



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

*TECNECIO 99m: RADIOFÁRMACO DE
DIAGNÓSTICO UTILIZADO EN LA
ACTUALIDAD.*

Autor: Sonia Solanes Casado

Tutor: Juan Peña López

Convocatoria: Junio 2016

1.- Resumen

Introducción y Antecedentes: el tecnecio es un elemento químico cuyo radioisótopo ^{99m}Tc se utiliza para el diagnóstico de enfermedades en Medicina Nuclear. Se obtiene a partir de un generador de Molibdeno ^{99}Mo - ^{99m}Tc , que es su radionucleido padre. El resultado es una elución salina de Pertecnetato de sodio estéril y apirógena. Es utilizado en forma de Pertecnetato de sodio directamente inyectado para el diagnóstico de alteraciones en glándulas como tiroides o glándulas salivares, para detectar defectos en la permeabilidad de los vasos, y para diagnosticar patologías más específicas mediante el marcaje de moléculas con ^{99m}Tc como alteraciones cardíacas, renales, hepáticas, óseas, alteraciones del movimiento y digestivas (radiofármacos de primera, segunda y tercera generación).

Objetivos: estudiar el ^{99m}Tc como radioisótopo de marcaje para diagnóstico de patologías mediante SPECT y gammagrafía. Conocer los fármacos con ^{99m}Tc comercializados en España en la actualidad, comparándolos entre sí. Nuevas líneas de investigación sobre radiofármacos con tecnecio.

Metodología: se trata de una revisión bibliográfica en la que se ha obtenido la información de artículos científicos en PubMed, Current Contents e Isi-Web of Knowledge y de búsquedas en libros y monografías específicas.

Resultados y Discusión: los fármacos con tecnecio comercializados en España son generadores de radionucleido ^{99}Mo - ^{99m}Tc . Actualmente hay cinco generadores comercializados: DRYTEC, Tekcis, ELUMATIC III, Politechnet y Ultra-TechneKow. Los cinco se preparan igual, obteniéndose una elución de Pertecnetato de sodio. Se hace a partir de una solución salina de cloruro sódico y agua para inyectables haciéndola pasar por la columna cromatográfica del generador. Los radiofármacos más utilizados son los de primera generación como el ^{99m}Tc -MIBI y el ^{99m}Tc -pirofosfato. Las nuevas líneas de investigación se basan en aumentar la especificidad del diagnóstico con radiofármacos, mejorando los radiofármacos de segunda y tercera generación.

Conclusiones: el ^{99m}Tc tanto como Pertecnetato como en marcaje de moléculas es un radiofármaco muy utilizado en la actualidad ya que se considera un fármaco seguro y de fácil preparación y manejo, aunque solo puede ser manipulado por personal autorizado. Son necesarias mejoras para los radiofármacos de segunda y tercera generación para aumentar la especificidad del diagnóstico.

2.- Introducción y Antecedentes

2.1.- Descripción y generalidades del ^{99m}Tc

El tecnecio es un elemento químico que pertenece al grupo de los Metales de Transición, en concreto al grupo 7, como el manganeso Mn y el renio Re. Debido a que es un metal de transición y los electrones se pueden ubicar en las capas 4d y 5s puede presentar hasta ocho estados de oxidación desde +7 a -1. Aunque pueda tener todos estos estados de oxidación ningún isótopo del tecnecio se encuentra de forma estable en la naturaleza.¹ Este elemento químico ha sido descubierto de forma relativamente reciente, siendo el primer elemento químico producido artificialmente. Por esta razón, su peso atómico dependerá del isótopo que se haya producido.²

La estabilidad y el estado de oxidación del tecnecio dependerá del ligando al que esté unido, siendo los estados de oxidación más habituales los comprendidos entre +4 y +7.

El radioisótopo de tecnecio que más se utiliza en Medicina Nuclear es el ^{99m}Tc debido a que tiene un periodo de vida media de 6 horas y no es necesario administrar grandes cantidades de fármaco a los pacientes; es capaz de emitir una radiación gamma monocromática, con una energía de 140 keV; se puede obtener con un generador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc fácilmente, dando como resultado la elución estéril y apirógena de Pertecnetato de sodio, con una concentración de ^{99m}Tc de 10^{-9} M. En el proceso de desintegración del ^{99m}Tc éste da paso a la formación de ^{99}Tc , que tiene un periodo de semidesintegración de $2,13 \times 10^5$ años, considerándose como casi estable.

Cuando realizamos la elución del ^{99m}Tc a partir del generador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc , podemos obtener también en la elución ^{99}Tc , que compite con el ^{99m}Tc . Este ^{99}Tc proviene del decaimiento de una parte del ^{99}Mo , en concreto un 13% del molibdeno del generador, además de por la desintegración del ^{99m}Tc . Podemos evitar este fenómeno o hacer que sea lo mínimo posible utilizando una elución fresca, por eso este tipo de fármaco se tiene que preparar en el momento de la administración al paciente y no antes.^{1,3}

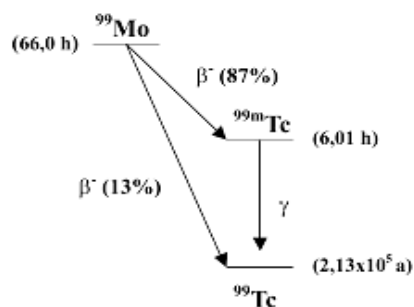


Figura 1. Decaimiento desde ^{99}Mo hasta $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y ^{99}Tc

El contenido del generador del que vamos a partir es el Molibdato (^{99}Mo) de sodio, que es el radionucleido padre. Obtenemos, por tanto, el radionucleido hijo, que se presenta como Pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) de sodio.

2.2.- Mecanismos de acción del $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Cuando ya hemos realizado la elución a partir del generador podemos utilizar el reactivo como marcaje de otros compuestos que nos interesen para el diagnóstico concreto de una patología, o administrar la elución directamente al paciente.⁴

En el caso del Pertecnetato de sodio (NaTcO_4) que obtenemos a partir del generador el estado de oxidación del tecnecio es de +7, presentando una geometría simétrica en forma de tetraedro. El Pertecnetato es una especie bastante estable, por lo que si queremos marcar un compuesto con el tecnecio tendremos que reducir el Pertecnetato creando una especie más reactiva de tecnecio para que así reaccione con el compuesto que queremos marcar.

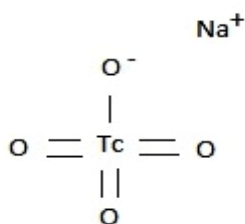


Figura 2. Molécula de Pertecnetato de sodio.

Para conseguir la reducción del Pertecnetato de sodio a una especie más reactiva se utilizan sobre todo compuestos con sales de estaño, como el cloruro estannoso dihidrato, citrato estannoso, y también se utiliza la reducción en medio ácido con ácido clorhídrico concentrado, y con sales como borohidruro de sodio y el sulfato ferroso.

Una vez reducido y teniendo una especie de tecnecio más reactiva, ésta se pone en contacto con un agente quelante dando como resultado el compuesto ^{99m}Tc -quelato.¹

2.2.1.- Pertecnetato directamente inyectado: el ión se distribuye automáticamente por todo el torrente circulatorio. A continuación, tiende a acumularse durante un tiempo mayoritariamente en las glándulas, como salivares y tiroidea, así como en los plexos coroideos y en la mucosa gástrica del estómago. Además, tiende a concentrarse en zonas del organismo donde la vascularización es mayor y donde la permeabilidad de los vasos se ha visto alterada. Esta concentración alta en zonas de mayor vascularización se ve aún más aumentada cuando se administra previamente un fármaco bloqueante, el cual inhibe la acumulación de Pertecnetato en los tejidos glandulares. En el caso del líquido cerebroespinal se evita completamente la acumulación o entrada del ión Pertecnetato, por lo que es un fenómeno a tener en cuenta cuando hagamos un diagnóstico con este radiofármaco.

Una vez distribuido el Pertecnetato por todo el sistema vascular, comienza a eliminarse del organismo mediante tres etapas más importantes:

- Eliminación rápida, en la cual el ión pasa de los tejidos en los que está acumulado al fluido intersticial. Esta eliminación se ve afectada sobre todo por la concentración de iones que haya en el líquido intersticial y la presión osmótica que ejerza sobre la salida del ión Pertecnetato del tejido al fluido intersticial.
- Eliminación intermedia, donde intervienen los sistemas glandulares como el tiroides o las glándulas salivares y las glándulas gástricas, los cuales eliminan el ión Pertecnetato de su tejido mediante un bombeo iónico, pero siempre dependiendo de la concentración de Pertecnetato que haya en su interior.
- Eliminación lenta o eliminación renal, en la cual interviene la tasa de excreción urinaria y la filtración glomerular del ión Pertecnetato.

A lo largo de las primeras 24 horas tras la administración del Pertecnetato, el 25% de la eliminación que se produce es por la vía renal. Además, se excreta mediante las heces a partir de las 48 horas tras la administración. Alrededor de un 50% de todo el Pertecnetato que hemos administrado al paciente es excretado en las 50 horas tras la administración. Si hemos administrado un bloqueante que impida que el Pertecnetato se haya acumulado en los tejidos glandulares la eliminación del ión será la misma pero se verá aumentada la excreción renal mediante una tasa de aclaramiento renal más alta.⁴

2.2.2.- Marcaje de moléculas con ^{99m}Tc mediante la reducción de Pertecnetato: las moléculas marcadas con ^{99m}Tc se dividen en tres generaciones de radiofármacos:

- *Primera generación de radiofármacos:* la mayoría de los comercializados pertenecen a este grupo. Estos complejos son agentes de perfusión y no desempeñan funciones de vectorización. La preparación de estos radiofármacos se hace mediante kits que contienen el ligando, el agente reductor y un buffer que ajusta el pH. Los radiofármacos de esta generación se utilizan principalmente para determinar su distribución biológica en el organismo. Algunos ejemplos son ^{99m}Tc -gluconatos o ^{99m}Tc -glucoheptonatos.
- *Segunda generación de radiofármacos:* esta generación de radiofármacos son vectores específicos, lo que significa que están diseñados para unirse a un receptor concreto. Estos radiofármacos se preparan mediante quelatos bifuncionales, los cuales son capaces de unirse al precursor radioactivo y al biovector, que puede ser un péptido, proteínas o farmacóforos. En el caso de la unión con el tecnecio, el quelato debe ser tetradentado para unirse al radioisótopo y al ligando endógeno.
- *Tercera generación de radiofármacos:* la estructura esencial de estos radiofármacos es una biomolécula, mayoritariamente hormonas, que son mimetizadas y a las que se les incorpora en su esqueleto de carbono el isótopo radioactivo. En este caso la biomolécula se une directamente al receptor intrínseco. Los análogos de las biomoléculas utilizados son biológicamente inactivos sin el complejo de metal radioactivo.⁵

En el caso de que hayamos utilizado el Pertecnetato para marcar otra molécula, su eliminación se verá condicionada por la eliminación de la propia molécula a la que está unido, pudiendo ser vía hepática, en bilis o en heces exclusivamente.

2.2.3.- Técnicas de diagnóstico utilizadas con ^{99m}Tc : las dos técnicas más usadas para el diagnóstico de patologías utilizando marcadores de ^{99m}Tc son la gammagrafía y el SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography).

La gammagrafía se trata de una técnica de diagnóstico por imagen que utiliza la radiación gamma emitida por una fuente radioactiva para transformar esta señal en imágenes. La sustancia radiológica que se administra al paciente se une a moléculas específicas para que se distribuya por el cuerpo y vaya al lugar que queremos observar para realizar el diagnóstico. Una vez administrado este marcador radioactivo se utiliza una cámara sensible a radiación gamma para captar las imágenes del órgano o zona del

cuerpo que nos interesa. La gammagrafía se utiliza en casos donde se quieran observar órganos concretos o zonas diferenciadas del organismo.

En el caso del SPECT, se combinan dos técnicas como son la tomografía computerizada y la emisión de radiación gamma por parte de un marcador radioactivo. Con el SPECT se puede observar cómo fluye la sangre dentro del sistema circulatorio y dentro de los propios órganos. Se obtienen las imágenes mediante el ordenador, y éste es capaz de generar una imagen en tres dimensiones del órgano que estamos estudiando, como puede ser el cerebro. Se utiliza, sobre todo, para diagnosticar anomalías en los flujos de sangre en el organismo. También se puede utilizar para diagnosticar un tumor en el caso de que marquemos con el radioisótopo la molécula que vaya diferencialmente al tumor.

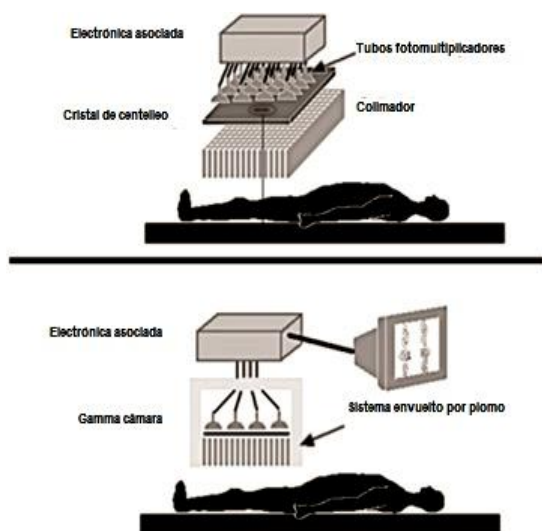


Figura 3. Esquema de gammagrafía

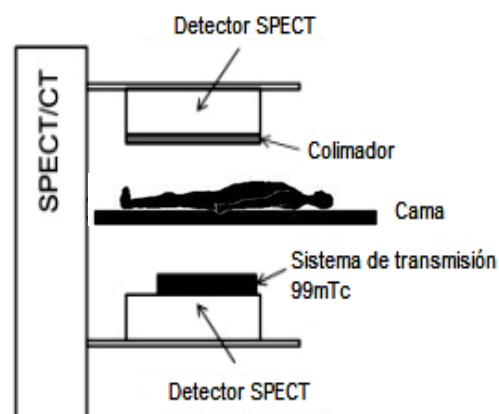


Figura 4. Esquema de SPECT

2.3.- Aplicaciones del ^{99m}Tc

Como antes se ha mencionado, a la hora de utilizar radiofármacos con ^{99m}Tc se puede realizar mediante dos técnicas, tanto inyectando directamente el eluido proveniente del generador al paciente, como reduciendo el Pertecnetato y formando compuestos con quelatos. En cualquier caso, el uso exclusivo de este ión es como método de diagnóstico.

2.3.1.- Ión Pertecnetato directamente administrado en elución al paciente de forma intravenosa: como se ha comentado en el apartado anterior, el ión Pertecnetato

se acumula de manera natural en tejidos glandulares, por lo que es útil en el caso de que queramos examinar o diagnosticar alguna patología que se dé en glándulas. Este diagnóstico se realiza mediante una gammagrafía, donde el ión Pertecnetato que hemos inyectado actuaría como agente diagnóstico; mediante su acumulación en glándulas se puede observar si hay alguna disfunción de la misma o si su función está alterada. También podemos examinar el tamaño de la glándula y sus conductos.

Se utiliza esta técnica sobre todo en los casos de diagnóstico mediante procedimientos como gammagrafía tiroidea, donde observamos en imágenes la función y el tamaño de la glándula en el caso de enfermedades tiroideas así como sus alteraciones, pudiendo diferenciar las distintas patologías que pueden darse en ella⁶; gammagrafía salival, observando la función de la glándula y de su conducto; localización de mucosa gástrica ectópica en el caso de que queramos localizar un divertículo de Meckel; y en gammagrafía cerebral en el caso de sospecha de rotura de barrera hematoencefálica debido a tumor, infarto o hemorragia cuando no se pueda utilizar otro método de diagnóstico.

2.3.2- Marcaje de moléculas con ^{99m}Tc : dentro de esta categoría de diagnóstico se incluyen multitud de técnicas, dependiendo de qué molécula o fármaco estemos utilizando.

2.3.2.1.- Diagnóstico de alteraciones coronarias: en este tipo de diagnóstico se utilizan dos clases de asociaciones con ^{99m}Tc , $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ y $^{99m}\text{Tc-Tetrofosmin}$ (primera generación de radiofármacos). Estos análogos del tecnecio se han convertido en los isótopos de elección para el diagnóstico de anomalías cardíacas. Este diagnóstico se realiza mediante un SPECT donde se utilizan los análogos del tecnecio como indicadores de alteraciones en la perfusión de la arteria coronaria.⁷

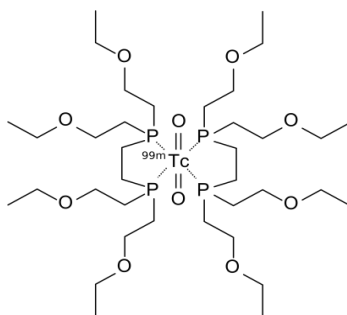


Figura 5. Molécula de ^{99m}Tc -Tetrofosmin

2.3.2.2.- Diagnóstico de alteraciones en la perfusión miocárdica: al igual que en el diagnóstico de la perfusión en arteria coronaria, se utilizan las asociaciones de tecnecio $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ y $^{99m}\text{Tc-Tetrofosmin}$, pero en este caso combinados con isótopos de yodo como el ^{123}I . El diagnóstico se realiza mediante un SPECT: en las regiones del corazón que presenten una perfusión normal, la concentración de ^{99m}Tc será la esperada, pero si la concentración de ^{99m}Tc es menor indica una zona con la perfusión alterada. Además, si en algunas zonas la cantidad de ^{99m}Tc es normal pero la de ^{123}I es menor de lo esperado, podremos observar que es una zona con perfusión normal pero con potencial aparición de arritmias.⁸

En estos dos tipos de diagnóstico, se utilizan las mismas moléculas, $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ (metoxi-isobutil-isonitrilo) y $^{99m}\text{Tc-Tetrofosmin}$, debido a que tanto MIBI como Tetrofosmin son complejos catiónicos de naturaleza lipofílica, los cuales pasan al interior de las células y se acumulan en las mitocondrias de células viables y sanas, por lo que podemos detectar así zonas en las que se haya producido daño celular. Gracias a que unimos el isótopo de tecnecio con estas moléculas conseguimos que no haya una distribución clínicamente significativa en el resto del organismo; la excreción de estos complejos es principalmente hepática, a diferencia del Pertecnetato.⁹

2.3.2.3.- Diagnóstico de infarto agudo de miocardio: se utiliza el marcador $^{99m}\text{Tc-pirofosfato}$ (primera generación de radiofármacos). La molécula de pirofosfato se acumula en zonas de osteogénesis activa y en zonas necróticas como es el caso de un infarto agudo de miocardio, pero también en zonas tumorales, debido a que en estas zonas hay mucha concentración de precipitados fosfocálcicos a los que se fija el pirofosfato. Al realizar el SPECT se observan zonas con mayor acumulación de ^{99m}Tc en el miocardio, por lo que podemos concluir que son zonas necróticas que han aparecido debido al infarto agudo.⁹

2.3.2.4.- Diagnóstico de alteraciones del movimiento: se utilizan marcadores como $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ (Hexametil-propilenamin-oxima, primera generación de radiofármacos) para observar mediante SPECT regiones del cerebro con perfusión anormal, la cual puede causar desórdenes en los movimientos voluntarios del cuerpo como distonías o coreas.

Se utiliza para el diagnóstico de la enfermedad del Parkinson el derivado $^{99m}\text{Tc-TRODAT-1}$ (tercera generación de radiofármacos), que es capaz de unirse a receptores D_2 de dopamina en las neuronas post-sinápticas de la vía nigroestriada debido a que tiene afinidad por ellos. Cuando la cantidad de ligando que se fija a estos receptores es

menor de lo normal, indica que la actividad de estos receptores en la vía nigroestriada está disminuida, observándose zonas de menor actividad en el SPECT.¹⁰

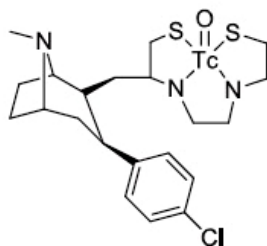


Figura 6. Molécula de ^{99m}Tc-TRODAT-1⁵

2.3.2.5.- Diagnóstico de alteraciones óseas: se realiza mediante gammagrafía ósea y utilizando como marcador radiactivo el ^{99m}Tc-difosfonato (primera generación de radiofármacos). Estos difosfonatos marcados son capaces de acumularse en zonas con osteogénesis activa. Con esta técnica podemos observar zonas con la osteogénesis alterada, como la hipercalcemia tumoral o la osteoporosis.⁹

2.3.2.6.- Diagnóstico de la función hepatobiliar: mediante una gammagrafía hepatobiliar y con **derivados del ácido iminodiacético marcados con ^{99m}Tc** (segunda generación de radiofármacos) podemos observar la funcionalidad del hígado. Estos compuestos actúan uniéndose de manera bifuncional al ^{99m}Tc y a proteínas plasmáticas como la albúmina. De esta manera son eliminados en el hígado mediante un sistema similar al de la bilirrubina. Pero antes de que el ^{99m}Tc entre en el hepatocito la unión con el derivado del ácido iminodiacético se rompe y es capaz de eliminarse a través de los conductos hepáticos y de la vesícula biliar sin ningún tipo de interrupción, disminuyendo a su vez la excreción urinaria de éste. Así podemos observar con unas imágenes muy claras la funcionalidad hepatobiliar.⁹

De la misma manera, se puede examinar la actividad hepatobiliar mediante SPECT utilizando como fármaco marcado un complejo de ^{99m}Tc-GSA (galactosyl human serum albumin, primera generación de radiofármacos) que contiene albúmina humana. Esta molécula, como hemos mencionado anteriormente, se excreta selectivamente en el hígado, por lo que podemos valorar el volumen funcional del hígado en caso de diagnóstico de enfermedad hepática.¹¹

2.3.2.7.- Diagnóstico de la función renal: se utiliza como marcador la unión de ^{99m}Tc-MAG3 (Mercaptoacetiltriglicina, primera generación de radiofármacos). El MAG3 es una molécula aniónica y lipofílica que es capaz de unirse a proteínas plasmáticas y de eliminarse mediante excreción renal. Gracias a las imágenes obtenidas

podemos valorar qué cantidad de sangre llega a cada riñón y si el compuesto es correctamente eliminado o no. Vemos, por tanto, la actividad renal y su capacidad de excreción de compuestos, así como de filtración de la sangre.⁹

2.3.2.8.- Diagnóstico de hemorragia digestiva: este tipo de diagnóstico se realiza mediante la **marcación de los propios eritrocitos del paciente con ^{99m}Tc** . Cuando administramos de manera intravenosa al paciente sus propios eritrocitos marcados, podemos observar mediante técnicas de imagen todo el torrente circulatorio, detectando inmediatamente cualquier alteración en el flujo sanguíneo como puede ser una hemorragia, en este caso una hemorragia en el estómago.^{4,9}

3.- Objetivos

- Con este trabajo se pretende estudiar el ^{99m}Tc como molécula de marcaje para el diagnóstico de enfermedades, gracias a técnicas de diagnóstico por imagen como la gammagrafía o el SPECT.
- Otro objetivo es ver qué medicamentos contienen el componente de interés de ^{99m}Tc están comercializados en la actualidad en España, su metodología de uso y su preparación, así como la comparación de las reacciones adversas que hay entre ellos.
- Se quiere esclarecer el papel del fármaco en la preparación y administración del fármaco a los pacientes, todo ello en el ámbito hospitalario.
- Tras haber descrito los objetivos anteriores, se expondrán las nuevas líneas de investigación en cuanto a técnicas de diagnóstico de patologías por imagen, gracias a marcadores radiológicos.

4.- Metodología

Este trabajo es una revisión bibliográfica. En primer lugar se ha establecido el tema principal del trabajo y los puntos a tratar en él. A continuación, se ha buscado la información bibliográfica necesaria en bases de datos como PubMed, Current Contents e Isi-Web of Knowledge, donde se han encontrado los artículos de interés. Mediante la búsqueda en Internet de conceptos clave se han encontrado también libros y monografías específicas que han sido de utilidad para el trabajo.

Para la información concreta de los fármacos descritos en el trabajo, se han obtenido sus Fichas Técnicas y sus estados de comercialización gracias a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y su base de datos de medicamentos CIMA.

5.- Resultados y Discusión

5.1.- Radiofármacos comercializados en España con ^{99m}Tc

En la actualidad, los radiofármacos comercializados en España que contienen ^{99m}Tc son cinco: DRYTEC, Tekcis, ELUMATIC III, Politechnet y Ultra-TechneKow. Todos ellos tienen en común que son generadores de ^{99m}Tc a partir de su radionucleido padre ^{99}Mo - ^{99m}Tc . Además, ninguno de ellos se puede utilizar fuera del ámbito hospitalario. Estos cinco generadores de tecnecio en dilución se utilizan únicamente para el diagnóstico de enfermedades, para utilizarlos como método de marcaje para el diagnóstico por imagen.¹²

Estos radiofármacos solo pueden ser preparados y administrados por personal sanitario profesional, que tengan la formación adecuada para el manejo de radionucleidos. También se tienen que preparar cumpliendo con las correctas normas de fabricación de radiofármacos y manteniendo la preparación en calidad aséptica y estéril, así como con una correcta seguridad radiológica. Todo este proceso solo puede ser llevado a cabo por un farmacéutico cualificado en el manejo de sustancias radiológicas.

La posología de Pertecnetato (en el caso de administración directa al paciente de la elución obtenida) varía en función de la patología que queramos diagnosticar, y se administra por vía intravenosa y oftálmica, dependiendo del diagnóstico. La posología a administrar a niños se calcula a partir de la cantidad utilizada para un adulto y multiplicada por un factor dependiendo del peso del niño.

3 Kg = 0,1	22 Kg = 0,50	42 Kg = 0,78
4 Kg = 0,14	24 Kg = 0,53	44 Kg = 0,80
6 Kg = 0,19	26 Kg = 0,56	46 Kg = 0,82
8 Kg = 0,23	28 Kg = 0,58	48 Kg = 0,85
10 Kg = 0,27	30 Kg = 0,62	50 Kg = 0,88
12 Kg = 0,32	32 Kg = 0,65	52-54 Kg = 0,90
14 Kg = 0,36	34 Kg = 0,68	56-58 Kg = 0,92
16 Kg = 0,40	36 Kg = 0,71	60-62 Kg = 0,96
18 Kg = 0,44	38 Kg = 0,73	64-66 Kg = 0,98
20 Kg = 0,46	40 Kg = 0,76	68 Kg = 0,99

Figura 7. Tabla de posología en niños según peso (fracción de dosificación de adulto)

Solo hay contraindicaciones en caso de que el paciente sea hipersensible al principio activo. En cuanto a la administración de este radiofármaco en embarazo y lactancia, debe ser evitado en ambos casos, meditando realmente si es necesario su uso. El Pertecnetato atraviesa barrera placentaria y se excreta en la leche materna, por lo que hay que barajar el riesgo-beneficio en caso de una madre gestante. En el caso de una

madre que esté dando de mamar a su hijo, debe ser deshechada la leche excretada las 24 horas posteriores a la administración del radiofármaco, para que la leche no suponga un riesgo de radiación para el recién nacido.⁴

Hay que tener en cuenta que también se está administrando una dosis importante de sodio, por lo que se pondrá especial cuidado en la administración de este fármaco a pacientes con dieta baja en sodio o a pacientes hipertensos.

Sufre interacciones: la atropina, isoprenalina y los analgésicos pueden retrasar el vaciamiento gástrico y alterar la distribución del Pertecnetato a lo largo del tubo digestivo, en el caso de que estemos realizando un examen de éste. Los laxantes, por el contrario, aceleran el tránsito gastrointestinal y también alteran el diagnóstico.

En el caso de que se vaya a realizar una gammagrafía tiroidea, hay que tener en cuenta que hay fármacos que modifican la captación del Pertecnetato por la glándula, como son fármacos antitiroideos, fenilbutazona y expectorantes, preparados de tiroides naturales, amiodarona, benzodiazepinas y litio. Todos ellos deberán ser retirados un tiempo antes de la administración del pertecnetato para que no interfieran en el diagnóstico.

Cuando haya una sobredosis del radionucleido, deberá aumentar su eliminación mediante diuresis forzada hasta que se elimine la gran parte de actividad radioactiva del organismo.¹³

En la siguiente tabla (TABLA 1) se exponen las diferencias más significativas entre los cinco generadores de radionúclido de ^{99m}Tc comercializados en la actualidad en España, como son las reacciones adversas del radiofármaco, el material de la elución que contienen los viales de elución, la clase de vial de elución que utilizamos y la actividad radiológica que presenta el radiofármaco una vez preparado. Las reacciones adversas que se detallan en la tabla son de frecuencia baja, sobre todo asociadas a procesos de hipersensibilidad al principio activo.

El material del que está compuesta la columna que contiene el generador de ⁹⁹Mo-^{99m}Tc en todos los casos es el mismo: Alúmina.

TABLA 1

Generador	Reacciones adversas	Material de elución	Viales para elución	Actividad radiológica (GBq)*
<i>DRYTEC</i>	-Urticaria -Edema facial -Vasodilatación -Prurito -Arritmia cardiaca, coma	Cloruro sódico 0,9% Agua para inyectables	Viales de eluyente salino	2,5-100 GBq
<i>Tekcis</i>	-Náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mareos -Reacciones anafilactoides -Tumefacción local en lugar de inyección, extravasación -Síncope, taquicardia, bradicardia	Cloruro de sodio Nitrato de sodio Agua para inyectables	Bolsa de solución para elución	2-50 GBq
<i>ELUMATIC III</i>	Hipersensibilidad -Coma -Arritmia -Vasodilatación -Urticaria -Prurito -Edema de cara -Extravasación	Cloruro de sodio 0,9% Nitrato de sodio 0,005% Agua para inyectables	Bolsa plástica flexible con solución de elución	2-20 GBq
<i>Poltechnet</i>	-Reacciones anafilácticas (disnea, coma, urticaria, erupción, prurito, edema) -Dolor de cabeza, mareos -Inflamación local en lugar de inyección -Extravasación	Cloruro sódico 0,9% Agua para inyectables	Viales de eluyente salino	8,0-175 GBq
<i>Ultra-TechneKow</i>	-Reacciones anafilactoides (disnea, coma, urticaria, eritema, erupción, edema) -Síncope, taquicardia, bradicardia, mareo, cefalea, visión borrosa -Vómitos, náuseas, diarrea -Dolor, eritema, hinchazón en lugar de inyección	Cloruro sódico Agua para inyectables	Vial con eluyente (100mL)	2,15-43,00 GBq

* La actividad radiológica mide la cantidad de radiación que está siendo emitida por la fuente radioactiva; mide la intensidad de la fuente de radiación. Esta actividad se mide en becquerelios, que es una unidad de medida de radiaciones muy pequeñas. En el caso de estos generadores la actividad se mide en gigabecquerelios (GBq).¹

DRYTEC: el generador tiene un periodo de validez de 24 días tras su fabricación. Y tras la elución del pertecnetato del generador, hay que administrarlo al paciente dentro de las siguientes 8 horas para que sea eficaz y no se descomponga.⁴



Figura 8. Generadores DRYTEC

TEKCIS: En este caso, la fecha de validez del generador es de 21 días tras su fabricación y calibración en el laboratorio, y la elución se tiene que utilizar dentro de las 10 horas siguientes a su preparación.¹³

ELUMATIC III: Este generador tiene una validez de 20 días desde su fabricación y la elución tiene una duración de 10 horas tras su obtención.¹⁵

Ultra-TechneKow

Ultra-TechneKow™ DTE			
TECHNETIUM Tc 99m GENERATOR Parent Molybdenum 99 prepared from Fission Produced Molybdenum 99 Store At Controlled Room Temperature 20-25°C (68-77°F)			
CAUTION RADIOACTIVE MATERIAL			
MOLYBDENUM 99 DECAY CHART HALF-LIFE 66.0 HOURS		TECHNETIUM 99m DECAY CHART HALF-LIFE 6.02 HOURS	
DAYS	FRACTION REMAINING	HOURS	FRACTION REMAINING
0	1.000	-5	1.778
1	0.777	-4	1.585
2	0.604	-3	1.413
3	0.469	-2	1.259
4	0.365	-1	1.122
5	0.284	0	1.000
6	0.220	1	0.891
7	0.171	2	0.794
8	0.133	3	0.708
9	0.103	4	0.631
10	0.080	5	0.562
11	0.063	6	0.501
12	0.049	7	0.447
13	0.038	8	0.398
14	0.029	9	0.355
15	0.023	10	0.316
20	0.006	11	0.282
25	0.002	12	0.251
30	0.0005	14	0.199
		16	0.158
		18	0.126
		24	0.063

WARNING: Radiopharmaceuticals, produced by nuclear reactor or particle accelerator, should be used only by physicians who are qualified by specific training in the use and safe handling of radioisotopes and whose experience and training have been approved by an individual agency or institution already licensed in the use of radioisotopes.

For the production of sterile, non-pyrogenic Sodium Pertechnetate Tc 99m injection.

Rx only

This generator, its manufacture and use are covered by one or more of the following U.S. patents: 3,382,152; 3,446,965; 3,535,085; 3,655,981

FOR ADDITIONAL INFORMATION SEE PACKAGE INSERT

Manufactured by:
Mallinckrodt Nuclear
Medicine LLC
Maryland Heights, MO 63043
Made in USA

Distributed in Canada by:
Mallinckrodt PP Canada Inc.
Saint-Laurent, QC, Canada, H4R 2N1
Estb. Lic.: XXXXXX

Mallinckrodt™
Pharmaceuticals

Figura 9. Etiqueta Ultra-TechneKow

5.2.- Preparación de radiofármacos con ^{99m}Tc

Los cinco generadores que se han descrito anteriormente funcionan de manera similar, y su estructura también es muy parecida.

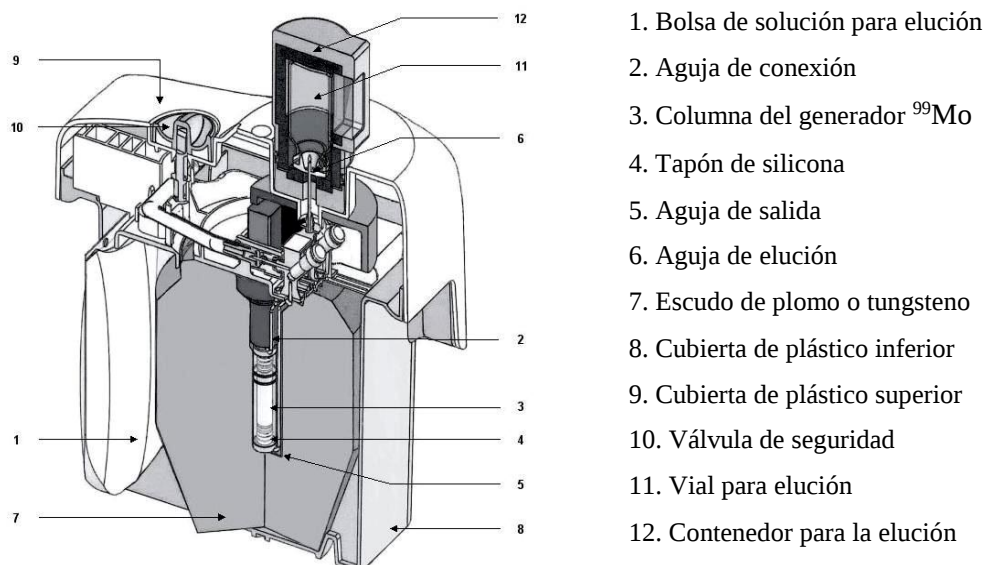
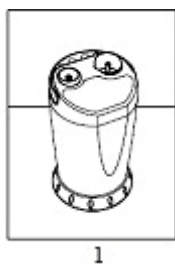


Figura 10. Estructura de un generador ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ¹³

Para poder obtener la solución estéril de Pertecnetato de sodio que vamos a inyectar al paciente, hay que realizar una elución a partir del generador del que disponemos. Dentro de todos los componentes que se incluyen con el generador hay viales con el eluyente salino de cloruro sódico y viales de elución a vacío estériles. Ambos tipos de viales se encuentran por separado del generador. El proceso de elución de estos viales debe llevarse a cabo bajo condiciones de esterilidad, ya que posteriormente será administrado vía intravenosa al paciente. Para ello, se siguen los siguientes pasos:



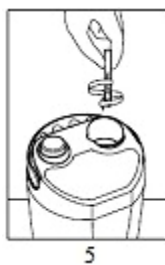
1. Se pone el generador sobre una superficie horizontal. Tras retirar la tapa del generador, preparamos los viales con el eluyente salino o bolsa con solución para elución y el vial de elución estéril a vacío. No se deben retirar los viales protectores del punzón del generador hasta que no estén preparados los viales del eluyente y de elución.



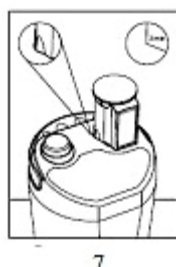
2. Se selecciona el vial de solución salina que tenga el volumen requerido para la elución. Una vez seleccionado, se retira la tapa de éste y se limpia la superficie de caucho con el algodón estéril que se facilita. Una vez limpio, se retira el vial protector del punzón del generador y se pone en su lugar el vial con la solución salina eluyente, asegurándose su correcta colocación. En el caso de que la solución de eluyente esté en una bolsa o vial más grande, se conecta directamente con la aguja de elución del generador.



3. Después, seleccionamos un vial de elución a vacío estéril y retiramos la tapa, y limpiamos con un algodón estéril como hemos hecho anteriormente. Este vial se introduce dentro del blindaje del vial de elución, que es la pieza que protege posteriormente al personal sanitario manipulador de la radiación del radiofármaco .



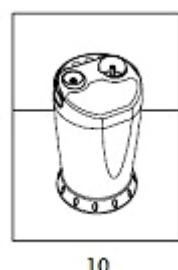
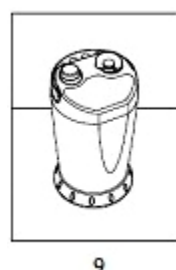
4,5,6. Se retira la protección del puerto de elución del generador y se coloca en su lugar el blindaje con el vial de elución a vacío en su interior.



7. Una vez conectado el vial a la aguja de elución comienza a pasar la solución salina del eluyente a través del generador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$, y comienza a llenarse el vial de elución con la solución salina y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Este proceso tarda 3 minutos hasta completarse la elución.



8. Cuando termina la elución se retira con precaución el vial con el blindaje y se pone en su lugar el vial de protección para no dañar la aguja de elución.



9,10. El vial del eluyente salino vacío se deja en la misma posición para guardar la esterilidad del generador hasta la siguiente elución.

5.3.- Nuevas líneas de investigación para la mejora de técnicas de diagnóstico con radiofármacos

Las nuevas investigaciones que se están llevando a cabo en el campo de los radiofármacos con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se basan en la mejora de los radiofármacos de segunda y tercera generación.

Dentro de la segunda generación, un campo de nueva búsqueda son neurorreceptores como vectores. En este caso, el radiofármaco necesita tener bajo peso molecular, lipofilidad moderada, carga neutra y alta especificidad por el receptor. Un paso limitante de estos fármacos es que tienen que pasar la barrera hematoencefálica, lo que aumenta la dificultad de su síntesis. Un ejemplo son los sistemas de unión a tropano, que muestran alta afinidad por receptores cerebrales, y se pueden utilizar para diagnosticar enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson o esquizofrenia. Para facilitar la unión del metal radioactivo con el complejo, se está investigando la utilización de sales de tecnecio para formar un complejo con una sola carga positiva $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$. Esto amplía la variedad de coordinación del radioisótopo con el quelato, pudiendo ser éste mono, bi o tridentado además de tetradentado como se viene utilizando anteriormente. De esta manera también facilitamos las reacciones de intercambio con el ligando.

En los radiofármacos de tercera generación se están investigando y han sido sintetizados la mayoría de los análogos esteroídicos, como progesterona y testosterona. Aun así, resulta de alta dificultad la síntesis del mimético a la molécula original con el ligando metálico en su estructura sin que pierda sus propiedades fisiológicas y estereoquímicas.⁵

6.- Conclusiones

El tecnecio como radiofármaco en forma de Pertecnetato de sodio es de los más utilizados en la actualidad para el diagnóstico por imagen de enfermedades. Esto se debe a que no es necesario administrar gran cantidad del fármaco para obtener una imagen de buena calidad; es un radioisótopo que tiene un periodo de semidesintegración de 6 horas, por lo que la radiación que emite no se prolonga en el tiempo; gracias a este fenómeno, puede ser considerado como un radiofármaco seguro ya que los niveles de radiación son bajos y limitados en el tiempo. Además, al ser una molécula que no interacciona con sistemas metabólicos del organismo, causa escasas reacciones adversas y poco frecuentes en los pacientes a los que se les administra, siendo las mayoritarias reacciones de hipersensibilidad.

El proceso de marcaje que se lleva a cabo con la reducción del Pertecnetato de sodio da como resultado tres generaciones de radiofármacos, donde los más utilizados son los de la primera generación. Esto facilita el diagnóstico de enfermedades más específicas como son alteraciones en la permeabilidad de vasos, infarto de miocardio,

permite evaluar las funciones hepatobiliar, renal, y diagnosticar alteraciones óseas y del movimiento como en los trastornos de la movilidad procedentes de la vía nigroestriada.

Los radiofármacos de tecnecio comercializados en España, es decir, los cinco generadores, permiten obtener la elución de Pertecnetato de sodio para después administrarla directamente al paciente o reducirla para marcaje de otras moléculas. Se podría pensar que se facilitaría aún más la utilización de este fármaco si se comercializara directamente la elución o si estuvieran disponibles las moléculas que nos interesan ya marcadas con el ^{99m}Tc ; pero esto no es posible, debido a que el tiempo durante el cual el ^{99m}Tc emite la radiación gamma que nos interesa para realizar el diagnóstico es de 6 horas y se tiene que preparar el radiofármaco en el momento en que se vaya a administrar al paciente y no antes, ya que sino no emitiría radiación; solo estarían presentes moléculas con ^{99}Tc .

Debido a esto, ninguno de los marcajes citados anteriormente se encuentran comercializados, sino que hay que prepararlos en el hospital. Solo se encuentran autorizados los generadores que utilizamos para obtener el ^{99m}Tc . Esta preparación puede considerarse como una desventaja en el manejo de estos radiofármacos.

Los nuevos avances que se están haciendo en el campo de los radiofármacos con tecnecio están orientados a desarrollar y mejorar los radiofármacos de segunda y tercera generación, ya que su mecanismo de acción es mucho más específico que los de primera generación y permiten realizar un diagnóstico mucho más diferencial.

7.- Bibliografía

1. CHAIN, Y., ILLANES, L. (2015). *Radiofármacos en medicina nuclear. Fundamentos y aplicación clínica*. Buenos Aires: Facultad de ciencias exactas. Universidad de la Plata.
2. GREENWOOD, N.N.; EARNSHAW, A. (1997). *Chemistry of the Elements, Second Edition*. Butterworth-Heinemann, pg. 1040-1062.
3. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (2008). *Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Manufacture of Kits*. Viena
4. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. CIMA. Ficha técnica: DRYTEC.
5. JÜRGENS, S; HERMANN, W; KÜHN, F (2014). "Rhenium and technetium based radiopharmaceuticals: Development and recent advances" en *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 751, pg. 83-89.

6. LANZHEN, LI; LIXIA, SUN; SHUI QING, YU; CHAO, MA (2016). "Increased pertechnetate and radioiodine uptake in the thyroid gland with subacute thyroiditis and concurrent Grave's disease" en *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, vol. 19(1), pg. 49-52.
7. MEDICAL ADVISORY SECRETARIAT (2010). "Single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis" en *Ontario Health Technology Assessment Series*, vol. 10(8), pg. 1-64.
8. YONG, DU; BHATTACHARYA, M.; C. FREY, E. (2014). "Simultaneous Tc-99m/I-123 dual radionuclide myocardial perfusion/innervations imaging using Siemens IQ/SPECT with SMARTZOOM Collimator" en *Phys Med Biol.*, vol. 59(11), pg. 2813-2828.
9. AGUDO MARTINEZ, A; GÓMEZ PERALES, J.L; TIRADO, J.L. (2012). "Alteraciones en la biodistribución de los radiofármacos causadas por interacciones medicamentosas" en *Alasbimn Journal*, contribución especial.
10. LIZARRAGA, K.; GORGULHO, A.; CHEN, W.; DE SALLES, A. (2016). "Molecular imaging of movements disorders" en *World Journal of Radiology*, vol. 8(3), pg. 226-239.
11. XIANG, C.; CHEN, Y.; SHAO, M.; LI, C.; HUANG, X.; GONG, L.; LI, A.; DUAN, W.; ZHANG, A.; DONG, J. (2016). "Three-dimensional quantitative evaluation of the segmental functional reserve in the cirrhotic liver using multi-modality imaging", en *Medicine*, vol. 95(9).
12. AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS, base de datos CIMA.
13. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. CIMA. Ficha técnica: TECKIS.
14. AMARO, J.E. *Radioactividad y Aplicaciones. Tema 7: Dosimetría y Protección Radiológica*. Licenciatura en Física. Universidad de Granada. < <http://www.ugr.es/~amaro/radioactividad/teoria/tema7.pdf> >
15. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. CIMA. Ficha técnica: ELUMATIC III.
16. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. CIMA. Ficha técnica: Politechnet.
17. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. CIMA. Ficha técnica: Ultra-TechneKow FM.