

Fundamentos de radiofarmacia en Medicina Nuclear

L. Villares***
F. Rosales**
P. Gely***
P. Gálvez***
J.M. Cordero*
J.L. Pérez Piqueras*



RESUMEN

Se presenta un esbozo de la Radiofarmacia, una de las partes indispensables dentro de un Servicio de Medicina Nuclear, haciendo referencia a la obtención de radionúclidos, marcaje de los radiofármacos, mecanismos de acción de los mismos y a los distintos controles de calidad necesarios en y tras su elaboración. Todo ello se complementa con unas tablas de consulta útiles en todo Servicio de esta especialidad.

SUMMARY

A recapitulation of Radiopharmacy, an essential share into a Nuclear Medicine Department, is exposed. The radionuclide accomplishment, radiopharmaceuticals binding and performance, as well as its quality controls are related. It is attended by some useful consulting rollbacks.

1. INTRODUCCION

Los radiofármacos son sustancias o compuestos radiactivos susceptibles de ser administrados al organismo vivo, con fines diagnósticos o terapéuticos.

Un radiofármaco, habitualmente se prepara de forma inmediata antes de su utilización, dado que la mayoría de los radionúclidos utilizados en Medicina Nuclear poseen un período de semidesintegración muy breve. No obstante, como veremos más adelante, también se utilizan algunos isótopos radiactivos de período de semidesintegración más largo. Debido a la característica primeramente citada, es necesaria su preparación dentro del propio laboratorio de Radiofarmacia del Servicio de Medicina Nuclear. Esto implica no sólo el conocimiento del radiofármaco como tal, sino también de los productos radiofarmacéuticos que utilizaremos: generadores de radionúclido de período de semidesintegración corto, compuestos no marcados radiactivamente pero susceptibles de serlo y mecanismos de

obtención de otros radionúclidos (reactor, ciclotrón).

2. PRODUCCION DE RADIONUCLIDOS DE UTILIDAD EN MEDICINA NUCLEAR

La obtención de los isótopos radiactivos que se utilizarán finalmente para la preparación del radiofármaco en el Laboratorio de radiofarmacia, se lleva a cabo por distintos métodos. Los radionúclidos de período de semidesintegración más corto son obtenidos de Generador o bien de Ciclotrón por lo general. Los de período de semidesintegración menos breve proceden de reactor o de ciclotrón. Frecuentemente, ofrecen una mayor pureza los obtenidos en ciclotrón que los de reactor; los segundos, casi siempre contienen cantidades más o menos importantes de radioisótopos diferentes del deseado en cada caso.

2.1. Reactor de fisión nuclear

El núcleo de un reactor de fisión se compone, muy esquemáticamente, de tres elementos: un combustible formado por múltiples barras de material fisionable, un elemento moderador compuesto de barras de material inerte intercaladas con las

de combustible y un bloque que contiene a los anteriores. Durante la reacción de fisión, el núcleo de un elemento químico de masa atómica elevada, como el 235-U, se rompe y da lugar a la aparición de otros núcleos menos pesados al tiempo que libera neutrones y, secundariamente, calor. Este calor es la energía que se utiliza finalmente en este tipo de instalaciones, aprovechándolo para la obtención de electricidad y procede de la absorción, por parte del material moderador, de neutrones de baja energía o "térmicos". Parte de estos neutrones pueden ser captados dentro del núcleo de otro elemento utilizado como "diana", originando nuevos radionúclidos y emitiendo radiación gamma (captura neutrónica o activación neutrónica). Igualmente pueden aparecer elementos nuevos que sean producto directamente de la desintegración del elemento combustible.

Algunos productos de reactor son: 131-I, 51-Cr, 99-Mo, 133-Xe y 137-Cs.

2.2. Ciclotrón

El ciclotrón es un dispositivo complejo que se utiliza para conseguir la aceleración de algunas partículas subatómicas (protón, neutrón, etc.) a velocidades de magnitud de un 10 a un 30% de la de la luz. Una vez que

*** Cap. de San. (Med.).

* TCol. de San. (Med.).

** Licenciado en C. Químicas.
Servicio de Medicina Nuclear
Hospital Militar Central "Gómez Ulla"

se logran la aceleración y la velocidad necesarias, la partícula es extraída del dispositivo acelerador y se la hace incidir sobre una determinada diana, dando lugar en la misma a una reacción nuclear con la aparición de un elemento radiactivo nuevo. Existen ciclotrones de diversas capacidades de aceleración; uno de mediana energía es capaz de producir unos cincuenta radionúclidos distintos.

Las partículas más comunmente objeto de aceleración son protones obtenidos de un plasma de hidrógeno que se encuentra en el centro del ciclotrón. Exponiendo su superficie a un campo magnético potente, se produce la disgregación de las partículas de dicho plasma. El ulterior proceso de aceleración ocurre a la entrada y salida de dos electroimanes en forma de "D" de 90°; las órbitas resultantes son espirales, aumentando el avance y la velocidad con el radio de la espiral. Tras unos cuantos centenares de vueltas, alcanzan su radio máximo y son extraídas por el "deflector electrostático". Este es una pequeña ventana de unos 0,5 cms. de diámetro por detrás de la cual se encuentra un potente electrodo negativo que logra curvar la trayectoria de la partícula hacia fuera, donde se encuentra la "diana" a bombardear. Todo el sistema se encuentra confinado en una cámara de alto vacío, a unos 1/1.000.000 Torr.

Por este método se obtienen 11-C, 13-N, 15-O y 18-F, emisores de positrones y de período de semidesintegración ultracorto. También proceden de ciclotrón los siguientes: 19-Ne, 40-P, 38-K, 38-S, 85m-Kr, 81-Rb, 81m-Kr, 52-Fe, 52m-Mn, 123-I, 55-Co, 122-Xe, 122-I, 28-Mg, 28-Al, 43-K, 48-Cr, 195-Hg, 195m-Au, 77-Br, 111-In, 201-Tl, 67-Ga, 87-Y, 87m-Sr, 75-Se, 83-Rb, 83m-Kr, 57-Co, 68-Ge, 68-Ga, 42-Ar y 42-K. Sus períodos de semidesintegración van desde los 17 segundos del 19-Ne a los más de 3 años del 42-Ar.

Los radionúclidos obtenidos en ciclotrón suelen ofrecer una alta actividad específica, a diferencia de los obtenidos en reactor y, sobre todo, si el origen de estos últimos se encuentra en la activación neutrónica.

A pesar de las grandes ventajas que supondría la instalación de este dispositivo en los Servicios de Medicina Nuclear, aún no está generalizado debido al alto coste que supone.

	DOSIS ABSORBIDAS NORMALIZADAS (mGy/MBq administrado)					
	Ga67 citrato	Se75 seleniomet	Tc99m pertec.	I123 yoduro	I131 sódico	Xe127 gas
Esqueleto	119	—	—	—	—	—
Vejiga	—	—	14	—	—	—
Sangre	—	2432	—	—	—	—
Estómago	59	—	67	62	432	—
Colon alto	151	—	10	—	—	—
Colon bajo	243	—	16	—	—	—
Intest. delgado	97	—	—	—	—	—
Riñón	111	5675 (i) 6216 (d)	—	—	—	—
Hígado	124	6757	—	7,2	95	—
Pulmón	—	—	—	—	—	1,3
Médula	157	—	5	8	54	0,46
Ovarios	76	1351	5,9	9,2	38	0,38
Páncreas	—	3243	—	—	—	—
Bazo	143	4324	—	—	—	—
Testículos	65	2973	2,4	3,2	22,9	0,27
Tiroides	—	1621	35	2027	216216	—
Corporal total	70	2162	3	—	127	0,35

Tabla I.—Dosis absorbidas en distintos órganos, correspondientes a la administración de 1 MBq de algunos radiofármacos de uso común.

2.3. GENERADORES DE RADIONUCLIDOS

Mediante estos dispositivos, se suelen obtener isótopos radiactivos de período de semidesintegración breve y que son utilizados directamente y de forma inmediata para el marcaje de fármacos. Este sistema permite la obtención del radionúclido en el propio Servicio de Medicina Nuclear, obviando el problema que supone la rápida desintegración del elemento y ofreciendo, al mismo tiempo, un coste fácilmente asumible. De forma esquemática, un generador contiene una cantidad determinada de un núclido precursor o "padre" (procedente de reactor o de ciclotrón) que se desintegra para dar lugar a la aparición de un núclido "hijo", de período de semidesintegración más corto (normalmente pocas horas), y que es el de utilidad para fines diagnósticos.

El elemento hijo se obtiene por extracción líquido-líquido, destilación o difusión gaseosa, según sean sus propiedades físico-químicas. Lo más habitual es hacer pasar un eluyente a través de una columna que contiene al elemento padre adsorbido en algún material inerte, extrayendo solamente el elemento hijo en el llamado "eluido". Los "hijos" son radionúclidos de período de semidesintegración breve que logran producir sólo dosis bajas de radiación absorbida en el paciente.

Una característica, indispensable en un generador, es la de poseer una situación en la que el período de semidesintegración del "padre" sea mayor que el del "hijo"; de este modo, la actividad del segundo tiende a aproximarse a la del primero y, una vez alcanzado ese equilibrio, su actividad del hijo decaerá dependiendo del semiperíodo del progenitor.

Las actividades de padre e hijo a lo largo del tiempo, dentro de un generador, se pueden expresar como sigue:

$$A_2 = \frac{T_1}{T_1 - T_2} \times A_1^0 \times (e^{-0,693/T_1 t} - e^{-kt}) + A_2^0 \times e^{-kt}$$

donde tenemos que:

T_1 : período de semidesintegración del padre,

T_2 : período de semidesintegración del hijo,

t : tiempo transcurrido desde la última elución,

k : constante de desintegración del hijo,

A_1 : k del padre x número de átomos del mismo,

A_2 : k del hijo x número de átomos del mismo,

A_1^0 : k del padre x número inicial de sus átomos,

A_2^0 : k del hijo x número inicial de sus átomos.

Si no se eluye un generador durante un período que represente cuatro o cinco veces el período del hijo, el término de la fórmula que expresa su desintegración puede considerarse despreciable, con lo que la expresión se ve muy simplificada:

$$A_2 = \frac{T_1}{T_1 - T_2} \times A_1^0 \times e^{-0,693 t/T}$$

si, además, tenemos en cuenta que

$$A_1 = A_1^0 \times e^{-0,693 t/T_1}$$

tendremos:

$$A_2 = \frac{T_1}{T_1 - T_2} \times A_1$$

lo que quiere decir que:

$$\frac{A_2}{A_1} = \frac{T_1}{T_1 - T_2} = \text{CONSTANTE}$$

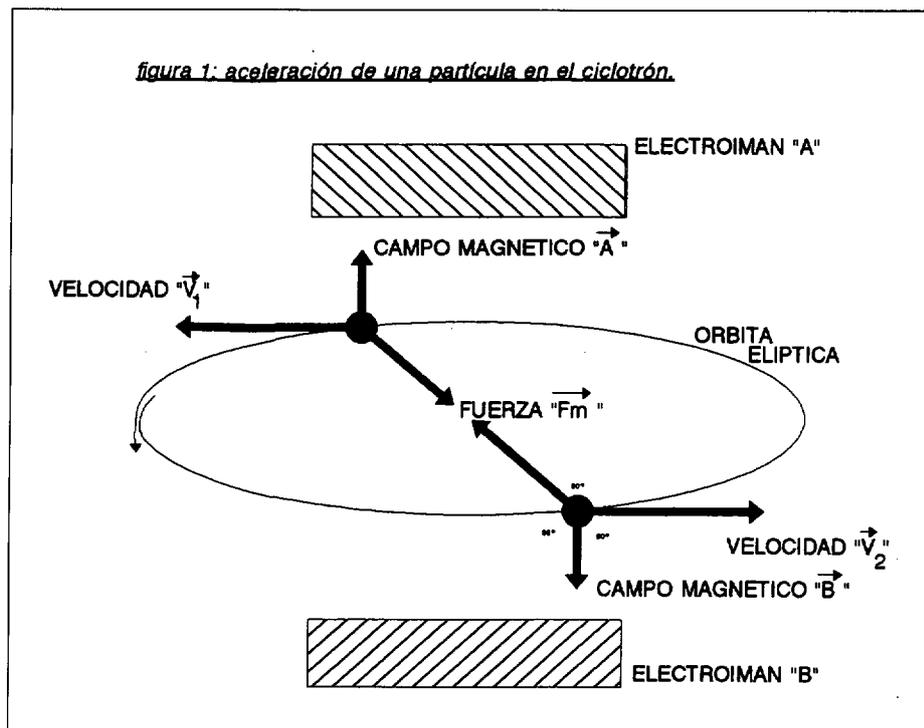
Es decir, que se alcanza un equilibrio "TRANSITORIO", tras el cual la desintegración del hijo se realiza según el período del padre, como habíamos señalado previamente. Este es el caso del generador de Mo/Tc99m.

2.3.1. Generador de 99-Mo/99m-Tc.

Este generador consta básicamente de un cilindro de vidrio en el que, además de otros materiales porosos, está contenida una columna de alúmina en la que se encuentra adsorbido el núclido "padre" (99-Mo, de 67 horas de período de semidesintegración). Por el interior de este cilindro se hace circular una solución estéril y apirógena de ClNa al 0,9% en agua, que extrae por elución al radionúclido "hijo" (99m-Tc, de 6 horas de período de semidesintegración) en forma de pertecnetato.

La valencia del Tecnecio en el eluido es de 7+. Para su unión a distintos preparados, se pueden obtener otras valencias estables, como son 3+, 4+ y 5+, mediante la utilización de distintos agentes reductores como el cloruro estannoso.

Como ya hemos citado, el núclido padre tiene un período de semidesin-



tegración de 67 horas y procede de reactor de fisión nuclear. Se desintegra con emisión beta negativa dando lugar a la aparición de 99-Tc (14%) y de 99m-Tc (86%). Mediante transición isomérica, el 99m-Tc se transforma, con un período de 6 horas, en 99-Tc. El 99-Tc es un emisor beta negativo con un período de 200.000 años, desintegrándose a 99-Rutenio, estable.

En el proceso de transición isomérica del 99m-Tecnecio se emite radiación gamma característica que posee un fotopico de 140 KeV., ideal para su detección por la gammacámara.

2.3.2. Generador de 113-Sn/113m-In

El núclido padre, 113-Sn, posee un período de semidesintegración de 117 días, decayendo por captura electrónica a 113m-Indio. El núclido hijo tiene un semiperíodo de 100 minutos y decae por transición isomérica a 113-In. El fotopico de la emisión gamma del 113m-In es de 393 KeV., no excesivamente apropiado para la gammacámara; ofrece una efectividad de detección de sólo un 20% respecto a la del Tecnecio.

2.3.3. Generador de 68-Ge/68-Ga

El núclido padre posee un semiperíodo muy largo para la media de los generadores (280 días), mientras que el del hijo es, tan sólo, de 69 minutos. Su principal interés radica en que éste último se desintegra con emisión de positrones.

2.3.4. Generador de 81-Rb/81m-Kr

El 81-Rb posee un semiperíodo de 4,7 horas y, el hijo, de 13 segundos. El padre procede de ciclotrón y es un emisor de positrones. El hijo puede utilizarse como sustituto del 133-Xenon en estudios de ventilación pulmonar, ofreciendo una radiación gamma de fotopico muy apropiado para su detección por la gammacámara (190 KeV).

2.3.5. Generador de 87-Y/87m-Sr.

El 87m-Sr se obtiene en forma de citrato en un eluido de bicarbonato sódico 0,15 Molar. Se puede utilizar como trazador del sistema óseo, aunque tiene un fotopico no óptimo de 388 KeV. También se ha utilizado, en forma de carbonato, para gammagrafía de perfusión pulmonar.

2.3.6. Otros generadores

De otros generadores, tan sólo citaremos su existencia:

132-Te/132-I/132-Xe,
62-Zn/62-Cu/62-Ni,
82-Sr/82-Rb/82-Kr,
137-Cs/137m-Ba/137-Ba.

El 62-Zn, 62-Cu, 81-Rb y 82-Rb, son emisores de positrones, por lo que es de esperar su desarrollo futuro, dado el gran interés que presentan en la actualidad los estudios radioisotópicos basados en esta característica.

3. MARCAJE DE RADIOFARMACOS

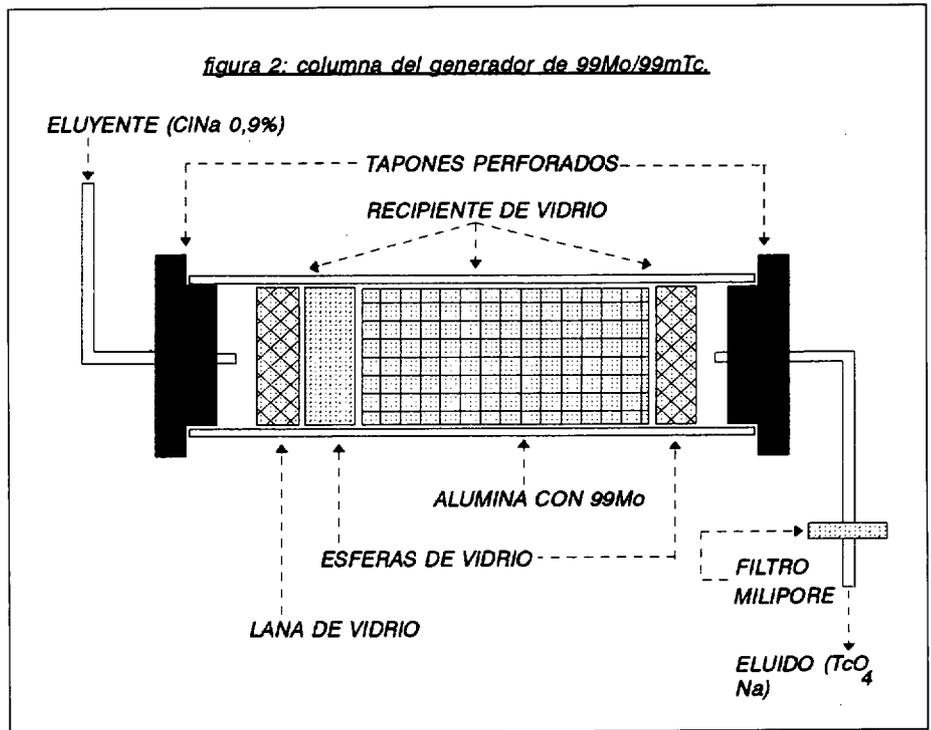
Si bien algunos radionúclidos utilizados en Medicina Nuclear son susceptibles de ser administrados formando parte de moléculas muy sencillas (citrato, cloruro), la mayoría de ellos van a precisar de una unión o moléculas complejas que proporcionen algunas cinéticas y biodistribuciones igualmente complicadas y necesarias para la realización de determinados estudios.

Más del noventa por ciento de los radiofármacos utilizados, son moléculas marcadas con ^{99m}Tc , por ser éste el radionúclido que ofrece, en conjunto, las mejores características: fotopico apropiado de 140 KeV. de emisión gamma, breve periodo de semidesintegración de 6 horas y amplio abanico de estados de valencia electroquímica que facilita su incorporación a multitud de moléculas distintas.

No es aún bien conocida la química de las moléculas obtenidas con el Tecnecio, ya que éste no es un elemento presente en la naturaleza y por ello no ha sido estudiado hasta hace muy pocos años. Lo poco que sabemos procede de la moderna investigación radiofarmacéutica con el mismo, pero se hace difícil su estudio dadas las concentraciones con las que, necesariamente, se trabaja y que se encuentran en magnitudes de menos de $1/1.000.000$ Molar.

El tecnecio está disponible en el eluido del generador en forma de pertechnetato, con valencia electroquímica de $7+$, que es su estado de oxidación más estable e inerte para la incorporación a las distintas moléculas que nos son de interés. Para conseguir un estado de oxidación distinto, se utiliza sobre todo la adición de un agente reductor, como son el cloruro estannoso o el ácido ascórbico.

El pH de la solución obtenida debe ser ligeramente ácido. El estaño de valencia $2+$ pasa a tener valencia $4+$ y el tecnecio, $4+$ igualmente. En mucha menor proporción, también aparecen pequeñas cantidades de tecnecio $3+$ y $5+$. Para conseguir la reducción de todo el núclido presente en la solución, se añaden cantidades muy grandes de cloruro estannoso en relación al anterior. De cualquier forma esto sería obligado, puesto que es casi imposible obtener cantidades de agente reductor equiparables a las de tecnecio.



El radionúclido reducido se une muy activamente a los grupos $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ y $-\text{SH}$, que actúan como dadores de pares de electrones. Una vez realizada su unión al compuesto no radiactivo ("marcaje"), se evitará el contacto con agentes oxidantes, aunque el exceso de agente reductor garantiza suficientemente la conservación que, por otra parte, es necesariamente muy breve en base al periodo de semidesintegración del isótopo.

4. FORMA FISICA Y ADMINISTRACION.

Los radiofármacos pueden ser administrados por diversas vías al paciente. Dependiendo de las mismas y de la función o morfología orgánica que se desea poner de relieve, disponemos de distintas formas físicas y químicas de los mismos, que describiremos a continuación.

4.1. *Soluciones acuosas.* Más frecuentemente son soluciones salinas isotónicas. Representan una forma muy frecuente de administración de radiofármacos y permiten la utilización de la vía tanto intravenosa como oral.

4.2. *Suspensiones coloidales.* Son otra forma frecuente en radiofarmacia. Son preparaciones que contienen partículas de una sustancia permanentemente dispersas en una fase continua de otra sustancia. En general, son sustancias que hidrolizan fácilmente dando lugar a la formación de hidróxidos insolubles, lo que

se ve favorecido con la alcalinización del medio (p.ej. con acetato sódico). Son susceptibles, asimismo, de ser administrados tanto por vía oral como intravenosa.

4.3. *Sólidos.* Son siempre preparados para administración oral. Generalmente están muy dispersados y van contenidos en una cápsula de gelatina.

4.4. *Gases.* Se utilizan en estudios de flujo sanguíneo y también para ventilación pulmonar. Los núclidos más utilizados son el ^{133}Xe y el ^{85}Kr .

4.5. *Aerosoles.* Son pequeñas partículas sólidas que se encuentran en suspensión en un medio gaseoso, frecuentemente un gas inerte como el Argón. Tal es el caso del aerosol de pertechnetato sódico para estudios de ventilación pulmonar, en el que se procede a la vaporización por calor de una solución de pertechnetato impregnando carbono, con lo que se producen partículas de éste último que vehiculan átomos de Tecnecio.

5. SEMIDESAPARICION

La dosis de radiación absorbida por el organismo va a depender no sólo del tipo de emisión del núclido que forma parte del radiofármaco administrado sino, además, de la energía de esa emisión, del periodo de semidesintegración de aquél y, de forma muy importante, del tiempo que el radiofármaco permanece en el organismo. Es por ello que hemos de tener en cuenta el "PERIODO DE SEMIDESAPARICION EFECTIVA", el cual se define como "el tiempo en el

que la radiactividad que se ha administrado al paciente se reduce a la mitad. Este concepto se expresa mediante la fórmula:

$$T'_{1/2} E = \frac{T'_{1/2} F \times T'_{1/2} B}{T'_{1/2} F + T'_{1/2} B}$$

donde: $T'_{1/2} E$ = Período de semidesaparición efectivo.

donde: $T'_{1/2} F$ = Período de semidesintegración del núclido.

donde: $T'_{1/2} B$ = Vida media del fármaco en el organismo.

6. MECANISMOS DE ACCION DE LOS RADIOFARMACOS

En la medicina contemporánea predomina la idea del "método específico", es decir, la existencia de una relación, conocida o no, entre un sistema, sus funciones y la enfermedad.

La utilización de radiofármacos exige, según esta idea, que los mismos se integren en una función o varias de las que se pretende estudiar. Esta integración en el sistema orgánico, necesariamente ha de ser precedida del conocimiento, lo más profundo posible, de la fisiología del mismo. En base a ello podremos determinar la dosis precisa que es capaz de tal integración y la cantidad de radiación que afectará al mismo, pero al mismo tiempo desvelaremos la normalidad o anormalidad del sistema.

Un "Trazador" sería una sustancia IDENTIFICABLE que se integra en un sistema objeto de estudio, del que forma parte otra sustancia parecida al primero y que funcionalmente es indistinguible del mismo. La diferencia entre ambas sustancias radica en los atributos radiactivos del trazador, que lo hacen detectable desde el exterior. Los trazadores utilizados en Medicina Nuclear no siempre consiguen una identidad funcional con las sustancias naturales, pero intentan acercarse a ese objetivo.

La utilización de los antiguos detectores externos de actividad no permitía el estudio morfológico de los órganos; sólo se obtenía una idea de la situación del radiofármaco en cuanto a su captación en un lugar determinado. La introducción en Medicina Nuclear del Scanner por B. Cassen en 1.950 permitió, por primera vez, medir la distribución de la

ORGANO ESTUD.	FARMACO	ACTIVIDAD ADMINISTR. (MBq)	DOSIS ABS. TOTAL (mGy)	ORGANO DIANA	DOSIS EN DIANA (mGy)
Suprarren.	I-131-NP59	37	12	Suprarrenal	250
	I-123-NP59	37	0,6	Suprarrenal	13
Sangre	Tc-99m-HSA	740	3,6	Corazón	16
Hueso	Tc-99m-MDP	740	1,4	Vejiga	88
Médula o.	Tc-99m-col.	555	2,9	Hígado	51
Cisternogr.	Tc-99m-DTPA	740	4	Vejiga	120
Miocardio	Tc-99m-Piro	555	1,5	Vejiga	48
	TI-201-CI	55,5	1,1	Riñón	16,5
Tumor	Ga-67-Citr.	370	26	Intestino	90
Hígado	Tc-99m-col.	222	1,14	Hígado	20
	Tc-99m-IDA	740	1,8	Intestino	84
Riñón	Tc-99m-DTPA	518	2,2	Vejiga	78
	Tc-99m-DMSA	185	0,8	Riñón	38
	I-123-Hipp.	12,95	0,063	Vejiga	3,3
	I-131-Hipp.	12,95	0,028	Vejiga	16
Pulmón ...	Xe-127	555	0,2	Pulmón	0,71
	Tc-99m-MAA	148	0,32	Pulmón	0,84
Div. Meckel	Tc-99m	185	0,6	Tiroides	10
Tiroides ...	Tc-99m	74	0,2	Tiroides	4
	I-123	3,7	0,03	Tiroides	11
	I-131	1,11	0,14	Tiroides	330
Venas	Tc-99m-MAA	222	—	—	—

Tabla II.—Dosis total de radiación absorbida para las exploraciones usuales en Medicina Nuclear.

actividad de un radiofármaco en el órgano objeto de estudio, dando idea de la anatomía del mismo. Sin embargo, este instrumento no es capaz de ofrecer una información simultánea de todos los puntos que se desea estudiar, siendo así imposible lograr una información funcional precisa. Esto sí se consigue desde el advenimiento de la Gammacámara o Cámara de Anger. Hoy en día, la evolución de los métodos diagnósticos con radionúclidos está sujeta a la evolución de dos variables: a) la instrumentación y b) el desarrollo de nuevos radiofármacos. A su vez, estas dos se relacionan entre sí íntimamente, pues es posible que los nuevos radiofármacos obliguen al desarrollo de nuevas instrumentaciones y viceversa, como podemos ver que ocurre en los últimos años. El más claro ejemplo se ha observado con la aparición de los núclidos emisores de positrones y las subsiguientes cámaras para Tomografía de Emisión de Positrones.

El transporte "in vivo" de los compuestos marcados se ve condicionado por las características de la molécula portadora del radionúclido. Así, la absorción, transporte, captación, excreción y biodisponibilidad variarán en función de las propiedades de esa molécula. Nuestro objetivo es aplicar la molécula apropiada para el

estudio de cada función específica; los mecanismos de localización de cada molécula son los que van a permitir un estudio orgánico morfológico, funcional o ambos.

6.1. Bloqueo capilar

Es el mecanismo de localización de los radiofármacos formados por partículas de gran tamaño en suspensión. Normalmente, estas partículas poseen un diámetro entre 10 y 60 micras, lo que es superior a la luz capilar. De esta forma, tras su administración se logra una verdadera microembolización dentro de un territorio determinado. Dado el número de partículas inyectado (unas 100.000), se produce la obstrucción, pasajera, de uno de cada 100.000 capilares del territorio expuesto, lo cual carece de repercusiones hemodinámicas incluso en condiciones extremas de hipoperfusión.

Mediante esta técnica se realizan estudios de perfusión pulmonar con macroagregados o microesferas de albúmina. Así se consigue no sólo una información morfológica sino también una medida real de la perfusión. En presencia de cortocircuitos anatómicos, éstos son puestos de manifiesto, indirectamente, al visualizarse además el territorio renal.

6.2. Fagocitosis

Este es el mecanismo de localización de aquellos radiofármacos que constituyen suspensiones coloidales con un diámetro de partículas inferior a una micra. Estas partículas circulan libremente por cualquier porción del árbol vascular y son captadas activamente por las células fagocitarias del Sistema Reticuloendotelial. En este mecanismo se basan las exploraciones de morfología hepatoesplénica. Como coloide suele utilizarse suspensión coloidal de Fitato de 99m-Tc. Otros radiofármacos utilizados previamente fueron el 198-Au coloidal y los microagregados de albúmina humana marcados con 131-I. Aún se utiliza el Sulfuro de 99m-Tc coloidal.

6.3. Secuestro celular

Dado que el bazo es el órgano encargado de extraer de la circulación los hematíes envejecido o dañados, podremos obtener imágenes esplénicas puras y no hepatoesplénicas si administramos estas células marcadas y alteradas. El marcaje se realiza con 99m-Tc sobre la albúmina. La alteración celular se puede hacer por dos métodos diferentes: a) térmico, sometiendo los hematíes brevemente a temperaturas de 49 ó 50 grados centígrados; b) químico, por acción del BMHP o 1-Br-2-Hg hidroxipropano.

6.4. Transporte activo

Por este mecanismo un trazador es incorporado a un proceso metabólico específico de un órgano concreto, permitiendo no sólo un buen estudio morfológico sino también un adecuado diagnóstico funcional. Como ejemplo clásico podemos citar el caso del yodo radiactivo que, una vez absorbido, entra a formar parte de la síntesis hormonal tiroidea normal igual que el elemento no radiactivo que se incorpora habitualmente en la dieta.

El 99m-Tc, en forma de petecnato, es igualmente incorporado por la glándula tiroidea por los mismos mecanismos iniciales que el yodo, permitiendo estudios de dicho órgano. Este mismo radionúclido es captado también por transporte activo en glándulas salivares y mucosa gástrica.

N.º másico	Elemento	Semi-periodo	Desintegración y energía (MeV)	Produc.	Utilización
3	H	12,35 a	beta - 0,0186	R	DVv, IBM
11	C	20,58 m	beta + 0,960	CC	EP, IBM
13	N	9,97 m	beta + 1,198	CC	EP, IBM
14	C	5730 a	beta - 0,156	R	DVt, IBM
15	O	2,04 a	beta + 1,732	CC	EP, IBM
18	F	1,83 h	beta + 0,633	CC	DVv, EP
24	Na	14,96 h	beta - 1,390	R,C	IBM
			gamma 1,37; 2,75		
32	P	14,29 d	beta - 1,710	R	TV
35	S	87,44 d	beta - 0,167	R	IBM
42	K	12,36 h	beta - 3,52	R	IBM
			gamma 1,52		
46	Sc	83,30 d	beta - 0,36	R	IBM
			gamma 0,89; 1,12		
47	Ca	4,54 d	beta - 0,69	R	IBM
			gamma 1,30		
48	V	15,97 d	beta + 0,70	CC	IBM, EP
			gamma 0,98; 1,12		
51	Cr	27,70 d	CE; gamma 0,320	R	DVv, IBM
52m	Mn	21,10 m	CE; beta + 2,63	C	EP, IBM
			Tl; gamma 0,378		
52	Mn	5,59 d	CE; beta + 0,576	CC	EP, IBM
			gamma 1,43; 0,93		
52	Fe	8,30 h	CE; beta + 0,8	C	EP, IBM
			gamma 0,17		
	Co	271,70 d	CE; gamma 0,12	C	DVv, DVt
58	Co	70,80 d	CE; beta + 0,48	C	DVt
			gamma 0,81		
59	Fe	44,50 d	beta - 0,47; 0,27	R	DVv
			gamma 1,1; 1,3		
60	Co	5,27 a	beta - 0,32	R	FT
			gamma 1,17; 1,33		
62	Cu	9,70 m	beta + 2,93	R	EP, IBM
			gamma 1,17; 0,88		
62	Zn	9,30 h	CE; beta + 0,6	C	G 62Cu
			gamma 0,6		IBM
64	Cu	12,70 h	beta - 0,58	R, CC	EP, IBM
			beta + 0,65 gamma 1,35		
65	Zn	224 d	CE; beta + 0,3	CR	IBM
			gamma 1,1		
67	Ga	72,80 h	CE; gamma 0,9; 0,18;	C	DVv
			0,30		
68	Ga	68 m	beta + 1,9; gamma 1,08	C	EP, IBM
68	Ge	270,80 d	CE;	C	G 68Ga
69m	Zn	13,80 d	Tl; gamma 0,44	C	IBM
72	As	26 h	beta + 2,5; 3,3	C	EP, IBM
			gamma 0,83; 0,63		
72	Se	8,40 d	gamma 0,046	C	G 72As
75	Se	119,80 d	CE; gamma 0,26; 0,14	R	DVv
76	Br	16,10 h	beta + 0,34;	CC	EP, IBM
			gamma 0,56		
77	Br	56 h	CE; gamma 0,24	CC	IBM
80m	Br	35,30 h	beta - 0,44	R	IBM
			gamma 0,78		
81m	Kr	13 s	Tl; gamma 0,19	C	DVv
81	Rb	4,60 h	CE; beta + 1,05	C	G 81mKr
82	Br	35,30 h	beta - 0,44	R	IBM
			gamma 0,78		
82	Rb	1,27 m	beta + 3,4	C	EP, DVv
			gamma 0,78		

Tabla III.—Radionuclidos utilizados en Medicina Nuclear.

(Continúa)

trica, siendo por ello útil en el estudio del divertículo de Meckel y de la morfología y funcionalismo de las glándulas citadas.

Este es también el mecanismo de localización de otros radiofármacos, como el Hipurán en el túbulo renal, los derivados del ácido iminodiacético (MIDA, HIDA, etc.) en el hepatocito y el Talio en la fibra muscular.

6.5. Localización compartimental

Es la que ocurre con aquellos radiofármacos que, una vez introducidos en un compartimento orgánico, no difunden ni sufren transporte activo hacia el exterior del mismo. Tal es el caso de la Albúmina marcada con ^{99m}Tc en los estudios relacionados con el torrente circulatorio, o del DTPA-^{99m}Tc en la cisternografía cerebral, tras su administración intravenosa e intratecal respectivamente.

6.6. Difusión simple

Incluye todos los mecanismos de localización de radiofármacos que ocurren por procesos pasivos y sin que se vean limitados por las distintas barreras orgánicas (membranas). En ellos, el radiofármaco alcanza una estructura determinada y penetra en la misma libremente y sin intervenir ninguno de los mecanismos anteriormente citados. Normalmente, con posterioridad a esta difusión pueden sufrir modificaciones moleculares que impidan su nueva difusión. Este parece ser el caso de la localización intracelular del HMPAO.

6.7. Adsorción

Se produce cuando el radiofármaco es fijado, mediante enlaces electroquímicos, en la superficie de algún componente orgánico, como ocurre con los fosfonatos en el cristal de hidroxiapatita.

7. CONTROL DE CALIDAD RADIOFARMACEUTICA EN MEDICINA NUCLEAR

Dado que los radiofármacos están destinados, en general, a su utilización in vivo, es necesario que cumplan una serie de requisitos que los hagan aptos para tal utilización. No

N.º másico	Elemento	Semi-periodo	Desintegración y energía (MeV)	Produc.	Utilización
82	Sr	25,50 d	CE	C	G ⁸² Rb
83	Sr	32,40 h	CE; beta + 1,23 gamma 0,76	C	EP, IBM
85	Sr	64,90 d	CE; gamma 0,51	R	IBM
87m	Sr	2,8 h	TI; gamma 0,31	C	DVv
87	Y	80,3 h	CE; gamma 0,48	C	G ^{87m} Sr
89	Zr	78,4 h	CE; beta + 0,9 gamma 0,9	CC	EP, IBM
89	Sr	50,5 d	beta - 1,49	R	TV
90	Sr	28,5 a	beta - 0,55	F	FT
90	Y	64 h	beta - 2,3	R	FT, TV
95	Nb	35,1 d	beta - 0,16	C	IBM
97	Ru	69,6 h	CE; gamma 0,22	R, C	IBM
99m	Tc	6,007 h	TI; gamma 0,14	F	DVv
99	Mo	65,9 h	beta - 1,21; 0,44 gamma 0,74; 0,18	F	G ^{99m} Tc
103	Ru	39,3 d	beta - 0,23; gamma 0,5	R	IBM
106	Ru	368 d	beta - 0,04	F	FT
106	Rh	2,2 h	beta - 0,79 gamma 0,51	F	FT
137m	Ba	2,5 m	gamma 0,662		FT
137	Cs	30 a	beta - 0,51; 1,17	F	FT
141	Ce	32,5 d	beta - 0,43; 0,58 gamma 0,145	R	IBM
153	Sm	46,7 h	beta - 0,81 gamma 0,103	R	IBM
153	Gd	242 d	CE; gamma 0,097; 0,103	R	FD
170	Tm	128,6 d	beta - 0,97; 0,88; gamma 0,084	R	IBM
178	Ta	9,3 m	CE; gamma 0,093	C	IBM
178	W	21,5 d	CE	C	G ¹⁷⁸ Ta
186	Re	90,6 h	beta - 1,07; gamma 0,137	R	TV, IBM
188	Re	17 h	beta - 2,1; gamma 0,155	R	IBM
188	W	69,4 d	beta - 0,35	R	G ¹⁸⁸ Re
191m	Ir	4,9 s	TI; gamma 0,07; 0,13	R	IBM
191	Os	15,4 d	beta - 0,14; gamma 0,13	R	G ^{191m} Ir
192	Ir	73,8 d	beta - 0,67; gamma 0,32; 0,47	R	FT
195m	Pt	4,02 d	TI; gamma 0,099; 0,13	R	IBM
195m	Au	30,6 s	TI; gamma 0,26	C	IBM
195	Hg	41,6 h	gamma 0,56	C	G ^{195m} Au
198	Au	64,7 h	beta - 0,96; gamma 0,41	R	TV, FT
201	Tl	72,9 h	CE; X 0,08; gamma 0,135; 0,167	C	DVv
203	Pb	51,88 h	CE; gamma 0,279	C	IBM
206	Bi	6,24 d	CE; gamma 0,80; 0,88 0,52	C	IBM
226	Ra	1600 a	alfa 4,78; 4,70; beta - ...; gama ...	N	FT
241	Am	432 a	alfa 5,48; gamma 0,59	R	FD

Tabla III.—Radionuclidos utilizados en medicina nuclear.

sólo deberán reunir unas condiciones comunes a todo fármaco en general sino, además, otras dependientes de su carácter radiactivo.

Los controles que se han de realizar en el Laboratorio de Radiofarmacia del Servicio de Medicina Nuclear están destinados a verificar la existencia correcta de dichas características y se pueden agrupar de la siguiente manera:

7.1. Pruebas fisicoquímicas

7.2. Pruebas biológicas

7.1. PRUEBAS FISICOQUÍMICAS

Algunas de ellas son exclusivas de los productos radiactivos; otras son comunes a cualquier preparado convencional para administración in vivo.

7.1.1. *Características organolépticas.* El aspecto visual de todo radiofármaco posee importancia en cuanto a la inmediata detección de su posible alteración. Las variaciones de color y transparencia respecto a lo que sería normal para cada preparado, pueden indicar cambios en su estructura.

7.1.2. *pH.* Puede ser medido por pHmetría o colorimetría y se debe tener en cuenta que debe estar comprendido en el rango dentro del que el radiofármaco conserva su estabilidad.

7.1.3. *Tamaño de las partículas.* En el caso de coloides, microesferas y agregados, es posible medir su tamaño mediante filtración por membranas de diámetro de poro conocido y microscopía electrónica.

7.1.4. *Pureza radionuclídica.* Se define como tal a la fracción de la actividad total de un radiofármaco que es debida al radionúclido que se desea. El resto de la radioactividad

DESINTEGRACION:

beta +: positrón
beta -: electrón
TI: transición isomérica
CE: captura electrónica
X: rayos X
gamma: rayos gamma en MeV
alfa: núcleo de helio

SEMIDESINTEGRACION:

a: año
d: día
h: hora
m: minuto
s: segundo

PRODUCCION:

N: natural
R: reactor
F: fisión
CC: ciclotrón compacto
C: ciclotrón

UTILIZACION:

DVv: diagnóstico en vivo
TV: terapia en vivo
FT: fuente de terapia
G: generador
EP: emisor de positrones
FD: fuente de diagnóstico
Dvt: diagnóstico in vitro
IBM: investigación biomédica

Tabla III.—(Leyenda).

presente será debida a otros radionúclidos no deseados en la preparación; su presencia aumenta la exposición del paciente a la radiación y deteriora la calidad de las imágenes obtenidas en la exploración. Se determina midiendo la vida media y las características de las radiaciones emitidas.

7.1.5. *Pureza radioquímica.* Es la fracción de radioactividad que posee el radiofármaco en la forma química deseada. Las impurezas radioquímicas aparecen por descomposición del preparado radiofarmacéutico o causa del calor, alteración del pH, etc. Para su determinación se pueden utilizar distintos métodos como la precipitación, extracción con disolventes, electroforesis o cromatografía (en papel, en capa fina o en columna).

7.2. PRUEBAS BIOLÓGICAS

7.2.1. *Esterilidad.* Es la ausencia de microorganismos en la preparación farmacéutica. El método de esterilización está determinado por el carácter del producto, del disolvente y de los aditivos (tampones, reductores, etc.). Se realizará por temperatura (vapor caliente) para los productos termoestables tales como el pertecnetato; mediante filtración para los productos termolábiles como son las biomoléculas. Las pruebas de esterilidad se realizan mediante cultivo, en medios apropiados, de muestras de los radiofármacos.

7.2.2. *Pirogenicidad.* La mayoría de los pirógenos que pudieran estar presentes en las preparaciones radiofarmacéuticas son productos del metabolismo bacteriano. Por tanto, su ausencia se garantiza con una buena esterilidad. Las pruebas de pirogenicidad se realizan por inyección al conejo y comprobación de su respuesta febril a las tres horas o, mejor, por ensayo de gelificación de un lisado de amebocitos sanguíneos del *Limmulus polyphenus*.

7.2.3. *Toxicidad.* Antes de la administración de un determinado tipo de radiofármaco, se investiga su toxicidad como en cualquier otro preparado para administración humana. Las pruebas de toxicidad se realizan, en distintas especies animales, administrando determinadas dosis del preparado a lo largo de un período de tiempo comprendido entre dos y seis semanas. Los animales son luego sacrificados, e investigado cualquier cambio patológico en sus órganos. Una magnitud que define correctamente el efecto tóxico es la "DL 50/30", que es aquella dosis para la que se observa un 50% de mortalidad en los treinta días siguientes a la administración.

En el caso de los radiofármacos, dado la ínfima concentración a la que se administra el isótopo radiactivo, la toxicidad del producto sería prácticamente atribuible sólo al fármaco y, también éste se encuentra en cantidades muy pequeñas.

BIBLIOGRAFIA

1. Radioactive Isotopes in Medicine And Biology. E.H. Quimby y S. Feitelberg. Cpr. by LEA and Febiger. 2nd edition 1963.
2. Radiotracer Methodology in Biological Science. C.H. Wang y D.L. Willis. Ed. Prentice-Hall Inc. USA. 1. Ed.
3. Manual de radioquímica. The Radiochemical Centre. Amersham. Wilson y cols. Ed. Alhambra. 1974.
4. Radioisotopes in Medical Diagnosis. E.H. Belcher y H. Vetter. Butterworths 1971.

5. J.A. Babor y J. Ibarz: "Química General Moderna". Ed. Marín.
6. J. Mallol: "Radiofarmacia: trazadores radiactivos de uso clínico". Ed. Interamericana. 1. ed. 1989.
7. F.M. Doménech-Torné, J. Setoain, P. Galofré y otros: "Medicina Nuclear. Aplicaciones diagnósticas de los isótopos radiactivos". Ed. Científico-Médica. 1980.
8. H. Wagner Jr.: "Nuclear Medicine: present and future". Radiology, 86:601: 1966.

9. M. Tubis: "Radiopharmacy". Ed. J. Wiley Interscience. N.J. 1976.
10. J. McAfee: "Update on radiopharmaceuticals for medical imaging". Radiology 1989: 171.
11. J.L. Moretti y otros: "Imagerie Nucleaire Fonctionnelle". Ed. masson. Paris 1991.
12. "Fundamentals of radiopharmacy". Ire-Celltag. 1989. Medgenix.
13. La Medicina Nuclear en la práctica médica 1, 1-9. Ed. Científico Médica. 1971.