase móvil, bien a presión, bien por la simple acción de la gravedad. Según el fluido empleado como fase móvil se distinguen: cromatografía de líquidos, cromatografía de gases y cromatografía de fluidos supercríticos.

Una clasificación más fundamental de los métodos cromatográficos es la que se basa en la fase móvil según sea un líquido (cromatografía líquida) o un gas (cromatografía de gases).

En la *cromatografía líquida* se utilizan superficies planas o columnas de vidrio rellenas de alúmina (Al_2O_3), óxido de magnesio o gel de sílice (silicagel). El gel de sílice es una forma granular y porosa de dióxido de silicio fabricado sintéticamente a partir de silicato sódico. A pesar del nombre, el gel de sílice es un sólido.

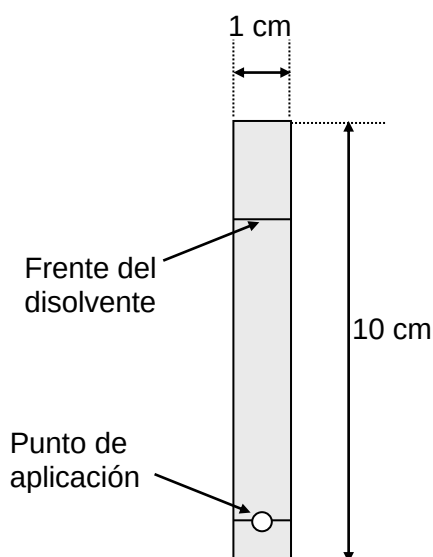
Dentro de la cromatografía líquida destaca la cromatografía líquida de alta resolución o HPLC (del inglés High Performance Liquid Chromatography). Es parecida a la cromatografía en columna, sólo que se aplica el flujo a presión (1500-2200 psi, 100-140 bares), el tamaño de partícula es entre 3 y 10 micras, la longitud de la columna es entre 5 y 25 cm y requiere de un equipo más sofisticado.

Cromatografía plana: pureza radioquímica de radiofármacos convencionales

Los soportes cromatográficos más utilizados para controlar la pureza radioquímica de los radiofármacos tecneciados son el papel (Wathman nº 1, 3MM, 17, etc.), la capa fina de silicagel (ITLC-SG) o la alúmina (Al_2O_3).

La fase móvil es un disolvente (o una mezcla de disolventes) con una polaridad definida, siendo los más utilizados: salino fisiológico, acetona, etilmetilcetona, metanol, etc.

Antes de proceder a la aplicación de la muestra es necesario seleccionar adecuadamente el largo de la tira cromatográfica y luego marcar en ella (con lápiz), el punto de aplicación y el frente del disolvente.

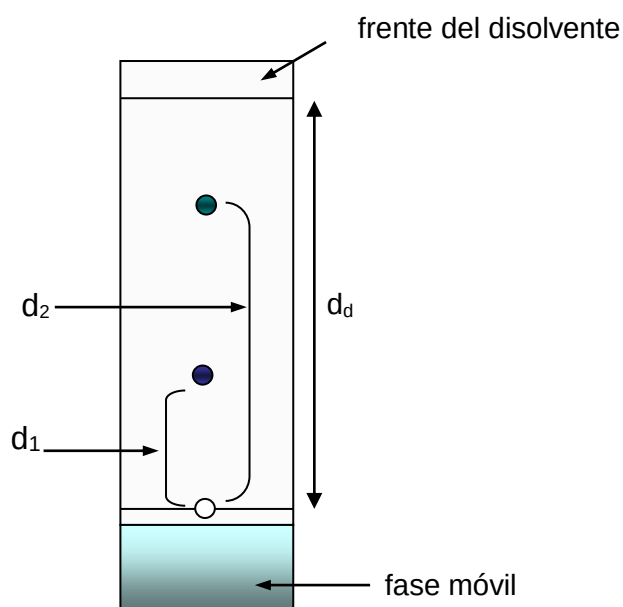


Posteriormente, con una jeringa de insulina se aplica la muestra depositando una alícuota de pocos microlitros del radiofármaco a controlar en el origen del cromatograma, procurando que el diámetro del residuo en el punto de aplicación sea lo más pequeño posible para de esa manera disminuir los efectos de difusión de la muestra en la placa. Antes de que se seque la mancha se introduce el extremo de la tira de papel en la fase móvil contenida en una cámara de desarrollo apropiada, teniendo especial cuidado de que la gota depositada quede siempre por encima del nivel del solvente en la cubeta. La cámara de desarrollo consiste en un frasco de vidrio con tapa y debe ser previamente equilibrada con la fase móvil (para lograr esto, se coloca un papel filtro dentro de la cámara y se agrega la fase móvil, al impregnarse el papel con el disolvente, proveerá un ambiente saturado de vapores, asegurando una distribución homogénea de la fase móvil a lo largo del desarrollo (movimiento por capilaridad de la fase móvil a través de la placa). Obtenido el sistema en equilibrio, la placa se coloca dentro de la

cámara y se permite el ascenso del disolvente hasta la marca del frente del disolvente. Obtenido este punto, se saca la placa del frasco y se permite que el disolvente se evapore para continuar con la visualización de la separación (cromatograma).

A veces resulta difícil ver cuando la fase móvil ha alcanzado la marca superior de la tira cromatográfica, teniendo que acercarnos mucho para verlo. Una forma fácil de visualizar la llegada de la fase móvil al final de la tira es pintar un punto con rotulador al final de la misma. Al alcanzar el disolvente el punto de tinta lo disolverá, difuminándolo y avisándonos así del final de la cromatografía. Si la fase móvil es polar será necesario utilizar un rotulador de tinta permanente, mientras que si es apolar será mejor un rotulador normal.

La distancia que viaja cada componente viene expresada por su factor de retardo (R_f), que se define como la relación que existe entre la distancia recorrida por el centro de la mancha y la distancia que, simultáneamente, ha recorrido la fase móvil.



$$R_{f1} = d_1 / d_d$$

$$R_{f2} = d_2 / d_d$$

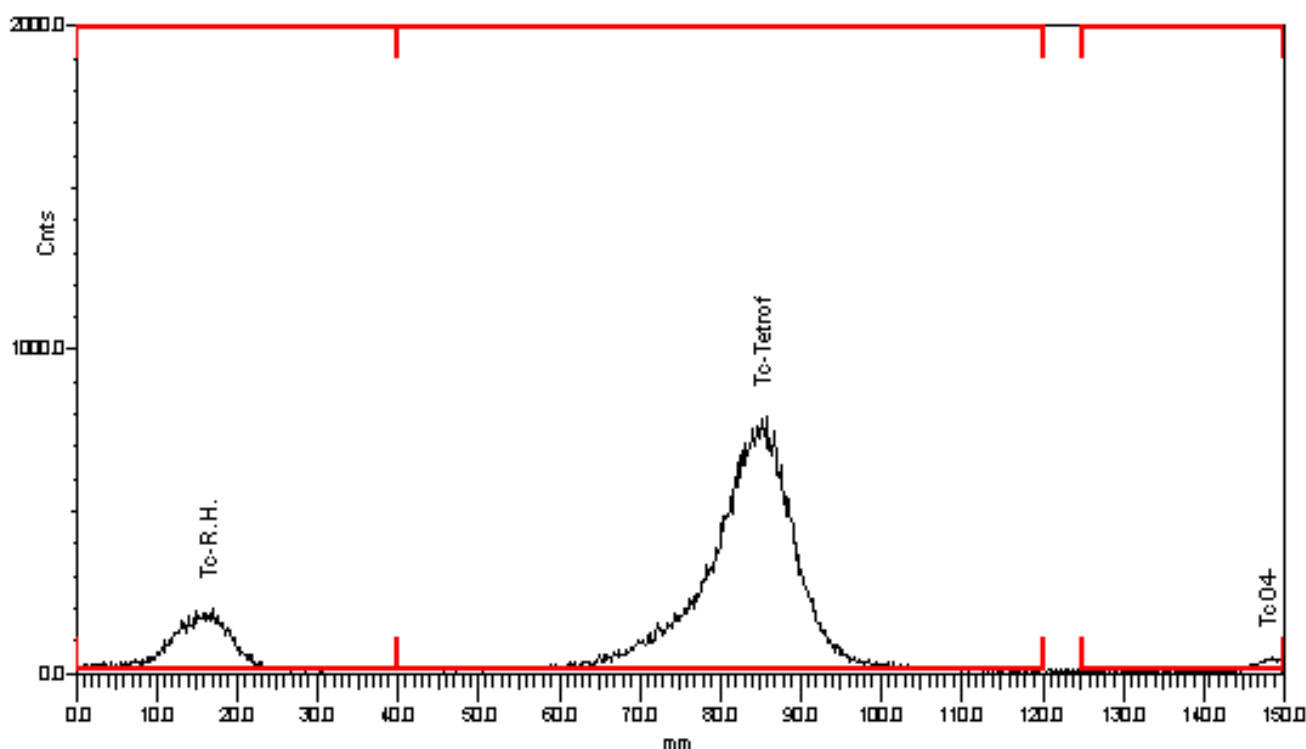
El valor más pequeño que puede tomar R_f es cero, cuando el componente en cuestión no se mueva del punto de aplicación; mientras que el valor máximo que puede tomar R_f es uno, cuando el componente se mueve junto con el frente de la fase móvil.

Cuanto mayor sea la diferencia entre los R_f de las sustancias mejor será la separación (mejor resolución).

La mayoría de los compuestos orgánicos no poseen color, así que se deben visualizar las manchas (compuestos separados) mediante el uso de luz ultravioleta, de una cámara de yodo o por un indicador en aerosol. En el caso de los radiofármacos aprovecharemos la emisión radiactiva de los mismos y de las impurezas radioquímicas para “visualizarlos” en un radiocromatograma mediante un radiocromatógrafo.

Un radiocromatograma nos muestra la distribución de la radiactividad a lo largo de la tira cromatográfica.

En el siguiente ejemplo se muestra el control de pureza radioquímica realizado a una preparación de ^{99m}Tc -tetrofosmina usando ITLC-SG como fase estacionaria y etil-metil-cetona (EMC) como fase móvil, donde puede verse la presencia del radiofármaco a $R_f \approx 0,5$ así como coloide de Tc a $R_f = 0$ y tecnecio libre ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) a $R_f = 1$.



Sin embargo, no es nada corriente que en un solo control (cromatograma) seamos capaces de separar y cuantificar las impurezas del radiofármaco, necesitando entonces dos cromatogramas realizados en sistemas cromatográficos distintos: uno para cuantificar el coloide de tecnecio y otro para cuantificar el pertecnecato.

Si no se dispone de radiocromatógrafo, se puede cortar la tira cromatográfica por la mitad y medir ambas partes en un activímetro, o bien cortarla en pequeñas secciones, dejarlas decaer y contarlas en un contador de pozo.

Artefactos en los controles de pureza radioquímica

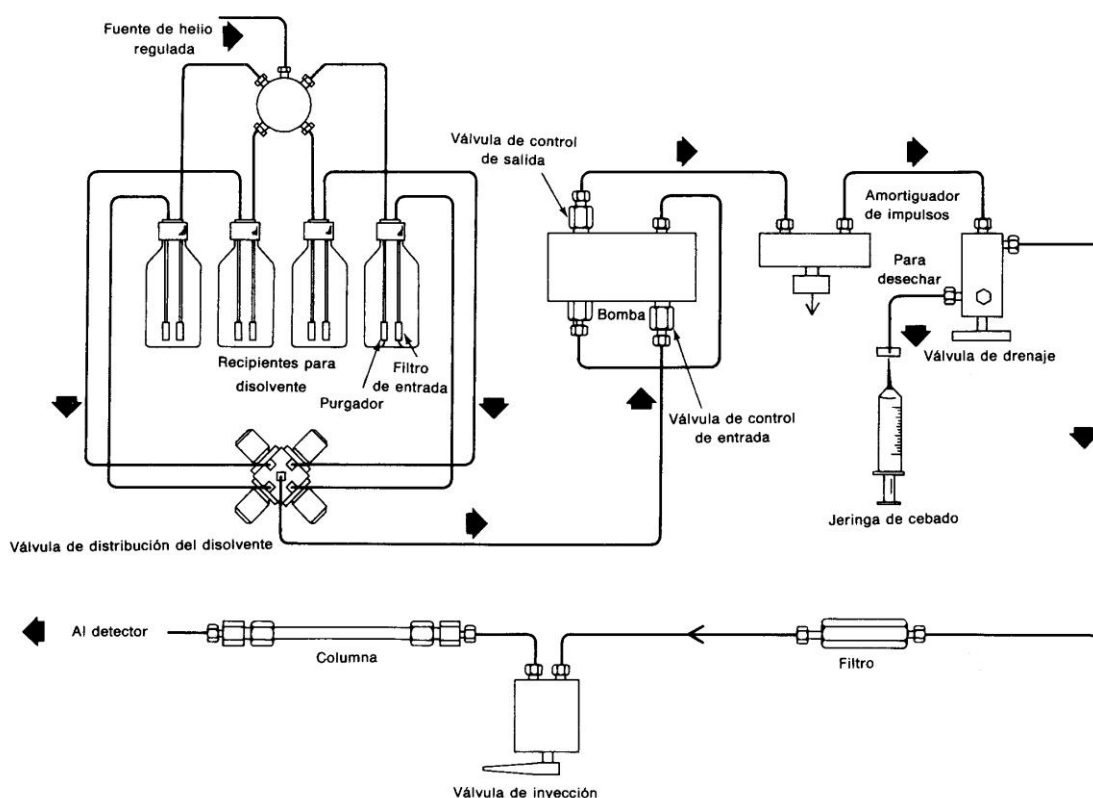
Los controles de pureza radioquímica de los radiofármacos, mediante procedimientos cromatográficos en papel e ITLC, son fáciles de realizar y no suelen dar problemas; sin embargo, se pueden producir varios errores de procedimiento y resultados artefactados que se resumen a continuación:

1. Cuando no se dispone de un radiocromatógrafo, se realiza el recuento de la tira por partes en un activímetro, cuya menor sensibilidad produce error de recuento en muestras de actividad baja. Las tiras contadas en un calibrador de dosis deben contener al menos 100 μCi (3,7 MBq) de actividad para mantener un error de recuento del 1% o menos, suponiendo un mínimo de un 1% de impurezas en 100 μCi (3,7 MBq) de muestra y que la sensibilidad del calibrador de dosis es de 1 μCi (kBq 37) como mínimo. Si se utiliza un contador de centelleo de pozo para contar, las tiras se deben contar lo suficientemente lejos del detector para que el recuento no supere el tiempo muerto del detector. Esto no es un problema si para el análisis se utiliza un activímetro o un radiocromatógrafo.
2. La muestra del radiofármaco debe colocarse por lo menos a 1 cm de la parte inferior de la tira, de forma que no esté sumergida en el disolvente de la fase móvil, estando por encima de su nivel. De esta manera el disolvente pasará por la muestra arrastrando (disolviendo) las especies solubles hacia arriba. Si el punto de aplicación donde sembramos la muestra se encuentra por debajo del nivel del solvente la migración de las especies se verá retardada, produciéndose una distribución de la actividad por todo el cromatograma (las clásicas “colas”) y se producirán resultados erróneos.
3. Deben utilizarse tiras cromatográficas y disolventes “frescos” para garantizar la reproducibilidad del análisis. Si el soporte o el solvente son viejos pueden producirse cambios en el comportamiento de las muestras, tales como la producción de “colas”.
4. Para evitar análisis incorrectos, se debe tener cuidado de no permitir que el disolvente migre pasada la línea de S_f , de forma que no se alteren los valores de R_f .
5. Pueden producirse reacciones de oxidación o interacciones con la tira cromatografía de ITLC o de papel. Los estados reducidos del ^{99m}Tc son oxidados fácilmente; por lo tanto, la muestra del radiofármaco no debe someterse a un secado con aire muy prolongado antes de colocar la tira en el disolvente. Las especies de ^{99m}Tc se pueden enlazar con el material de la tira, lo que suele ser la causa de una inadecuada o nula separación del ^{99m}Tc libre y del ^{99m}Tc -R.H del complejo de ^{99m}Tc .
6. Al colocar la gotita con la muestra del radiofármaco, se debe evitar que la gota sea irregular y las salpicaduras.

7. Pueden producirse interacciones de la especie radioquímica con los compuestos o marcadores de tinta utilizados para visualizar el flujo del disolvente.
8. La grasa de las huellas dactilares puede alterar los patrones de migración durante el desarrollo cromatográfico.
9. No debe permitirse que la tira cromatográfica toque la superficie húmeda de la cámara de cromatografía, pues el disolvente subiría rápidamente por capilaridad invalidando el análisis.
10. El empleo de una fase estacionaria y/o una fase móvil contaminada de radiactividad, dará lugar a colas en los picos y, por tanto, a resultados incorrectos.
11. El uso de disolventes erróneos o de preparaciones de disolventes no apropiadas alterará los resultados.
12. El uso de tiras de cromatografía erróneas para un radiofármaco particular causará resultados erróneos.
13. La evaporación del disolvente puede provocar que éste sea insuficiente, provocando un desarrollo incompleto de la tira.
14. El uso de pinzas o tijeras contaminadas en el manejo de las tiras cromatográficas puede provocar resultados falsos.
15. La exposición prolongada a la atmósfera del solvente puede provocar la evaporación de uno de los disolventes de la mezcla o la absorción de agua en disolventes orgánicos, causando alteraciones en los valores de R_f .
16. Factores mecánicos, tales como el movimiento de cámara y las superficies desniveladas, pueden causar resultados erróneos.
17. Si se deja secar la muestra una vez sembrada en la tira cromatográfica, se puede producir la oxidación del radiofármaco, alterándose el resultado del control.

Cromatografía líquida de alta resolución HPLC

Para conseguir un flujo aceptable con rellenos de partículas de tamaños comprendidos entre 3 y 10 μm , usados normalmente en la moderna cromatografía líquida, se necesitan presiones de bombeo de cientos de atmósferas. Como consecuencia de estas altas presiones, el equipo para cromatografía líquida de alta resolución tiende a ser más complejo y caro que los de otros tipos de cromatografía. El siguiente esquema muestra los componentes más importantes de un cromatógrafo de alta resolución típico.



Esquema de un aparato de HPLC

Un instrumento de HPLC va equipado con uno o más depósitos de vidrio o acero inoxidable, que pueden contener 500 ml o más de disolvente. Con frecuencia incluyen dispositivos para eliminar de los líquidos los gases disueltos o partículas de polvo. Los gases disueltos forman burbujas en la columna y con ello se originan ensanchamientos de banda. Además, tanto las burbujas como el polvo interfieren en el funcionamiento de los detectores. La desgasificación puede hacerse mediante un sistema de bombeo a vacío, un sistema de destilación, un dispositivo de agitación y calefacción o un sistema de purgado con el que los gases disueltos son eliminados de la solución mediante finísimas burbujas de un gas inerte que no es soluble en la fase móvil.

La elución en la que se emplea un único disolvente de composición constante recibe el nombre de *isocrática*. Cuando se utilizan sistemas de dos o más disolventes que difieren significativamente en su polaridad se denomina *elución en gradiente*. La proporción de los dos disolventes se varía de forma programada, unas veces en forma continua y otras en una serie de pasos. La elución con gradiente con frecuencia incrementa la eficacia de la separación, lo mismo que la programación de temperaturas en cromatografía de gases. Los instrumentos de HPLC suelen llevar incorporadas válvulas simétricas que introducen los líquidos desde dos o más depósitos a velocidades que varían continuamente.

Los sistemas de bombeo de cromatografía líquida deben proporcionar: presiones superiores a los 6.000 psi (413 bares), salidas libres de impulsos, velocidades de flujo de 0,1 a 10 ml/min, reproducibilidades de flujo de 0,5 % o mejores, y resistencia a la corrosión por diversos disolventes.

Las elevadas presiones generadas por las bombas de cromatografía líquida no constituyen riesgo de explosión porque los líquidos no son muy compresibles. Así pues, la ruptura de un componente sólo producirá al derrame del disolvente. El único peligro es que sea inflamable.

La inyección de la muestra con jeringa a través de un septum elastomérico no es muy reproducible y en cromatografía líquida sólo se utiliza con presiones inferiores a 1.500 psi (103 bares). En la inyección por *flujo-interrumpido* el flujo del solvente se detiene momentáneamente, se retira un dispositivo de la parte superior de la columna y se inyecta la muestra directamente en el relleno mediante una jeringa.

Aunque la inyección con jeringa todavía se sigue usando debido a su sencillez, el procedimiento de introducción de la muestra más difundido en cromatografía líquida se basa en el uso de «bucles» de muestreo intercambiables, que permiten elegir volúmenes de muestra desde 5 a 500 µl. La precisión de las inyecciones con un muestreador de bucle es de unas pocas décimas por 100.

Las columnas de cromatografía líquida se fabrican generalmente con tubos de acero inoxidable, aunque a veces también se emplean tubos de vidrio de paredes gruesas cuando se aplican presiones bajas (600 psi, 41 bares). La mayoría de las columnas tienen longitudes comprendidas entre 10 y 30 cm y diámetros internos de 4 a 10 mm. Los rellenos típicos tienen tamaño de partículas entre 5 y 10 µm. Las columnas de este tipo suelen contener de 40.000 a 60.000 platos/m. Recientemente se han conseguido microcolumnas de alta resolución de 3 a 7,5 cm de longitud y 1-4,6 mm de diámetro interno. El tamaño de partícula del relleno es de 3 a 5 µm y contienen más de 100.000 platos/m. Su ventaja es la rapidez y el consumo mínimo de disolvente.

El tipo más común de relleno para cromatografía líquida lo constituyen partículas de sílice que se sintetizan mediante aglomeraciones de partículas de sílice submicroscópicas en condiciones que originan partículas mayores con un diámetro muy uniforme. Las partículas resultantes se recubren a veces con una fina película orgánica unida física o químicamente a la superficie. Otros materiales de relleno pueden ser alúmina, polímeros porosos y resinas intercambiadoras de iones.

No existe en cromatografía líquida de alta resolución un sistema de detección universal de gran sensibilidad como los usados en cromatografía de gases. Por tanto el sistema dependerá de la naturaleza de la muestra. Algunos detectores comunes son: absorción UV, absorción IR, fluorimetría, índice de refracción, conductividad eléctrica, espectrometría de masas, electroquímica y radioquímica. Aunque los detectores más utilizados en cromatografía líquida se basan en la absorción de radiaciones ultravioleta o visible. Las casas comerciales suministran tanto fotómetros como espectrofotómetros diseñados especialmente para utilizarse con columnas cromatográficas. Los primeros emplean por lo general las líneas de 254 y 280 nm de una lámpara de mercurio ya que muchos grupos funcionales orgánicos absorben en esta región. Otro medio de detección de especies absorbentes son las fuentes de filamento de deuterio o wolframio con filtros de interferencias. Algunos instrumentos van equipados con dispositivos giratorios que contienen diversos filtros que pueden sustituirse entre sí rápidamente. Los detectores espectrofotométricos son más versátiles que los fotómetros y su uso también está ampliamente difundido entre los instrumentos de alta resolución.

Otro detector que ha encontrado considerable aplicación es el basado en los cambios de índice de refracción del disolvente debidos a las moléculas del analito.

Control de las áreas de preparación de radiofármacos (Guía nº 8 de la RFE)

Descripción básica de un área blanca o área limpia

Un área blanca o área limpia es una zona o instalación compuesta por una o varias salas y/o recintos (cabinas de flujo laminar o aisladores) cuyos niveles de limpieza del aire, presión diferencial, temperatura y otros parámetros ambientales, como pueden ser humedad relativa y niveles sonoros y luminosos, tienen que mantenerse dentro de unos límites concretos.

El aire que entra en un área blanca se trata en unidades climatizadoras que realizan habitualmente las fases previas de filtración y enfriamiento o calentamiento. De esta forma, se persigue mantener los distintos recintos dentro de los niveles de temperatura, humedad y número de recirculaciones de aire definidos en el proyecto según las necesidades de la instalación. La fase final de filtración se realiza por medio de filtros absolutos, los cuales retienen todas las partículas superiores a 0,3 micras en un porcentaje superior al 99,99%.

El volumen de aire de cada recinto es renovado varias veces por hora, aumentando proporcionalmente con el grado de calidad ambiental requerido.

Debe tenerse también muy en cuenta que la distribución del aire en los distintos recintos debe ser de impulsión desde el techo y retorno de aire lo más próximo posible a nivel del suelo. Además, la distribución de los dispositivos de impulsión y retomo deberá ser lo más homogénea posible; de esta forma se favorecerá un correcto barrido y distribución del aire, evitándose zonas muertas en las cuales no existe una correcta renovación del aire. Éstas se convertirán en puntos en los que los niveles de partículas serían superiores, pudiendo dificultar la consecución de un área blanca con los niveles de calidad requeridos a su clasificación.

Un parámetro muy importante en este tipo de instalaciones es el mantenimiento de unos niveles escalonados de presión diferencial (gradiente) entre los distintos recintos que componen el área blanca. Para poder controlar este gradiente, las instalaciones disponen de compuertas tanto para la impulsión como para el retomo del aire. Estas compuertas tienen la función de poder ajustar tanto el aire que entra como el que sale de cada sala y, de esta forma, conseguir el gradiente requerido. No existen por norma unos gradientes predeterminados, como ocurre para el caso de fabricación de estériles. Los valores dependerán del número de cambios existentes desde la sala más crítica hacia el exterior, aunque se recomienda que exista una presión diferencial desde la sala más crítica hacia el exterior de al menos 30 pascales. Además, se recomiendan variaciones entre salas de 15 pascales cuando sólo hay dos cambios y, si hubiera más, repartirlos de forma proporcional.

Al mantenimiento de estos parámetros contribuyen los elementos constructivos de la instalación, como paredes, suelos y techos. Estos elementos deben estar contruidos con materiales que no desprendan ni retengan partículas y que garanticen su estanqueidad respecto al ambiente externo (no controlado) que envuelve a estas áreas. Deben ser también fáciles de limpiar y resistentes a los agentes de limpieza que habitualmente se utilizan.

En lo referente a los controles físicos y microbiológicos de un área blanca se aplicará, principalmente, lo recogido en el Anexo 1 de las Normas de Correcta Fabricación publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

En lo referente a los controles radiactivos se aplicará, además del Anexo 3 de las citadas Normas, el correspondiente «Reglamento de funcionamiento y Plan de emergencia de la instalación radiactiva», así como lo establecido en la normativa vigente (RD 1836/1999, de 3 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento sobre instalaciones nucleares y radiactivas).

Se entiende por «clasificación ambiental» el nivel de partículas y microorganismos contenidos en el aire, aplicable a un área, sala o zona blanca. Se expresa en función de la concentración de partículas y microorganismos por metro cúbico de aire.

El control de superficies es otro de los parámetros importantes a tener en cuenta cuando se realizan preparaciones asépticas en un área blanca.

Grado	Partículas en aire / m ³		Contaminación microbiana		
			Ambiental		Superficial
	Tamaño de partícula		ufc/m ³ de aire	Placa sedimentación (90 mm Ø) ufc/4h	Placa sedimentación (45 mm Ø) ufc/placa
	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm			
A	3.500	0	< 1	< 1	< 1
B	3.500	0	10	5	5
C	350.000	2.000	100	50	25
D	3.500.000	20.000	200	100	50

Límites de concentración de partículas por metro cúbico de aire (en reposo), de contaminación microbiana ambiental y de contaminación microbiana superficial

Controles a realizar en áreas blancas

Para verificar el cumplimiento idóneo de los parámetros de este tipo de instalaciones hay que realizar una serie de controles y pruebas para demostrar el grado de cumplimiento de la norma.

Controles físicos

- ★ Concentración de partículas en el aire.
- ★ Integridad y fugas de los filtros absolutos.
- ★ Caudales de impulsión de aire.
- ★ Presión diferencial entre áreas.

Adicionalmente y como pruebas opcionales pueden realizarse las siguientes:

- ★ Temperatura, humedad relativa, nivel sonoro y luminoso.
- ★ Visualización de la distribución del aire.
- ★ Recuperación de clase.

Controles microbiológicos

- ★ Contaminación microbiana ambiental.
- ★ Contaminación microbiana de superficies.

Periodicidad de los controles

La norma ISO 14644 nos indica los intervalos máximos en los que deben llevarse a cabo las pruebas que determinan los parámetros de idoneidad anteriormente definidos. La periodicidad difiere en función del tipo de prueba y de la clasificación ambiental de la instalación.

Prueba	Frecuencia (Grados A y B)	Frecuencia (Grados C y D)
Concentración de partículas	Semestral	Anual
Integridad y fugas en filtros	Anual	Anual
Caudales de impulsión de aire	Anual	Anual
Presión diferencial	Anual	Anual
Pruebas opcionales	Bianual	Bianual
Contaminación microbiana ambiental	Semestral	Anual
Contaminación microbiana superficial	Semestral	Anual

Si alguno de los resultados obtenidos se encuentra fuera de los límites establecidos, la instalación se sitúa fuera de condiciones operativas. En estas circunstancias, se exige tomar medidas correctoras apropiadas encaminadas a alcanzar nuevamente las condiciones idóneas de funcionamiento definidas en el proyecto.

Adicionalmente y siempre que se produzca alguna de las circunstancias seguidamente descritas, la instalación deberá ser recontrolada.

Estas circunstancias son:

- ★ Después de finalizadas las acciones correctivas después de una no conformidad.
- ★ Después de un cambio de especificaciones de la instalación.
- ★ Después de un periodo prolongado de inoperatividad de la instalación.
- ★ Después de una acción de mantenimiento, como puede ser un cambio de filtros absolutos.

Documentación

Los resultados procedentes de la recalificación o pruebas de control de la instalación deben ser documentados y archivados. Esta documentación debe contener los siguientes datos:

- ★ Nombre y dirección de la empresa que realiza las pruebas.
- ★ Identificación de los técnicos implicados en las pruebas y de los días que se realizaron.
- ★ Referencias de las normativas aplicadas.
- ★ Identificación física de la instalación comprobada y de los puntos de muestreo realizados.
- ★ Descripción de los procedimientos normalizados de trabajo para la realización de las pruebas y de criterios de aceptación.
- ★ Listado de los equipos de medida utilizados y certificados de calibración de los mismos.
- ★ Resultados de las pruebas incluyendo los obtenidos para cada uno de los puntos de muestreo.

Radiofármacos emisores de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET del inglés positron emission tomography) es un método de diagnóstico por imagen, que proporciona imágenes tomográficas de la distribución tridimensional en el organismo de radiofármacos marcados con radionúclidos emisores de positrones, que permitan visualizar *in vivo* diversos procesos fisiológicos o fisiopatológicos. Los radiofármacos PET pueden actuar como sustratos de vías metabólicas, como ligandos que interactúan selectivamente en un proceso de neurotransmisión, o simplemente como radiofármacos para la medida del flujo sanguíneo regional. Así, mediante PET se puede estudiar, visualizar y cuantificar múltiples procesos bioquímicos y fisiológicos tales como: el metabolismo de la glucosa, la tasa de síntesis proteica, la proliferación celular, la actividad enzimática, la afinidad de un compuesto por un receptor determinado, la tasa de consumo de oxígeno, el pH intracelular, el flujo sanguíneo, la densidad de receptores de una zona concreta, la expresión génica y su regulación, el transporte de aminoácidos, el flujo sanguíneo, la densidad y ocupación de neuroreceptores, etc. La PET también permite analizar el efecto de un fármaco en cualquiera de los procesos fisiológicos mencionados.

Las principales indicaciones de la PET tienen su ámbito médico dentro de la oncología, la neurología y la cardiología. En la fisiopatología de todas las enfermedades, las alteraciones metabólicas son más precoces que los cambios anatómicos, por lo que la PET puede indicar la presencia de determinadas enfermedades con más precocidad que las técnicas de estudio anatómicas, como la tomografía axial computerizada (TAC) o la resonancia magnética (RM).

Para la realización de un estudio PET, se administra al paciente por vía intravenosa un radiofármaco marcado con un radioisótopo emisor de positrones, a continuación el paciente permanece en reposo durante aproximadamente 1 hora para permitir la incorporación del radiofármaco al organismo, y posteriormente se detecta la distribución del radiofármaco en el organismo mediante un tomógrafo o cámara PET. La obtención de los radiofármacos PET se realiza en laboratorios farmacéuticos dedicados a la producción y comercialización de estos radiofármacos, y que debido al período de semidesintegración ultracorto de estos radioisótopos suelen estar junto a la instalación de diagnóstico (tomógrafo) o próximos a estas en el caso de los centros PET “satélites”.

El número de radiofármacos PET empleados hasta la fecha es muy elevado, aunque la mayor parte de ellos se utilizan en estudios de investigación y a excepción de unos pocos (^{18}F FDG, ^{18}F DOPA, ^{11}C -metionina, ^{15}O -agua, y ^{13}N -amoníaco) no han logrado introducirse en la práctica clínica habitual, si bien muchos de ellos presentan unas excelentes características para el estudio de múltiples patologías.

Las características ideales de los radiofármacos PET para su aplicación *in vivo* son:

- ★ Fácil penetración en el tejido diana.
- ★ Metabolización nula (o escasa).
- ★ Baja absorción inespecífica.
- ★ Elevada afinidad por su sitio de unión.
- ★ Disociación lenta del sitio de unión.

La no metabolización del radiofármaco es necesaria para permitir modelado matemático para cuantificaciones. La disociación del sitio de unión ha de ser suficientemente lenta para permitir detectar dicha unión tras la eliminación del compuesto unido inespecíficamente y del presente en el torrente vascular.

La resolución teórica máxima que se puede conseguir en un estudio de PET es mayor cuanto menor sea la energía de emisión del positrón. Esto es debido a que cuanto menor es dicha energía menor será la distancia recorrida por la partícula β^+ hasta su aniquilación con un electrón, por lo que la incertidumbre entre el lugar de desintegración y el evento de aniquilación será también menor, lo que se traduce en una mayor resolución de la imagen diagnóstica.

Isótopo	$T_{1/2}$	E_{β^+} (KeV)	Origen	Hijo
^{11}C	20,4 min	960	$^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$	^{11}B
^{13}N	9,96 min	1190	$^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$	^{13}C
^{15}O	2,05 min	1720	$^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$	^{15}N
^{18}F	109,6 min	635	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	^{18}O
^{68}Ga	68,3 min	1900	^{68}Ge	^{68}Zn
^{73}Se	7,1 h	1320	$^{70}\text{Ge}(\alpha,n)^{73}\text{Se}$	^{73}As
^{82}Rb	1,3 min	3350	^{82}Sr	^{82}Kr

Radionúclidos emisores de positrones

Los radionúclidos emisores de positrones más adecuados para estudios PET son ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F . Los tres primeros pueden utilizarse únicamente en el lugar de producción debido a su corto período de semidesintegración, mientras que el ^{18}F puede transportarse a centros PET satélites. Los átomos de C, N y O están presentes en todas las biomoléculas, por lo que son sin duda los radioisótopos ideales para conseguir compuestos marcados idénticos a los naturales. La química del carbono, y por extensión la química orgánica (lo que incluye al N y al O), ha sido ampliamente estudiada y por ello ofrece grandes posibilidades.

Módulo de síntesis química

Los isótopos emisores de positrones (Fluor-18, Nitrógeno-13, Oxígeno-15, Carbono-11) se incorporan a diversas moléculas biológicas marcándolas. Los procesos de marcaje, de índole química, se realizan mediante unas reacciones automatizadas utilizando unos equipos denominados Módulos de Síntesis. Las diversas biomoléculas a las que se incorporan los isótopos emisores de positrones son substratos, neurotransmisores, drogas y otras. Este conjunto de moléculas ya marcadas recibe el nombre de radiotrazadores o radiofármacos. Estos radiofármacos se administran por vía intravenosa y posteriormente se distribuyen en el interior del cuerpo de igual forma que las biomoléculas originales.

FDG (18-F, glucosa). Compuesto de estructura similar a la glucosa. En la actualidad es el radiotrazador de utilización más frecuente. La glucosa penetra en el interior de la célula mediante un transportador enzimático: allí, es fosforilada por la actuación de un enzima, la hexoquinasa, y de ese modo se transforma en glucosa-6-fosfato. La FDG tras su fosforilización es "retenida" por la célula al ser incapaz de continuar la normal ruta metabólica de la glucosa no marcada con flúor. Por otra parte, en el interior de la célula existe un enzima, la glucosa-6-fosfatasa que desfosforiliza tanto a la glucosa-6-fosfato como a la FDG fosforilada, permitiendo la vuelta de estos compuestos al exterior de la célula.

La captación de FDG está condicionada por la concentración relativa de ambos enzimas (hexoquinasa, glucosa-6-fosfatasa). Así por ejemplo, la relación de la concentración de hexoquinasa respecto a la de glucosa-6-fosfatasa es más alta en el cerebro y en el corazón que en otros tejidos, lo que condiciona la mayor concentración de FDG en los mismos. En el caso de los tumores también se ha podido demostrar este mismo fenómeno.

F-Dopa (18-F, Dopa).- Mide la captación de L-Dopa y por lo tanto se utiliza para estudiar la síntesis dopaminérgica en el cerebro.

Agua radioactiva (15-O, agua).- El agua radioactiva marcada con 15-O se utiliza para medir el flujo sanguíneo en diversas aplicaciones en neuropsiquiatría, oncología y cardiología.

Acetato radioactivo (11-C, acetato).- Se utiliza para medir el metabolismo oxidativo (aeróbico) fundamentalmente en cardiología.

Amonio radioactivo (13-N, amonio).- Utilizado para estudiar el flujo miocárdico

Radiofármacos marcados con ^{18}F

El ^{18}F es el radionúclido con mayor aplicación clínica diaria en el diagnóstico por PET. Hasta la fecha el radiofármaco marcado con ^{18}F con mayor uso clínico en PET es la ^{18}F FDG seguido a mucha distancia de la ^{18}F DOPA.

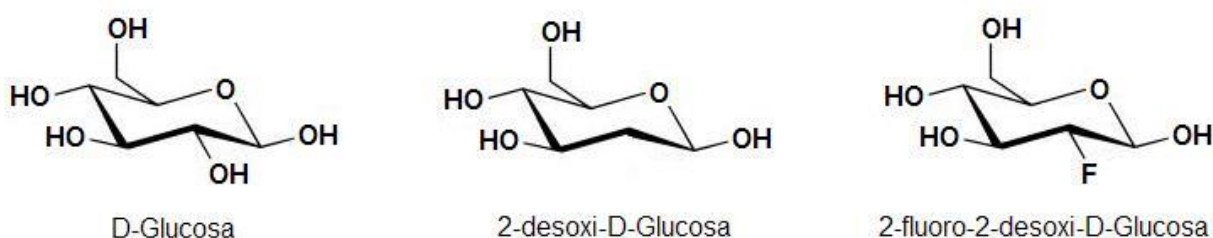
La energía de emisión del positrón del ^{18}F es de tan sólo 0,64 MeV, la menor de todos los emisores de positrones con aplicación en PET, lo que conlleva una menor dosis de radiación recibida por el paciente y una mayor resolución de la imagen diagnóstica. Además, en la desintegración del ^{18}F no se emiten rayos gamma que puedan interferir la detección de los fotones de aniquilación, ni partículas (β^- o α) que puedan suponer un incremento en la dosis de radiación recibida por el paciente.

El período de semidesintegración del ^{18}F (110 minutos) permite el transporte de radiofármacos marcados con ^{18}F a centros satélite u hospitales que dispongan de un tomógrafo PET o una gammacámara de coincidencia. Este período de semidesintegración también permite llevar a cabo síntesis complejas y aplicar protocolos de estudio mediante PET que se prolonguen varias horas, posibilitando la realización de estudios farmacocinéticos y análisis de metabolitos. El tamaño del átomo de flúor es solo ligeramente mayor que el de hidrógeno, por lo que el cambio de H por F no conlleva generalmente modificaciones sustanciales en la estructura molecular por impedimentos estéricos. Sin embargo, la electronegatividad del átomo de flúor (4,0) es mayor que la del H (2,1), por lo que la sustitución de H por F sí que afecta sustancialmente a muchas de las propiedades fisicoquímicas de una molécula. Además, el enlace C-F es más fuerte y más estable *in vivo* que el enlace C-H, por lo que la inclusión del flúor en la estructura de las moléculas biológicas conlleva una prolongación de la vida media de éstas en los organismos, al dificultarse su metabolización. Por tanto, la inclusión de un átomo de fluor en una molécula biológica altera su biodistribución, metabolización, unión a proteínas, etc. Sin embargo, el cambio de H por F es una forma muy adecuada de diseñar un nuevo radiofármaco PET, pues con frecuencia conlleva la producción de un compuesto que se comporta como un antimetabolito. Estos compuestos son incorporados por la célula debido a su analogía con el sustrato natural, iniciando las vías metabólicas correspondientes, pero la presencia del átomo de flúor provoca un bloqueo metabólico que facilita el estudio diagnóstico.

El flúor-18 puede obtenerse en dos formas químicas diferentes: ion fluoruro ($^{18}\text{F}^-$) y flúor molecular ($^{18}\text{F}_2$), que poseen características químicas muy distintas y que se utilizan para la síntesis de radiofármacos fluorados mediante procesos sintéticos diferentes. El $^{18}\text{F}^-$ puede producirse en cantidades de hasta varios curios sin dificultad, mientras que existen dificultades importantes en la producción rutinaria de $^{18}\text{F}_2$.

¹⁸FDG

La ¹⁸FDG (2-¹⁸FDG o 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa) es el radiofármaco PET más importante, debido a su aplicación en el estudio de patologías muy diversas, a sus características metabólicas y a la rapidez de su síntesis.



Al igual que la glucosa, la FDG atraviesa la barrera hematoencefálica y entra más rápidamente en las células, donde sufre únicamente el primer paso de la vía glicolítica, es decir, la fosforilación en C6 catalizada por la enzima hexoquinasa (glucoquinasa en el hígado). El compuesto 2-FDG-6-P resultante no es un sustrato adecuado para la fosfoglucoisomerasa, debido a que carece del grupo hidroxilo de C2, el cual es fundamental para que pueda unirse a dicha enzima, que cataliza la isomerización de glucosa a fructosa en la glicolisis. Como consecuencia de esto, en todos los tejidos, salvo en el hígado, las moléculas de FDG que entran en las células quedan fijadas en su interior por sufrir atrapamiento metabólico, puesto que su conversión a 2-FDG-6-P impide su difusión atravesando la membrana celular, por lo que una vez que se encuentra en la forma fosforilada, esta molécula no puede ser metabolizada, acumulándose en el interior de la célula.

Sin embargo, la FDG no sufre ese atrapamiento metabólico en el hígado, debido a que este órgano no emplea glucosa como fuente principal de energía y es además el encargado de regular la concentración de glucosa en sangre, liberando la glucosa obtenida en la reacción de desfosforilación de los derivados fosforilados (glucosa-6-P y 2-FDG-6-P), que es catalizada por la enzima glucosa-6-fosfatasa, cuya actividad solo es significativa en este órgano.

La ¹⁸FDG es el radiofármaco principal en el estudio de la patología tumoral, debido a que es un indicador del metabolismo glicídico celular y, por tanto, un indicador indirecto de proliferación celular. La concentración de glucosa (y de ¹⁸FDG) en las células tumorales es consecuencia de su mayor demanda del ATP, obtenido del metabolismo glicídico, para poder mantener una elevada tasa de crecimiento y proliferación celular, lo que se traduce en un incremento de la glicolisis y de la captación de glucosa.

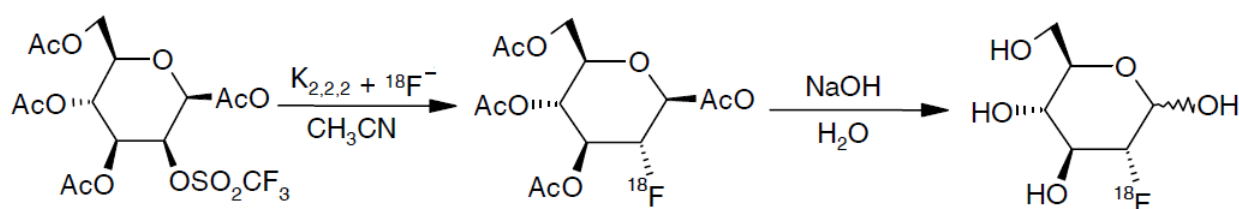
Síntesis de ^{18}F FDG

La síntesis de ^{18}F FDG se realiza mediante un proceso de sustitución nucleófila (tipo $\text{S}_{\text{N}}2$) con ion $^{18}\text{F}^-$ sobre un precursor derivado de la manosa, el triflato de manosa (1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanosulfonil- β -D-manopiranosas), que permite una síntesis muy rápida en condiciones suaves y con escasas o nulas reacciones colaterales.

Una sustitución nucleófila es un tipo de reacción de sustitución en la que un nucleófilo, "rico en electrones", reemplaza en una posición electrófila, "pobre en electrones", de una molécula a un átomo o grupo, denominado grupo saliente. La reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ (sustitución nucleófila bimolecular) tiene lugar en una única etapa en la que la adición del nucleófilo y la eliminación del grupo saliente se producen simultáneamente. Por tanto, es una reacción concertada en la que se produce una inversión en la configuración del carbono donde tiene lugar la sustitución.

El ácido triflico o trifluorometanosulfónico es un ácido orgánico monoprótico muy fuerte, por lo que el anión triflato (trifluorometanosulfonato) es un excelente grupo saliente. El ataque nucleófilo del $^{18}\text{F}^-$ se produce solo en el carbono 2 del precursor sobre el grupo triflato, porque los otros carbonos están protegidos por grupos acetilo.

El ion $^{18}\text{F}^-$ se obtiene en un ciclotrón, utilizando H_2^{18}O como blanco (target), mediante la reacción $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$. El $^{18}\text{F}^-$ se separa del H_2^{18}O mediante una resina de intercambio iónico. Debido a su elevada electronegatividad, el ion fluoruro se solvata fuertemente en medio acuoso, perdiendo así su carácter nucleófilo. Para que esto no ocurra es necesario que la reacción tenga lugar en un medio anhidro, por lo que se usa acetonitrilo seco como disolvente. Para poder disolver el ion fluoruro en este medio no acuoso se utiliza como catalizador de transferencia de fase un aminopoliéter (Kryptofix 2.2.2) o carbonato de tetrabutilamonio (TBA). La utilización de la forma carbonatada el catalizador se debe a la escasa nucleofilia del carbonato, por lo que no competirá en la reacción de sustitución nucleófila con el fluoruro. La eliminación de los grupos acetilo para obtener el producto final marcado, se lleva a cabo mediante hidrólisis ácida con HCl o mediante hidrólisis básica con NaOH.



Para purificar la ^{18}F FDG se eliminan los productos colaterales de la reacción (subproductos parcialmente acetilados, grupos acetato, $^{18}\text{F}^-$ etc.), mediante varios cartuchos de extracción en fase sólida. Para la formulación del producto final, éste se hace isotónico con NaCl concentrado y se esteriliza a través de un filtro de $0,22\ \mu\text{m}$ antes de su administración.

Actividad específica de ^{18}F -FDG libre de portador (carrier free)

A continuación vamos a calcular la actividad específica de la ^{18}F -FDG, suponiendo que está libre de portador (carrier free), es decir, que no va acompañada de ^{19}F -FDG.

$$\alpha [\text{Bq/g}] = A [\text{Bq}] / m [\text{g}] = \lambda N / ((N/N_A) \times M) = \lambda N_A / M$$

$$\text{como } \lambda = \ln 2 / T_{1/2} \quad \Rightarrow \quad \alpha = N_A \ln 2 / (M T_{1/2})$$

$$\alpha [\text{Bq/g}] = 4,174 \times 10^{23} [\text{mol}^{-1}] / T_{1/2} [\text{s}] \times M [\text{g mol}^{-1}]$$

Para la ^{18}F -FDG tenemos que:

$$T_{1/2} = 109,77 \text{ min.} = 6.586,2 \text{ s} \quad \text{y} \quad M (\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5\text{F}) = 180,156 \text{ g/mol}$$

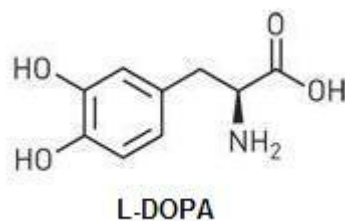
$$\alpha [\text{Bq/g}] = 4,174 \times 10^{23} [\text{mol}^{-1}] / 6.586,2 [\text{s}] \times 180,156 [\text{g mol}^{-1}] = 3,518 \times 10^{17} \text{ Bq/g} =$$

$$= 9,51 \times 10^6 \text{ Ci/g} = 9,51 \text{ mCi/ng}$$

Por tanto, la actividad específica de ^{18}F -FDG “carrier free” es constante y su valor es $3,518 \times 10^{17} \text{ Bq/g} = 9,51 \text{ mCi/ng}$

Síntesis de ^{18}F DOPA

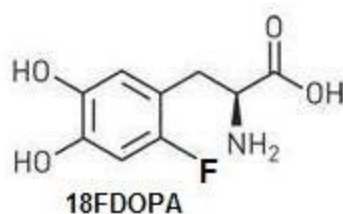
La L-DOPA (3-(3',4'-dihidroxifenil)-L-alanina), que se biosintetiza a partir del aminoácido tirosina, es un precursor metabólico de las catecolaminas, también llamadas neurohormonas o aminohormonas. Las catecolaminas son neurotransmisores que se vierten al torrente sanguíneo, en lugar de a las hendiduras sinápticas, como corresponde normalmente a los neurotransmisores. Son un grupo de sustancias que incluyen la adrenalina (epinefrina), la noradrenalina (norepinefrina) y la dopamina.



La síntesis de ^{18}F DOPA (3-(3',4'-dihidroxi, 6-fluoro fenil)-L-alanina) se realiza mediante sustitución electrófila usando $^{18}\text{F}_2$. La producción de este gas es muy complicada y su

utilización plantea problemas relacionados con su reactividad y toxicidad, por lo que estas síntesis de radiofármacos PET se llevan a cabo en pocos centros PET.

La obtención de $^{18}\text{F}_2$ se lleva a cabo mediante el bombardeo con deuterones de una mezcla de $^{19}\text{F}_2$ al 0,5% en Neón. La reacción nuclear $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ tiene una sección eficaz muy reducida por lo que, a las energías disponibles en un ciclotrón de uso clínico, la actividad de saturación del blanco será pequeña y, por lo tanto, será pequeña la cantidad de $^{18}\text{F}_2$ producido. El $^{18}\text{F}_2$ se atrapa en triclorofluorometano (enfriado a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ con N_2 líquido) en el que se ha disuelto previamente el precursor (4,5-di[(1,1- dimetiletoxicarbonil)oxi]-N-formil-2-trimetilestannil-L-fenil-alanina etil éster). La reacción de sustitución electrofílica se produce al aumentar la temperatura. El átomo de ^{18}F sustituye en el anillo aromático a un grupo $-\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$, tras lo cual se produce la hidrólisis con ácido bromhídrico de los grupos protectores de los otros carbonos no implicados en la reacción.



La solución resultante se neutraliza con NH_3 y se ajusta el pH a 4 con un tampón de fosfatos. La solución tamponada obtenida se purifica mediante HPLC preparativa, consiguiéndose la separación de la ^{18}F DOPA de otros productos secundarios (básicamente DOPA) y se esteriliza por filtración a través de un filtro de $0,22\text{ }\mu\text{m}$.

Radiofármacos marcados con ^{11}C

El ^{11}C es un radionúclido emisor de positrones con una energía máxima de 960 KeV y un período de semidesintegración de tan sólo 20,4 minutos. La posibilidad de sustituir el carbono presente en la práctica totalidad de las moléculas biológicas por un isótopo emisor de positrones, permite obtener compuestos marcados con unas propiedades bioquímicas y farmacológicas exactamente iguales a la molécula sin marcar. El reducido período de semidesintegración del ^{11}C hace que los radiofármacos marcados con este radionúclido no supongan una dosis de radiación alta para el sujeto, y posibilita la realización de estudios repetitivos en un mismo individuo en un corto intervalo de tiempo. Los compuestos marcados con ^{11}C deben sintetizarse *in situ* justo antes de su utilización, lo que requiere de la existencia de un ciclotrón en el propio centro donde se lleve a cabo el estudio.

La reacción más habitual de obtención del ^{11}C es $^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$ sobre un blanco de nitrógeno natural con una pequeña cantidad de O_2 . El ^{11}C se obtiene en forma de $^{11}\text{CO}_2$, una forma química muy poco reactiva, por lo que es necesario transformar esta molécula en un precursor

primario adecuado que sea reactivo y que permita la incorporación del carbono inorgánico a una molécula orgánica. El $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ es un precursor primario muy usado para el marcaje con ^{11}C , debido a su versatilidad en las reacciones de metilación, preferentemente para formar enlaces $\text{N-}^{11}\text{CH}_3$, $\text{S-}^{11}\text{CH}_3$, y $\text{O-}^{11}\text{CH}_3$. Otro precursor más reactivos que se usa cada vez más es el triflato de metilo.

La forma más habitual de preparar el $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ es mediante la reacción del $^{11}\text{CH}_3\text{OH}$ con HI concentrado, aunque existen métodos de producción del $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ en fase gaseosa con los que se obtienen rendimientos superiores, pero que requieren un equipamiento más complejo.

Radiofármacos marcados con ^{15}O

El ^{15}O es un radionúclido emisor de positrones caracterizado por un período de semidesintegración de tan sólo 2,05 minutos, por lo que su aplicación fundamental se basa en la posibilidad de llevar a cabo múltiples estudios repetidos en un mismo sujeto dejando transcurrir entre cada estudio tiempos tan cortos como 15-20 minutos.

La energía de emisión del positrón del ^{15}O es de 1.720 KeV, casi tres veces superior a la del ^{18}F , lo que implica que las imágenes obtenidas en estudios con radiofármacos PET marcados con ^{15}O tienen una resolución peor que las obtenidas con radiofármacos fluorados. Debido al reducido período de semidesintegración de este radionúclido, la síntesis de radiofármacos complejos es imposible. Los únicos radiofármacos PET marcados con ^{15}O que se usan son O_2 , CO , CO_2 , H_2O o butanol, con aplicación en estudios del metabolismo del oxígeno y del flujo sanguíneo.

La producción de gases marcados con ^{15}O para su utilización como radiofármacos PET puede llevarse a cabo directamente en el blanco (lo que suele presentar diversos problemas químicos) o mediante la producción de $^{15}\text{O}_2$ y su posterior conversión a gases carbonados mediante reacciones en línea con distintos catalizadores. El gas producido se administra directamente al paciente. El hecho de manejar gases potencialmente tóxicos para el paciente, junto con una serie de dificultades técnicas, hace que los gases marcados con ^{15}O se utilicen en pocos centros.

H_2^{15}O

La producción de H_2^{15}O consiste en la obtención de vapor de agua mediante la reacción del $^{15}\text{O}_2$ (procedente del blanco) con H_2 en un horno a 150 °C. La reacción se favorece mediante un catalizador de paladio. El vapor de H_2^{15}O se condensa haciéndolo burbujear en un vial con solución salina fisiológica a temperatura ambiente. En este caso el blanco no es una cavidad cerrada, sino un flujo de gas que es bombardeado.

Radiofármacos marcados con ^{13}N

No es viable la incorporación de ^{13}N a moléculas orgánicas para ser utilizadas en el diagnóstico tras su administración. El período de semidesintegración del ^{13}N es de tan sólo 9,97 minutos, lo que impide llevar a cabo síntesis largas. Además, la incorporación de un átomo de nitrógeno a una molécula orgánica no es tan sencilla como en el caso del carbono. Por ello, los radiofármacos PET marcados con ^{13}N se limitan casi exclusivamente al $^{13}\text{NH}_3$.

Se puede obtener ^{13}N mediante bombardeo de ^{13}C con protones de baja energía. Pero el método más ampliamente utilizado para la producción de $^{13}\text{NH}_4^+$ consiste en el bombardeo de H_2^{16}O con protones. El $^{13}\text{NH}_4^+$ puede obtenerse o bien directamente en el blanco, o bien mediante reducción de los óxidos de nitrógeno formados tras el bombardeo. Si se añade una pequeña cantidad de etanol al agua que va a ser bombardeada, el alcohol actúa como “recolector” de los radicales libres producidos y posibilita la obtención directa de $^{13}\text{NH}_4^+$ en el blanco, ya que se produce la reducción *in situ* de los óxidos de nitrógeno generados. Sin embargo, si no se coloca en el blanco el mencionado “recolector”, tras el bombardeo se transfiere el material irradiado a un reactor que contiene un agente reductor en medio alcalino, de tal modo que los nitratos y nitritos producidos pueden reducirse para obtener $^{13}\text{NH}_4^+$. Los medios reductores más empleados son el cloruro de titanio (III), el hidróxido de titanio (III) o la aleación de DeVarda en solución acuosa de hidróxido sódico. El $^{13}\text{NH}_3$ así obtenido se destila y es atrapado en una solución ligeramente ácida en forma de $^{13}\text{NH}_4^+$.

Control de calidad de radiofármacos PET

Debido al corto período de semidesintegración de los radiofármacos PET, muchos de los controles de calidad sólo podrán estar terminados una vez que el radiofármaco haya sido administrado al paciente. Esto hace que la validación del proceso de síntesis de los radiofármacos PET sea crucial para la obtención de compuestos con la calidad y pureza requeridas, por lo que debe desarrollarse un sistema de gestión de calidad que incluya no sólo los controles de calidad analíticos en el producto terminado, sino también un programa de garantía de calidad que permita controlar todo el proceso de preparación del radiofármaco, especialmente en lo que se refiere al sistema automatizado empleado para la síntesis.

La garantía de calidad es un concepto muy amplio que se refiere a todos los temas que afectan a la calidad de un producto, y que consiste en la suma total de las actividades organizadas con el objetivo de garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida para el uso previsto. La garantía de calidad incluye cinco aspectos esenciales:

- Las normas de correcta fabricación.
- Las buenas prácticas de laboratorio.

- El sistema de control de calidad.
- El sistema de documentación.
- La autoinspección.

Las normas de correcta fabricación son la parte de la garantía de calidad que garantiza que los productos se producen de forma homogénea y se controlan para conseguir los niveles de calidad adecuados. Estas normas se refieren tanto a la producción como al control de calidad.

Para asegurar que los radiofármacos PET poseen la calidad requerida para el uso previsto, debe existir en las unidades de Radiofarmacia un sistema de garantía de calidad que asegure que estos radiofármacos se elaboran y controlan según las normas de correcta elaboración y control de calidad de medicamentos radiofármacos. Estas normas describen las condiciones que deben reunir todos los procesos o factores que afecten al resultado final, tanto desde el punto de vista material como humano (materias primas, locales, equipamiento, documentación, personal, preparación, dispensación, etc.).

Los controles de calidad realizados a cada lote de radiofármacos PET pueden finalizar después de la administración al paciente. En el caso de los radiofármacos PET existe disparidad de criterios sobre qué debe considerarse un lote. En el caso de los radiofármacos marcados con un radionúclido con un período de semidesintegración menor de 20 minutos, puede considerarse un lote a todas las preparaciones de ese radiofármaco llevadas a cabo en un mismo día; mientras que para los radiofármacos marcados con radionúclidos con período de semidesintegración superior a 20 minutos, cada lote corresponde a una síntesis distinta.

Para aquellos radiofármacos PET que cuentan con monografía en la Real Farmacopea Española, se deberá cumplir lo especificado en la misma; en su defecto se deberá emplear la Farmacopea Europea, cualquiera de las farmacopeas de los estados miembros de la Unión Europea, la Farmacopea Americana, u otros textos científicos de reconocido prestigio.

Los controles de calidad mínimos que deben llevarse a cabo en cada lote de radiofármacos PET son:

- Pureza radioquímica: Los métodos más empleados son la TLC y mayormente la HPLC, debido a la mayor sensibilidad de ésta última para la detección y cuantificación de cantidades muy pequeñas.
- Pureza química: Se emplean habitualmente sistemas cromatográficos (HPLC y TLC), que permiten identificar y cuantificar las sustancias no radiactivas presentes en la muestra (restos de materiales de partida, subproductos, etc.). En el caso de que pudieran aparecer disolventes residuales, deberá determinarse su cantidad comprobar que no se superan los límites establecidos.
- Pureza radionucleídica: la determinación del período de semidesintegración de la muestra permite tener una aproximación bastante certera de la identidad radionucleica. En el caso de los emisores de positrones, el método de la espectrometría gamma no es muy fiable debido a

que es difícil detectar impurezas emisoras de partículas alfa o beta. Además, los espectros gamma de muchos emisores de positrones son indistinguibles con el equipamiento utilizado habitualmente, ya que únicamente se identifica un pico principal a 511 KeV (y en ocasiones un pico secundario a 1.022 KeV en función de la geometría del detector).

- pH.
- Inspección visual (presencia de color o de partículas).
- Actividad específica.
- Test de endotoxinas (valor límite).
- Esterilidad.

La frecuencia de los ensayos límite de endotoxinas y de esterilidad podrá modificarse y adaptarla a una periodicidad distinta a la de cada lote, en el caso de que después de una documentación exhaustiva se obtengan siempre resultados negativos.

El sistema global de garantía de calidad en la producción de radiofármacos PET tiene como objetivo principal la certificación prospectiva de la calidad y pureza de cada lote.

Las singulares características de los radiofármacos PET y la necesidad de tomar la decisión de liberar un lote antes de haber finalizado muchos de los controles de calidad necesarios, hacen de la consecución del objetivo global de calidad en la preparación de radiofármacos PET una necesidad ineludible para asegurar que son adecuados para el uso previsto, seguros y efectivos y que por lo tanto permiten la obtención de datos diagnósticos de la máxima fiabilidad.

Monografías de radiofármacos

^{99m}Tc-Arcitumomab (CEA-Scan)

Composición

Cada frasco de 3 ml contiene 1,25 mg de arcitumomab (fragmentos del anticuerpo monoclonal anti-CEA IMMU-4 Fab'; que consiste principalmente en Fab', pero que también contiene F(ab')₂ al 5% de las proteínas totales con fragmentos de las cadenas H' y L) tamponado a un pH de 5-7, 0,29 mg de cloruro estannoso, cloruro de sodio, tartrato sódico potásico, acetato sódico, sacarosa y argón.

Marcaje

- 1) Resuspender el material liofilizado, inyectando los 25-30 mCi de pertecnetato de sodio en un vial blindado de CEA-Scan
- 2) Agitar el frasco durante aproximadamente 30 segundos, asegurándose de que todo el pertecnetato de sodio esté en contacto con el anticuerpo. Dejar que tenga lugar la reacción de radiomarcado durante por lo menos cinco minutos. Añadir 1 ml de cloruro de sodio isotónico inyectable a fin de facilitar la extracción.
- 3) Extraer una cantidad suficiente de producto para proporcionar la actividad deseada (20-27 mCi).

Antes de su administración, la solución deberá inspeccionarse visualmente para detectar materia particulada y decoloración. En caso de presencia de cualquiera de los dos, el producto deberá desecharse. La solución radiomarcada (5-10 ml) deberá administrarse como inyección intravenosa en aproximadamente 30 segundos.

Control de calidad

Fase estacionaria:	ITLC-SG
Fase móvil:	acetona
Rf ^{99m} Tc-CEA-Scan	0-0,4
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻	1,0

La pureza radioquímica debe ser por lo menos del 90%.

Estabilidad: 4 horas después del marcaje.

Indicaciones

^{99m}Tc-CEA-Scan sólo está indicado, como coadyuvante, en pacientes con carcinoma histológicamente comprobado de colon o recto, para la toma de imágenes de recidivas o metástasis en las siguientes situaciones:

- Pacientes con evidencia de recidiva y/o carcinoma metastásico de colon o recto, sometidos a una evaluación para determinar la extensión de la enfermedad, por ejemplo antes de la resección quirúrgica y/u otra terapia.
- Pacientes con sospecha de recidiva y/o carcinoma metastásico de colon o recto asociado con incremento de niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA).

CEA-Scan no es específico para los carcinomas colorrectales, ya que el CEA se expresa en otros carcinomas, entre ellos, diversos carcinomas del sistema digestivo (p. ej., tumores esofágicos, gástricos, pancreáticos y de conducto biliar), cáncer tiroideo medular y carcinomas de pulmón, mama, ovario, endometrio y cuello uterino.

Propiedades farmacocinéticas

Se realizaron estudios farmacocinéticos después de la administración intravenosa del producto. Una hora después de la infusión, el nivel en sangre fue del 63% del valor basal, del 23% a las cinco horas y del 7% del valor basal a las 24 horas. La vida media de distribución fue de aproximadamente una hora; la vida media de eliminación fue de 13± 4 horas con el 28% del radiofármaco excretado en la orina durante las primeras 24 horas después de la administración.

^{99m}Tc-Besilesomab (Scintimun)

Composición

Cada vial de Scintimun contiene 1 mg de Besilesomab, que es un anticuerpo monoclonal antigranulocitos (BW 250/183), producido en células murinas.

Excipientes

Scintimun: dihidrógeno fosfato de sodio anhidro, monohidrógeno fosfato de disodio anhidro, 2 mg de sorbitol E420, nitrógeno.

Disolvente para Scintimun: sal tetrasódica del ácido 1,1,3,3-propano tetrafosfónico dihidrato (PTP), cloruro estannoso dihidrato, hidróxido de sodio / ácido clorhídrico (para ajustar el pH), nitrógeno.

Su periodo de validez es de 2 años. Conservar en nevera (entre 2 °C – 8 °C). Conservar el vial en el envase original, para proteger de la luz. No conservar el producto reconstituido y radiomarcado por encima de 25 °C y usar en las 3 horas siguientes.

Marcaje

1) Tomar un vial de disolvente para Scintimun (cápsula amarilla) del equipo. Desinfectar el tapón y dejarlo secar. Usando una jeringa, introducir a través del tapón de goma 5 ml de disolución de cloruro de sodio al 0,9%. Sin retirar la aguja, extraer un volumen equivalente de aire y agitar suavemente.

2) Una vez completada la disolución, desinfectar el tapón y dejarlo secar. Transferir 1 ml de esta disolución con una jeringa hipodérmica a un vial de Scintimun (cápsula verde). Sin retirar la aguja, extraer un volumen equivalente de aire para evitar el exceso de presión en el vial. Girar el vial con cuidado, el contenido del vial de Scintimun se disolverá en el plazo de un minuto (NO agitar).

3) Después de 1 minuto, controlar que el contenido del vial de Scintimun se haya disuelto completamente. Colocar el vial de Scintimun en un blindaje de plomo adecuado. Desinfectar el tapón y dejarlo secar. Usando una jeringa hipodérmica, introducir a través del tapón de goma 2-7 ml de pertecnetato (^{99m}Tc). Sin retirar la aguja, extraer un volumen equivalente de aire para evitar el exceso de presión en el vial. Girar con cuidado para mezclar toda la disolución (NO agitar). La actividad debe estar entre 400 y 1800 MBq. El volumen total en el vial de Scintimun es de 3 a 8 ml.

4) 10 minutos después de la adición del pertecnetato (^{99m}Tc) la disolución está lista para inyectar.

Notas:

- Solo deben utilizarse los eluidos de un generador que se haya eluido en las 24 horas previas.
- NUNCA debe marcarse primero el disolvente para Scintimun y luego añadirse a Scintimun.
- La disolución de inyección marcada final debe protegerse del oxígeno.

Control de calidad

Fase estacionaria:	ITLC-SG
Fase móvil:	metil etil cetona
Rf ^{99m} Tc-Besilesomab:	0-0,5
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻ :	0,5-1

La pureza radioquímica debe ser por lo menos del 95%.

Estabilidad: 3 horas después del marcaje.

Para adultos la actividad recomendada de ^{99m}Tc-besilesomab debe estar entre 400 y 800 MBq. Esto corresponde a la administración de 0,25 a 1 mg de besilesomab.

Preparación del paciente

Scintimun debe administrarse por vía intravenosa a pacientes suficientemente hidratados. Para obtener imágenes de mejor calidad y reducir la exposición de la vejiga a la radiación, deben animarse a los pacientes a beber cantidades suficientes y vaciar su vejiga antes y después del examen gammagráfico.

La obtención de imágenes debe comenzar 3 a 6 horas después de la administración. Se recomienda una obtención de imágenes adicionales 24 horas después de la inyección inicial.

^{99m}Tc-Besilesomab (Scintimun)

Indicaciones

Debe respetarse un intervalo de al menos 2 días entre cualquier gammagrafía previa con otros agentes marcados con tecnecio (^{99m}Tc) y la administración de Scintimun.

Actualmente no existen criterios para distinguir la infección y la inflamación por medio de las imágenes obtenidas con Scintimun, por lo que deben interpretarse en el contexto de otros exámenes de imágenes anatómicas y/o funcionales adecuados.

In vitro, besilesomab reacciona de manera cruzada con el CEA, por lo que no pueden descartarse resultados positivos falsos en pacientes con tumores que expresan CEA.

Pueden obtenerse resultados falsos en pacientes con enfermedades que incluyen defectos de los neutrófilos y en pacientes con neoplasias hematológicas, incluido el mieloma.

Advertencias relacionadas con los excipientes

Scintimun contiene sorbitol, por consiguiente no debe administrarse este producto a los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente 'exento de sodio'.

Contraindicaciones

La administración de anticuerpos monoclonales murinos puede dar lugar al desarrollo de anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA). Los pacientes que son positivos para HAMA pueden tener más riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad. Debe consultarse la posible exposición previa a anticuerpos monoclonales murinos y debe realizarse una prueba de detección de HAMA antes de administrar Scintimun; una respuesta positiva será una contraindicación para la administración de Scintimun, pues pueden aparecer reacciones anafilácticas o anafilactoides tras la administración del medicamento. Debe disponerse de instalaciones de reanimación cardiopulmonar y personal capacitado para uso inmediato en caso de una reacción adversa. Scintimun también está contraindicado en el embarazo.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los principios activos que inhiben la inflamación o que afectan el sistema hematopoyético (tales como antibióticos y corticoides) pueden dar lugar a resultados negativos falsos. Por consiguiente, tales principios activos no deben administrarse junto, o poco tiempo antes, de la inyección de Scintimun.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: radiofármacos para diagnóstico, código ATC: V09HA03

Besilesomab es una inmunoglobulina murina del isotipo IgG1 que se une específicamente a NCA-95 (antígeno 95 de reacción cruzada no específica), un epítipo expresado en la membrana celular de los granulocitos y precursores de granulocitos. Besilesomab no tiene efecto en la activación del complemento, en la función de los granulocitos ni de las plaquetas. En las actividades recomendadas, no ejerce ningún efecto farmacodinámico clínicamente relevante.

Propiedades farmacocinéticas

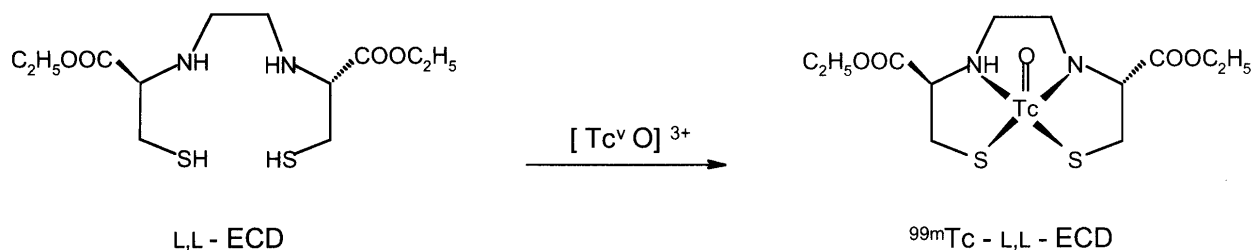
Las curvas de concentración-tiempo de radiactividad en sangre completa muestran una evolución de dos fases, que puede subdividirse en una fase temprana (0-2 horas) y una fase tardía (5-24 horas). Tras realizar la corrección por desintegración del radionúclido, la semivida calculada de la fase temprana es de 0,5 horas mientras que la fase tardía muestra una semivida de eliminación de 16 horas.

Seis horas después de la inyección aproximadamente el 1,5% de la radiactividad de todo el cuerpo se encuentra en el hígado, mientras que aproximadamente el 3% se encuentra en el bazo. Veinticuatro horas después de la inyección estos porcentajes son del 1,6% en el hígado y 2,3% en el bazo.

La medida de los niveles de radiactividad en la orina muestra que hasta el 14% de la actividad administrada se excreta por la vejiga durante las 24 horas posteriores a la inyección. El bajo aclaramiento renal de actividad (0,2 l/h para una tasa de filtración glomerular de aproximadamente 7 l/h) indica que el riñón no es la vía principal de eliminación del besilesomab.

Pueden observarse acumulaciones no patológicas inusuales en el bazo (hasta el 6% de los pacientes), en el intestino (hasta el 4% de los pacientes), en el hígado y en la médula ósea (hasta el 3% de los pacientes), y en el tiroides y los riñones (hasta el 2% de los pacientes).

^{99m}Tc-Bicisato (ECD) (Neurolite)



Complejo neutro lipofílico de Tc (V) $\text{Pm} = 436 \text{ g/mol}$
N,N'- etilenedil -L-cisteinato(3-)oxo[^{99m}Tc] tecnecio (V) dietil éster
Éster dietílico de ^{99m}Tc N,N'-(1,2-etilenedil) bis-L-cisteína
ECD = etil cisteinato dímero

Composición

Vial A: mezcla liofilizada de diclorhidrato de bicisato (0,9 mg), cloruro estannoso dihidrato (0,072 mg), dihidrato de edetato disódico (0,36 mg) (para solubilizar el ión estannoso), manitol (24 mg), HCl (pH 2,7), N₂. El EDTA de sodio actúa como ligando de transferencia.

Vial B (tampón): Heptahidrato de fosfato disódico, monohidrato de dihidrogenofosfato sódico, 1 ml de agua para preparaciones inyectables. pH = 7,6.

Marcaje

- 1) Colocar el vial B en un blindaje adecuado de plomo y añadirle **100 mCi** (un mínimo de 50 mCi) de ^{99m}TcO₄⁻ en aproximadamente 2,0 ml. Sin retirar la aguja, eliminar un volumen igual de aire para evitar sobrepresión dentro del vial.
- 2) Con una jeringa estéril, añadir rápidamente 3,0 ml de salino fisiológico al vial A. Eliminar un volumen igual de aire y retirar la jeringa.
- 3) Con una jeringa estéril, transferir inmediatamente (antes de transcurridos 30 segundos) 1,0 ml del vial A al vial B. Desechar inmediatamente el vial A.
- 4) Agitar el vial B durante unos segundos y dejarlo reposar durante **30 min**.

Control de calidad

Fase estacionaria:	Whatman 17
Fase móvil:	Acetato de etilo
Rf ^{99m} Tc-RH:	0-0,3
Rf ^{99m} Tc-EDTA:	0,7-1
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻ :	0-0,3
Rf ^{99m} Tc-ECD:	0,7-1

No usar el material si la pureza radioquímica es inferior al 90%.

Estabilidad: La estabilidad tras el marcaje es de 8 horas.

Indicaciones

La gammagrafía con bicisato de ^{99m}Tc está indicada para la evaluación de anomalías de perfusión cerebral regional en pacientes adultos con trastornos del sistema nervioso central.

La dosis recomendada es de 20 mCi pero, si es necesario, puede inyectarse una actividad elevada de hasta 46 mCi, asegurándose de que el paciente es capaz de evacuar al menos cada 2 horas. La gammagrafía puede realizarse a partir de los 10 minutos, pero antes de transcurridas 6 horas, desde la administración del producto (óptimo a los 30-60 min.).

^{99m}Tc-Bicisato (ECD) (Neurolite)

Propiedades farmacocinéticas

El ligando ECD pierde tres protones (de uno de los grupos amino y de los dos tioles) para complejar al núcleo $Tc=O^{3+}$, dando lugar a un complejo neutro, lipofílico y estable en disolución acuosa. La molécula de ECD presenta cuatro posibles formas isoméricas (D,D-, L,L-, L,D-, o D,L-), dependiendo de sus precursores sintéticos (L-, D-, o D,L-cisteína). Los dos enantiómeros (D,D y L,L) presentan captación cerebral, pero sólo el isómero L,L presenta retención cerebral (retención estereoespecífica). La molécula sufre hidrólisis enzimática sobre uno de sus grupos éster, dando lugar a un metabolito más hidrofílico (éster monoácido) que queda atrapado en el cerebro, donde la hidrólisis es más rápida que en sangre.

Los estudios en sujetos sanos indican una buena captación cerebral inicial del bicisato de ^{99m}Tc con valores que oscilan entre 4,8 y 6,5% de la D.I. a los pocos minutos de la inyección.

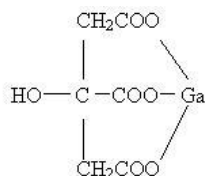
La captación cerebral por difusión pasiva y la retención del bicisato de ^{99m}Tc es suficiente para permitir que la obtención de imágenes cerebrales SPECT se produzca inmediatamente después de la administración. Su eliminación cerebral es muy lenta, de forma que su patrón de distribución cerebral permanece inalterado por lo menos 6 horas después de la inyección, siendo además similar al observado con el patrón de flujo sanguíneo cerebral del gas ¹³³Xe. Existen indicios de que su distribución intracerebral en pacientes con afecciones neurológicas se mantiene también inalterada con el paso del tiempo. De manera similar a otros agentes tecneciados para imágenes cerebrales, cualquier elevación en el flujo sanguíneo que supere los niveles fisiológicos normales dará como resultado una subestimación del flujo relativo.

La eliminación del bicisato de ^{99m}Tc de la circulación sanguínea es rápida, de forma que menos del 5% de la D.I. permanece en la sangre 1 hora después de la administración. A los 5 minutos de su administración la mayor parte de la actividad en la sangre venosa se encuentra en forma de metabolitos. Por término medio un 74% de la D.I. es eliminada por orina durante las primeras 24 horas post-inyección, eliminándose hasta un 50% de la D.I. en las primeras 2 horas. Dado que la pared de la vejiga urinaria es el órgano crítico para la dosificación y debido al rápido aclaramiento urinario del bicisato de ^{99m}Tc, la dosimetría puede reducirse favorablemente aumentando la frecuencia del vaciado de la vejiga.

El bicisato de ^{99m}Tc y su principal metabolito no se unen a proteínas séricas.

El test de estrés cerebral con Acetazolamida (Diamox) se realiza para la valoración de la reserva vascular cerebral en la isquemia (TIA, infarto establecido), malformaciones A-V y diagnóstico diferencial entre demencia vascular y degenerativa. La acetazolamida, al aumentar la concentración local de CO₂ por inhibición de la anhidrasa carbónica, produce una vasodilatación que no depende del incremento en la demanda de oxígeno. Las zonas con reserva disminuida (por estenosis o lesión vascular) mostrarán un menor incremento del flujo (captación relativa) que las sanas; por el contrario, aquellas áreas con reserva íntegra y flujo basal disminuido (por hipometabolismo, diferenciación ...) mostrarán tras el test similar captación que el cortex normal.

⁶⁷Ga-citrato



Composición: disolución inyectable de citrato de ⁶⁷Ga, citrato sódico, alcohol bencílico, cloruro sódico. Caduca 10 días después de la fecha y hora de referencia de la actividad. pH = 6-8.

El ⁶⁷Ga se obtiene en ciclotrón: ⁶⁸Zn(p,2n)⁶⁷Ga. Se desintegra (T_{1/2} = 3,3 días = 78,3 horas) por captura electrónica hasta ⁶⁷Zn estable, emitiendo energías gamma de 93 keV (38%), 185 keV (21%) y 300 keV (16,8%). Una pequeña cantidad de ⁶⁶Ga (<0,2%) está presente como contaminante natural.

Indicaciones

La gammagrafía con citrato de galio (⁶⁷Ga) sólo se usa en los casos en los que no es posible el acceso a la exploración PET con fludesoxiglucosa (¹⁸F).

▪ Obtención de imágenes inespecíficas y/o localización de tumores en adultos y adolescentes mayores de 14 años. Población pediátrica menores de 14 años únicamente en caso de cáncer diagnosticado:

- Diagnóstico, estadificación y posterior manejo de linfomas malignos como linfomas de Hodgkin y linfomas no Hodgkin en combinación con otras técnicas de imagen.
- Valorar la respuesta al tratamiento quimioterápico.
- Evaluar la extensión de la diseminación mediastínica en neoplasias bronquiales.
- Evaluar el grado de diseminación de otros tumores malignos primarios con fiabilidad variable.

▪ Localización de lesiones inflamatorias solo en adultos para:

- Diagnóstico de enfermedades inflamatorias específicas, especialmente las que afectan al pulmón como la sarcoidosis y las infecciones oportunistas por *Pneumocystis carinii* (ver sección 5.1.).
- Caracterizar y/o localizar lesiones inflamatorias extrapulmonares, por ejemplo, la linfadenopatía tuberculosa o en la evaluación de la fiebre de origen desconocido.

El citrato de galio (⁶⁷Ga) sólo proporciona datos inespecíficos de los focos inflamatorios y se requieren otras técnicas de imagen o biopsias para complementar la información obtenida.

Precauciones

La aparición de conjugados de ⁶⁷Ga en los intestinos, que resulta de su acumulación en el hígado y de su subsiguiente excreción biliar, puede reducir su utilidad diagnóstica en la detección de lesiones intraabdominales. En tales casos, la administración de un laxante antes de la toma de imágenes puede ser útil, con las debidas precauciones en el caso de diabéticos insulino-dependientes.

Mecanismo de acción

El acúmulo del galio en el tejido tumoral y en los focos de inflamación se debe probablemente a su comportamiento similar al del hierro. La incorporación del galio a la transferrina, ferritina y lactoferrina se ha demostrado in vivo y, respecto a la transferrina, también in vitro.

Efectos farmacodinámicos

A las concentraciones químicas utilizadas para las exploraciones diagnósticas (<10⁻⁷ mg/kg) no parece que citrato de galio (⁶⁷Ga) tenga actividad farmacodinámica.

Se sabe que el galio a dosis altas interacciona con los tejidos corporales y se ha descrito toxicidad para el ser humano del zinc (>2 g) que resulta de su desintegración radiactiva.

Propiedades farmacológicas

Durante las primeras 24 horas después de la administración, entre el 15 y el 25% de la D.I. es excretada por vía renal. La actividad restante es excretada lentamente vía tracto intestinal ($T_{1/2}$ de 25 días). Al séptimo día después de la inyección, el cuerpo retiene generalmente cerca del 65% de la D.I. El esqueleto es el sitio más importante para la retención del galio (25% de la D.I.). Otros órganos que visiblemente retienen actividad son el hígado, el bazo, los riñones, las glándulas salivares y lacrimales, la nasofaringe y las mamas (especialmente durante la lactancia).

En el plasma el $^{67}\text{Ga}^{3+}$ circula en forma iónica libre y unida a proteínas transportadoras del hierro: transferrina, lactoferrina y ferritina, distribuyéndose en tejidos blandos y presentando mayor actividad a nivel de hígado, bazo y médula ósea. Esta biodistribución depende del nivel de saturación de las proteínas transportadoras y se modifica en caso de sobrecarga férrica. Su acumulación y retención a nivel del foco puede deberse a fenómenos de hipervascularización y aumento de permeabilidad, que determinan un aumento de la concentración de galio en el espacio extravascular, sea en forma iónica o ligada a proteínas. La retención en el foco estaría mediada por la abundante lactoferrina procedente de los leucocitos activados, pudiendo unirse o incorporarse a las células blancas o bien a las bacterias, en este caso mediante formación de complejos con ferritina o sideróforos.

El órgano crítico es la superficie ósea. En el interior de la célula el galio se localiza en los lisosomas.

En general, la mayoría de los compuestos que pueden alterar la cinética del hierro, así como aquellos que presentan una actividad inmunorreguladora y algunos tratamientos radioterápicos, pueden influir notablemente en la biodistribución del galio.

^{99m}Tc-Depreótida (NeoSpect)

Composición

Cada vial contiene una mezcla liofilizada de 47 µg de trifluoroacetato de depreotida (péptido sintético), 50 µg de cloruro de estaño dihidrato, α-D-glucoheptonato sódico dihidrato, edetato disódico, ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico (ajuste de pH).

Marcaje

- 1) Preparar un baño de agua hirviendo e introducir un protector de vial plomado en posición vertical y en equilibrio con el baño de agua hirviendo.
- 2) Dejar que el vial alcance 15-30 °C y colocarlo en un contenedor blindado adecuado y desinfectar el tapón de goma con una torunda de alcohol para desinfección.
- 3) Inyectar la actividad requerida hasta 48,6 mCi de solución inyectable de ^{99m}TcO₄⁻ (1 ml) en el vial protegido. Antes de retirar la jeringa del vial, extraer un volumen de gas, por encima de la solución, igual al volumen añadido para normalizar la presión dentro del vial. Agitar suavemente para asegurar una disolución completa del polvo.
- 4) Seguidamente incubar durante 10 minutos a 100 °C. Dejar que el vial se enfríe hasta temperatura ambiente (~15 min.), sin usar agua corriente, puesto que esto podría impedir el marcaje.

Control de calidad

Fase estacionaria:	ITLC-SG	ITLC-SG
Fase móvil:	NaCl saturado	Metanol/acetato de amonio 1M 1:1 (v/v)
Rf ^{99m} Tc-RH :	0	0
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻ :	0,75-1	0,75-1
Rf ^{99m} Tc-Depreótida :	0-0,5	0,5-1

La pureza radioquímica debe ser por lo menos del 90%. Estabilidad: 5 horas después del marcaje.

No utilizar si la solución no es clara o si contiene partículas extrañas.

Dosis recomendada: ~ 47 µg de depreotida (un vial) marcado con 15 a 20 mCi de tecnecio-99m.

^{99m}Tc-depreotida se administra por vía intravenosa en una única dosis. Para obtener un inyectable más conveniente, la solución puede ser diluida con salino fisiológico. Las imágenes SPECT deben obtenerse entre las 2 y 4 horas siguientes a la inyección de ^{99m}Tc-depreotida.

La terapia con acetato de octreotido puede producir hipoglucemia severa en pacientes con insulinomas, y otros análogos de la somatostatina que afectan a la tolerancia a la glucosa. Puesto que la depreotida también se une a receptores de somatostatina, se deberá tener precaución cuando este producto se administre a pacientes con insulinomas o diabetes mellitus.

Indicaciones

Para imágenes gammagráficas cuando existe sospecha de tumores malignos en el pulmón después de una detección inicial, en combinación con escáner de tomografía computarizada (TC) o rayos X de tórax, en pacientes con nódulos pulmonares solitarios.

Propiedades farmacodinámicas

El ^{99m}Tc-depreotida se une con alta afinidad a los receptores de somatostatina subtipos 2, 3 y 5 (que se encuentran sobreexpresados en tumores malignos). El mismo péptido tiene una afinidad menor para estos receptores.

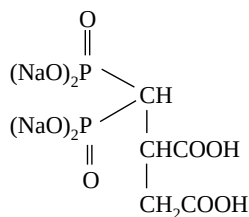
Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética tri-compartmental con una vida media de distribución menor de 5 minutos y una vida media terminal de aproximadamente 20 horas, y un volumen de distribución en estado estacionario de 1,5 a 3 l/kg. Promedio de aclaramiento total de 2 a 4 ml/min/kg. Promedio de aclaramiento renal de aproximadamente 0,3 ml/min/kg. La gammagrafía externa de cuerpo completo muestra una localización más alta de radiactividad en el abdomen. En la orina, 4 horas después de la inyección, aparece de un 1 a un 18% de la dosis de radiactividad inyectada.

La radiactividad plasmática está predominantemente (>90%) como ^{99m}Tc-depreotida. La mayor parte de la radiactividad excretada en orina es en la forma mencionada.

^{99m}Tc-depreotida se une hasta un 12% a las proteínas plasmáticas.

^{99m}Tc-DPD (Teceos)



Sal tetrasódica del ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (DPD)

Composición

Cada vial contiene DPD (13,0 mg), óxido estannoso (0,23 mg), sal monosódica del ácido N-(4-aminobenzoil)-L-glutámico (1,0 mg). No contiene preservantes antimicrobianos.

Marcaje

- 1) Quitar la cubierta del vial y colocarlo en un blindaje adecuado de plomo.
- 2) Utilizando una jeringa estéril, introducir en el vial entre 2 y 10 ml de ^{99m}TcO₄⁻ con una actividad de 10-300 mCi, extrayendo seguidamente sin sacar la jeringuilla del vial el mismo volumen de aire para evitar el exceso de presión.
- 3) Agitar para disolver el material liofilizado y dejar reposar durante 5 minutos.

Control de calidad

Fase estacionaria:	Whatman 17	ITLC-SG	Whatman
Fase móvil:	Acetona	AcONa 0,1 M	Metanol/agua
(70:30)			
Rf ^{99m} Tc-DPD	0	1	0
Rf ^{99m} Tc-RH	0	0	0
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻	1	1	0,5

La pureza radioquímica debe ser por lo menos del 95%.

Estabilidad: 8 horas después del marcado.

Indicaciones

El ^{99m}Tc-DPD es un agente diagnóstico que delimita las áreas de osteogénesis alterada.

La gammagrafía ósea constituye un método de diagnóstico muy sensible pero poco específico.

Interacciones

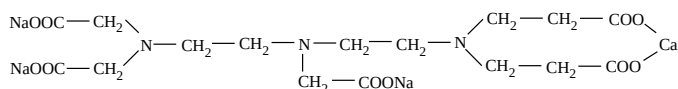
Se produce un aumento de la acumulación extraósea del radiotrazador en caso de: compuestos que contienen hierro, administración aguda de difosfonatos, varios fármacos citostáticos o inmunosupresores, antiácidos que contengan aluminio, medios de contraste para rayos X, antibióticos, antiinflamatorios, inyecciones de gluconato de calcio, de calcio heparínico y de ácido gamma-aminocaproico.

Propiedades farmacocinéticas

En un primer momento después de la inyección, se observa un nivel relativamente elevado de actividad en el plasma, seguido por un rápido aclaramiento sanguíneo. En los minutos iniciales después de la inyección, la actividad se distribuye entre el abdomen y los riñones. Posteriormente se produce un aclaramiento de estos compartimentos y una progresiva acumulación en el sistema esquelético, con un máximo 1 hora después de la inyección. Posteriormente este nivel se mantiene constante durante varias horas. En comparación con otros difosfonatos el ^{99m}Tc-DPD muestra una menor fijación a las proteínas plasmáticas. El complejo invariante circulante se elimina a través de los riñones. Aproximadamente 1 hora después de la inyección, el 30% de la D.I. es eliminada en la orina. La cantidad de DPD no marcado, dentro de la dosis recomendada, no tiene efecto, sobre el proceso de eliminación. La eliminación a través del hígado y de los intestinos es insignificante. La acumulación en el hueso depende de la circulación y del grado de osteogénesis. Retenciones corporales globales de 40 ± 4% de ^{99m}Tc-DPD han sido medidas en individuos sanos. Este valor aumenta en caso de metástasis extensiva, de hiperparatiroidismo primario y de osteoporosis. Para evitar la acumulación del ^{99m}Tc-DPD en la musculatura se recomienda evitar los ejercicios vigorosos inmediatamente después de la inyección hasta que no se hayan efectuado imágenes óseas satisfactorias.

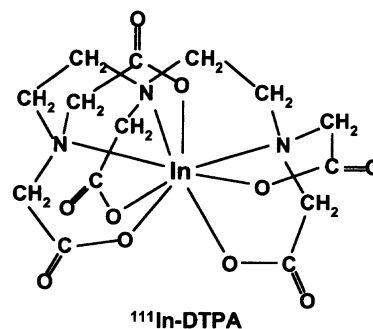
Concentraciones de Al³⁺ superiores a 20 µg/ml dan lugar a captación renal de fosfonatos y concentraciones de Al³⁺ superiores a 40 µg/ml dan lugar a captación hepática de fosfonatos.

¹¹¹In-DTPA



Dietientriamino pentaacetato cálcico trisódico

Pentetato cálcico trisódico



Composición

Disolución acuosa, inyectable, límpida e incolora de ¹¹¹In-pentetato (37 MBq), pentetato cálcico trisódico (0,11 mg), cloruro sódico y fosfato disódico. pH = 7,0-7,6.

No diluir el inyectable para salvaguardar la esterilidad y apirogenicidad.

El producto caduca 24 horas después de la fecha y hora de referencia de la actividad.

El ¹¹¹In se obtiene en ciclotrón: ¹¹¹Cd(p,n)¹¹¹In. Se desintegra hasta ¹¹¹Cd por captura electrónica ($T_{1/2}$ = 2,83 días = 67,92 horas), emitiendo energías gamma de 172 keV (90,9%) y 247 keV (94%).

La pureza radioquímica debe ser superior al 95% (TLC / NaCl 0,9%, Rf ¹¹¹In-DTPA = 0,7-1), con menos del 0,2% de ^{114m}In (emisor gamma de 190 keV y $T_{1/2}$ = 49,5 días)

Control de calidad

Fase estacionaria:	ITLC-SG
Fase móvil:	10% AcONH ₄ : metanol
Rf ¹¹¹ Tn-DTPA	0,7-1,0
Rf ¹¹¹ Tn ³⁺	0,0-0,1

Indicaciones

Cisternografía radioisotópica:

- Detección de obstrucciones en el fluido cerebroespinal.
- Diferenciación entre el hidrocéfalo a presión normal y otras formas de hidrocéfalo.
- Detección de pérdidas de fluido cerebroespinal (rinorrea u otorrea).

El ¹¹¹In-pentetato se administra por inyección intratecal (lumbar o suboccipital). Se debe efectuar una exploración control 10-15 minutos después de la punción lumbar, para descartar la actividad extraaracnoidea, debido a una incorrecta punción lumbar o a pérdida por la punción, que podría causar resultados falsos negativos. Una primera visualización del área craneal debe preferentemente efectuarse entre 1 y 1,5 horas después de la inyección. Las posteriores visualizaciones se efectuarán a 3, 6 y 24 horas y algunas veces a 48 o 72 horas después de la administración, dependiendo de la información diagnóstica necesaria.

En caso de inyección suboccipital, iniciar preferentemente la gammagrafía a lo sumo 15 minutos después de la inyección. Los tiempos arriba indicados, para obtener las subsiguientes imágenes, deben adelantarse en 1 o más horas.

En caso de otorrea o rinorrea, las pérdidas pueden ser tan pequeñas que no se puedan apreciar en las imágenes gammagráficas. Estas pérdidas pueden detectarse introduciendo tapones de algodón en el oído externo o en la cavidad nasal, en los que se mide posteriormente la radiactividad.

Propiedades farmacodinámicas

La preparación incluye suficientes iones Ca/Mg para saturar la capacidad complejante de la fracción de pentetato que no está complejada con ¹¹¹In, por lo que no se esperan efectos farmacodinámicos.

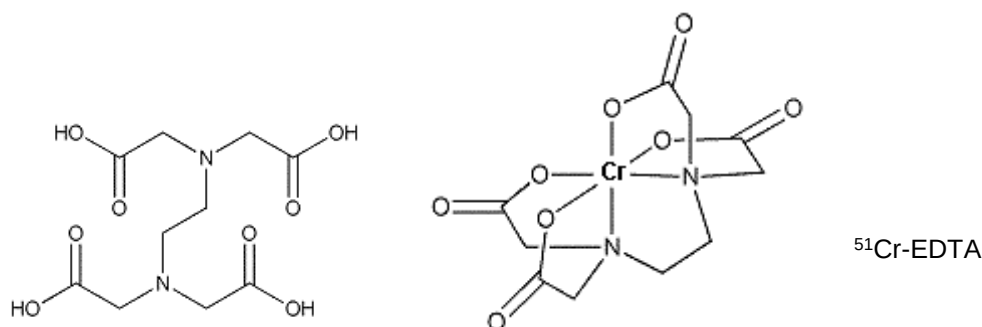
Propiedades farmacocinéticas

Después de la inyección en el espacio subaracnoideo a nivel lumbar, el ¹¹¹In-pentetato se desplaza hacia arriba en el espacio subaracnoideo cervical y se acumula generalmente en la fosa posterior al cabo de 1 a 1,5 horas. Tres horas después de la inyección, se observa actividad en las fisuras interhemisféricas y de Sylvian. Al cabo de 6 horas el trazador ha alcanzado la convexidad de los hemisferios. En este punto, pasa del fluido cerebroespinal a la sangre. Posteriormente, el ¹¹¹In-pentetato es rápidamente excretado por filtración glomerular. Al cabo de 24 horas de la administración, la actividad más elevada puede encontrarse en los lugares de reabsorción a lo largo del seno sagital superior. En el caso de un deterioro patológico del fluido cerebroespinal, desaparece este patrón de distribución característico, lo que produce información de diagnóstico. El órgano crítico es la médula espinal.

Interacciones farmacológicas

La acetazolamida produce una inhibición de la anhidrasa carbónica, pudiendo disminuir la tasa de producción de LCR por el plexo coroideo, alterando así la cinética del LCR y pudiendo dar lugar a un cisternograma falsamente positiva.

⁵¹Cr-EDTA



Composición

Disolución violeta, estéril, límpida de edetato de cromo-51 (0,64 mg/ml), edetato disódico (1,9 mg/ml), alcohol bencílico (10 mg/ml). pH = 3,5-5,0

El ⁵¹Cr es un emisor gamma (320 keV) de T_{1/2} = 27,7 días.

Control de calidad

Fase estacionaria:	Whatmann 3MM	ITLC-SA
Fase móvil:	MeOH / NH ₄ OH (1:1)	MeOH / NH ₄ OH (10:1)
Rf ⁵¹ Cr ³⁺	0-0,1	0-0,1
Rf ⁵¹ CrO ₄ ²⁻	0,8-1	0-0,1
Rf ⁵¹ Cr-EDTA	0,8-1	0,9-1

Indicaciones

El ⁵¹Cr-EDTA es un complejo de Cr (III) que está indicado para la determinación de la tasa de filtración glomerular en la valoración de la función renal. El aclaramiento del ⁵¹Cr-EDTA es aproximadamente un 5% inferior al de la inulina, a pesar de su bajísima unión a proteínas.

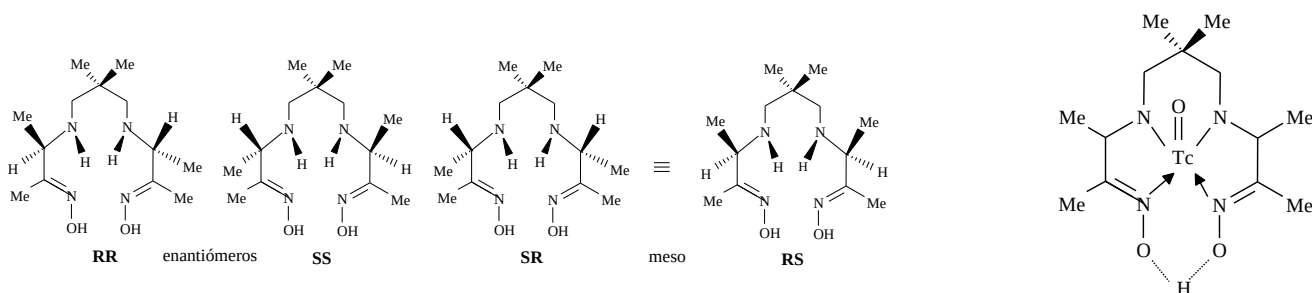
Propiedades farmacodinámicas

El ⁵¹Cr-EDTA es un quelato metálico hidrofílico estable y metabólicamente inerte. La función renal no se ve afectada ni con grandes cantidades del mismo.

Propiedades farmacocinéticas

Tras su administración intravenosa el ⁵¹Cr-EDTA es excretado casi exclusivamente por el riñón a través de la membrana glomerular. Menos del 0,5% se une a proteínas plasmáticas. En pacientes con filtración glomerular normal o casi normal, se elimina por la orina prácticamente el 100% de la D.I. El ⁵¹Cr-EDTA no sufre secreción ni reabsorción tubular significativa. El aclaramiento fecal es menor del 0,1%. El valor medio para la tasa de filtración glomerular en un adulto normal es aproximadamente 130 ml/min. en hombres y 120 ml/min. en mujeres (valores normalizados para un área corporal de 1,73 m²).

^{99m}Tc-Exametazima (D,L-HMPAO) (Ceretec)



Complejo neutro lipofílico de Tc (V) Pm = 384 g/mol
 [RR,SS]-4,8-diaza -3,6,6,9-tetrametilundecano-2,10-diona bioxima

Composición

Exametazima (mezcla racémica D,L) (0,5 mg), cloruro estannoso dihidrato (0,0076 mg), cloruro sódico (4,5 mg) y N₂.

Marcaje

- 1) Colocar el vial en un blindaje adecuado y limpiar el cierre de goma con el algodón proporcionado.
 - 2) Con una jeringuilla estéril inyectar de un máximo de 5 ml con una actividad máxima de 30 mCi de ^{99m}TcO₄⁻, procedente de un eluido reciente (menos de 2 horas) y de un generador cuya elución anterior se haya realizado antes de 24 horas. Quitar seguidamente, sin sacar la jeringuilla del vial, el mismo volumen de gas inerte para normalizar la presión del vial.
 - 3) Agitar el vial durante 10 segundos para conseguir la disolución del preparado.
- pH = 9,0 – 9,8 (El Ceretec estabilizado tiene pH = 6,5 – 7,5)

Control de calidad

Fase estacionaria:	Whatman nº1	Whatman 17	ITLC-SG	ITLC-SG	Whatman1
Fase móvil:	Eter etílico	AcOEt	EMC	S.F.	Acetonitrilo/agua (1:1)
Rf ^{99m} Tc R-H:	0-0,3	0-0,3	0-0,3	0-0,3	0-0,3
Rf ^{99m} Tc-Complejo 1º:	0,7-1	0,7-1	0,8-1	0-0,3	0,8-1
Rf ^{99m} Tc-Complejo 2º:	0-0,3	0-0,3	0-0,3	0-0,3	0,8-1
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻ :	0-0,3	0-0,3	0,8-1	0,8-1	0,8-1

No usar el material si la pureza radioquímica es inferior al 85%.

Estabilidad: La estabilidad tras el marcaje es de 30 minutos. Existen kits estabilizados (4 h) con CoCl₂·6H₂O (en Europa) y con azul de metileno y tampón de fosfatos (en USA).

La molécula de Exametazima (4,8-diaza-3,6,6,9-tetrametilundecano-2,10-diona bioxima), también conocida como hexametilpropilenamino oxima (HMPAO), forma mono-oxo complejos, neutros y lipofílicos con el Tc (V), mediante la pérdida de tres protones (uno de un grupo oxima y dos de los grupos amino). El protón del grupo oxima que se mantiene forma un enlace intramolecular entre los oxígenos de los dos grupos oxima.

La molécula de HMPAO posee cuatro centros quirales: los carbonos de las posiciones 3 y 9 y los nitrógenos de las posiciones 4 y 8. A efectos prácticos sólo consideramos la quiralidad de los dos carbonos y no la de los nitrógenos, pues los grupos amino pierden su protón al complejar al Tc. Así, la molécula de HMPAO presenta tres estereoisómeros: dos enantiómeros (RR y SS o d y l) y una estructura meso (RS o SR). En sujetos normales la mezcla de enantiómeros d,l (la mezcla racémica) presenta mayor captación y retención (una media de 4,1% tras ocho horas) que la forma meso (1,7%). Los isómeros d y l son menos estables que la forma meso, transformándose en formas más hidrofílicas. Esta transformación es la responsable de la retención de los mismos en las células cerebrales, pues la forma hidrofílica no puede atravesar de nuevo la barrera hematoencefálica. El par de enantiómeros d,l y su diastereómero (el compuesto meso) son separados antes de su liofilización. La forma meso del HMPAO no puede ser separada de la forma d,l mediante los métodos cromatográficos convencionales.

^{99m}Tc-Exametazima (D,L-HMPAO) (Ceretec)

que sirven para separar las formas primaria y secundaria del complejo ^{99m}Tc-HMPAO, que se forman durante y después del marcaje. El método más usual para evaluar la proporción relativa de los isómeros d,l y meso es la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) sobre patrones purificados del quelato.

Los términos “primario” y “secundario” se refieren a formas diferentes del complejo entre el ^{99m}Tc y el quelato HMPAO, independientemente de la configuración de éste último. El término primario se refiere al complejo lipofílico y el término secundario hace referencia al complejo hidrofílico (o menos lipofílico), cuya estructura todavía no se conoce con profundidad. La transformación in vivo del complejo primario al secundario, responsable de su retención en las células cerebrales, se produce mediante un proceso de reducción mediado por glutatión. El glutatión es un tripéptido constituido por tres aminoácidos: glicina, cisteína y ácido glutámico; es un antioxidante intracelular para lo cual usa el grupo tiol de la cisteína como agente reductor. La conversión del complejo también se favorece in vitro mediante el calor, sustancias nucleófilas (tioles), radicales libres (presentes en eluidos no recientes de ^{99m}Tc) y altas concentraciones de ión estannoso.

Indicaciones

La ^{99m}Tc-Exametazima está indicada para la gammagrafía cerebral en el diagnóstico de anomalías del flujo sanguíneo regional cerebral, como las que ocurren después de una apoplejía u otras enfermedades cerebrovasculares, epilepsia, enfermedad de Alzheimer u otras formas de demencia, ataques isquémicos transitorios, migrañas o tumores cerebrales.

La adquisición de imágenes cerebrales puede comenzar a los 2 minutos post-inyección. Aunque las anomalías graves en la distribución cerebral pueden ser visualizadas mediante imágenes planares, se recomienda que se adquieran imágenes SPECT para maximizar el valor del estudio.

La ^{99m}Tc-Exametazima también está indicada para el test de estrés cerebral con acetazolamida y para el marcaje in vitro de leucocitos

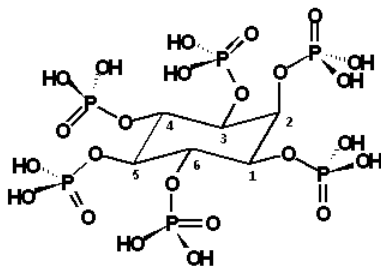
Propiedades farmacocinéticas

El complejo ^{99m}Tc-Exametazima es neutro, lipofílico y de un peso molecular suficientemente bajo para cruzar la barrera hematoencefálica. Se elimina rápidamente de la sangre después de su inyección intravenosa. La captación en el cerebro, por difusión pasiva, alcanza un máximo del 3,5-7% de la dosis inyectada un minuto después de la inyección. En los dos minutos siguientes a la inyección se elimina hasta un 15% de la actividad en el cerebro, después de lo cual la disminución de la actividad en las 24 horas siguientes es muy pequeña, excepto por la desintegración radiactiva del ^{99m}Tc. El T_{1/2} biológico en el cerebro es de 71 horas (T_{efec} ≈ 5,6 h).

La actividad que no se asocia al cerebro se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, especialmente en los músculos y tejidos blandos. Alrededor de un 20% de la dosis inyectada se elimina por el hígado inmediatamente después de la inyección, excretándose por el sistema hepatobiliar. Alrededor de un 40% de la dosis inyectada se excreta a través de los riñones por la orina en las 48 horas siguientes a la inyección, produciéndose una disminución generalizada del nivel de fondo existente en los músculos y tejidos blandos.

El órgano crítico son las glándulas lacrimales.

^{99m}Tc-Fitato



Fitato: ácido myo-inositol 1,2,3,4,5,6-hexakis(dihidrogenofosfato)

Composición del vial (Phytacis)

Fitato sódico anhidro (20 mg), cloruro estannoso dihidrato (1 mg), cloruro sódico (1,46 mg), N₂. La preparación obtenida es transparente e incolora (pH = 6-7)

Marcaje

- 1) Quitar la cubierta del vial y colocarlo en un blindaje adecuado de plomo.
- 2) Con una jeringuilla estéril introducir un máximo de 10 ml de ^{99m}TcO₄⁻ con una actividad máxima de 250 mCi, quitando seguidamente sin sacar la jeringuilla del vial el mismo volumen de gas inerte para normalizar la presión del vial.
- 3) Agitar vigorosamente el vial para disolver totalmente el liofilizado.

Control de calidad

Fase estacionaria:	Whatman 3MM (W 17)	Whatman 1
Fase móvil:	Acetona	metanol/agua (80:20)
Rf ^{99m} Tc-FIT	0	0
Rf ^{99m} Tc-RH	0	0
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻	1	0,6

La pureza radioquímica debe ser por lo menos del 95%. Estabilidad: 6 horas después del marcaje.

Indicaciones

El ^{99m}Tc-Fitato se usa para el examen morfológico del hígado y para el diagnóstico de tumores benignos y malignos del hígado. La exploración puede iniciarse entre 10 y 60 minutos después de la inyección.

Interacciones

La captación hepática puede disminuir después del tratamiento con anestésicos generales como el halotano, debido a una disminución del flujo hepático sanguíneo.

Los fármacos con hepatotoxicidad asociada a corto o largo plazo, como los agentes terapéuticos del cáncer, especialmente las nitrosoureas, pueden afectar al tipo de biodistribución de los coloides marcados.

Propiedades farmacocinéticas

El ^{99m}Tc-Fitato forma in vivo un coloide con el calcio del suero (5-1000 nm), que es atrapado por el sistema reticuloendotelial.

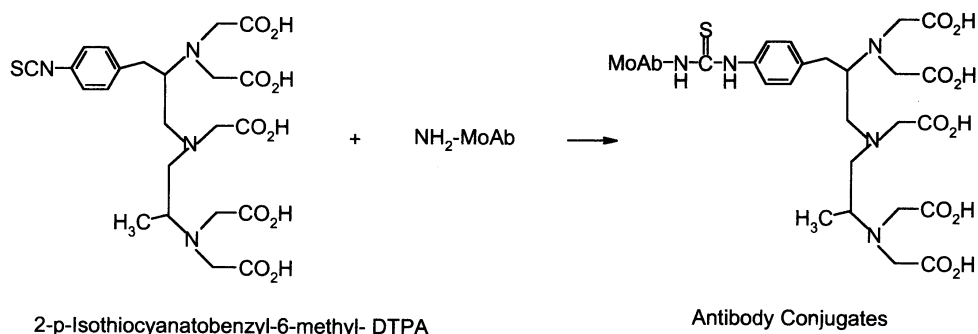
Los tamaños de partícula del ^{99m}Tc-Fitato oscilan entre 5 y 1000 nm y la fracción de ^{99m}TcO₄⁻ libre es del 5% aproximadamente.

En una persona sana la captación máxima de ^{99m}Tc-Fitato tiene lugar a los 10 minutos de la inyección intravenosa (hígado 75%, bazo 4%, sangre 6% de la dosis). La captación en la médula ósea es del 5-10%. El 5 % de la D.I. es excretada por el riñón al cabo de 2 horas, y el 14% a las 24 horas. En este período la retención hepática disminuye desde el 75% (2 h) al 71 % de actividad (24 h).

En la función hepatocelular reducida, la captación del coloide se desvía hacia el bazo y la médula ósea. La captación hepática disminuye hasta un 50% en pacientes con parénquima hepático difuso de precoz a intermedio, y hasta el 30% en pacientes con enfermedad hepática parenquimatosa difusa avanzada. En estas dos situaciones, la captación en el bazo aumenta de 20% hasta 30% respectivamente, y en la médula ósea de 15% a 25% respectivamente.

El órgano crítico es el bazo.

⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin)



Ibritumomab tiuxetan es un anticuerpo conjugado de ibritumomab, un anticuerpo monoclonal recombinante murino intacto tipo IgG₁ kappa específico para el antígeno CD20 de las células B, y el agente quelante tiuxetan (MX-DTPA), un isotiocyanatobencil derivado del DTPA.

Composición del equipo reactivo (conservar a 2-8°C, no congelar)

- Vial de reacción (vacío).
- Vial de ibritumomab tiuxetan: ibritumomab tiuxetan (3,2 mg), cloruro sódico, H₂O.
- Vial de acetato de sodio: acetato sódico, H₂O.
- Vial con disolución tampón: albúmina sérica humana, fosfato disódico dodecahidrato, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, hidróxido sódico, ácido pentético (DTPA), HCl diluido, H₂O.

El ⁹⁰YCl₃ no viene incluido en el equipo.

La formulación del tampón contiene albúmina sérica humana, que actúa como estabilizante contra la radiolisis del anticuerpo marcado, preservando así su estructura y su inmunoreactividad. También contiene DTPA para quelatar al ⁹⁰Y no unido a anticuerpo, asegurando su excreción renal.

Marcaje

Antes del radiomarcado hay que dejar que el equipo de Zevalin refrigerado se equilibre con la temperatura ambiente (25 °C). Limpiar los tapones de caucho de todos los viales del equipo reactivo frío y del vial del ⁹⁰YCl₃ con una torunda de alcohol y dejar secar al aire. Colocar el vial de reacción en un envase adecuado para dispensación (plástico recubierto de plomo). Las agitaciones deben ser muy suaves para no desnaturalizar el anticuerpo.

- 1) Con una jeringa de 1 ml transferir la disolución de acetato sódico al vial de reacción. El volumen de disolución de acetato sódico a transferir es equivalente a 1,2 veces el volumen de cloruro de ⁹⁰YCl₃ que se va a transferir en el paso 2.
- 2) Con una jeringa de 1 ml transferir el ⁹⁰YCl₃ (40 mCi) al vial de reacción. Mezclar mediante inversión, balanceando el envase, sin agitarlo, evitando que haga espuma y recubriendo la totalidad de la superficie interna del vial de reacción.
- 3) Con una jeringa de 2 ml transferir 1,3 ml de la disolución de ibritumomab tiuxetan al vial de reacción. Mezclar mediante inversión, balanceando el envase, sin agitarlo, evitando que haga espuma y recubriendo la totalidad de la superficie interna del vial de reacción. Dejar reposar la disolución durante exactamente 5 minutos.
- 4) Con una jeringa de 10 ml y aguja de calibre grande (18-20 G), añadir la solución tampón (c.s.p. 10 ml) al vial de reacción. Añadir suavemente la solución tampón por el lateral del vial de reacción. No hacer espuma ni agitar la mezcla. Inmediatamente antes de añadir esta última disolución, hay que retirar un volumen igual de aire del vial de reacción para evitar sobrepresión.

⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin)

Control de calidad

Fase estacionaria:	ITLC-SG
Fase móvil:	NaCl 0,9%
Rf ⁹⁰ Y-Zevalin	0
Rf ⁹⁰ Y ³⁺	1

No administrar la preparación si la pureza radioquímica es inferior al 95%.
Estabilidad: 8 horas desde el marcaje.

Indicaciones

El ⁹⁰Y-Zevalin está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab.

Posología y administración

⁹⁰Y-Zevalin debe utilizarse previo tratamiento con rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD20 para tratamiento de cáncer), una dosis 8 días antes y otra el mismo día poco antes de la de la administración de ⁹⁰Y-Zevalin. La administración de Zevalin debe realizarse por vía intravenosa lentamente durante 10 minutos, lavándola después con 10 ml de suero salino fisiológico.

La dosis recomendada es:

- En pacientes con un recuento de plaquetas de 150.000/μl o superior: 0,4 mCi de ⁹⁰Y-Zevalin por kg de peso corporal, hasta un máximo de 32,4 mCi.
- En pacientes con menos de 150.000 pero más de 100.000 plaquetas/μl: 0,3 mCi de ⁹⁰Y-Zevalin por kg de peso corporal, hasta un máximo de 32,4 mCi.

No debe administrarse ⁹⁰Y-Zevalin si el recuento de plaquetas es menor de 100.000/μl o si el recuento de neutrófilos es menor de 1.500/μl.

En los pacientes que hayan recibido proteínas de origen murino antes del tratamiento con Zevalin, se debe analizar la presencia de anticuerpos antimurinos humanos (HAMA). Los pacientes que hayan desarrollado HAMA pueden presentar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con Zevalin u otras proteínas de origen murino. Tras la administración de Zevalin se debe determinar la presencia de HAMA antes de cualquier tratamiento futuro con proteínas de origen murino.

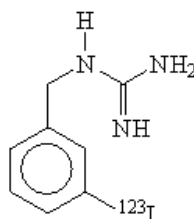
Propiedades farmacodinámicas

El ⁹⁰Y-Zevalin se une específicamente al antígeno CD20 de los linfocitos B malignos y normales. El tratamiento previo con rituximab es necesario para eliminar las células B circulantes, permitiendo que el ⁹⁰Y-Zevalin libere la radiación a los linfomas de un modo más específico. La irradiación por las partículas beta emitidas por el ⁹⁰Y se produce en un radio de 5 mm alrededor del isótopo.

Propiedades farmacocinéticas

El T_{1/2} efectivo de ⁹⁰Y-Zevalin en suero es de 28 h. El T_{1/2} para el ⁹⁰Y es de 64 h (2,67 días).

¹²³I-Iobengano (MIBG)



Composición

Disolución acuosa de sulfato de 3-iodobencilguanidina (0,5 mg), ácido cítrico, ácido gentísico, citrato sódico, sulfato de cobre, sulfato estannoso. pH = 3,5 – 8,0

A la fecha y hora de caducidad del producto, su pureza radioquímica debe ser $\geq 95\%$ y la pureza radionucleídica debe ser $\geq 99,9\%$.

Caduca 20 horas después de la fecha y hora de referencia de la actividad.

El iobengano es una aralkilguanidina. Su estructura contiene el grupo guanidina de la guanetidina unido a un grupo bencil en el cual se ha introducido el yodo. Al igual que la guanetidina, las aralkilguanidinas son agentes bloqueantes de las neuronas adrenérgicas. Debido a la similitud funcional entre las neuronas adrenérgicas y las células cromafínicas de la médula suprarrenal, el iobengano (¹²³I o ¹³¹I) se localiza de manera preferencial en la médula de las glándulas adrenales. Además, se le puede encontrar también en el miocardio.

La MIBG es un análogo de la guanetidina y la noradrenalina. Penetra en el tejido adrenomedular por dos vías: una específica, el mecanismo de captación de aminas tipo 1, ATPasa y Na-dependiente, de baja capacidad y alta afinidad; el segundo mecanismo es difusional, inespecífico y no consume energía. La MIBG no se une a receptores postsinápticos, ni es degradada por los enzimas que catabolizan las catecolaminas. En las células del feocromocitoma, ricas en gránulos de almacenamiento, la MIBG es activamente transportada a su interior por un mecanismo de captación reserpina-sensible, reflejando la captación tumoral la riqueza en gránulos de almacenamiento. Por el contrario, en las células del neuroblastoma permanece libre en el citoplasma y la retención tumoral traduce la rápida recaptación del radiofármaco que escapa de la célula.

Administración

Se administra por inyección intravenosa lenta (durante varios minutos) o infusión. El ¹²³I-iobengano no es compatible con disoluciones de cloruro sódico, pues el ion cloruro *in vitro* puede causar la liberación de radioyodo. Por tanto, la dilución del ¹²³I-iobengano debe realizarse preferiblemente con agua para inyección o con una disolución de glucosa al 5%.

La dosis de ¹²³I-iobengano para un adulto es de 2,1-5,4 mCi. La dosis diagnóstica de ¹³¹I-iobengano es de 0,5-1,1 mCi, pudiéndose usar actividades mayores para tratamientos.

Las imágenes se obtienen 24 h después de la administración de ¹²³I-iobengano, pudiendo repetirse eventualmente después de 48 horas.

Indicaciones

- Localización, mediante gammagrafía diagnóstica, de tumores originados en tejidos que embriológicamente se forman a partir de la cresta neural, tales como feocromocitomas, paragangliomas, quemodectomas y ganglioneuromas.
- Detección, seriado y seguimiento en la terapia de los neuroblastomas.
- Estudios funcionales de la médula adrenal (hiperplasia) y el miocardio (inervación simpática).

Propiedades farmacodinámicas

De las diferentes aralkilguanidinas, la meta-iodobencilguanidina es la sustancia preferida por su más bajo nivel de captación hepática y su mejor estabilidad *in vivo*, lo que da lugar a un nivel de captación tiroidea más bajo del yoduro liberado.

El transporte del iobengano a través de las membranas celulares, que comienza en la cresta neural, es un proceso activo cuando la concentración del fármaco es baja (como en las dosis de diagnóstico). El mecanismo de captación puede inhibirse utilizando la captación de inhibidores tales como la cocaína o la desmetilimipramina. Después de la captación, un mecanismo activo transfiere al menos una parte del iobengano intracelular a los gránulos de almacenamiento de las células.

¹²³I-Iobengvano (MIBG)

Propiedades farmacocinéticas

El iobengvano es en gran parte excretado sin alteración por los riñones: del 70 al 90% de la D.I. se recupera en la orina en 4 días. También se recuperan en la orina los siguientes productos de descomposición metabólica: radioiodo, ácido meta-iodohipúrico radioiodado, hidroxí-yodo-bencilguanidina radioiodada y ácido meta-iodobenzoico radioiodado. Estas sustancias representan entre el 5 y el 15% de la D.I.

El patrón de distribución del iobengvano incluye rápida captación inicial en el hígado (33% de la D.I.) y mucho menos en los pulmones (3%), en el miocardio (0,8%), en el bazo (0,6%) y en las glándulas salivares (0,4%). La captación en las glándulas suprarrenales normales (médula suprarrenal) puede conducir a la visualización con ¹²³I-iobengvano. Las glándulas suprarrenales hiperplásicas presentan una elevada captación.

Los órganos críticos en dosimetría son el hígado y la pared de la vejiga.

Precauciones

El bloqueo tiroideo comienza 24-48 horas antes de que se administre ¹²³I-iobengvano y continúa durante al menos 3 días. El bloqueo con perclorato potásico se alcanza con la administración de aproximadamente 400 mg/día. El bloqueo con yoduro potásico, yodato potásico o lugol debe efectuarse con un equivalente de 100 mg de yodo/día.

La captación de la MIBG en los gránulos cromafínicos puede, en teoría, causar una rápida secreción de noradrenalina, que puede inducir una crisis hipertensiva. Esto requiere una constante monitorización durante la administración del radiofármaco al paciente. El ¹²³I-iobengvano debe administrarse lentamente (al menos durante un minuto).

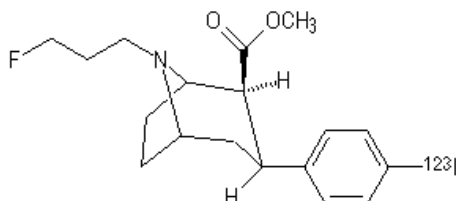
Interacciones

El Nifedipino (bloqueante del canal-Ca) prolonga la retención del iobengvano.

Se ha observado una menor captación en regímenes terapéuticos con administración de reserpina, labetalol, de bloqueantes del canal de calcio (diltiazem, nifedipino, verapamil), de antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, y derivados), de agentes simpaticomiméticos (presentes en los descongestionantes nasales tales como la fenilefrina, efedrina o fenilpropanolamina), de cocaína y de fenotiazina.

La administración de estos fármacos debe interrumpirse antes de la administración de ¹²³I-iobengvano (generalmente durante 4 períodos de semidesintegración para permitir una eliminación completa).

¹²³I-ioflupano (DaTSCAN)



¹²³I-Ioflupano [N-3-fluoropropil-2β-carbometoxi-3β-(4-iodofenil) nortropano]

Composición

¹²³I-ioflupano 74 MBq/ml en la fecha y hora de calibración (0,07 - 0,13 µg/ml de ioflupano). El vial de 2,5 ml contiene 185 MBq y el de 5 ml contiene 370 MBq de ¹²³I-ioflupano (actividad específica entre 2,5-4,5 x 10¹⁴ Bq/mmol) en la fecha y hora de calibración. Excipientes: ácido acético, acetato de sodio, etanol al 5% (v/v), agua para preparaciones inyectables.

Período de validez:

- Presentación de 2,5 ml: 7 horas desde la fecha de calibración establecida en la etiqueta (35 horas desde el final de la fabricación).
- Presentación de 5,0 ml: 20 horas desde la fecha de calibración establecida en la etiqueta (48 horas desde el final de la fabricación).

No conservar a temperatura superior a 25° C. No congelar.

El ¹²³I tiene un periodo de semidesintegración físico de 13,2 horas. Se desintegra emitiendo radiación gamma con una energía predominante de 159 keV y rayos-X de 27 keV.

Indicaciones

DaTSCAN está indicado para detectar la pérdida de terminaciones nerviosas dopaminérgicas funcionales en el cuerpo estriado:

- ☞ En pacientes con Síndromes Parkinsonianos clínicamente dudosos, para ayudar a diferenciar el Temblor Esencial de Síndromes Parkinsonianos relacionados con la Enfermedad de Parkinson idiopático, Atrofia Multisistémica y Parálisis Supranuclear Progresiva.

DaTSCAN no puede distinguir entre Enfermedad de Parkinson, Atrofia Multisistémica y la Parálisis Supranuclear Progresiva.

- ☞ Para ayudar a diferenciar entre la demencia con cuerpos de Lewy probable y la Enfermedad de Alzheimer.

DaTSCAN no puede distinguir entre la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia por Enfermedad de Parkinson.

Posología y forma de administración

DaTSCAN debe utilizarse sin diluir. La eficacia clínica ha sido demostrada a lo largo del rango 111-185 MBq. No exceder los 185 MBq (5 mCi) y no utilizar cuando la actividad esté por debajo de 110 MBq (3 mCi).

Para minimizar el potencial de dolor en el lugar de la inyección durante la administración, se recomienda una inyección intravenosa lenta (no menos de 15-20 segundos) en una vena del brazo. Los pacientes deben ser sometidos a un tratamiento apropiado de bloqueo tiroideo previo a la inyección para minimizar la captación tiroidea de yodo radiactivo, por ejemplo mediante la administración oral de aproximadamente 120 mg de yoduro potásico de 1 a 4 horas antes de la inyección y de nuevo a las 12-24 horas tras la inyección de DaTSCAN.

Las imágenes SPECT deben realizarse entre las tres y las seis horas posteriores a la inyección. Las imágenes normales se caracterizan por dos áreas simétricas en forma de media luna de igual intensidad. Asimismo, las imágenes anormales son bien asimétricas o simétricas con intensidad desigual y/o pérdida de la forma de media luna.

¹²³I-ioflupano (DaTSCAN)

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El ioflupano se une a transportadores de dopamina. Los medicamentos que se unen al transportador de dopamina con alta afinidad pueden, por ello, interferir en el diagnóstico con DaTSCAN. Éstos incluyen anfetamina, benztropina, bupropiona, cocaína, mazindol, metilfenidato, fentermina y sertralina. Los medicamentos que no mostraron interferencias con las imágenes de DaTSCAN durante los ensayos clínicos incluyen amantadina, benzexol, budipina, levodopa, metoprolol, primidona, propanolol y selegilina. No se espera que los agonistas y antagonistas dopaminérgicos que actúan en los receptores de dopamina postsinápticos interfieran con las imágenes de DaTSCAN y, por ello si se desea podrá continuarse con esta medicación. Los fármacos que no mostraron interferencias con las imágenes de DaTSCAN en estudios con animales incluyen pergolida.

Propiedades farmacodinámicas

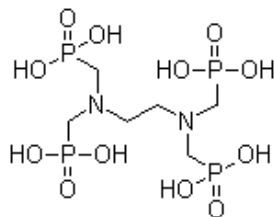
Ioflupano es un análogo de la cocaína. Los estudios en animales demostraron que el ioflupano se une con una alta afinidad al transportador presináptico de dopamina y, por tanto, el ¹²³I-ioflupano se puede usar como un marcador secundario para examinar la integridad de las neuronas dopaminérgicas nigroestriales. Ioflupano además se une al transportador de serotonina en las neuronas 5-HT pero con una afinidad aproximadamente 10 veces menor.

Propiedades farmacocinéticas

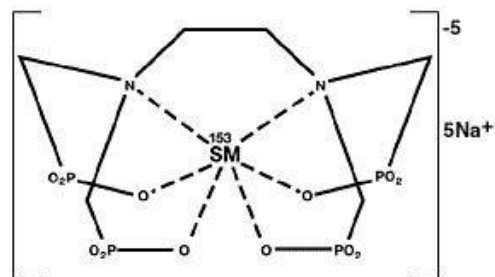
El ¹²³I-ioflupano es rápidamente aclarado de la sangre tras la administración intravenosa; sólo un 5% de la actividad administrada permanece en la sangre a los 5 minutos posteriores a la inyección. La captación por el cerebro es rápida, alcanzando aproximadamente un 7% de la actividad inyectada a los 10 minutos posteriores a la inyección y disminuyendo a un 3% después de 5 horas. Aproximadamente un 30% de la actividad total en el cerebro se atribuye a la captación por el cuerpo estriado. A las 48 horas posteriores a la inyección, aproximadamente un 60% de la radiactividad inyectada es excretada en la orina, con una excreción fecal calculada en aproximadamente un 14%.

El órgano crítico es la pared de la vejiga urinaria.

¹⁵³Sm-Lexidronam (EDTMP) (Quadramet)



Ácido etilendiamintetrametileno-fosfónico
(EDTMP)



¹⁵³Sm lexidronam pentasódico

Composición

Solución inyectable, isotónica estéril, transparente, entre incolora y de color ámbar claro, sin conservantes y de pH = 7,0 - 8,5. La concentración radiactiva de la solución es de 35,1 mCi/ml en la fecha de fecha de calibración, que corresponden a 20-46 µg/ml de samario. La actividad específica del ¹⁵³Sm es de 0,8 – 1,8 mCi/µg de samario.

Actividades disponibles: 54 a 108 mCi por vial en la fecha de calibración.

El ¹⁵³Sm emite partículas beta de energía intermedia y un fotón gamma que puede registrarse en imágenes, y tiene un período de 46,3 horas (1,93 días).

¹⁵²Sm (n,γ) ¹⁵³Sm

Radiación	Energía (keV)*	Abundancia	
Beta	640	30 %	alcance medio en tejido de 0,8 mm
Beta	710	50 %	
Beta	810	20 %	
Gamma	103	29 %	

* Se enumera la energía máxima de las emisiones beta: la energía media de la partícula beta es de 233 keV.

Su periodo de validez es de un día a partir de la hora de referencia de actividad que figura en la etiqueta. Utilizar en las 6 horas siguientes a la descongelación. Una vez descongelado no congelar de nuevo. Quadramet no debe diluirse antes de su empleo.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original entre -10°C y -20°C (en congelador). Quadramet se suministra congelado en hielo seco.

Indicaciones terapéuticas

Quadramet está indicado para el alivio del dolor óseo en pacientes con múltiples metástasis esqueléticas osteoblásticas dolorosas que captan los bisfosfonatos marcados con tecnecio [^{99m}Tc] en la gammagrafía ósea. Antes de administrar el tratamiento hay que confirmar la presencia de metástasis osteoblásticas que captan los bisfosfonatos marcados con ^{99m}Tc. La dosis recomendada de Quadramet es de 37 MBq por kg de peso corporal, que se administrará por vía intravenosa lenta a través de una vía establecida durante un período de un minuto.

En general, los pacientes que responden a Quadramet experimentan el inicio del alivio del dolor en la semana siguiente al tratamiento. El alivio del dolor puede durar de 4 semanas a 4 meses. Los pacientes que experimentan una reducción del dolor pueden ser animados a reducir su consumo de analgésicos opioides.

La repetición de la administración de Quadramet se basará en la respuesta individual del paciente al tratamiento anterior y en los síntomas clínicos. Hay que respetar un intervalo mínimo de 8 semanas, sujeto a la recuperación de una función medular ósea adecuada.

Contraindicaciones

- pacientes con hipersensibilidad conocida al EDTMP o a compuestos de fosfonatos similares
- mujeres embarazadas
- pacientes que hayan recibido quimioterapia o radioterapia externa hemicorporal en las 6 semanas previas.

Quadramet sólo se emplea como agente paliativo, y no debe utilizarse a la vez que la quimioterapia mielotóxica porque puede aumentar la mielotoxicidad. No debe utilizarse a la vez que otros bisfosfonatos si se demuestra que existe interferencia con bisfosfonatos marcados con ^{99m}Tc en las gammagrafías óseas.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda utilizar Quadramet en pacientes con evidencias de compromiso de la reserva medular ósea causada por tratamientos anteriores o por la enfermedad, a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere a sus riesgos.

Dado que después de la administración se puede producir una supresión de la médula ósea se realizarán recuentos hemáticos semanales durante 8 semanas como mínimo, comenzando 2 semanas después de la administración de Quadramet, o hasta que se recupere una función medular adecuada.

Se indicará al paciente que ingiera (o que reciba por vía intravenosa) un mínimo de 500 ml de líquidos antes de la inyección, y que orine con la mayor frecuencia posible después de la inyección, para así reducir al mínimo la exposición de la vejiga a la radiación.

Como el aclaramiento de Quadramet es rápido, transcurridas 6-12 horas desde la administración no es necesario tomar precauciones con respecto a la radiactividad eliminada con la orina.

Reacciones adversas

Se han descrito descensos en los leucocitos y plaquetas y anemia entre los pacientes tratados con Quadramet.

Un pequeño número de pacientes experimenta en las primeras 72 horas de la inyección un aumento transitorio del dolor óseo (reacción de exacerbación), que responde generalmente a los analgésicos.

Cuando existen metástasis vertebrales a nivel cervical y dorsal no se puede descartar un aumento del riesgo de compresión de la médula espinal.

Propiedades farmacodinámicas

Quadramet muestra afinidad por el tejido óseo y se concentra en las zonas de recambio óseo, asociado íntimamente a la hidroxapatita. Quadramet es aclarado rápidamente de la sangre y se localiza en las zonas de crecimiento de la matriz ósea, más concretamente, en la capa de la sustancia osteoide que sufre mineralización.

Quadramet se acumula con una relación lesión-hueso normal de aproximadamente 5 y una relación de lesión-tejido blando de aproximadamente 6. Por tanto, las zonas de afectación metastásica pueden acumular cantidades significativamente mayores de Quadramet que el hueso normal circundante.

Propiedades farmacocinéticas

Quadramet desaparece rápidamente de la sangre del paciente. A los 30 minutos de la inyección sólo el 10% de la actividad administrada permanece en el plasma. La excreción urinaria, del complejo intacto, se produce sobre todo en las primeras 4 horas (30,3 ± 13,5 %). En los pacientes con metástasis óseas extensas se observó una menor excreción urinaria, con independencia de la cantidad de radiofármaco administrada.

El órgano crítico es la superficie ósea.

^{99m}Tc-MAA

Composición

Macroagregados de albúmina sérica humana (2 mg), cloruro estannoso, acetato sódico, cloruro sódico. En el producto marcado la distribución del tamaño de partícula (dimensión máxima) es la siguiente: 95% de las partículas están entre 10 y 100 µm, de ellas la gran mayoría están entre 10 y 90 µm y menos del 0,2% de las partículas están entre 100-150 µm. No hay partículas mayores de 150 µm. El número de partículas por vial es de 4,5x10⁶.

Marcaje

- 1) Colocar el vial en un blindaje adecuado de plomo.
 - 2) Con una jeringa estéril introducir 1-10 ml de ^{99m}TcO₄⁻ con una actividad de 10-100 mCi, quitando el mismo volumen de gas del vial antes de sacar la jeringa.
 - 3) Agitar el vial y dejarlo reposar durante 5 minutos.
- pH = 3,8 - 7,5

Control de calidad

Fase estacionaria:	Whatman 17
Fase móvil:	Acetona
Rf ^{99m} Tc-MAA	0
Rf ^{99m} Tc-RH	0
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻	1

También se puede realizar el control de la pureza radioquímica mediante filtrado, utilizando una membrana de policarbonato de 3 µm en un soporte adecuado. El paso de radiactividad a través de la membrana no debe superar el 5%.

La pureza radioquímica debe ser por lo menos del 95%. Estabilidad: 6 horas después del marcaje.

Posología y advertencias

Las actividades recomendadas para ser administradas por vía intravenosa a un adulto de 70 kg varían entre 1-5 mCi. La cantidad de partículas por dosis administrada debe encontrarse en un rango de 60x10³ y 700x10³.

La jeringa debe agitarse suavemente antes de la inyección, con el fin de homogeneizar la suspensión a inyectar. Nunca debe extraerse sangre en la jeringa, ya que induce la formación de pequeños coágulos. La prueba pulmonar debe iniciarse inmediatamente después de la inyección.

No deben inyectarse partículas superiores a 100 µm, ya que pueden causar una respuesta vasoconstrictora. En niños y en pacientes con hipertensión pulmonar debe inyectarse menos partículas. Algunos autores recomiendan la adición de 2000 unidades de heparina a la suspensión de ^{99m}Tc-MAA para prevenir la formación de coágulos, en caso de extracción de sangre en la jeringa.

Indicaciones

Los ^{99m}Tc-MAA están indicados en el diagnóstico gammagráfico de perfusión pulmonar.

Las partículas marcadas de tamaño superior al de los capilares pulmonares (7 µm) son atrapadas, produciendo una microembolización pulmonar. El reparto de estas partículas, y por tanto la microembolización, se produce según la distribución regional del flujo sanguíneo. Así, la distribución de radiactividad será proporcional a la perfusión regional, produciéndose áreas o regiones fotopénicas en las zonas donde la perfusión se bloquea por embolismo pulmonar.

^{99m}Tc-MAA

Interacciones

La distribución de los ^{99m}Tc-MAA puede alterarse por:

- Interacciones farmacológicas causadas por agentes quimioterápicos, heparina y broncodilatadores.
- Interacciones toxicológicas causadas por heroína, nitrofurantoína, busulfán, ciclofosfamida, metotrexato y metisergida.
- Interacciones farmacéuticas causadas por el sulfato de magnesio, que modifica el tamaño molecular de los MAA, alterando su biodistribución.

Propiedades farmacocinéticas

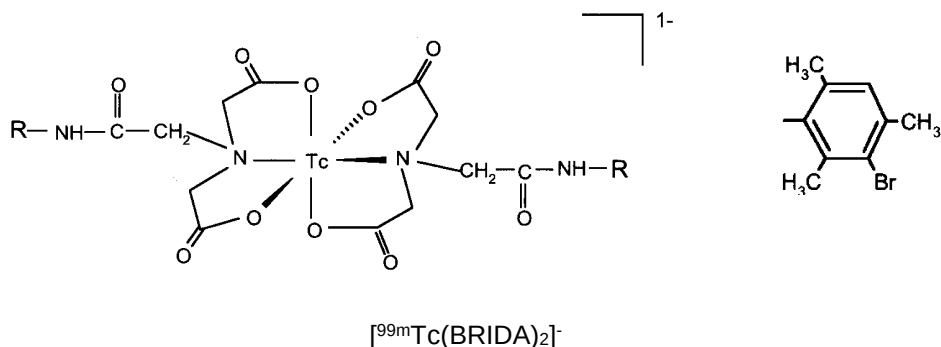
Después de la inyección en una vena superficial del sistema circulatorio venoso, los ^{99m}Tc-MAA son transportados a la velocidad de esta circulación hasta el primer filtro capilar, es decir, el árbol capilar del sistema arterio-pulmonar. Las partículas de ^{99m}Tc-MAA no penetran en el parénquima pulmonar (intersticial o alveolar), sino que se mantienen en una posición oclusiva temporal en el lumen de los capilares, ocasionando una obstrucción transitoria y limitada de los capilares pulmonares (diámetro 7 µm). Cuando el flujo de distribución pulmonar es normal, el compuesto se distribuye en todo el área pulmonar, siguiendo gradientes fisiológicos; cuando el flujo se altera, una cantidad proporcionalmente menor de partículas llega a las áreas de flujo reducido.

En los pulmones de un paciente adulto sano existen unos 300 millones de arteriolas. En la realización de una gammagrafía de perfusión pulmonar deben de utilizarse entre 200.000 y 700.000 partículas con objeto de conseguir una distribución suficientemente homogénea. Con este rango numérico se bloquea 1 de cada 1.000 capilares pulmonares, manteniéndose un margen de seguridad elevado, ya que se considera necesaria una embolización del 60-70% del lecho vascular para que exista repercusión hemodinámica. Sin embargo, en pacientes con historia conocida de hipertensión pulmonar el total de partículas no debe superar las 150.000; en neonatos y lactantes se limita a 50.000.

La desaparición de actividad de los pulmones depende de una ley exponencial; los macroagregados más grandes tienen una vida media biológica más larga, de manera que partículas entre 5 y 90 µm de diámetro tienen un período de desintegración de 2-8 h. Los ^{99m}Tc-MAA se mantienen en los pulmones durante un período de tiempo variable, que depende de la estructura, tamaño y cantidad de partículas. A nivel intravascular los macroagregados se fragmentan posteriormente, debido a la presión sistodiastólica de las pulsaciones en el interior de los propios capilares. Los productos de degradación de los macroagregados, una vez reintegrados a la circulación en forma de microcoloides de albúmina, son rápidamente retirados por los macrófagos del sistema reticuloendotelial, esencialmente del hígado y del bazo. El microcoloide se metaboliza introduciendo el marcado radiactivo en la circulación sistémica, de la cual es eliminado y excretado a través de la orina.

El órgano crítico es el pulmón.

^{99m}Tc-Mebrofenina (Bridatec)



Composición

Ácido N-(3-bromo-2,4,6-trimetilfenilcarbamoil metil)-iminodiacético (40,0 mg), cloruro estannoso dihidrato (0,3 mg).

Marcaje

- 1) Colocar el vial en un blindaje adecuado de plomo.
- 2) Introducir con una jeringuilla de manera aséptica 1 a 8 ml de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ con una actividad comprendida entre 1 y 40 mCi. Sin sacar la jeringuilla retirar el émbolo según el volumen inyectado para evitar la sobrepresión.
- 3) Agitar el vial para disolver del liofilizado, y dejar en reposo 15 minutos.

Control de calidad

Fase estacionaria:	Whatman 17	ITLC-SG
Fase móvil:	Etil metil cetona	MeOH:AcNH ₄ 10% (1:1)
Rf ^{99m}Tc -IDA	0,0-0,4	0,6-1
Rf ^{99m}Tc -RH	0,0-0,3	0,0-0,3
Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$	0,7-1	0,7-1

No usar el material si la pureza radioquímica es inferior al 95%.

Estabilidad: 6 horas después del marcaje.

Indicaciones

La ^{99m}Tc -Mebrofenina es un complejo aniónico de Tc(III) que está indicado en estudios diagnósticos hepatobiliares.

- Diagnóstico de la colecistitis aguda.
- Valoración de la ictericia en el recién nacido.
- Patología congénita: enfermedad de Caroli, quistes coledocianos.
- Seguimiento del trasplante hepático.
- Diagnóstico diferencial de la colostasis en el adulto.

Previamente a la inyección intravenosa del radiofármaco, el paciente debe ayunar un mínimo de 4 horas y no más de 24 horas (generalmente abstinencia nocturna de unas 8 horas). El ayuno excesivo prolongado puede originar falsos positivos por falta de llenado en una vesícula atónica y con bilis espesa.

^{99m}Tc-Mebrofenina (Bridatec)

Interacciones

- Los analgésicos opiáceos y los barbitúricos causan espasmos en el esfínter de Oddi e incrementan la presión intrabiliar. Esto incrementa el tiempo de tránsito biliar-intestinal, aumentando la actividad en vesícula biliar.
- El ácido nicotínico es tóxico para los hepatocitos y puede disminuir la captación y excreción del ^{99m}Tc-Mebrofenina en la bilis.
- La atropina y la somatostatina pueden disminuir el vaciamiento de la vesícula biliar.
- El fenobarbital (Luminal) favorece el metabolismo hepático. Se utiliza en el recién nacido como pretratamiento al estudio con derivados de IDA en el diagnóstico diferencial de la ictericia neonatal (hepatitis versus atresia de vías biliares).
- La colecistoquina y sus derivados favorecen la secreción biliar hepática, la concentración y vaciado de la vesícula biliar, la relajación del esfínter de Oddi y la perístasis intestinal. Pueden utilizarse como preparación a la exploración hepatobiliar en casos de ayuno prolongado o en forma reglada para estudio de discinesias biliares.

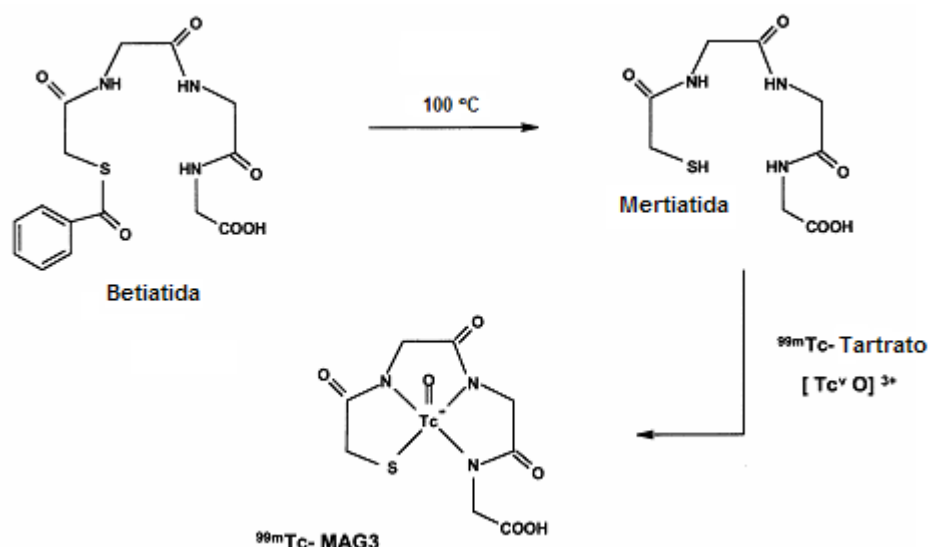
Propiedades farmacocinéticas

La ^{99m}Tc-Mebrofenina presenta una elevada captación hepática y baja excreción renal. Tras su inyección intravenosa el complejo se enlaza a las proteínas plasmáticas que lo transportan hasta el hígado donde, compitiendo con la bilirrubina, es captado por un mecanismo de transporte aniónico, siendo después excretado en bilis en forma no conjugada. En pacientes sanos la vesícula biliar puede ser visualizada a los 10-40 minutos. Es aclarado rápidamente del plasma, permaneciendo menos del 1% de la DI 1 hora después de la inyección. El complejo ^{99m}Tc-Mebrofenina es captado por los hepatocitos mediante transporte activo, de forma similar a la bilirrubina, alcanzando el pico de actividad hepática a los 12 minutos. En hígados sanos el T_{1/2} es de 25-30 minutos, pudiendo estar afectado por la concentración de albúmina plasmática, el flujo sanguíneo hepático y la función hepatocítica.

El átomo de Tc en el complejo es esencial para su captación y excreción hepatobiliar. Sin el átomo de Tc, las moléculas derivadas del ácido iminodiacético (IDA) presentan excreción renal tras su inyección intravenosa.

El órgano crítico es la vesícula biliar.

^{99m}Tc-Mertiatida (Tiatida) (MAG3)



La disolución inyectable de mertiatida de tecnecio (^{99m}Tc) se puede preparar de dos formas:

- 9) Por calentamiento a 100 °C de una mezcla que contenga S-benzoilmercaptoacetyl-L-glutamina (betiatida), un agente quelante débil como el tartrato, una sal de estaño (II) y una disolución inyectable de pertechnetato sódico (^{99m}Tc).
- 10) Por mezcla directamente de una disolución de mercaptoacetyl-L-glutamina (mertiatida), una sal de estaño (II) y una disolución inyectable de pertechnetato sódico (^{99m}Tc) a pH alcalino. Posteriormente se ajusta el pH del inyectable con una disolución tampón de fosfato.

Control de calidad

Fase estacionaria:	Whatman 3MM	Whatman 17
Fase móvil:	Acetona	HCl 1mM
Rf ^{99m} Tc-MAG3	0,0-0,4	0,5-1,0
Rf ^{99m} Tc-RH	0,0-0,3	0,0-0,3
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻	0,5-1,0	0,5-1,0

La pureza radioquímica debe ser por lo menos del 90%.

Estabilidad: 4 horas después del marcaje.

El MAG3 forma un mono-oxo complejo aniónico con Tc(V) mediante la pérdida de cuatro protones, uno del grupo tiol y tres de los grupos amino. Cuando este ligando aquiral quelata al núcleo TcO³⁺ da lugar a un complejo quiral, formando un par de enantiómeros. Para separar estos enantiómeros se esterifica el grupo carboxilo con un alcohol quiral. Esta reacción transforma el par de enantiómeros en un par de diastereómeros, los cuales ya pueden ser separados mediante HPLC. Después de la separación, los ésteres se hidrolizan para regenerar los enantiómeros de TcO(MAG3) ya separados. Se ha descrito que uno de estos enantiómeros presenta un tránsito renal más rápido, una curva de aclaramiento renal más acusada y un valor de aclaramiento plasmático un 20% mayor que el valor calculado con la mezcla racémica. No obstante, dado lo costosa que es la resolución de la modificación racémica, se continúa usando la mezcla de enantiómeros con fines clínicos.

^{99m}Tc-Mertiatida (Tiatida) (MAG3)

Indicaciones

Evaluación de trastornos nefrológicos y urológicos, en particular para el estudio de morfología, perfusión, función del riñón y caracterización del flujo de salida urinario.

Propiedades farmacocinéticas

La ^{99m}Tc-Tiatida después de su inyección intravenosa se une a proteínas plasmáticas, siendo rápidamente aclarado de la sangre por los riñones, fundamentalmente mediante excreción tubular, mostrando un patrón de excreción muy similar al del ácido orto-yodo-hipúrico (OIH). La tasa de aclaramiento para el ^{99m}Tc-Tiatida es casi idéntica a la del OIH. Su eficiencia de extracción es aproximadamente el 70% de la del OIH, por su mayor unión proteica (80% vs 40%) y menor afinidad por los sistemas de transporte.

La ^{99m}Tc-Tiatida presenta excreción hepatobiliar significativa, al parecer no relacionada con el nivel de función renal, lo que permite determinar el FPRE a partir de su aclaramiento mediante fórmulas de regresión. En cualquier caso, su tasa de excreción tubular (TER) es un índice de funcionalismo renal.

Midiendo la actividad sobre los riñones se puede registrar separadamente para ambos riñones el flujo sanguíneo renal, los tiempos de tránsito tubular intrarrenal y la excreción por las vías de salida. No presenta retención parenquimosa. Con una función renal normal el 70% de la D.I. es excretada después de 30 minutos y más del 95% después de 3 horas. Durante el procedimiento de marcaje se pueden formar pequeñas cantidades de impurezas marcadas con ^{99m}Tc. Como algunas de estas impurezas se acumulan en el hígado y son excretadas por la vesícula biliar, podrían influir en la fase tardía (después de 30 minutos) de un estudio renal dinámico debido a la sobreposición de riñón e hígado en la región de interés.

El órgano crítico en cuanto a dosimetría es la pared de la vejiga urinaria.

Interacciones medicamentosas

La excreción tubular de la hidroclorotiazida puede disminuir la excreción tubular de la ^{99m}Tc-Tiatida. Esto también puede ocurrir cuando se usan otros fármacos (p.e. antiinflamatorios no esteroideos), que son secretados por los túbulos proximales.

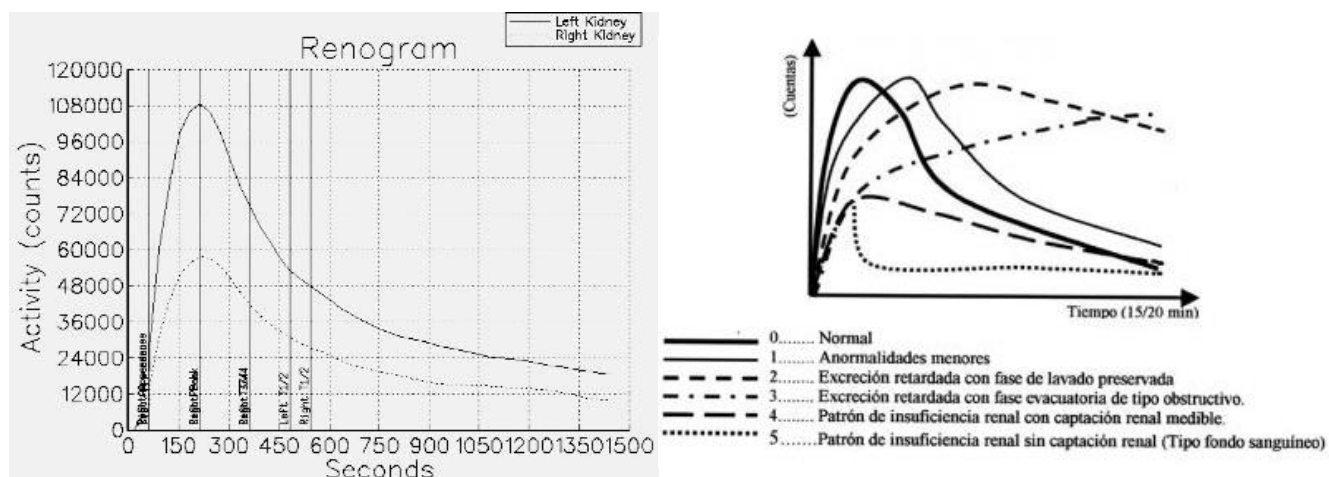
La administración anterior de fármacos como bencilpenicilina o medios de contraste que contienen yodo, pueden deprimir el mecanismo de transporte a través de las células tubulares, lo que puede resultar en una secreción tubular reprimida de la ^{99m}Tc-Tiatida.

Se sabe que la metoclopramida reduce el flujo plasmático renal y la terapia con este fármaco podría conducir a un aclaramiento reducido de la ^{99m}Tc-Tiatida.

También durante una deshidratación o una acidosis el aclaramiento tubular de la ^{99m}Tc-Tiatida puede estar reducido.

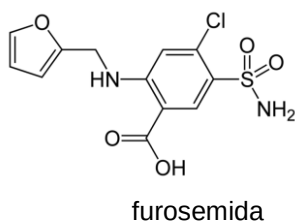
Renograma radioisotópico con MAG3

El renograma es una representación de la actividad renal versus tiempo mediante el uso de un radiofármaco, que sirve para estudiar el funcionamiento de cada riñón de forma individual. El renograma comenzó a realizarse con ^{131}I -OIH y después se usó el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, pero el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 ofrece actualmente mejores imágenes y más fáciles interpretaciones debido a su mayor extracción renal.



Renograma diurético

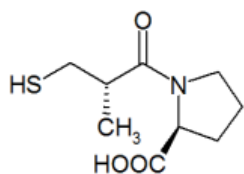
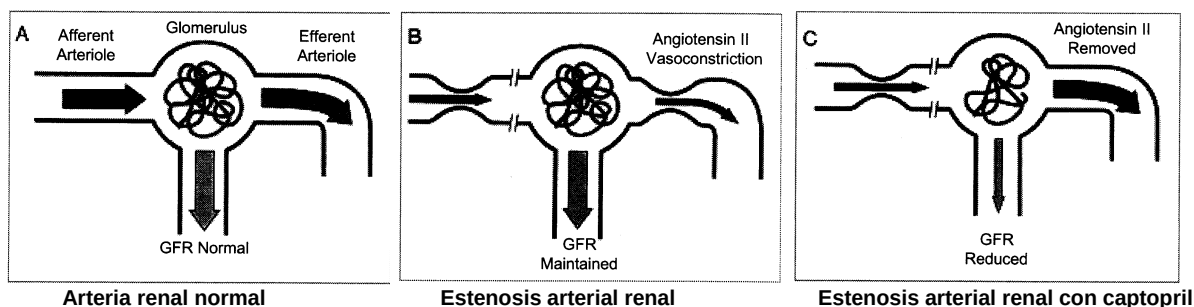
El renograma diurético es una prueba útil para investigar si una dilatación del tracto urinario, es decir, cualquier incremento en el tamaño de los cálices renales, pelvis o uréter, es o no debida a una obstrucción. Los diuréticos de asa son un grupo de medicamentos que actúan sobre la porción de la nefrona llamada Asa de Henle. En medicina, los diuréticos del asa son usados para tratar la hipertensión, el edema causado por insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal. Uno de los más usados es la furosemida (Seguril).



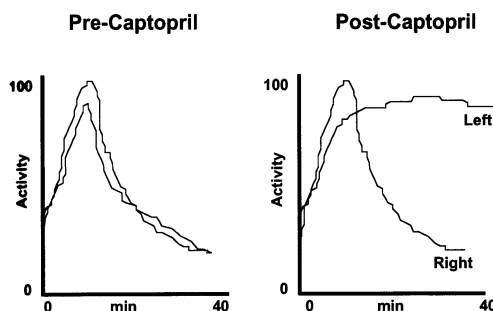
La administración de furosemida por vía intravenosa durante la exploración renal dinámica, estimula la función tubular e incrementa el flujo de orina, aumentando la eliminación del radiofármaco, lo que puede contribuir a distinguir si existe una verdadera obstrucción en un tracto renal dilatado. El renograma diurético se realiza en dos fases: la primera fase consiste en un renograma estándar, obtenido 20 minutos post-inyección del radiofármaco; a continuación se le administra al paciente furosemida por vía i.v. (40 mg en un adulto). Una acumulación continua de actividad renal indicaría una obstrucción. El principio básico del renograma diurético es sencillo. En los sistemas dilatados no obstruidos se observa un fenómeno de retención de la actividad por efecto reservorio. Cuando se aumenta el flujo de orina mediante la administración de un diurético, en los sistemas dilatados existe una eliminación del radiofármaco que no ocurre en la obstrucción verdadera.

Renograma con captopril (lisinopril, enalapril, etc)

La hipertensión renovascular (HRV) consiste en una elevación de la presión sanguínea causada por estenosis arterial renal, que a su vez consiste en un estrechamiento u obstrucción de la arteria que irriga el riñón y es causada por aterosclerosis, displasia fibromuscular de la pared arterial renal o por la formación de una cicatriz en la arteria. Bajo circunstancias normales, el filtrado glomerular es proporcional a la diferencia entre las presiones arteriolas aferente y eferente en cada riñón. En el caso de estenosis arterial en un riñón, una caída en la presión arterial renal estimula el sistema renina-angiotensina. La renina es una hormona polipeptídica que estimula la conversión enzimática de angiotensinógeno al decapeptido angiotensina I, el cual es transformado en el octapéptido angiotensina II, mediante el enzima convertidor de angiotensina (ACE). La angiotensina II es un vasoconstrictor y además estimula la secreción de aldosterona en la zona glomerulosa de la glándula adrenal. Esto produce una constricción de la arteriola eferente en el riñónestenótico, lo que ayuda a restaurar la presión de filtración glomerular. El efecto es débil en un riñón normal, pero debido al efecto compensatorio de la angiotensina II sobre la presión de filtración glomerular, la curva del renograma del riñónestenótico tiende a parecer normal. El Captopril es un IECAs, es decir, inhibe competitivamente la conversión de angiotensina I a angiotensina II, produciendo una disminución de angiotensina II en el plasma, de lo que resulta una relajación de la arteriola eferente del riñónestenótico, y por tanto disminución de la presión de filtración y una reducción en la extracción del radiofármaco.



captopril



El paciente debe hidratarse con 2 o tres vasos de agua 30-60 minutos antes del estudio. También debe interrumpirse los tratamientos con inhibidores de ACE durante al menos 2 días antes del renograma con Captopril. La sensibilidad baja a un 20% si la medicación no se interrumpe antes del estudio. El paciente también debe ayunar las 4 horas previas al estudio si el captopril se administra por vía oral, dado que la ingesta de alimentos disminuye la absorción de Captopril en un 30-40%. La presión sanguínea debe medirse antes de comenzar la prueba y monitorizarse cuidadosamente durante la misma cada 5-10 minutos, dado que los pacientes con enfermedades vasculares corren el riesgo de hipotensión significativa y deterioro renal. Debe colocarse una vía al paciente para facilitar el control de presión sanguínea y para la posible administración de enalaprilat en lugar del captopril oral.

$^{89}\text{SrCl}_2$ (Metastron)

Composición

Disolución para inyección de cloruro de estroncio [^{89}Sr]: 4 mCi/vial. Debe usarse sin dilución. No contiene conservantes antimicrobianos. pH = 4,0 – 7,5.

El ^{89}Sr es un emisor beta puro, con $E_{\text{max.}} = 1,463 \text{ MeV}$, $E_{\text{med.}} = 580 \text{ keV}$, un alcance en tejido de 2,4 mm y un período de semidesintegración de 50,5 días. $^{88}\text{Sr} (n,\gamma) ^{89}\text{Sr} \rightarrow ^{89}\text{Y}$

Período de validez y conservación

El período de validez del producto es de 28 días después de la fecha de referencia. El producto debe ser almacenado a temperatura ambiente.

Indicaciones terapéuticas

Metastron está indicado como tratamiento alternativo o en asociación a la radioterapia externa para la paliación del dolor ocasionado por las metástasis óseas secundarias al carcinoma prostático en pacientes en que el tratamiento hormonal haya fracasado.

Posología y forma de administración

La dosis recomendada es de 150 MBq (4 mCi) por inyección. Alternativamente, en particular en pacientes de constitución ligera o pesada, se puede administrar una dosis de 2 MBq (55 μCi)/kg de peso corporal libre de grasa.

No se debe repetir la administración de Metastron antes de 3 meses desde la última inyección. No están indicadas administraciones repetidas a pacientes que no han respondido a una terapia precedente con Metastron. El producto no está indicado en niños.

Contraindicaciones

No se recomienda el uso del producto en pacientes con evidencia de serio compromiso de la médula ósea, particularmente con recuentos bajos de neutrófilos y plaquetas, a menos que el beneficio potencial del tratamiento se considere por encima del riesgo.

No se debería usar Metastron como tratamiento primario en los casos en que las metástasis espinales provoquen una compresión secundaria de la médula, en los cuales puede ser necesario un tratamiento más rápido.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Deben tomarse algunas precauciones, como la cateterización urinaria, después de la administración de Metastron en pacientes con una incontinencia significativa, para minimizar los riesgos de contaminación radiactiva. Se deben seguir las directrices internacionales para la retirada de residuos radiactivos.

Se recomienda que el cuadro hematológico de los pacientes sea monitorizado. En pacientes con respuesta hematológica a dosis iniciales de Metastron, debe considerarse cuidadosamente la administración de dosis repetidas teniendo en cuenta sus niveles plaquetarios y otras evidencias de depresión de médula ósea.

Se pueden administrar agentes citotóxicos a aquellos pacientes que hayan recibido previamente Metastron, siempre que sus parámetros hematológicos sean estables y se encuentren dentro del rango de normalidad. Se recomienda un intervalo de 12 semanas entre la administración de las dos terapias.

El tiempo esperado para la aparición del alivio del dolor (10 a 20 días siguientes a la administración de Metastron) debe ser tenido en cuenta en el tratamiento del paciente. No se recomienda la administración de Metastron a pacientes con expectativas de vida muy corta.

En aquellos pacientes que, por la misma causa, hayan recibido radioterapia externa y/o cualquier otro isótopo de fijación ósea, debería extremarse el cuidado de la valoración del estado hematológico del paciente antes del tratamiento.

$^{89}\text{SrCl}_2$ (Metastron)

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las terapias a base de calcio deben ser interrumpidas al menos 2 semanas antes de la administración de Metastron.

Reacciones adversas

Como efecto secundario se puede incluir una exacerbación del dolor dentro de los primeros días de la administración. En los ensayos clínicos este efecto fue temporal y pudo ser controlado con analgésicos. Seguidamente a la administración de Metastron pueden esperarse algunas etapas de toxicidad hematológica, incluyendo trombocitopenia y leucopenia. Normalmente se produce un descenso del nivel de plaquetas cercano al 30% (95% del límite de confianza 10-55%) comparado con los niveles antes de la administración. En algunos pacientes, debido a la progresión normal de su enfermedad, se puede observar una mayor depresión del nivel plaquetario.

Propiedades farmacodinámicas

Las propiedades químicas del estroncio le capacitan para imitar al calcio *in vivo*, localizándose rápidamente en las zonas de proliferación ósea. El ^{89}Sr es un emisor beta (100%), con una semivida física de 50,5 días. El rango de penetración de las partículas β en tejidos es de 0,8 cm.

Propiedades farmacocinéticas

El Sr^{2+} se comporta como un análogo del calcio, al que sustituye en la molécula de hidroxiapatito. El grado de captación y la retención del ^{89}Sr dependerán de la implicación metastásica del esqueleto. El estroncio es retenido en las lesiones con una semivida biológica larga comparada con la semivida física del ^{89}Sr , mientras que en el hueso normal el estroncio captado presenta una semivida de unos 14 días. La retención más prolongada del ^{89}Sr en las lesiones metastásicas permite al isótopo suministrar una mayor dosis de radiación a las metástasis, en comparación con la dosis relativamente más pequeña suministrada a la médula ósea.

El estroncio que no se ha localizado en el esqueleto, se excreta principalmente por vía urinaria y en menor proporción por vía fecal.

El órgano crítico es la superficie ósea.

^{99m}Tc-Nanocoloide

Composición: Partículas coloidales (< 80 nm) de seroalbúmina humana (0,5 mg), cloruro estannoso dihidrato (0,2 mg), glucosa (15,0 mg), anhídrido, poloxamero 238 (2,0 mg), fosfato sódico dibásico anhidro (0,5 mg), fitato sódico anhidro (0,25mg), N₂.

Marcaje

1. Introducir 1-5 ml de ^{99m}TcO₄⁻ con una actividad de 5-150 mCi.
2. Agitar el vial y dejarlo reposar durante 5-10 minutos.

Control de calidad

Fase estacionaria:	Whatman 17	Whatman 1 o ITLC-SG
Fase móvil:	Acetona	Metanol/agua (85:15)
Rf ^{99m} Tc-Nanocoloide	0	0
Rf ^{99m} Tc-RH	0	0
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻	1	1

La pureza radioquímica debe ser por lo menos del 95%. Estabilidad: 6 horas después del marcaje. Agitar el vial antes de dispensar una dosis.

Indicaciones

La administración intravenosa de ^{99m}Tc-Nanocoloide está indicada en estudios diagnósticos de:

- Médula ósea (no adecuado para estudios de actividad hematopoyética).
- Inflamaciones en zonas no abdominales

La administración subcutánea de ^{99m}Tc-Nanocoloide está indicada en estudios diagnósticos de:

- Sistema linfático (linfogramagrafía y detección de ganglio centinela).
- Diferenciación entre la obstrucción venosa y linfática.

En los estudios de cáncer de mama la inyección es subcutánea, mientras que en los estudios de melanoma la inyección es intradérmica.

Interacciones

Los medios iodados para contraste usados en linfografiías pueden interferir con los estudios realizados con ^{99m}Tc-Nanocoloide.

Propiedades farmacocinéticas

Tras su inyección presentan un rápido aclaramiento sanguíneo con fijación a nivel de SER de hígado, bazo y M.O. Una pequeña cantidad de actividad pasa a través de los riñones y es eliminada en la orina. La máxima concentración en hígado y bazo se alcanza aproximadamente a los 30 minutos, pero en médula ósea se alcanza a los 6 minutos. A partir de las 4 horas puede aparecer actividad a nivel de tracto gastrointestinal, probablemente por oxidación a pertechnetato.

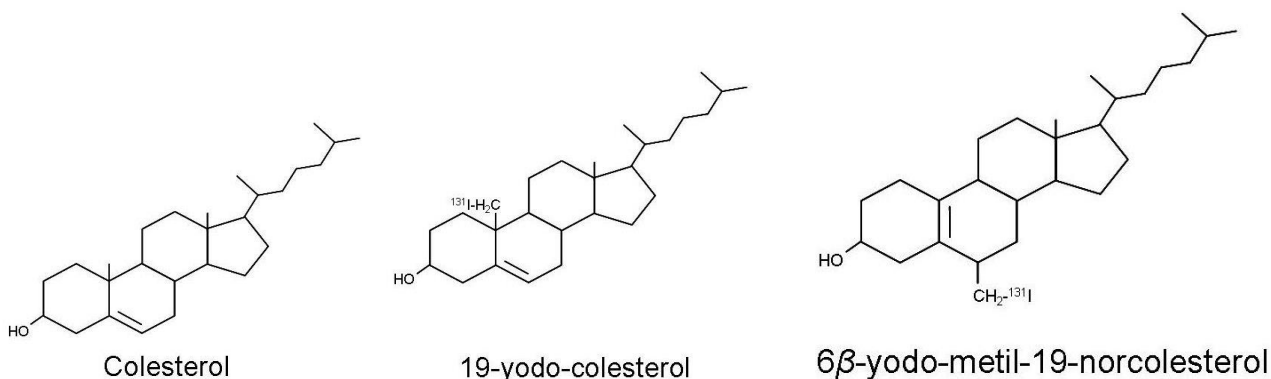
La descomposición proteolítica por lisosomas del coloide comienza inmediatamente después de su captación por el SER, siendo excretados los productos de degradación por vía renal.

Se han descrito resultados comparables a los de los leucocitos marcados en patología infecto-inflamatoria osteoarticular y también en la artritis reumatoide; por el contrario, la sensibilidad es deficiente en infecciones de tejidos blandos y tracto gastrointestinal. El mecanismo de localización lesional se basa en la extravasación por incremento de la permeabilidad vascular. Su mayor ventaja es la rapidez del procedimiento, que puede ser finalizado en pocas horas, pero la concentración alcanzada localmente es baja.

Tras la inyección subcutánea en tejido conectivo, el 30-40% del ^{99m}Tc-Nanocoloide administrado (partículas < 100 nm) es filtrado dentro de los capilares linfáticos, cuya principal función es el drenaje de proteínas procedentes de fluido intersticial antes de entrar en sangre. Las partículas de ^{99m}Tc-Nanocoloide son transportadas por los vasos linfáticos hacia los nódulos linfáticos, siendo finalmente atrapados por las células reticulares de los ganglios linfáticos funcionales. Una fracción de la D.I. es fagocitada por histocitos en el lugar de inyección, otra fracción alcanza la sangre y se acumula principalmente en el sistema reticuloendotelial del hígado, bazo y médula ósea, y ligeras trazas son eliminadas por vía renal.

Los órganos críticos en cuanto a dosimetría son el hígado para las dosis i.v. y el sitio de inyección en el caso de inyección subcutánea.

¹³¹I-norcolesterol (¹³¹I 6β-yodo-metil-19-norcolesterol) (NP-59)



Composición

Disolución inyectable, estéril, apirógena, isotónica, límpida o ligeramente turbia, incolora o ligeramente amarilla de ¹³¹I-norcolesterol (0,9-1,2 mg), etanol, polisorbato 80, alcohol bencílico. pH 3,5–8,5. La pureza radioquímica debe ser superior al 95%. Debe almacenarse a –20 °C.

El ¹³¹I se desintegra ($T_{1/2} = 8,04$ días) transformándose en ¹³¹Xe, mediante la emisión de radiación γ de 364 keV (82%) y partículas β^- de 334 keV (7,2%) y de 606 keV (89,7%).

Las células de la corteza adrenal obtienen colesterol del plasma, para la biosíntesis de esteroideas. El colesterol insoluble del plasma es transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL). El radiofármaco circula en plasma, unido a LDL, y es captado por los receptores de LDL en la corteza adrenal, por un sistema de transporte especializado que incluye receptores específicos para LDL. Al contrario que el colesterol, el ¹³¹I-norcolesterol no parece participar en procesos metabólicos, únicamente es almacenado en el interior de depósitos lipídicos de la corteza suprarrenal por un prolongado periodo de tiempo.

Indicaciones

El 6-β-iodometil-19-norcolesterol marcado con ¹³¹I es un agente diagnóstico, con afinidad por la corteza suprarrenal, para estudios gammagráficos de las afecciones resultantes de la hipersecreción de glucocorticoides, andrógenos y mineralocorticoides tales como Síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo primario e hiperandrogenia.

El ¹³¹I-norcolesterol está indicado para:

- Evaluación de diagnóstico del estado funcional del tejido cortical suprarrenal.
- Diferenciación entre una enfermedad metastásica de las suprarrenales (área “fría”) y aumento de tamaño, no maligno, de las suprarrenales en pacientes con cáncer.
- Detección de los remanentes de tejido funcional en el hiperadrenocorticalismo después de una suprarrenalectomía o detección de un tejido endocrino ectópico.
- Detección y seguimiento de tumores suprarrenales.

Administración: la administración intravenosa de ¹³¹I -norcolesterol (0,5-1 mCi) debe ser lenta (≥ 30 s). Se recomienda realizar un tratamiento previo para bloquear la captación de yoduro (¹³¹I) por parte de la glándula tiroides del paciente, mediante la administración de perclorato potásico (400 mg/día), yoduro potásico o disolución de Lugol (100 mg yoduro/día), desde algunas horas antes de la administración del radiofármaco hasta al menos los siguientes 7 días. Aun así, es inevitable que se produzca cierto grado de absorción tiroidea.

¹³¹I-norcolesterol (¹³¹I 6β-yodo-metil-19-norcolesterol) (NP-59)

Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa del ¹³¹I-norcolesterol, se produce una progresiva acumulación en la corteza adrenal. La vida media biológica de la correspondiente radiactividad en los órganos de fondo potencial tales como hígado (10,5 días en ratas) y riñón (8,6 días en ratas) es sustancialmente inferior, resultando un incremento progresivo de la razón "corteza adrenal / fondo" con el tiempo. Menos del 1% de la dosis de ¹³¹I-norcolesterol se acumula en las glándulas suprarrenales. La mayoría de esta absorción tiene lugar en las primeras 48 horas postinyección. Una parte de la fracción que se acumula en las suprarrenales lo hace después de uno o más ciclos de circulación enterohepáticos. Aproximadamente el 2% de la D.I. se localiza en el hígado.

El aclaramiento corporal total en el hombre del ¹³¹I -norcolesterol es triexponencial con vidas medias biológicas de 1,5 días (40 % de la dosis administrada), 4,5 días (35%) y 400 días (25%). La eliminación se produce a partes iguales tanto por vía hepática (heces) como por vía renal (orina). Aproximadamente 1/3 de la D.I. se elimina por ambas vías en 9 días.

Debido a la prolongada retención del ¹³¹I-norcolesterol en la glándula adrenal, la dosis de radiación es bastante elevada, aunque el órgano que mayor dosis de radiación recibiría sería el tiroides si no fuera bloqueado previamente con lugol.

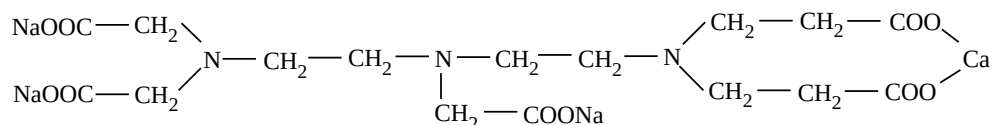
Interacciones

La afinidad del compuesto por la corteza suprarrenal está disminuida en pacientes con un régimen alimentario hipersódico o con niveles de colesterol elevados.

La absorción de ¹³¹I-norcolesterol generalmente se ve influenciada por medicamentos que ejercen influencia farmacológica a nivel de la corteza suprarrenal, por lo que a veces es recomendable la suspensión de su administración por lo menos 48 horas antes de la administración del radiofármaco.

Fármaco	Efecto sobre la captación	Mecanismo
ACTH (exógena)	Incremento	Estimulación general de la actividad adrenocortical
Glucocorticoides exógenos	Disminución	Supresión secreción de ACTH
Enzimas inhibitoras adrenales	Incremento	Disminución en la síntesis y secreción de ACTH
Diuréticos (general)	Incremento	Estimulación por hipovolemia del sistema renina-angiotensina lo que incrementa la actividad de la zona glomerulosa (síntesis y secreción de aldosterona)
Espironolactona	Disminución	Inhibición de la síntesis de aldosterona en la zona glomerulosa
Anticonceptivos orales	Incremento	Estimulación del sistema renina-angiotensina que produce un incremento de la actividad de la zona glomerulosa
Beta-bloqueantes	Disminución	Supresión del sistema renina-angiotensina que produce una disminución en la actividad de la zona glomerulosa
Indometacina	Disminución	Supresión del sistema renina-angiotensina que produce una disminución en la actividad de la zona glomerulosa
Resina de Colestiramina	Incremento	Reducción en los niveles de colesterol plasmático lo que origina un incremento en el número y afinidad de los receptores de LDL

^{99m}Tc-Pentetato (DTPA)



Dietilentriamino pentaacetato cálcico trisódico
Pentetato cálcico trisódico

Composición del vial (Covidien)

CaNa₃DTPA (25 mg), ácido genticónico, cloruro estannoso, cloruro sódico, N₂.

Algunos fabricantes incluyeron ácido paraaminobenzoico (PABA) para retirar los radicales libres que se formen.

El preparado inyectable de ^{99m}Tc-DTPA es una disolución acuosa clara o ligeramente opalescente, incolora de pH 4,0-5,0. El ^{99m}Tc-DTPA es un complejo de Tc (IV).

Marcaje

- 1) Quitar la cubierta del vial y colocarlo en un blindaje adecuado de plomo.
- 2) Con una jeringuilla estéril introducir entre 2 y 10 ml de ^{99m}TcO₄⁻ con una actividad máxima de 300 mCi. Retirar el émbolo según el volumen inyectado para evitar la sobrepresión y retirar la jeringuilla.
- 3) Agitar el vial para disolver el liofilizado y dejar en reposo 15-30 minutos.

Control de calidad

Fase estacionaria:	Whatman 17	ITLC-SG	
Fase móvil:	Acetona	NaCl 0,9%	EMC
Rf ^{99m} Tc-DTPA:	0	1	0
Rf ^{99m} Tc-RH:	0	0	0
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻ :	1	1	1

La pureza radioquímica debe ser por lo menos del 95%.

Estabilidad: 8 horas después del marcaje (1 h si es para estudios de FGR).

Indicaciones

- Por vía i.v el ^{99m}Tc-DTPA está indicado para:
 - Gammagrafía renal dinámica en estudios de perfusión y función renal relativa, así como del tracto urinario.
 - Medida de la tasa de filtración glomerular (FGR) con corrección de enlace a proteínas plasmáticas (FGR fiable cuando es > 30 ml/min.). Presenta valores de FGR un 10% inferior a los de los métodos de referencia.
 - Angiografía cerebral y exploración cerebral.
- Por inhalación (aerosol) está indicado para imágenes de ventilación pulmonar.
- Por vía oral el ^{99m}Tc-DTPA está indicado para estudios de reflujo gastroesofágico y de vaciamiento gástrico (el ^{99m}Tc-DTPA no pasa a través de la barrera digestiva).

El ácido pentético también se usa para proteger los tejidos sanos de los efectos tóxicos de los medicamentos contra el cáncer.

^{99m}Tc-Pentetato (DTPA)

Propiedades farmacocinéticas

El ^{99m}Tc-DTPA es un quelato que se elimina casi exclusivamente por filtración glomerular, no se reabsorbe ni se secreta. El complejo permanece estable in vivo, más del 98% de la radiactividad en la orina está en forma de quelato. Su baja unión a las proteínas plasmáticas (< 5%) hace que tenga distribución intra y extravascular, con significativa actividad de fondo. Sin embargo, esto mismo permite la cuantificación de la velocidad de filtración glomerular. La fracción de extracción renal es aproximadamente del 20%. Existe también una unión despreciable del ^{99m}Tc-DTPA a los glóbulos rojos. Después de la inyección i.v. el ^{99m}Tc-DTPA se distribuye rápidamente a través del fluido extracelular. La máxima concentración renal se alcanza a los 2,5-3 minutos (5% de la dosis en cada riñón) y 95% de la dosis se elimina dentro de las 24 horas, en pacientes con función renal normal. El aclaramiento plasmático es multiexponencial con un componente extremadamente rápido. El aclaramiento plasmático puede estar retardado en pacientes con insuficiencia renal. En individuos que presentan edema o ascitis, la distribución del radionúclido en el espacio extracelular puede estar modificada.

El ^{99m}Tc-DTPA no atraviesa la barrera hematoencefálica normal, pero se difunde débilmente en la leche materna.

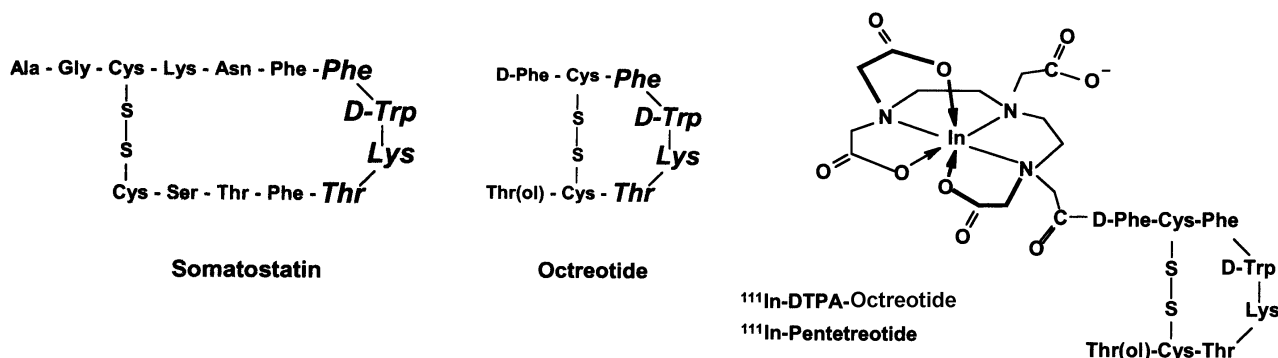
En estudios de ventilación pulmonar, el ^{99m}Tc-DTPA se difunde rápidamente desde los alvéolos pulmonares hacia el espacio vascular donde se diluye. La vida media del ^{99m}Tc-DTPA en los pulmones es ligeramente inferior a 1 hora. Muchos factores pueden modificar la permeabilidad del epitelio pulmonar, tal como el humo del cigarrillo.

El órgano crítico para la dosis de radiación es la pared de la vejiga.

Interacciones medicamentosas

- Uso diagnóstico del captopril: la exploración renal dinámica bajo condiciones de control y repetida una hora después de la administración oral de captopril (25-50 mg) puede revelar cambios hemodinámicos en un riñón afectado por estenosis arterial renal.
- Uso diagnóstico de furosemida: la administración de furosemida por vía intravenosa durante la exploración renal dinámica, estimula la función tubular e incrementa el flujo de orina, aumentando la eliminación de ^{99m}Tc-DTPA, lo que puede contribuir a distinguir si existe una verdadera obstrucción en un tracto renal dilatado (renograma diurético).
- Angiografía cerebral: los fármacos psicotrópicos aumentan el flujo sanguíneo en el territorio de la arteria carótida externa. Esto puede conducir a la rápida captación del trazador en el área nasofaríngea durante las fases arterial y capilar (fenómeno de nariz caliente).
- Concentraciones altas de Al³⁺ conducen a resultados anormales en los estudios renales con ^{99m}Tc-DTPA:

¹¹¹In-Pentetreotida (OctreoScan)



Composición

Vial A: ¹¹¹InCl₃ (3,3 mCi/1,1 ml en la fecha/hora de referencia).

Vial B: 10 µg de pentetreotida (DTPA-octreotida), ácido gentísico (2 mg), citrato trisódico anhidro (4,9 mg), ácido cítrico anhidro (0,37 mg), inositol (10 mg).

El ¹¹¹In es producido en ciclotrón y decae ($T_{1/2} = 2,8$ días = 67 horas) mediante captura electrónica a ¹¹¹Cd (estable), emitiendo radiación gamma de 172 keV (90%) y 247 keV (94%), y rayos X de 23-26 keV.

Marcaje

- 1) Con la aguja Sterican suministrada con el equipo trasvasar el contenido del vial A al vial B.
- 2) Agitar el vial B suavemente hasta la completa disolución del liofilizado.
- 3) Dejar reposar la preparación durante 30 minutos.

Si es necesario, después de la incubación se puede añadir a la preparación 2-3 ml de suero salino al 0,9% para obtener un volumen mayor.

Control de calidad

Fase estacionaria:	ITLC-SG
Fase móvil:	Citrato sódico 0,1 N (pH = 5 con HCl)
Rf ¹¹¹ In-pentetreotida :	0
Rf ¹¹¹ In ³⁺ :	1

La pureza radioquímica debe ser por lo menos del 98%.

Estabilidad: 6 horas después del marcaje.

Dosis estándar de adulto = 6 mCi

El ¹¹¹In-pentetreotida no debe administrarse a través de vías usadas para nutrición parenteral para evitar la formación de conjugados glicosídicos con el ¹¹¹In-pentetreotida.

Indicaciones

La somatostatina es un péptido (14 aa) neuroregulador que inhibe la liberación de la GH, así como de otras hormonas hipofisiarias y péptidos intestinales. Los tumores neuroendócrinos derivan de la cresta neural o de células capaces de adoptar un fenotipo neuroendócrino, esto es, presentar rasgos propios de células neuroendócrinas no tumorales. La somatostatina y sus análogos, como el octreótido (Sandostatina), pueden producir en estos tumores un efecto antiproliferativo por varios mecanismos.

El ¹¹¹In-Pentetreotida es un análogo de la somatostatina que se une a sus receptores celulares específicos, por lo que está indicado para utilizar como adjunto en el diagnóstico y seguimiento de tumores carcinoides y tumores neuroendócrinos gastro-entero-pancreáticos (GEP) portadores de receptores de somatostatina, ayudando a su localización. Los tumores que no portan receptores no serán visualizados. Concretamente, en aproximadamente el 50% de pacientes afectados de insulinoma, el tumor no puede ser visualizado.

¹¹¹In-Pentetreotida (OctreoScan)

En pacientes que están en tratamiento terapéutico con octreotida se recomienda, cuando sea posible, la suspensión del tratamiento temporalmente para evitar un posible bloqueo de los receptores de la somatostatina.

La gammagrafía se realiza aproximadamente a las 24 horas después de la administración. Cuando se observa actividad en el abdomen a las 24 horas que no se pueda interpretar con certeza como captación en el tumor o actividad en el contenido intestinal, se debería repetir la gammagrafía a las 48 horas. En algunos casos la gammagrafía después de las 4 horas da resultados aceptables. La gammagrafía positiva refleja la presencia de un incremento de la densidad de receptores de somatostatina en el tejido más que un proceso maligno, pues existen otras patologías que cursan con incremento de dichos receptores.

Propiedades farmacodinámicas

OctreoScan se une a los receptores de la somatostatina en aquellos tejidos donde, como consecuencia de la enfermedad, las superficies celulares tienen una cantidad de receptores superior a la densidad fisiológica. En ciertos pacientes, en los que la enfermedad no ha producido este aumento de la densidad de receptores, la gammagrafía no dará resultado.

En tumores carcinoides y GEP, la prevalencia de una densidad de receptores aumentada en el tejido tumoral es en general bastante alta.

Propiedades farmacocinéticas

A los 10 minutos de la inyección de la ¹¹¹In-Pentetreotida sólo un tercio de la D.I. permanece en sangre. Aproximadamente el 50% de la ¹¹¹In-Pentetreotida administrada por vía intravenosa se elimina a través del sistema urinario en 6 horas (80% en 24 h y 90% en 48 h).

El órgano crítico son los riñones.

Después de su unión a los receptores, el complejo péptido-receptor es internalizado por endocitosis y se produce la disociación del complejo ligando-receptor, favoreciendo el proceso de transporte del péptido hacia el interior del núcleo celular.

El ¹¹¹In-Pentetreotida es captado por los siguientes órganos: hígado (≈ 2% a las 24 h) y bazo (≈ 2,5% a las 24 h). Hay captación en tiroides, pituitaria e intestinos, pero de forma no reproducible. La captación en riñones es parcialmente un reflejo de la eliminación en curso a través de la orina y en parte de la excreción retardada por el riñón. La eliminación a través de la vesícula biliar, y consecuentemente a través de las heces, es aproximadamente el 2% de la D.I. en pacientes con función intestinal normal. Hasta las 6 horas después de la administración, la radiactividad en orina es aproximadamente ¹¹¹In-Pentetreotida intacto; después se van excretando cantidades crecientes de actividad unida a no-péptidos.

La administración de un laxante es necesaria en pacientes que no padecen diarrea, con el fin de diferenciar la acumulación de actividad estacionaria (en lesiones del o cercanas al tracto intestinal) de las acumulaciones móviles de contenido intestinal. En pacientes diabéticos que reciban altas dosis de insulina, la administración de ¹¹¹In-Pentetreotida puede causar hipoglucemia paradójica, a través de una inhibición temporal de la secreción de glucagón.

^{99m}Tc -pertechnetato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$)

El ^{99m}Tc -pertechnetato para inyección es una disolución acuosa estéril de $^{99m}\text{TcO}_4^-$, $^{99}\text{TcO}_4^-$ y NaCl (0,9%), obtenida a partir de un generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

Control de calidad

Pureza radionucleica

Según la Real Farmacopea Española, la actividad de ^{99}Mo no debe superar el 0,1% de la radiactividad total en la fecha y hora de administración, esto es, 1 μCi de ^{99}Mo por cada mCi de actividad total.

Su pH oscila entre 4 y 8.

Concentración de Al^{3+} : no debe ser superior a 10 $\mu\text{g/ml}$. Se determina mediante ensayo colorimétrico con aluminón (la sal de amonio del ácido aurintricarboxílico), murina, cromazurol S (Real Farmacopea), azul mordiente, etc.

Estabilidad: no es recomendable usar el eluido de $^{99}\text{TcO}_4^-$, ni ningún kit marcado con el mismo, 12 horas después de su elución.

Indicaciones

El $^{99m}\text{TcO}_4^-$ está indicado en:

- Gammagrafía del tiroides, 20 minutos después de la inyección intravenosa.
- Gammagrafía de las glándulas salivares, inmediatamente después de la inyección intravenosa y a intervalos regulares durante 15 min.
- Gammagrafía del divertículo de Meckel, inmediatamente después de la inyección intravenosa y a intervalos regulares durante 30 min. Preciso ayuno previo de 6 horas.
- Gammagrafía del cerebro, mediante imágenes secuenciadas rápidas captadas inmediatamente, en el minuto que sigue a la administración intravenosa. Imágenes estáticas de 1 a 4 horas más tarde. El tiroides y el plexo coroideo deben ser bloqueados con el fin de evitar la absorción no específica de pertechnetato.
- Gammagrafía cardíaca y vascular: los glóbulos rojos son marcados in vivo o in vitro con un tratamiento previo de un agente reductor. Las imágenes dinámicas se obtienen en el primer minuto después de la administración intravenosa, seguidas de imágenes regulares durante 30 minutos.
- Sangrado gastrointestinal y hemangioma hepático: los glóbulos rojos son marcados in vivo o in vitro con un tratamiento previo de un agente reductor. Las imágenes dinámicas se obtienen en el primer minuto después de la administración intravenosa, seguidas de imágenes regulares hasta 24 horas después (mínimo 4 horas después).
- Gammagrafía del conducto lacrimal: se instala una gota (aproximadamente 0,05 mCi) de pertechnetato en cada ojo. Las imágenes dinámicas se captan durante 2 minutos, seguidas por imágenes estáticas a intervalos apropiados durante 20 minutos.
- Diagnóstico de torsión del cordón espermático (torsión testicular). El comienzo de la exploración es inmediato a la inyección.

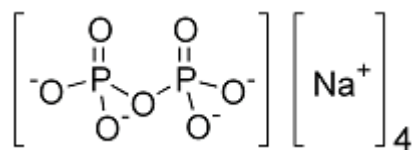
Farmacocinética

Una hora después de la inyección de solución de $^{99m}\text{TcO}_4^-$, de la actividad circulante en sangre aproximadamente el 30% está contenida en los glóbulos rojos y el 70% en el plasma. Aproximadamente el 75% de la actividad plasmática está unida a proteínas. El aclaramiento de la actividad en sangre es multiexponencial.

La distribución de la dosis una hora postinyección es: 30% en mucosa gástrica, 2% en tiroides y 5% en glándulas salivares. La excreción urinaria y fecal es del 30% en 1 día (27% orina y 3% fecal), 72% en 4 días (31% orina y 41% fecal) y 90% en 8 días (34% orina y 56% fecal).

El $^{99m}\text{TcO}_4^-$ también se excreta en la leche materna, por lo que se debe suspender la lactancia durante las 48 horas posteriores a la inyección de la dosis.

^{99m}Tc-Pirofosfato



Pirofosfato de sodio

Composición (Angiocis)

Cada vial contiene 20,12 mg de pirofosfato de sodio.

Excipientes: cloruro de estaño (II) dihidrato, ácido clorhídrico, y nitrógeno

1 ml de solución inyectable contiene 8,37 mg de sodio.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Método de preparación

Deben respetarse las precauciones habituales relativas a esterilidad y radioprotección.

Tomar un vial del equipo.

El pirofosfato de estaño(II) liofilizado (sustancia no radiactiva) se reconstituye inicialmente introduciendo mediante una jeringa hipodérmica 3 ml de una disolución inyectable estéril y apirógena de cloruro de sodio al 0,9% a través del tapón. No utilizar una aguja de ventilación que permita la entrada de aire, ya que el contenido está en atmósfera de nitrógeno.

Tras la reconstitución se utiliza para el marcaje in vivo de hematíes por diferentes métodos. La cantidad óptima de estaño(II) para la preparación de hematíes marcados in vivo o in vitro es de 0,05 µg a 1,25 µg por ml de volumen de sangre total del paciente (aproximadamente 5.000 ml para un varón de 70 kg de peso).

Antes de utilizarla, verificar la limpidez de la solución después de la preparación.

El volumen de solución reconstituida que debe inyectarse por vía intravenosa puede calcularse utilizando la fórmula siguiente:

Volumen de sangre del paciente (ml) x 1,5 / 5400 ml

El volumen de sangre del paciente debe calcularse utilizando tablas normales de altura y peso.

Treinta minutos después de la inyección, se administran por vía intravenosa 740 a 925 MBq de solución de pertecnato (^{99m}Tc) de sodio.

El examen puede comenzar inmediatamente.

La administración de radiofármacos crea riesgos para otras personas por la radiación externa o por la contaminación proveniente de las emisiones de orina, vómitos, etc. Por consiguiente es necesario tomar las medidas de protección contra las radiaciones ionizantes de conformidad con la legislación nacional e internacional. Los medicamentos no utilizados o el material de desecho se deben eliminar según los requerimientos locales.

Estabilidad: debe administrarse en un periodo máximo de 6 horas después de la reconstitución y, conservado en nevera (entre 2°C y 8°C).

Indicaciones

Marcaje in vivo de hematíes para realizar gammagrafía de pool sanguíneo con las siguientes indicaciones:

- Angiocardiogammagrafía
- Evaluación de la fracción de eyección ventricular
- Evaluación de la motilidad de la pared cardíaca global y regional
- Obtención de imágenes de fase miocárdica
- Obtención de imágenes de perfusión de órganos y de anomalías vasculares
- Diagnóstico y localización de hemorragia gastrointestinal oculta

Se recomienda no repetir las exploraciones para las que está indicado este producto en un plazo de 3 meses debido a la duradera fijación de las sales de estaño (II) en los hematíes.

^{99m}Tc-Pirofosfato

Método de administración y exploración diagnóstica

Este medicamento debe reconstituirse antes de su administración al paciente con una solución estéril y apirógena de cloruro sódico al 0,9%. La preparación obtenida es una solución límpida e incolora. A los 30 minutos se administra la solución inyectable de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio.

La adquisición de imágenes puede comenzar inmediatamente después de la inyección del trazador. Se recomienda no repetir las exploraciones para las que está indicado este producto en un plazo de 3 meses

Interacciones

Se ha notificado una reducción del rendimiento del marcaje de los hematíes en regímenes de tratamiento con heparina, sobrecarga de estaño, aluminio, prazosina, metildopa, hidralazina, compuestos digitálicos, quinidina, bloqueantes β -adrenérgicos (p. ej. propanolol), bloqueantes de los canales del calcio (p.ej. verapamilo, nifedipino), nitratos (p.ej. nitroglicerina), antibióticos antraciclínicos, medios de contraste iodados y catéteres de teflón (el ion Sn^{++} puede reaccionar con el catéter). Se recomienda realizar el marcaje in vivo de hematíes con tecnecio-99m (^{99m}Tc) antes de la administración de medios de contraste iodados porque, en caso contrario, disminuye la eficiencia del marcaje.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Radiofármacos para diagnóstico, sistema cardiovascular, compuestos con tecnecio (^{99m}Tc). Código ATC: V09GA A las concentraciones químicas y actividades utilizadas para las exploraciones diagnósticas no parece que el pirofosfato de estaño (II), pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio, pirofosfato de tecnecio (^{99m}Tc) y estaño, y los hematíes marcados tengan actividad farmacodinámica.

Propiedades farmacocinéticas

La inyección intravenosa de sales de estaño (II) produce una "carga de estaño" en los hematíes. La inyección posterior de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio produce acumulación y retención de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio en los plexos coroideos y en los hematíes. La administración intravenosa de 10-20 μg de ion de estaño(II) por kg de peso corporal (en forma de pirofosfato de estaño(II)), seguido de una inyección de 370-740 MBq de pertecnetato 30 minutos después, tiene como resultado un marcaje eficiente del pool sanguíneo. En circunstancias normales el pertecnetato inyectado por vía intravenosa difunde libremente dentro y fuera de los hematíes. Sin embargo cuando los hematíes han sido cargados previamente con ion de estaño (II), el pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio se reduce dentro de las células y se une a las cadenas de hemoglobina. El mecanismo por el que el pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio se fija a los hematíes activados cargados con estaño no está claro. Sin embargo, el 20% del pertecnetato inyectado entra en los hematíes y se une a la cadena β de la hemoglobina. Se cree que el 70-80% del pertecnetato restante se localiza en el citoplasma o en la membrana de los hematíes. Por otro lado, si se reduce la carga de superficie de los hematíes disminuye la eficiencia del marcaje por debajo del 20%.

El momento óptimo para inyectar pertecnetato (^{99m}Tc) para el marcaje in-vivo es de 20-30 minutos después de la administración del pirofosfato. A los 10 y 100 minutos después de la inyección, se encuentra en la sangre un $77 \pm 15\%$ y un $71 \pm 14\%$ de la actividad inyectada, respectivamente. Este valor permanece constante durante aproximadamente 2 horas después de la inyección, produciéndose una disminución aproximada de sólo 6% de la radiactividad total de la sangre durante este período.

Hasta 8 días después de la exploración pueden observarse aún los hematíes marcados con pertecnetato (^{99m}Tc). No hay efectos apreciables con dosis de hasta 0,02 mg de estaño/kg.

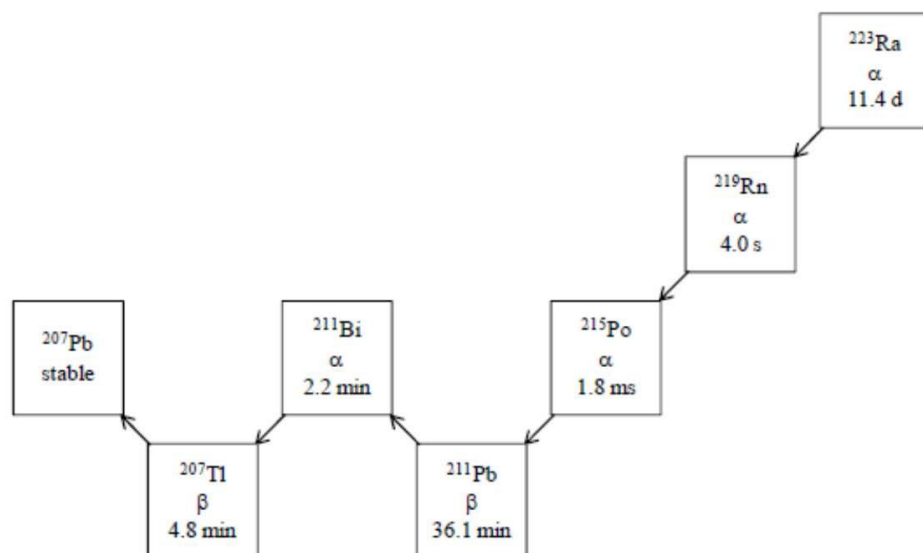
$^{223}\text{RaCl}_2$ (Xofigo)

Cada vial contiene 6 ml de una disolución inyectable de $^{223}\text{RaCl}_2$ isotónica, transparente e incolora, con un pH = 6-8 y con una actividad de 6,6 MBq de ^{223}Ra en la fecha de calibración.

El radio está presente en la solución en forma de ión libre.

El radio-223 (^{223}Ra) es un emisor de partículas alfa con un periodo de semidesintegración de 11,4 días.

La actividad específica del ^{223}Ra es de 1,9 MBq/ng.



Cadena de desintegración del radio-223

Contiene los siguientes excipientes: agua para preparaciones inyectables, citrato de sodio, cloruro de sodio y ácido clorhídrico diluido.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

La radiación gamma asociada con la desintegración del radio-223 (^{223}Ra) y sus radionucleidos hijos permite medir la radiactividad de Xofigo y detectar contaminaciones con instrumentos estándar.

Indicaciones terapéuticas

Xofigo está indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.

Forma de administración

Xofigo se administra por vía intravenosa, mediante inyección lenta (generalmente de hasta 1 minuto de duración). La vía o cánula de acceso intravenoso debe lavarse con solución isotónica inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) antes y después de la inyección de Xofigo.

Posología

La pauta posológica de Xofigo es de una actividad de 55 kBq por kg de peso corporal, administrados en intervalos de 4 semanas hasta completar 6 inyecciones.

No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada, ni en los pacientes con insuficiencia hepática o renal. No existe una recomendación de uso específica para este medicamento en la población pediátrica en la indicación de cáncer de próstata.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha notificado supresión de la médula ósea, particularmente trombocitopenia, neutropenia, leucopenia y pancitopenia, en pacientes tratados con Xofigo. Por lo tanto, debe realizarse una evaluación hematológica a los pacientes en la situación basal y antes de cada dosis de Xofigo. Antes de la primera administración, el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, el recuento plaquetario $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ y la hemoglobina $\geq 10,0 \text{ g/dl}$. Antes de las siguientes administraciones, el ANC debe ser $\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$ y el recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. En caso de que no se observe una recuperación de estos valores en un plazo de 6 semanas después de la última administración de Xofigo, a pesar de la aplicación de tratamiento de soporte estándar, solo se continuará el tratamiento con Xofigo tras una minuciosa evaluación del beneficio/riesgo.

Debe tratarse con precaución a los pacientes con datos indicativos de reserva medular ósea comprometida, por ejemplo después de la administración previa de tratamiento con quimioterapia citotóxica y/o radioterapia (EBRT) o pacientes con cáncer de próstata con infiltración difusa avanzada del hueso (EOD4; "superscan").

No se ha establecido la eficacia y seguridad de la quimioterapia citotóxica realizada después del tratamiento con Xofigo. Existen datos limitados que indican que los pacientes que reciben quimioterapia después de Xofigo tenían un perfil hematológico similar en comparación con los pacientes que recibían quimioterapia después de placebo.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xofigo en los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Debido a la excreción fecal de Xofigo, la radiación puede conducir al empeoramiento de la enfermedad intestinal inflamatoria aguda. Xofigo sólo debe ser administrado después de una evaluación beneficio/riesgo en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria aguda.

En los pacientes con compresión de la médula espinal establecida o inminente no tratada, debe completarse la aplicación del tratamiento de soporte estándar que esté clínicamente indicado antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Xofigo.

En los pacientes con fracturas óseas, debe procederse a la estabilización ortopédica de las fracturas antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Xofigo.

Interacciones farmacológicas

Dado que no pueden excluirse interacciones con calcio y fosfato, unos días antes de empezar el tratamiento con Xofigo, debe considerarse interrumpir suplementos con estas sustancias y/o vitamina D. La quimioterapia concomitante con Xofigo puede tener efectos aditivos sobre la supresión de la médula ósea.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas ($\geq 10\%$) en los pacientes tratados con Xofigo fueron diarrea, náuseas, vómitos y trombocitopenia.

Las reacciones adversas más graves fueron trombocitopenia y neutropenia.

Mecanismo de acción

Xofigo es un agente terapéutico farmacológico emisor de partículas alfa.

Su fracción activa ^{223}Ra se comporta de forma similar al calcio y actúa selectivamente sobre el hueso, en concreto sobre las zonas de metástasis óseas, formando complejos con la hidroxiapatita mineral ósea. La elevada transferencia de energía lineal de los emisores alfa (80 keV/micrómetro) genera una alta frecuencia de roturas del ADN de doble cadena en las células tumorales adyacentes y, como consecuencia, un potente efecto citotóxico. Efectos adicionales sobre el microambiente tumoral incluyendo los osteoblastos y los osteoclastos también contribuyen a la eficacia in vivo. El alcance de las partículas alfa emitidas por el ^{223}Ra es menor de 100 micras (menos de 10 diámetros celulares), lo que reduce al mínimo los daños en el tejido normal circundante.

Propiedades farmacocinéticas

Tras la inyección intravenosa, el ^{223}Ra se incorpora principalmente en los huesos y las metástasis óseas o se excreta al intestino. Quince minutos después de la inyección, alrededor del 20% de la actividad inyectada permanece en la sangre. Al cabo de 4 horas, aproximadamente el 4% de la actividad inyectada permanece en la sangre disminuyendo a menos del 1% a las 24 horas después de la inyección. El volumen de distribución es mayor que el volumen sanguíneo, lo que indica una distribución a los compartimentos periféricos.

Diez minutos después de la inyección, se observa actividad en el hueso y el intestino. El nivel de actividad en el hueso oscila entre el 44% y el 77% a las 4 horas después de la inyección.

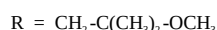
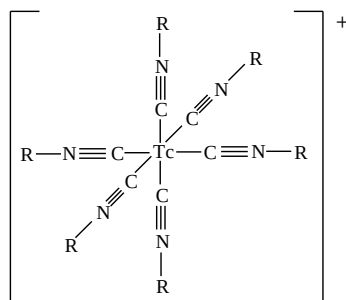
No se observa una captación significativa en otros órganos como corazón, hígado, riñones, vejiga urinaria y bazo a las 4 horas después de la inyección.

El ^{223}Ra es un isótopo que se desintegra y no se metaboliza.

La excreción fecal es la principal vía de eliminación del organismo. Aproximadamente un 5% se excreta con la orina y no hay datos indicativos de excreción hepatobiliar.

Las mediciones corporales totales 7 días después de la inyección (tras las correcciones para la desintegración) indican que una mediana del 76% de la actividad administrada se excretó del organismo. La velocidad de eliminación del dicloruro de ^{223}Ra del tracto gastrointestinal se ve afectada por la alta variabilidad de la velocidad de tránsito intestinal entre la población, con el intervalo normal de evacuación intestinal de una vez al día a una vez a la semana.

^{99m}Tc-Sestamibi (MIBI) (Cardiolite, Miraluma, STAMICIS)

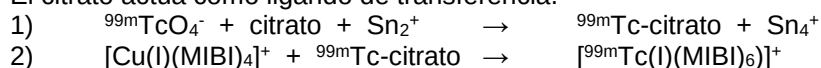


Complejo lipofílico catiónico monovalente de Tc (I)

Composición

Tetrafluoroborato de [Tetrakis (2-metoxi-2-metilpropil-1-isocianuro) cobre (I)] (1,0 mg), cloruro estannoso dihidrato (0,075 mg), hidrocloreto de cisteína monohidrato (1,0 mg), citrato sódico dihidrato (2,6 mg) y manitol (20 mg) y N₂.

El citrato actúa como ligando de transferencia.



Marcaje

- 1) Colocar el vial en un blindaje adecuado y limpiar el cierre de goma con el algodón proporcionado.
- 2) Introducir con una jeringuilla de manera aséptica 1 a 3ml de ^{99m}TcO₄⁻ con una actividad máxima de 300 mCi. Sin sacar la jeringuilla retirar el émbolo según el volumen inyectado para evitar la sobrepresión.
- 3) Agitar el vial durante unos segundos para obtener la disolución del liofilizado y colocarlo en posición vertical en un baño María a ebullición durante 10 minutos.
- 4) A continuación dejarlo enfriar durante 15 minutos.

Control de calidad

Fase estacionaria:	Whatman 31 ET
Fase móvil:	Acetato de etilo
Rf ^{99m} Tc-RH + ^{99m} TcO ₄ ⁻ :	0-0,25
Rf ^{99m} Tc-MIBI:	0,4-0,9

Fase estacionaria:	Whatman nº1	ITLC-SG
Fase móvil:	Acetona	CINa 0,9%
Rf ^{99m} Tc-RH:	0-0,25	0-0,4
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻ :	0,5-1	0,8-1
Rf ^{99m} Tc-MIBI:	0,5-1	0-0,4

No usar el material si la pureza radioquímica es inferior al 94%.

Estabilidad: 10 horas desde el marcaje.

^{99m}Tc-Sestamibi (MIBI) (Cardiolite, Miraluma)

Indicaciones

- Diagnóstico de la disminución de la perfusión coronaria.
 - Diagnóstico y localización del infarto miocárdico.
 - Evaluación de la función ventricular global o por regiones.
 - Diagnóstico de la malignidad en la sospecha de cáncer de mama.
 - Diagnóstico en el estudio de hiperparatiroidismo recurrente o persistente.
- Para el diagnóstico de la disminución de la perfusión coronaria, son necesarias dos inyecciones (en reposo y en ejercicio o en estrés farmacológico, con un intervalo suficiente de tiempo entre ambas) a fin de diferenciar entre las formas transitoria y persistente de la reducción de la captación miocárdica. El test en reposo no sería necesario en caso de que se realizase primero el test en estrés y éste resultase normal (protocolo de dos días). En el protocolo de un día suele realizarse primero el test en reposo y después en estrés con mayor dosis. El protocolo estrés-reposo de un día también es posible pero presenta algunos problemas diagnósticos. Lo más adecuado es que la obtención de imágenes se realice aproximadamente 1 hora después de la inyección en reposo o 15-30 minutos después de la inyección tras el ejercicio. También son posibles exámenes en tiempos posteriores (hasta 6 horas), debido a la falta de redistribución del ^{99m}Tc-Sestamibi.
- Para el diagnóstico del infarto miocárdico es suficiente una inyección en reposo. Si es posible, el paciente no debe comer nada al menos las 4 horas previas a la administración. El paciente debe tomar una comida grasa ligera o 1-2 vasos de leche después de la inyección y antes de efectuar la imagen, con el fin de acelerar el aclaramiento hepatobiliar del ^{99m}Tc-Sestamibi, resultando una menor actividad a nivel hepático en la imagen. Para el estudio de la perfusión coronaria y del infarto de miocardio, pueden obtenerse imágenes utilizando tanto la técnica planar como la tomográfica. Ambas pueden ser sincronizadas con electrocardiograma.
- La imagen de mama se inicia de forma óptima entre los 5 y 10 minutos tras la inyección.
- La imagen de paratiroides depende de si se utiliza la técnica de sustracción o de “wash-out. Para la técnica de sustracción se pueden utilizar los isótopos ¹²³I⁻ o ^{99m}TcO₄⁻. Cuando se utiliza ¹²³I⁻ se administra (0,3-0,6 mCi) de forma oral 4 horas antes de la inyección de ^{99m}Tc-Sestamibi (5-10 mCi), obteniéndose inmediatamente las imágenes de ¹²³I de cuello y tórax. Cuando se utiliza ^{99m}TcO₄⁻, se inyectan 1-4 mCi de ^{99m}TcO₄⁻ 30 minutos antes de la inyección de ^{99m}Tc-Sestamibi (5-10 mCi), obteniéndose inmediatamente las imágenes de ^{99m}TcO₄⁻ de cuello y tórax. Si se utiliza la técnica de doble fase o “wash-out”, se inyecta 10-20 mCi de ^{99m}Tc-Sestamibi, obteniéndose las primeras imágenes de cuello y tórax 10 minutos más tarde. Después de 1-2 horas se vuelven a tomar imágenes de cuello y tórax.

Propiedades farmacocinéticas

La incorporación celular del ^{99m}Tc-Sestamibi se realiza por difusión dependiente del potencial negativo transmembrana, sin relación con el pH extracelular ni intervención de la bomba Na/K/ATPasa. El ^{99m}Tc-Sestamibi es captado por el tejido miocárdico viable por difusión pasiva del compuesto lipofílico, dependiendo del flujo coronario, y suponiendo el 1,5% de la dosis inyectada durante el ejercicio y el 1,2% en reposo. El 90% de la actividad captada por el miocito se produce a nivel mitocondrial. Se distribuye rápidamente de la sangre a los tejidos, pues a los 5 minutos de la inyección sólo un 8% de la dosis inyectada se encuentra aún en la circulación. La T_{1/2} miocárdica biológica es aproximadamente 7 horas en reposo y ejercicio. La T_{1/2} efectiva es aproximadamente 3 horas. El ^{99m}Tc-Sestamibi es excretado principalmente vía renal y vía hepatobiliar (debido a su lipofilia). La actividad de la vesícula biliar aparece en el intestino 1 hora después de la inyección. Aproximadamente un 27% de la dosis inyectada es eliminada por vía renal a las 24 horas y aproximadamente el 33% es eliminada en heces en 48 horas. El órgano crítico es la vesícula biliar.

$^{99m}\text{Tc-Sn}$ coloide

Composición del vial de Hepatate II

Fluoruro estannoso (0,125 mg), fluoruro sódico (1 mg), poloxamero 188 (0,5 mg) (surfactante no iónico).

Marcaje

- 1) Quitar la cubierta del vial y colocarlo en un blindaje adecuado de plomo.
- 2) Con una jeringuilla estéril introducir 3-9 ml de $^{99m}\text{TcO}_4^-$, quitando seguidamente sin sacar la jeringuilla del vial el mismo volumen de gas inerte para normalizar la presión del vial.
- 3) Agitar el vial para disolver totalmente el liofilizado y dejar reposar 20 minutos.

Control de calidad

Fase estacionaria:	Whatman 3MM
Fase móvil:	Acetona
Rf $^{99m}\text{Tc-Sn}$ coloide	0
Rf $^{99m}\text{Tc-RH}$	0
Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$	1

La pureza radioquímica debe ser por lo menos del 95%.

Estabilidad: 6 horas después del marcaje.

Indicaciones

Estudios diagnósticos hepáticos.

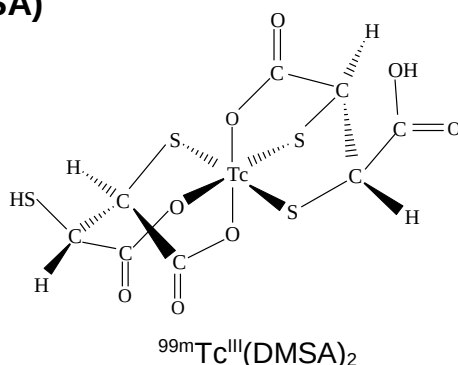
Interacciones

Los fármacos con hepatotoxicidad asociada a corto o largo plazo, como los agentes terapéuticos del cáncer, anticonceptivos y tetraciclinas, pueden afectar la biodistribución de los coloides marcados. El Al^{3+} induce la formación de macroagregados coloidales, con la consiguiente captación pulmonar.

Propiedades farmacocinéticas

Tras la inyección intravenosa del $^{99m}\text{Tc-Sn}$ coloide es rápidamente aclarado de la sangre por el sistema reticuloendotelial. El 80-90% de las partículas coloidales inyectadas son fagocitadas por las células Kupffer del hígado, mientras que el 5-10% son captadas por el bazo y la médula ósea. Un incremento en la captación esplénica indicaría enfermedad hepática difusa.

^{99m}Tc-Succímero (DMSA)



Composición del vial de Covidien

Ácido dimercaptosuccínico (1,2 mg), Inositol (30 mg), cloruro estannoso dihidrato (0,252 mg), cloruro sódico (0,9 mg).

Otros fabricantes añaden ácido ascórbico para prevenir procesos de oxidación.

El pH del producto final está entre 2 y 3.

El DMSA es un ligando orgánico que posee dos centros quirales. Presenta tres estructuras estereoisómeras: dos enantiómeros y un compuesto meso. El kit comercial de DMSA para el marcaje con Tc sólo contiene la forma meso del ácido dimercaptosuccínico.

Marcaje

- 1) Quitar la cubierta del vial y colocarlo en un blindaje adecuado de plomo.
- 2) Con una jeringuilla estéril introducir entre 1 y 5 ml de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ con una actividad máxima de 100 mCi. Retirar el émbolo según el volumen inyectado para evitar la sobrepresión y retirar la jeringuilla.
- 3) Agitar el vial para disolver el liofilizado y dejar el vial en reposo 15 minutos.

Control de calidad

Fase estacionaria:	Whatman 17	ITLC-SG	ITLC-SG
Fase móvil:	Acetona	NaCl 0,9%	EMC
Rf ^{99m}Tc -DMSA	0	1	0
Rf ^{99m}Tc -RH	0	0	0
Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$	1	1	1

La pureza radioquímica debe ser por lo menos del 95%.

Estabilidad: 4 horas después del marcaje.

Se cree que la formación ocurre en dos pasos, el primero rápido y el segundo lento:



El segundo paso se ve afectado fuertemente por la presencia de oxígeno, pues el $\text{Tc}^{\text{III}}(\text{DMSA})_2$ puede oxidarse para dar de nuevo el complejo $\text{Tc}^{\text{IV}}(\text{DMSA})_2$; esto disminuiría la captación renal del preparado, pues el $\text{Tc}^{\text{IV}}(\text{DMSA})_2$ es rápidamente excretado, aumentando la captación hepática. Para prevenir esta oxidación algunos fabricantes añaden ácido ascórbico al kit.

Si la preparación se realiza a pH neutro no habrá localización renal y sí habrá excreción urinaria, aunque después se baje el pH a 2,5.

Indicaciones

El ^{99m}Tc -Succímero está indicado para la obtención de imágenes renales (planares o tomográficas) para:

- ★ Estudios morfológicos de la corteza renal.
- ★ Función renal individual.
- ★ Localización del riñón ectópico.

La toma de imágenes puede realizarse al cabo de 1 a 3 horas de la inyección. Cuando hay daño u obstrucción renal, pueden requerirse imágenes tardías (6 a 24 horas respectivamente).

^{99m}Tc-Succímero (DMSA)

Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa del ^{99m}Tc-Succímero, el 90% del complejo se liga fuertemente a las proteínas plasmáticas, siendo con posterioridad extraído de la circulación por las nefronas. Se fija a nivel de las células del túbulo contorneado proximal, permaneciendo localizado en el córtex (relación córtex/médula de 22:1). Su eliminación por filtrado es despreciable. El período de semidesintegración efectivo del ^{99m}Tc-Succímero en la sangre es de aproximadamente 1 hora. El ^{99m}Tc-Succímero se localiza en altas concentraciones en la corteza renal. La localización máxima ocurre al cabo de 3-6 horas de la inyección intravenosa, con una retención de aproximadamente el 40-50% de la dosis en los riñones. La excreción renal es aproximadamente el 50% a los 60 minutos post-inyección y su eliminación en orina es de un tercio de la dosis a las 12 horas. Menos del 3% de la D.I. se localiza en el hígado. Sin embargo, esta cantidad puede aumentar de manera significativa y la distribución renal disminuir en pacientes con función renal dañada.

El órgano crítico en cuanto a dosimetría es el cortex renal.

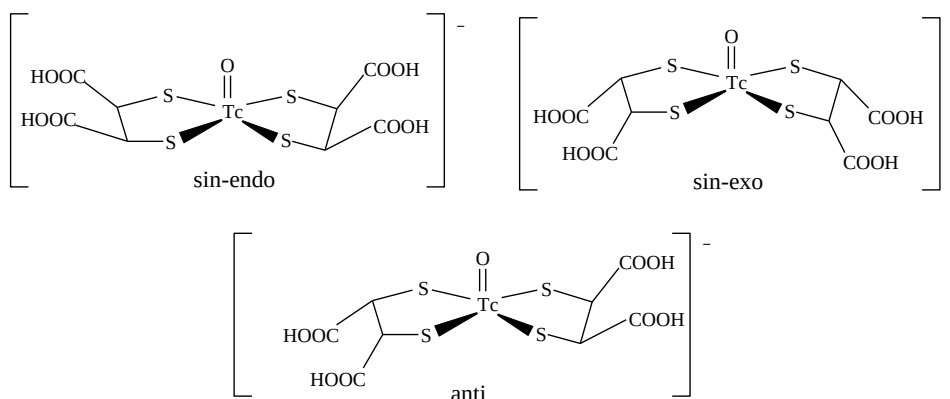
Interacciones medicamentosas

Algunos compuestos químicos o medicamentos pueden afectar la función de los órganos estudiados e influenciar la captación del ^{99m}Tc-Succímero:

- Cloruro de amonio: puede reducir substancialmente la captación renal y aumentar la captación hepática del ^{99m}Tc-Succímero.
- Bicarbonato sódico: reduce la captación renal de ^{99m}Tc-Succímero.
- Manitol: reduce la captación renal de ^{99m}Tc-Succímero.
- Captopril: en pacientes con estenosis arterial renal unilateral la captación de ^{99m}Tc-Succímero estará dificultada en el riñón afectado. Esto es generalmente reversible después de interrumpir la administración de captopril.

$^{99m}\text{Tc}^{\text{V}}\text{O-DMSA}$

Si se adiciona una proporción adecuada de bicarbonato sódico antes del pertecnetato, se forma el complejo aniónico $[\text{}^{99m}\text{Tc}^{\text{V}}\text{O}(\text{DMSA})_2]^-$ consistente en una mezcla de tres isómeros: dos sin y uno anti.



Preparación

- 1) A un vial de DMSA añadir 1 ml de disolución estéril de bicarbonato sódico al 4,2 %. Agitar suavemente rotando el vial y esperar hasta su completa disolución.
- 2) Añadir entre 1 y 3 ml de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ con un máximo de 50 mCi. Invertir el vial varias veces. Reposar durante 20 minutos. (pH = 8,5-9,0).
- 3) Inyectar entre 6 y 7 mCi por paciente.

Preparación de la disolución de NaHCO_3 al 4,2%

En un vaso de precipitados pesar 4,2 g de NaHCO_3 y disolver en 100 ml de agua bidestilada y estéril. Dispensar filtrando en Milipore de 0,22 μm en viales de 20 ml.

Control de calidad

Fase estacionaria:	ITLC-SG
Fase móvil:	n-butanol/ac. acético /agua (3:2:3)
Rf $^{99m}\text{Tc}(\text{III})\text{-DMSA}$	0 - 0,2
Rf $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$	0,6 - 0,8
Rf $^{99m}\text{Tc-RH}$	0
Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$	0,9 - 1

Indicaciones

El $\text{Tc}(\text{V})\text{DMSA}$ presenta afinidad hacia los tumores, resultando útil para el estudio gammagráfico del cáncer medular de tiroides y otros tumores de cabeza y cuello. Su uso no está aprobado todavía en España.

^{99m}Tc-Sulesomab (LeukoScan)

Composición

Cada frasco de 3 mL contiene 0,31 mg de sulesomab (fragmentos del anticuerpo monoclonal murino antigranulocitos IMMU-MN3 Fab'-SH).

Excipientes: cloruro estannoso dihidrato, cloruro de sodio, ácido acético glacial (trazas), ácido clorhídrico (trazas), tartrato sódico potásico tetrahidrato, acetato sódico trihidrato, sacarosa, N₂.

Marcaje

- 1) Quitar la cubierta del vial y añadir 0,5 ml de salino fisiológico al vial y agitar suavemente durante aproximadamente 30 segundos para asegurar la disolución del liofilizado.
- 2) Inmediatamente después colocar el vial en un blindaje adecuado de plomo y añadir 1 ml de disolución de ^{99m}TcO₄⁻ de un eluido reciente con una actividad máxima de 30 mCi. Sin retirar la aguja extraer un volumen equivalente de aire con el fin de evitar la sobrepresión.
- 3) Agitar suavemente e incubar durante 10 minutos aproximadamente

Control de calidad

Fase estacionaria:	ITLC-SG	La pureza radioquímica
Fase móvil:	Acetona	debe ser por lo menos del 90%.
Rf ^{99m} Tc-Sulesomab	0,0-0,3	
Rf ^{99m} Tc-RH	0,0-0,3	Estabilidad:
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻	0,7-1	4 horas después del marcaje.

Indicaciones

LeukoScan está indicado para la toma de imágenes diagnósticas para determinar la localización y el alcance de infecciones o inflamación en los huesos de pacientes con sospecha de osteomielitis, incluyendo los pacientes con úlceras diabéticas del pie.

Cuando una exploración de huesos sea positiva y la imagen con LeukoScan sea negativa, hay poca probabilidad de que exista una infección. Si la exploración de huesos es negativa, LeukoScan puede producir en raras ocasiones una respuesta positiva, lo que puede indicar la presencia de osteomielitis.

La dosis recomendada para adultos es de 0,25 mg de fragmento Fab' radiomarcado con 20-30 mCi de ^{99m}Tc (~1,2 mL). La solución radiomarcada se debería administrar como inyección intravenosa.

La inmunogammagrafía se debería realizar entre una y ocho horas tras la inyección.

No hay ninguna diferencia esencial en la detección de la presencia o ausencia de osteomielitis en los períodos de 1-2 horas y 5-8 después de la inyección. Esto sugiere que la toma de imágenes puede realizarse en cualquier momento entre una y ocho horas después de la inyección (para la conveniencia del departamento de medicina nuclear y del paciente).

En la base de dos pruebas clínicas controladas con LeukoScan para demostrar la seguridad y eficacia de este producto en la definición y localización de osteomielitis, de un total de 175 pacientes evaluados, LeukoScan tuvo una sensibilidad del 88,2%, una especificidad del 65,6%, una precisión del 76,6%, un valor predictivo positivo del 70,8% y un valor predictivo negativo de 85,5%.

Propiedades farmacocinéticas

El anticuerpo (IMMU-MN3) reconoce una estructura antigénica compartida por una glicoproteína superficial (NCA-90) de granulocitos y el marcador de tumores, antígeno carcinoembrionario (CEA), por lo que puede existir una interacción con CEA y detectar tumores.

Una hora después de la infusión, el nivel en sangre es el 34% del valor basal, 17% a las 4 horas y 7% del valor basal a las 24 horas. La vida media de distribución es de aproximadamente 1,5 horas; la vía de eliminación es esencialmente renal con el 41% del radiofármaco excretado en la orina durante las primeras 24 horas después de la administración. En cuanto a la dosimetría de radiación, el órgano crítico son los riñones.

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad cada vez que se administren a los pacientes compuestos de proteínas de ratón. Deben estar disponibles para uso inmediato en caso de una reacción adversa, equipos de reanimación cardiopulmonar apropiados y personal debidamente capacitado. Las concentraciones de anticuerpos antimurinos humanos (HAMA) deben ser determinadas antes de readministrar LeukoScan.

^{99m}Tc-Tektrotyd

Composición

Vial I: Hynic-[D-Phe1, Tyr3-Octreotide], tin(II)chloride, tricine (N-[Tirs(hydroxymethyl)methyl]glycine), mannitol.

Vial II: EDDA (ethylenediamino-N,N'-diacetic acid, disodium hydrogen phosphate dodecahydrate, sodium hydroxide).

Marcaje

- 1) Usar ^{99m}TcO₄⁻ procedente de un eluido reciente (menos de 2 h) y de un generador cuya elución anterior se haya realizado antes de 24 horas.
- 2) Inyectar 1 ml de agua para inyección en el Vial II y agitar suavemente hasta disolución de los componentes. Tomar 0,5 ml de esa solución e inyectarla en el Vial I. Después de agitar a fondo, inyectar al mismo vial (Vial I) el ^{99m}TcO₄⁻ (actividad máxima de 60 mCi y volumen máximo de 1 ml) y agitar durante unos 10 segundos.
- 3) Colocar el vial inmediatamente en un baño de agua o bloque térmico a 80°C durante 20 min. (o 100°C durante 10 min.) manteniendo el vial en posición vertical. Después dejarlo a temperatura ambiente durante al menos 15 min. para enfriar. El vial NO debe ser enfriado en agua fría.

Control de calidad

	Control 1	Control 2
Fase estacionaria:	Gelman ITLC SG	Gelman ITLC SG
Fase móvil:	Etilmetilcetona	Acetonitrilo-agua (1V:1V) recién preparado
Rf ^{99m} Tc-Tektrotyd	0,0-0,5	0,3-1
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻	0,5-1	0,3-1
Rf ^{99m} Tc-RH	0,0-0,5	0,0-0,3

La pureza radioquímica debe ser por lo menos del 90%.

ESTABILIDAD: hasta 6 horas después del marcaje a 15-25 °C

La actividad recomendada para la realización de un examen en un adulto es 10-25 mCi.

La preparación no debe administrarse si la solución no es transparente o contiene partículas no disueltas.

Indicaciones

^{99m}Tc-Tektrotyd está indicado para el diagnóstico de las lesiones patológicas en las que se produce la sobreexpresión de receptores de somatostatina, en especial el subtipo 2 y en menor medida los subtipos 3 y 5. Estos son especialmente:

- Tumores neuroendocrinos gastro-entero-pancreáticos (GEP-NET).
- Adenomas hipofisarios.
- Tumores originados en el sistema simpático; feocromocitoma, paraganglioma, neuroblastoma, ganglioneuroma y así sucesivamente.
- Carcinoma medular de tiroides.

^{99m}Tc-Tektrotyd puede ser también potencialmente útil en el caso de otros tumores que expresan receptores de somatostatina con distinta intensidad, tales como: cáncer de mama, melanoma maligno, linfomas, cáncer de próstata, sarcoma, carcinoma de células claras del riñón, carcinoma diferenciado de tiroides, astrocitoma OMS I-IV (incluyendo el glioblastoma multiforme GM), meningioma y carcinoma de ovario.

Propiedades farmacocinéticas

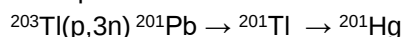
Tras su administración intravenosa, ^{99m}Tc-Tektrotyd se elimina fácilmente de la sangre. A los 10 minutos se acumula el hígado, bazo riñones, así como en tumores que expresan receptores de somatostatina. Estos cambios se ven mejor después de 2 y 4 horas, mientras que la actividad acumulada en los músculos y la sangre circulante disminuye. Tras 24 horas las lesiones tumorales todavía se ven y se observa una ligera excreción por tracto digestivo. Los valores máximos de la relación de tumor / fondo se observan 4 horas después de la inyección. Los valores de la relación tumor / hígado y tumor / pulmones son del orden de 1,4 y 12, respectivamente.

Tektrotyd se excreta principalmente por los riñones y en menor medida, por el hígado. La actividad acumulada en células sanguíneas está por debajo del 5%, independientemente del tiempo de inyección. Su enlace a proteínas sanguíneas es 2-11% a los 5 minutos después de la inyección y 33-51% después de 20 horas. La excreción urinaria dentro de las 24 horas es del 24-64% de la dosis administrada.

²⁰¹TlCl

La solución inyectable de cloruro de talioso (²⁰¹Tl) es una solución acuosa, estéril, isotónica, clara, incolora, con un pH entre 5,0 y 7,0. Algunas formulaciones pueden contener alcohol bencílico como agente bacteriostático. Almacenamiento a temperatura ambiente.

El ²⁰¹Tl se produce por desintegración mediante captura electrónica del ²⁰¹Pb ($T_{1/2} = 9,4$ h), el cual se obtiene en ciclotrón por irradiación de protones en un blanco de talio inactivo.



El procedimiento de irradiación también produce ²⁰⁰Pb y ^{202m}Pb, que se desintegran a ²⁰⁰Tl ($T_{1/2} = 26,1$ h) y ²⁰²Tl ($T_{1/2} = 288$ h).

El $T_{1/2}$ del ²⁰¹Tl es de 73,1 horas (3,05 días). Se desintegra mediante captura electrónica a ²⁰¹Hg (estable), mediante emisión de radiación γ de 135 y 167 keV, y rayos X de 65-82 keV.

Respecto a la bomba Na-K (encargada de mantener dentro de las células altas concentraciones de K⁺ y bajas concentraciones de Na⁺), el ión Tl⁺ es un análogo del K⁺ (con similar radio del ión hidratado e igual carga eléctrica), lo que da lugar a su acumulación por transporte activo en todos los tejidos musculares viables y en los riñones. Se presenta acumulación transitoria en los órganos con una elevada masa sanguínea y una actividad metabólica alta, como la glándula tiroides y especialmente en el hígado. El Tl⁺ es eliminado rápidamente de la sangre (sólo un 5-8% permanece en sangre 5 minutos después de la inyección i.v.), acumulándose activamente en las células musculares miocárdicas viables, en niveles superiores a los de tejidos circundantes, y de forma proporcional al flujo sanguíneo. En el miocardio normal el máximo se alcanza 10 minutos después de la inyección (aproximadamente un 4% de la dosis inyectada). En las áreas miocárdicas con circulación alterada, isquemia y/o infarto, así como áreas donde el tejido miocárdico es sustituido por tejido fibroso, se observará una acumulación de ²⁰¹Tl reducida o incluso nula.

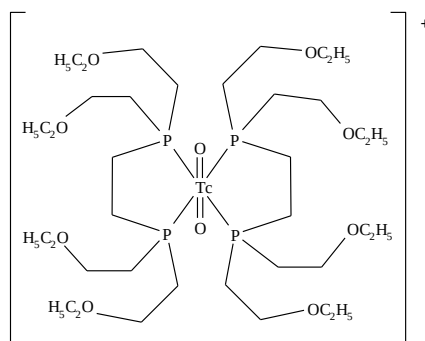
La gammagrafía con ²⁰¹Tl se emplea para localizar, dentro del miocardio sano, áreas con una captación reducida o nula, tanto en reposo como en conjunción con la prueba de esfuerzo, así como para evaluar el grado de la lesión. Usualmente las imágenes en reposo se obtienen a los 10-60 minutos post-inyección. En la prueba de esfuerzo se inyecta el ²⁰¹Tl cuando el paciente alcanza un predeterminado nivel de esfuerzo máximo; después, el ejercicio se continúa durante 1 o 2 minutos por lo menos, disminuyendo gradualmente el esfuerzo; la visualización se comienza, a más tardar, 10 minutos después de la inyección. Las imágenes obtenidas posteriormente a los 90 minutos de la inyección contienen considerablemente menos información, a causa de la redistribución de la actividad. El tejido miocárdico funcional se presenta como una zona activa, en donde los infartos aparecen como áreas frías. La imagen normal en reposo muestra notablemente marcada la pared del ventrículo izquierdo. El ventrículo derecho usualmente no aparece, salvo después del ejercicio o en caso de hipertrofia ventricular derecha. El espacio sanguíneo del ventrículo aparece como un área fría central, a causa de la rápida depuración sanguínea del ²⁰¹Tl. En pacientes con diabetes mellitus la calidad en la imagen puede disminuir debido a la miocardiopatía diabética.

El ²⁰¹Tl también sirve para la localización de hiperactividad paratiroidea (adenoma). También está descrita su utilidad en tumores de cerebro, mama y pulmón. Su mecanismo de localización tumoral se cree que está relacionado con el flujo sanguíneo tumoral y con la bomba Na-K por analogía estructural. El Tl⁺ se elimina del cuerpo lentamente, $T_{1/2}$ biológico de 10 días. Sólo el 5% es excretado en orina las primeras 24 horas.

El órgano crítico es el tiroides en la mujer y los testículos en el hombre.

El propanolol provoca una disminución de la captación de Tl⁺, mientras que los vasodilatadores (dipiridamol) provocan un incremento de su captación.

^{99m}Tc-Tetrofosmina (Myoview)



Tc-Tetrofosmina

$\text{TcO}_2\text{-bis}[1,2\text{-bis}\{\text{bis}(2\text{-etoxietil})\text{fosfino}\}\text{etano}]^+$
Complejo lipofílico catiónico monovalente de Tc(V)

Composición

Tetrofosmina (0,23 mg), cloruro estannoso dihidrato (0,030 mg), sulfosalicilato disódico (0,32 mg), D-gluconato sódico (1,0 mg), bicarbonato sódico (1,8 mg) y N₂.
El gluconato actúa como ligando de transferencia.

Marcaje

- 1) Colocar el vial en un blindaje adecuado y limpiar el cierre de goma con el algodón proporcionado.
- 2) Introducir con una jeringuilla de manera aséptica de 4 a 8 ml de ^{99m}TcO₄⁻ con una actividad máxima de 324 mCi (40,5 mCi/ml). Sin sacar la jeringuilla retirar el émbolo según el volumen inyectado para evitar la sobrepresión.
- 3) Agitar el vial para asegurar la disolución del liofilizado y dejar en reposo 15 minutos a temperatura ambiente.
- 4) Almacenar el vial reconstituido y marcado entre 2 y 8 °C.

Control de calidad

Fase estacionaria:	ITLC-SG	Whatman 3MM	ITLC-SG
Fase móvil:	Etilmetilcetona	Acetato de etilo	acetona/CH ₂ Cl ₂ (35:65)
Rf ^{99m} Tc-RH :	0-0,15	0,0	0-0,15
Rf ^{99m} Tc-tetrofosmina:	0,54-0,85	0,4-0,7	0,2-0,75
Rf ^{99m} TcO ₄ ⁻ :	0,85-1	0	0,8-1

No usar el material si la pureza radioquímica es inferior al 90%.

Estabilidad: 8 horas después del marcaje (12 horas a 2-8°C).

Indicaciones

^{99m}Tc-Tetrofosmina es un agente de perfusión miocárdica, indicado como coadyuvante en el diagnóstico y localización de isquemia y/o infarto miocárdicos. También está indicado como coadyuvante para la valoración inicial en la caracterización de malignidad de lesiones de mama sospechosas, cuando todas las demás pruebas recomendadas resulten no concluyentes.

Para la obtención de imágenes de miocardio, es recomendable un ayuno previo mínimo de 4 horas, aunque no es imprescindible para la prueba en reposo. El procedimiento para el diagnóstico y localización de isquemia miocárdica incluye dos inyecciones intravenosas de ^{99m}Tc-Tetrofosmina: una en ejercicio (prueba de esfuerzo o ergometría) (5-7 mCi) y otra en reposo (13-20 mCi) unas 4 horas después. En los casos en los que el paciente no pueda realizar esfuerzo físico, se realizará un estudio bajo estrés farmacológico (adenosina, dipiridamol, dobutamina).

Para el diagnóstico y localización del infarto de miocardio es suficiente una inyección de ^{99m}Tc-Tetrofosmina en reposo.

^{99m}Tc-Tetrofosmina (Myoview)

Las imágenes (planares o de SPECT) deben empezar a adquirirse no antes de 15 minutos post-inyección, pudiendo ser adquiridas hasta 4 horas post-inyección, pues no hay evidencias de cambios significativos en la concentración miocárdica o en la redistribución de ^{99m}Tc-Tetrofosmina.

Los fármacos que influyen sobre la función miocárdica y/o flujo sanguíneo, como beta bloqueantes, antagonistas del calcio o nitratos, pueden conducir a falsos negativos en el diagnóstico de la patología coronaria.

Para el diagnóstico y la localización de lesiones sospechosas en la mama, el procedimiento recomendado consiste en una única inyección intravenosa de ^{99m}Tc-Tetrofosmina (13-20 mCi). La inyección debe administrarse, preferentemente, en una vena del pie u otro lugar que no sea el brazo situado en el mismo lado de la lesión sospechosa en la mama. No es necesario que el paciente ayune antes de la inyección. La obtención de imágenes de mama se inicia de forma óptima de 5 a 10 minutos tras la inyección. Una exploración negativa no excluye cáncer de mama, debido a que no todas las lesiones de mama menores de 1 cm de diámetro pueden ser detectadas (sensibilidad 36%). La eficacia de la identificación de lesiones axilares no ha sido demostrada, por consiguiente la gammagrafía mamaria no está indicada en el estadiaje del cáncer de mama.

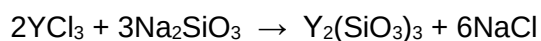
Propiedades farmacocinéticas

El mecanismo de fijación de ^{99m}Tc-Tetrofosmina depende de la diferencia de potencial transmembrana, incorporándose al citosol en proporción al gradiente metabólico celular. La captación en el miocardio es rápida (mayoritariamente en el citosol de los miocitos), alcanzando un máximo del 1,2% de la dosis inyectada 1 hora post-inyección. Después disminuye lentamente con el tiempo: 1,0% y 0,7% a las 2 y 4 horas, respectivamente. Los valores son ligeramente mayores en ejercicio.

^{99m}Tc-Tetrofosmina se elimina rápidamente de la sangre después de su inyección intravenosa. Menos del 5% de la actividad administrada permanece en la sangre a los 10 minutos post-inyección. El aclaramiento de la actividad de fondo de los tejidos del pulmón e hígado es rápido, reduciéndose la actividad en estos órganos después del ejercicio, con retención aumentada en el músculo esquelético. Aproximadamente el 66% de la actividad inyectada es excretada en las 48 horas post-inyección, con aproximadamente el 40% excretada en orina y 26% en heces.

El órgano crítico es la vesícula biliar, siendo la dosis mayor en reposo.

⁹⁰Y-silicato



Composición

Suspensión coloidal de silicato de ytrio-90 (2,5-10 mCi a fecha y hora de referencia), silicato sódico (2-4 mg/ml).

La actividad específica es de 7-35 mCi/mg de ytrio. pH = 10 - 11,5. El silicato de ⁹⁰Y tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 100 nm.

Estabilidad

No usar 8 días después de la fecha de calibración. Almacenar a temperatura ambiente.

El ⁹⁰Y se desintegra ($T_{1/2} = 64,1$ horas = 2,7 días) mediante emisión beta para dar ⁹⁰Zr (estable). La energía máxima de su radiación beta es 2,3 MeV.

Indicaciones

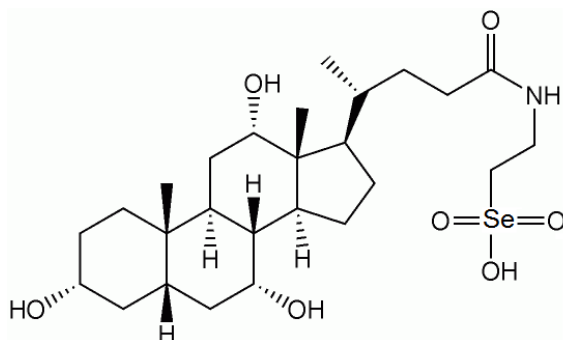
La inyección intraarticular de ⁹⁰Y-silicato está indicada en tratamientos de pacientes con sinovitis mediante sinoviortesis radioisotópica o radiosinoviortesis. Es útil en el tratamiento de la artritis inflamatoria y reumatoide (cuando la sinovial está inflamada y existe un derrame importante), sobre todo en grandes articulaciones, cuando no responde al tratamiento convencional.

La dosis estándar para una rodilla es de 5 mCi.

Administrado mediante instilación directa, el radiofármaco queda confinado en el espacio articular, produciendo una irradiación directa y altamente selectiva de la sinovial, que persigue conseguir su destrucción o al menos reducir su inflamación e hipertrofia.

	Tipo	E _{max} (MeV)	Alcance máx. (mm)	Articulaciones
⁹⁰ Y	β	2,28	4,0	grandes
¹⁸⁶ Re	β/γ	1,06/0,137	3,7	medianas
¹⁶⁹ Er	β	0,34	1,0	pequeñas

⁷⁵Se-Ácido tauroselcólico (SeHCAT)



Composición

Cada cápsula de gelatina dura contiene 370 kBq de ⁷⁵Se-ácido tauroselcólico (menos de 0,1 mg) en la fecha de calibración. También contiene 71,04 mg de sodio en forma de hidrogenofosfato de disodio dihidrato, como excipiente.

La cápsula de gelatina también contiene los siguientes componentes: 71,04 mg de sodio en forma de hidrogenofosfato de disodio dihidrato, dióxido de titanio, Amarillo de quinolina y Eritrosina

Estabilidad

El periodo de validez es de 18 semanas a partir de la fecha de fabricación.

Indicaciones

El ácido tauroselcólico (⁷⁵Se) se utiliza para evaluar la malabsorción de ácidos biliares y la determinación de la pérdida de ácidos biliares. Puede emplearse para la evaluación de la función ileal, la valoración de la enfermedad intestinal inflamatoria y la diarrea crónica, y en el estudio de la circulación enterohepática. En pacientes con disfunción hepática grave u obstrucción de vías biliares: se recomienda precaución en la administración de este radiofármaco, porque la dosis de radiación para el hígado aumenta significativamente.

Propiedades farmacodinámicas

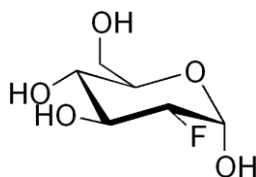
Grupo farmacoterapéutico: Otros radiofármacos para diagnóstico del hígado y sistema reticuloendotelial; código ATC: V09DX01.

A las concentraciones químicas y actividades utilizadas para las exploraciones diagnósticas no se prevé que el tauroselcólico (⁷⁵Se) tenga efectos farmacodinámicos clínicamente importantes.

Propiedades farmacocinéticas

El ácido tauroselcólico (⁷⁵Se) es un análogo de los ácidos biliares con un comportamiento fisiológico idéntico al de los conjugados de ácidos biliares naturales. Después de la administración oral a sujetos sanos se absorbe aproximadamente el 95 % del ácido biliar marcado, sobre todo en el íleon terminal, durante cada ciclo enterohepático. La distribución de la actividad está confinada prácticamente en su totalidad a la luz de las vías biliares, intestino e hígado. Los datos de retención corporal total en sujetos sanos demuestran que del 97 % al 100 % del ácido tauroselcólico (⁷⁵Se) se excreta con una semivida biológica de 2,6 días y que, en la mayoría de casos, una pequeña parte (aproximadamente un 3 %) se elimina con una semivida media de 62 días.

^{18}F -fluorodesoxiglucosa



Composición

Disolución inyectable de ^{18}F -FDG (2-Desoxi-2-fluoro-D-glucosa).

$^{18}\text{F} \rightarrow ^{18}\text{O}$ $T_{1/2} = 109,77$ min. Emisión de positrones ($E_{\text{max}} = 634$ keV), seguida de radiación de aniquilación de positrones (511 keV).

Indicaciones

Oncología

La ^{18}F -FDG está indicada para su utilización en la obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes (adultos y pediátricos) sometidos a procedimientos de diagnóstico oncológico que describen la función o las enfermedades en las que el aumento del aporte de glucosa a tejidos u órganos específicos es el objetivo de la prueba.

Cardiología

El objetivo diagnóstico es el tejido miocárdico viable que capta glucosa pero está hipoperfundido, aunque debe valorarse previamente utilizando técnicas de imagen de flujo sanguíneo apropiadas.

Neurología

El objetivo diagnóstico es el hipometabolismo glucídico interictal. Localización de focos epileptógenos en la valoración prequirúrgica de la epilepsia temporal parcial.

Enfermedades infecciosas o inflamatorias

El objetivo diagnóstico son los tejidos o estructuras que presentan un contenido anómalo de linfocitos activados. Localización de focos anómalos para orientar el diagnóstico etiológico en caso de fiebre idiopática.

Efectos farmacodinámicos

A las concentraciones químicas utilizadas para las exploraciones diagnósticas no parece que la ^{18}F -FDG tenga actividad farmacodinámica.

Propiedades farmacocinéticas

La ^{18}F -FDG es un análogo de la glucosa que se acumula en todas las células que utilizan glucosa como fuente primaria de energía. Por tanto, se acumula en tumores que tienen un alto nivel de intercambio de glucosa.

Después de la inyección intravenosa, su perfil farmacocinético en el compartimento vascular es biexponencial. Tiene una semivida de distribución de 1 minuto y una semivida de eliminación de aproximadamente 12 minutos.

En los sujetos sanos la ^{18}F -FDG se distribuye ampliamente por el organismo, especialmente por el encéfalo y el corazón, y en menor grado por los pulmones y el hígado.

La captación celular de la ^{18}F -FDG se realiza por un sistema transportador tisular específico, que es en parte insulino-dependiente y, por lo tanto, puede estar influenciado por las condiciones alimenticias, nutricionales y la existencia de diabetes mellitus. En pacientes con diabetes mellitus se reduce la captación de ^{18}F -FDG en las células debido a una modificación de la distribución tisular y del metabolismo de la glucosa.

La ^{18}F -FDG es transportada, vía membrana celular, de forma similar a la glucosa, pero solo experimenta el primer paso de la glicólisis formándose fludesoxiglucosa (^{18}F)-6-fosfato, que se mantiene atrapada dentro de las células tumorales y no se metaboliza posteriormente. Ya que la desfosforilación posterior por parte de las fosfatasas intracelulares es lenta, la fludesoxiglucosa (^{18}F)-6-fosfato se retiene en el tejido varias horas (mecanismo de atrapamiento).

La ^{18}F -FDG atraviesa la barrera hematoencefálica. Aproximadamente el 7% de la dosis inyectada se acumula en el cerebro en 80-100 minutos después de la inyección. Los focos epileptógenos muestran un metabolismo reducido de la glucosa en la fase intercrítica.

Aproximadamente el 3% de la actividad inyectada es captada por el miocardio en 40 minutos. La distribución de la ^{18}F -FDG en el corazón sano es principalmente homogénea; sin embargo, se han descrito diferencias regionales de hasta el 15% en el tabique interventricular. Durante y después de una situación de isquemia miocárdica reversible, se produce un incremento de la absorción de glucosa en las células miocárdicas.

El 0,3% de la actividad inyectada se acumula en el páncreas, y entre el 0,9% y el 2,4% en los pulmones. La ^{18}F -FDG se une también en menor medida a los músculos oculares, la faringe y el intestino. Puede observarse fijación al músculo si se ha realizado ejercicio reciente y si se realizan esfuerzos musculares durante la exploración.

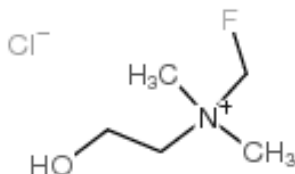
La eliminación de la ^{18}F -FDG es principalmente renal, con excreción del 20 % de la actividad en orina 2 horas después de la inyección.

La unión al parénquima renal es débil pero, debido a la eliminación renal de la ^{18}F -FDG, la totalidad del aparato urinario, especialmente la vejiga, muestra una actividad notoria.

Posología

La actividad recomendada para un adulto de 70 Kg de peso es de 100-400 MBq. Esta actividad debe ajustarse en función del peso corporal del paciente, tipo de cámara utilizada y modo de adquisición de las imágenes.

^{18}F -fluorocolina



Composición

Disolución inyectable de cloruro de fluorocolina, denominado también cloruro de fluorometilcolina.

$^{18}\text{F} \rightarrow ^{18}\text{O}$ $T_{1/2} = 109,77$ min. Emisión de positrones ($E_{\text{max}} = 634$ keV), seguida de radiación de aniquilación de positrones (511 keV).

Indicaciones

Oncología

La ^{18}F -fluorocolina se utiliza para la obtención de imágenes en pacientes sometidos a procedimientos diagnósticos oncológicos que describen funciones o enfermedades en las que el objetivo diagnóstico es el aumento del aporte de colina en órganos o tejidos específicos.

Cáncer de próstata

- ☐ Estadificación inicial regional y a distancia del cáncer de próstata en pacientes de alto riesgo, una categoría definida de acuerdo a las guías clínicas.
- ☐ Detección del lugar de recidiva del cáncer de próstata en pacientes en los que, basándose en las concentraciones elevadas de antígeno prostático específico (PSA) tras un tratamiento primario con intención curativa, se sospecha una recidiva.

Posología

La actividad recomendada para un adulto de 70 kg de peso es de 140-280 MBq. Esta actividad se tiene que ajustar de acuerdo con el peso corporal del paciente, el tipo de cámara PET o PET/TAC utilizada y el método de adquisición de imágenes.

Efectos farmacodinámicos

A las concentraciones químicas utilizadas para las exploraciones diagnósticas no parece que el cloruro de ^{18}F -fluorocolina tenga actividad farmacodinámica.

Propiedades farmacocinéticas

El metabolismo del cloruro de fluorocolina sigue estrechamente al de la colina a través de los siguientes pasos. En el corto espacio de tiempo de la exploración PET (<1 h) y del $T_{1/2}$ del radionúclido ^{18}F (110 min), el principal metabolito marcado radiactivamente es la ^{18}F -fluorocolina fosforilada.

El cloruro de ^{18}F -fluorocolina se acumula en las células del cáncer de próstata, pero también en algunas patologías prostáticas benignas (tales como la hiperplasia benigna de próstata, la prostatitis crónica o la hiperplasia intraepitelial prostática de alto grado). También se ha descrito captación en algunas

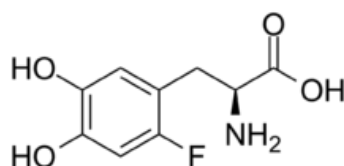
patologías benignas o malignas en otras localizaciones, tales como lesiones cerebrales, meningioma, inflamación y tumores malignos (carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, linfoma, cáncer de testículo, neoplasias neuroendocrinas, carcinoma escamoso de cabeza y cuello, carcinoma de tiroides), así como en lesiones benignas con una alta síntesis de membranas celulares, (timoma, sarcoidosis, hiperparatiroidismo funcionante, tejido adiposo pardo, adenoma de hipófisis, adenoma de tiroides, adenoma suprarrenal, hiperplasia nodular hepática focal y adenoma hepático).

La concentración de radioactividad del ^{18}F en el hígado aumenta rápidamente en los primeros 10 min y a continuación lo hace lentamente. En el pulmón es relativamente baja en todo momento. La mayor captación se observa en riñón, seguido de hígado y bazo.

El aclaramiento arterial se ajusta a un modelo que tiene dos componentes exponenciales rápidos, más una constante. Las dos fases rápidas, completadas casi totalmente 3 minutos después de la administración, representan más del 93% de la concentración máxima de radiactividad. Por consiguiente, el trazador se elimina ampliamente en los primeros 5 minutos después de la administración.

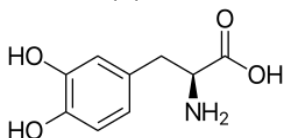
Menos del 9% de la actividad inyectada se excreta en orina en las 3,5 horas posteriores a la inyección.

¹⁸F-fluordopa



6-fluoro-L-DOPA

Es un derivado de la L-DOPA o ácido (S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoico



Composición

Disolución inyectable de F-DOPA

$^{18}\text{F} \rightarrow ^{18}\text{O}$ $T_{1/2} = 109,77$ min. Emisión de positrones ($E_{\text{max}} = 634$ keV), seguida de radiación de aniquilación de positrones (511 keV).

Indicaciones

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico, mediante tomografía por emisión de positrones.

Neurología

Para detectar la pérdida de terminaciones nerviosas dopaminérgicas funcionales del cuerpo estriado en pacientes con síndromes parkinsonianos clínicamente inciertos. Se puede utilizar para diferenciar el temblor esencial de síndromes parkinsonianos relacionados con enfermedades degenerativas que afectan el sistema nigroestriado (enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica y parálisis supranuclear progresiva).

La PET con fluorodopa (^{18}F), por sí sola, no tiene capacidad para discriminar entre diferentes síndromes parkinsonianos relacionados con enfermedades degenerativas que afectan el sistema nigroestriado. Tampoco tiene capacidad discriminar entre enfermedad de Parkinson con y sin temblor.

Oncología

Permite un enfoque funcional de las patologías, órganos o tejidos en los que se investiga un aumento del transporte intracelular y de la decarboxilación del aminoácido dihidroxifenilalanina.

Diagnóstico:

- Diagnóstico y localización de un insulinoma en caso de hiperinsulinismo en bebés y niños.
- Diagnóstico y localización de tumores glómicos en pacientes con una mutación del gen de la subunidad D de la succinato deshidrogenasa.
- Localización de feocromocitomas y paragangliomas.

Estadificación:

- Feocromocitomas y paragangliomas.
- Tumores carcinoides bien diferenciados del tracto intestinal.

Detección en caso de sospecha razonable de enfermedad recurrente o residual de:

- Tumores cerebrales primarios limitados a gliomas de alto grado (grado III y IV)
- Feocromocitomas y paragangliomas
- Carcinoma medular de tiroides con nivel de calcitonina sérica elevado.
- Tumores carcinoides bien diferenciados del tracto intestinal
- Otros tumores endocrinos digestivos cuando la imagen de receptores de somatostatina es negativa .

Posología

En oncología, la actividad habitualmente recomendada para un adulto puede variar de 2 a 4 MBq/kg de peso corporal, según el equipo PET y el modo de adquisición de las imágenes que se utilice.

En las indicaciones neurológicas, la actividad habitualmente recomendada para un adulto puede variar de 1 a 2 MBq/kg de peso corporal, según el equipo PET y el modo de adquisición obtención de las imágenes que se utilice.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Carbidopa, inhibidores de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) tales como entacapona o nitecapona: la biodisponibilidad de la fluorodopa en el cerebro puede incrementarse por el tratamiento previo con inhibidores de la enzima aminoácido aromático descarboxilasa (AAAD), como carbidopa, que bloquean la conversión periférica de fluorodopa a fluorodopamina, o con inhibidores de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT), como entacapona y nitecapona, que disminuyen la degradación periférica de fluorodopa a 3-O-metil-6-fluorodopa.

Carbidopa: se informó sobre un caso de hiperinsulinismo congénito en el que la captación de fluorodopa en el páncreas no era detectable tras la administración de carbidopa.

Glucagón: la captación de fluorodopa (18F) en el páncreas se ve afectada por el glucagón por su interacción con la función de las células beta pancreáticas.

Haloperidol: un aumento de la dopamina intracerebral causado por el haloperidol puede aumentar la acumulación de fluorodopa (18F) en el cerebro.

Reserpina: la reserpina puede vaciar el contenido de las vesículas intraneuronales e impedir de este modo la retención de fluorodopa (18F) en el cerebro.

Inhibidores MAO (Monoamine Oxidasa): el uso concomitante de inhibidores MAO puede aumentar la captación de fluorodopa (18F) en el cerebro.

Efectos farmacodinámicos

A las concentraciones químicas utilizadas para las exploraciones diagnósticas no parece que el cloruro de ¹⁸F-DOPA tenga actividad farmacodinámica.

Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Estudios en sujetos sanos después de la administración de ^{18}F -DOPA mostraron una distribución generalizada de la actividad en todos los tejidos corporales.

Captación en órganos

La ^{18}F -DOPA es un análogo de un aminoácido aromático que se acumula rápidamente en los órganos diana, especialmente en el cuerpo estriado del cerebro humano, y se convierte en dopamina, que es un neurotransmisor de la familia de las catecolaminas.

Eliminación

La ^{18}F -DOPA se elimina por vía renal, el 50% se elimina después de 0,7 horas y el 50% restante después de 12 horas.

Vida media

La fluorodopa (^{18}F) se elimina por una cinética biexponencial con una semivida biológica de 12 horas.

Bibliografía

Sobre física de las radiaciones

- ★ Fundamentals of Physics. David Halliday, Robert Resnick, Jearl Walker. Wiley; 9th Edition Binder Ready Version edition.
- ★ Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine Richard J Kowalsky, Steven W Falen. American Pharmacists Association, Washington.

Sobre estereoisomería

- ★ Technetium-99m-exametacime: Pitfalls in preparation and quality control. J. Nucl. Med. Techno. 1989; 17:215-218.
- ★ Stereoisomers of HMPAO versus primary and secondary forms of technetium-99m-HMPAO. J. Nucl. Med. Technol. 1991; 19: 103-4. Letter to the editor.
- ★ Advanced Organic Chemistry. Wiley-Interscience. New York, 1992.
- ★ Synthesis characterization and X-ray structural determinations of technetium(V)-oxo tetradentate amine complexes. Inorg. Chem. 1986; 25: 543-9.
- ★ The influence of stereoisomerism on the pharmacokinetics of Tc radiopharmaceuticals. The Quarterly J. Nucl. Med. 1998; 42: 280-93.
- ★ Química Orgánica. Fondo Educativo Interamericano, R.T. Morrison, R. N. Boyd. 1985.
- ★ Separation of the enantiomers 99mTc-MAG3 and their renal excretion in a baboon. Eur. J. Nucl. Med. 1988; 15: 256. (Abstract). A. Verbruggen et al.
- ★ "Dimercaptosuccinic acid complexes: Their structure, biological behaviour and renal localization". Radionuclides in Nephrology. New York, Grupe & Stratton, 1982, pp 25-31. J. L. Moretti et al.
- ★ The chemical identity of pentavalent technetium-99m-dimercaptosuccinic acid. J. Nucl. Med. 1991; 32: 845-849. P. J. Blower et al.

Sobre hematología

- ★ Blood volume analysis by radioisotopic dilution techniques. State of the art. *Applied Radiation and Isotopes* 96 (2015) 71–82
- ★ Blood cells in nuclear medicine. Martinus Nijhoff Pub. 1984
- ★ Radiolabeled cellular blood elements. Plenum Press. 1985. Thakur ML
- ★ Radiolabelled cellular blood elements. Wiley-Liss. 1989. Sinzinger H y Thakur ML.
- ★ Estudios isotópicos en hematología. En: Estudios isotópicos en medicina. eds. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 1992: 241-253.
- ★ International Committee for Standardization in Haematology. Recommended methods for measurement of red-cell and plasma volume. *J Nucl Med.*1980;21: 793-800.
- ★ A revolution in cell separation technology. En: International Biotechnology Laboratory. October 1995. 12-13.
- ★ Interpretation of Measured Red Cell Mass and Plasma Volume in Adults. *Br J Haematol* 1995; 89: 748-756. Pearson TC et al.
- ★ A Blood-Labeling System to Prevent Cross-Contamination and Misadministration. *J Nucl Med Technol* (1994) 22: 225-228. Walsh D, Porter W C, Gutkowski R, Dworkin H.
- ★ Radionuclide tracer techniques in haematology. Butterworths 1981.
- ★ Radiolabeling formed elements of blood: methods and mechanisms. Eds. Nuclear Medicine vol. I St. Louis: Mosby; 1996: 397-409.
- ★ Células sanguíneas marcadas con radionúclidos. Aspectos metodológicos. I. Hematíes y plaquetas. *Rev Esp Med Nucl* (1996) 1: 38-47.
- ★ Células sanguíneas marcadas con radionúclidos. Aspectos metodológicos. II. Leucocitos y linfocitos. *Rev Esp Med Nucl* (1996) 2: 121-128.
- ★ Complications and difficulties in radiolabelling blood cells: A review. *Nucl Med Commun* (1996) 17. 648-658.

Sobre leucocitos radiomarcados

- ★ Optimal condition for simultaneous purification of mononuclear and polymorphonuclear leukocytes from human peripheral blood by the Hypaque-Ficoll method. *J Immunol Methods* 1980; 36:109-117.
- ★ White cells radiolabeled with ¹¹¹In and ^{99m}Tc: a study of relative sensitivity and in vivo viability. *Nucl Med Commun* 1988; 9: 725-31.
- ★ Adherence of granulocytes to nylon fibers. Evidence for a plasma granulocyte adherence factor. *Thromb Res.* 1988; 50:243-248.
- ★ Leucocitos marcados en la detección de lesiones infecciosas. *Rev Esp med Nucl* (1989) 3: 19-32.
- ★ Quality Assurance of White Blood Cell Labeling with a Test Based on Adherence. *J Nucl Med.* 1993; 34:345-348.

- ★ Indium-111-Labeled Leukocytes for the Detection of Infection: Current Status. *Sem Nucl Med* (1994) 2: 92-109.
- ★ The utility of ^{99m}Tc -HMPAO-leucocytes for imaging of infection. *Sem Nucl Med*. 1994; 24:110-127.
- ★ Thorson L M, Turkalj A, Hung J C. Evaluation of a New Single-Gradient, Ficoll-Hypaque with Hypotonic Lysis Method for Leukocyte Separation. *J Nucl Med Technol* 1995; 23: 282-288.
- ★ In vivo evaluation of white blood cell labelling with ^{99m}Tc radiopharmaceuticals. *Nucl Med Commun* 1994; 15:845-9.
- ★ Manual de Procedimientos radiofarmacéuticos. Número 1. "Marcaje de leucocitos con ^{99m}Tc -HMPAO". *Rev Esp Med Nucl* (1996) 15: 438-440.
- ★ Interference of patient medication in the radiolabelling of white blood cells: An update. *Nucl Med Commun* (1998) 19: 529-533.
- ★ A consensus protocol for white blood cells labelling with technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* (1998) 25: 797-799.

Sobre hematíes radiomarcados

- ★ Blood volume analysis by radioisotopic dilution techniques. State of the art. *Applied Radiation and Isotopes* 96 (2015) 71–82
- ★ Mechanism of red blood cell labeling with ^{99m}Tc -pertechnetate: the role of the cation pump at RBC membrane on the distribution and binding of Sn^{2+} , and ^{99m}Tc with the membrane proteins and hemoglobin. *J Labeled Compounds Radiopharm.* 1982;19:1464-5.
- ★ Binding of Tc-^{99m} ion to hemoglobin. *J Nucl Med.* 1974J5:703-6.
- ★ Radiolabelling of erythrocytes with technetium-99m: role of band-3 protein in the transport of pertechnetate across the cell membrane. 1 *Nucl Med.* 1990;31:2004-10.
- ★ Transport, binding and uptake kinetics of tin and technetium in the in-vitro Tc-^{99m} labeling of red blood cells. 1 *Nucl Med.* 1985;26:P130.
- ★ A new kit method for the selective labeling of erythrocytes in whole blood with technetium-99m. *J Nucl Med.* 1983;24:P128.
- ★ Kit-labeled technetium-99m red blood cells (Tc-^{99m} RBCs) for clinical cardiac chamber imaging. *Eur J Nucl Med.* 1978;3:227-31.
- ★ In vivo labeling of red blood cells with Tc-^{99m} : a new approach to blood pool visualization. *J Nucl Med.* 1977;18:305-8.
- ★ Gated blood pool imaging following ^{99m}Tc stannous pyrophosphate imaging. *Radiology* 1976;20:433-4.
- ★ A comparative evaluation of techniques for rapid and efficient in vivo labeling of red cells with Te-^{99m} pertechnetate. *J Nucl Med.* 1977J8:1010-3.
- ★ A modified method for the in vivo labeling of red blood cells with Tc-^{99m} [concise communication]. 1 *Nucl Med.* 1982;23:315-8.
- ★ The binding of ^{51}Cr to hemoglobin I. In vitro studies. *Blood* 1963;22:218.

- ★ Red cell survival studies reinterpreted. *Clin Haematol*. 1977;6:601-23.
- ★ The use of radioactive chromium-51 as an erythrocyte tagging agent for the determination of red cell survival in vivo. *J Clin Invest*. 1953;32:1260-76.
- ★ The tagging of red cells and plasma proteins with radioactive chromium. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 29, pp. 1604-1613, 1950.
- ★ International Committee for Standardization in Haematology. "Recommended Method for Radioisotope Red-Cell Survival Studies". *British Journal of Haematology*. 1980;45:659-666.
- ★ The use of radioactive chromium-51 as an erythrocyte tagging agent for the determination of red cell survival in vivo. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 32, pp. 1260-1276, 1953.
- ★ Reference Values for Red Cell Survival Times. *J Nucl Med* 1991; 32: 2245-2248.
- ★ Interpretation of Measured Red Cell Mass and Plasma Volume in Adults. *Br J Haematol* 1995; 89: 748-756.
- ★ In vivo / in vitro labeling of red cells with 99mTc. *J Nucl Med* 1983; 8:218-22.
- ★ Radionuclide-labeled red blood cells: Current status and future prospects. *Semin Nucl Med*. 1984; 14:68-82.
- ★ Biological behavior of erythrocytes labeled in vivo and in vitro with technetium-99m. *J Nucl Med Tech* 1985; 13:136-9.
- ★ An assessment of factors which influence the effectiveness of the modified in vivo technetium-99m-erythrocyte labeling technique in clinical use. *J Nucl Med*. 1992; 33:2222-25.
- ★ Reference Values for Red Cell Survival Times. *J Nucl Med*. 1991; 32:2245-48.
- ★ Failure to label red blood cells adequately in daily practice using an in vivo method: methodological and clinical considerations. *Eur J Nucl Med*. 1995; 22:61-67.
- ★ Radioisotopic Labels for Blood Cell Survival Studies: a Review. *Nucl Med Biol* (1993) 20, 7: 809-817.

Sobre plaquetas radiomarcadas

- ★ Indium-111-labeled platelets. Studies on preparation and evaluation of in vitro and in vivo functions. *Thrombo Res* 1976; 9:345-77.
- ★ Labeling mechanism and localization of Indium-111 in human platelets. *J Nucl Med* 1979; 20:659.
- ★ International Council for Standardization in Hematology (ICSH). Recommended method for indium-111 platelets survival studies. *J Nucl Med* 1988;29: 564-6.
- ★ Comparison of oxine and tropolone method for labeling human platelets with Indium-111. *J Nucl Med* 1991; 32:62-6.
- ★ Feasibility of a rapid method to evaluate platelet survival time. *J Nucl Med*. 1997;38:977-79.
- ★ Labelling of platelets with indium-111 oxine and technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime: suggested methods. International Society of Radiolabelled Blood Elements (ISORBE). *Eur J Nucl Med* 1999; 26:12 1614-6.

Sobre cromatografía

- ★ Técnicas analíticas de separación. Miguel Valcárcel Cases. Editorial Reverté, 1994. ISBN: 8429179844. Cap. 12: Introducción a la cromatografía.
- ★ Técnicas de bioquímica y biología molecular. Jorge David Roriguez Miranda :) amoooooor. Editorial Reverté, 1991. ISBN: 8429118195. Cap. 8: Cromatografía.
- ★ La cromatografía. Fundamentos de tecnología de productos fitoterapéuticos. Nikolai Sharapin. Editorrial Convenio Andrés Bello, 2000. ISBN: 9586980014. Pág. 159-190.

Bibliografía dosimetría pediátrica

- ★ Freeware for reporting radiation dosimetry following the administration of radiopharmaceuticals. Applied Radiation and Isotopes. Volume 103, September 2015, Pages 131–134
- ★ Pediatric Nuclear Medicine and Radiation Dose. Semin Nucl Med. 2014 May;44(3):202-209. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2014.03.009.
- ★ Radiation Dose Concerns for the Pregnant or Lactating Patient. Semin Nucl Med. 2014;44(6):479-88
- ★ A radiopharmaceuticals schedule for imaging in paediatrics". Eur. J. Nucl. Med., 1990;17:127-129.
- ★ Pediatric Nuclear Medicine, edited by James A.E., Wagner H.N., Cooke E.C. (Saunders, Philadelphia, 1974).
- ★ A Computer Program for Calculation of Approximate Embryo-Fetus Radiation Dose in Nuclear Medicine Applications. Mol Imaging Radionucl Ther. 2012 April; 21(1): 19–22.

General

- ★ Consensus nomenclature rules for radiopharmaceutical chemistry. Setting the record straight. Nuclear Medicine and Biology 2017 Dec;55:v-xi.
- ★ Residual activities of 99mTc-labelled radiopharmaceuticals in routine nuclear medicine practice. Nucl Med Commun. 2016 Feb 2
- ★ Good Practice for Introducing Radiopharmaceuticals for Clinical Use. IAEA TECDOC SERIES. IAEA-TECDOC-1782. 2016
- ★ Radiolabelled Autologous Cells. Methods and Standardization for Clinical Use. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. 2015.
- ★ Development of a new software for comprehensive management and traceability of hospital radiopharmacies. Comput Methods Programs Biomed. 2013 Oct;112(1):166-72.
- ★ Radioactivity decontamination of materials commonly used as surfaces in general-purpose radioisotope. J. Nucl. Med. Technol. December 1, 2014 vol. 42 no. 4 292-295.
- ★ Alteraciones en la biodistribución de los radiofármacos causadas por interacciones medicamentosas. ALASBIMN Journal 04 de mayo de 2012

- ★ Ionic aluminium (III) in generator eluate as an erythrocyte-agglutinating. J Nucl Med 1971; 12:297.
- ★ Monoclonal antibodies for specific cell labeling: Considerations, and preliminary evaluation. Nucl Med Biol 1987; 14:51.
- ★ Aplicaciones en hematología. En: Pérez Piqueras JL, Labanda Tejedor JP, Secades Ariz I et al, eds. Medicina Nuclear Clínica. Madrid: Marbán SL; 1994: 359-375.
- ★ The use of monoclonal antibodies and antibody fragments in the imaging of infectious lesions. Semin Nucl Med. 1994; 24:142-153.
- ★ The contribution of nuclear medicine to the patient with infection. Eur J Nucl Med. 1995; 22:1195-1211.
- ★ Radiopharmaceutical-Related Pitfalls and Artifacts. Sem Nucl Med (1996) 4: 208-255.
- ★ In vivo nonimaging studies. In Henkin RE et al. Eds: Nuclear Medicine vol. I, St Louis 1996, Mosby, 445-471.
- ★ Rapid Imaging of Infections with a Monoclonal Antibody Fragment (LeukoScan). Clinical Orthopaedics. 1996: 329, pp 263-271.
- ★ Rapid imaging of infections with a monoclonal antibody fragment (Leukoscan). Clin Orthop. 1996. 329:263-272.
- ★ Technetium-99m-labeled chemostatic peptides in acute infection and sterile inflammation. J Nucl Med. 1997; 38:1310-15.
- ★ Specific and rapid scintigraphic detection of infection with 99mTc-labeled interleukin-8. J Nucl Med 2001; 42:117-123.