

ASIGNATURA: Tec. De Radiofarmacia

TEMA 5: Determinación del procedimiento de marcaje del radiofármaco (II)

PROFESOR: Jésica Sánchez Mazón

*Ciclo Formativo de Grado
Superior de Imagen para el
Diagnóstico y Medicina Nuclear*

ÍNDICE

1. TÉCNICAS DE MARCAJE CELULAR

- Marcaje de hematíes
- Marcaje de plaquetas (con ^{111}In)

2. LA DISPENSACIÓN DEL RADIOFÁRMACO

3. CONTROL DE CALIDAD

- Del generador
- Del radiofármaco

Mecanismo de acción de los RF

1. TÉCNICAS DE MARCAJE CELULAR

La utilización de componentes sanguíneos marcados



Método no invasivo que aprovecha los patrones de biodistribución específicos de cada población celular, para llevar a cabo:

- Estudios cinéticos
- Diagnóstico por la imagen

Las células se marcan generalmente **in vitro**, utilizando para ello poblaciones celulares del paciente aisladas a partir de una **muestra de sangre**.

1. TÉCNICAS DE MARCAJE CELULAR

Requisitos para el marcaje celular de un radiofármaco:

- Radionúclido adecuado ($T_{1/2}$, E, etc.).
- Escasa manipulación de células.
- Elevada especificidad para las células de interés.
- Alta eficiencia de marcaje.
- Alta estabilidad de marcaje.
- No alterar funcionalidad ni viabilidad celular.
- No metabolizable en caso de abandonar la célula.

1. TÉCNICAS DE MARCAJE CELULAR

- El radiofármaco debe permanecer **unido a las células** durante el tiempo necesario para completar el estudio
- La incorporación del radiofármaco y el procedimiento de marcaje **no deben alterar las propiedades de las células**
- **Control de calidad** sobre los componentes sanguíneos marcados incluye:
 - **Eficiencia de marcaje**
 - **Comprobación de la viabilidad celular**
 - **Tráfico de células in vivo**

1. TÉCNICAS DE MARCAJE CELULAR

Eficiencia de marcaje



actividad ligada a las células

actividad total empleada para el marcaje



Condiciones de trabajo asépticas



Cabina de flujo laminar

1. TÉCNICAS DE MARCAJE CELULAR

TIPOS DE MARCAJE

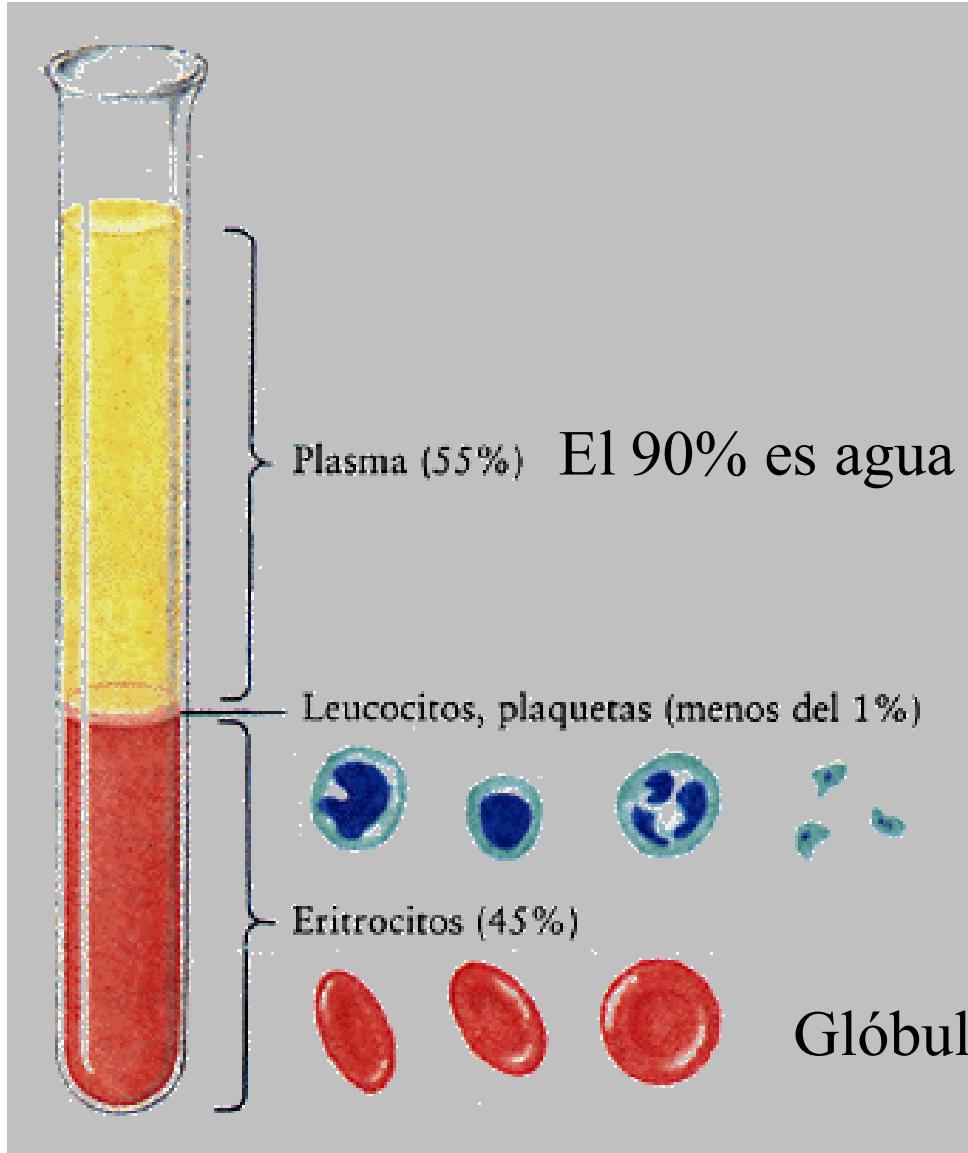


[Vídeo](#)

- **Marcaje celular in vivo.** Menos frecuente. No se manipula la sangre.
- **Marcaje celular in vitro.** A partir de un concentrado celular.
 - Mayor esterilidad,
 - Funcionalidad,
 - Viabilidad
 - Pureza.

El concentrado celular se obtiene mediante centrifugación y sedimentación.

COMPONENTES DE LA SANGRE



MARCAJE DE HEMATÍES

Los radionúclidos más ampliamente utilizados para el marcaje de glóbulos rojos (hematíes ó eritrocitos) son el **^{51}Cr** en forma de **cromato sódico** y el **$^{99\text{m}}\text{Tc}$** en forma de **perteconetato**

APLICACIONES:

- Medida del volumen sanguíneo (volemia) → **estados anémicos**
- Cálculo de la supervivencia de hematíes e identificación de los lugares de destrucción
- Estudio de compatibilidad sanguínea de donantes → **¿transfusión?**
- Imagen de pool sanguíneo
- Imagen esplénica con hematíes desnaturalizados (bazo)
- Detección de sangrado intestinal
- Gammagrafía de angioma hepático

MARCAJE DE HEMATÍES

Para realizar estos marcas de deberá utilizarse ^{99m}Tc :

- ✓ Si se desea realizar repetidas mediciones para el seguimiento en cortos espacios de tiempo, debido a su **menor $T_{1/2}$** .
- ✓ También si se quiere obtener imágenes gammagráficas, debido a su adecuada **energía de emisión γ** .

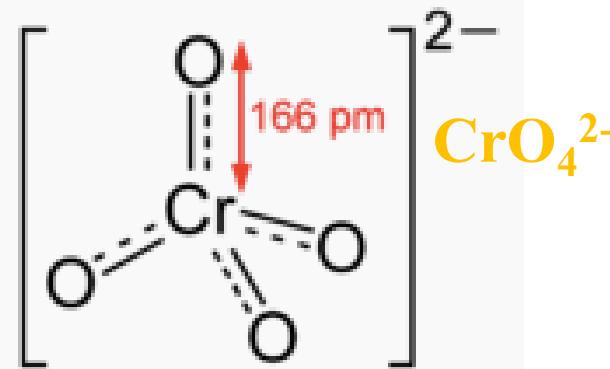
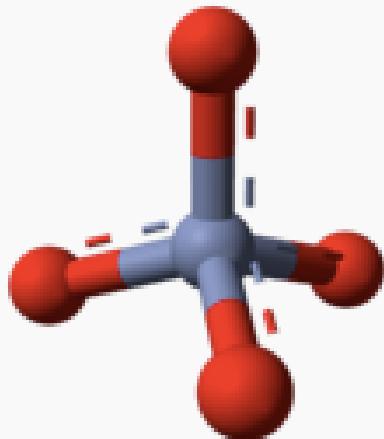
Para realizar estos marcas de deberá utilizarse ^{51}Cr :

- ✓ En el resto de los casos.
- ✓ Estudios eritrocinéticos (cinética de hematíes).

MARCAJE DE HEMATÍES

MARCAJE DE HEMATÍES CON CROMO

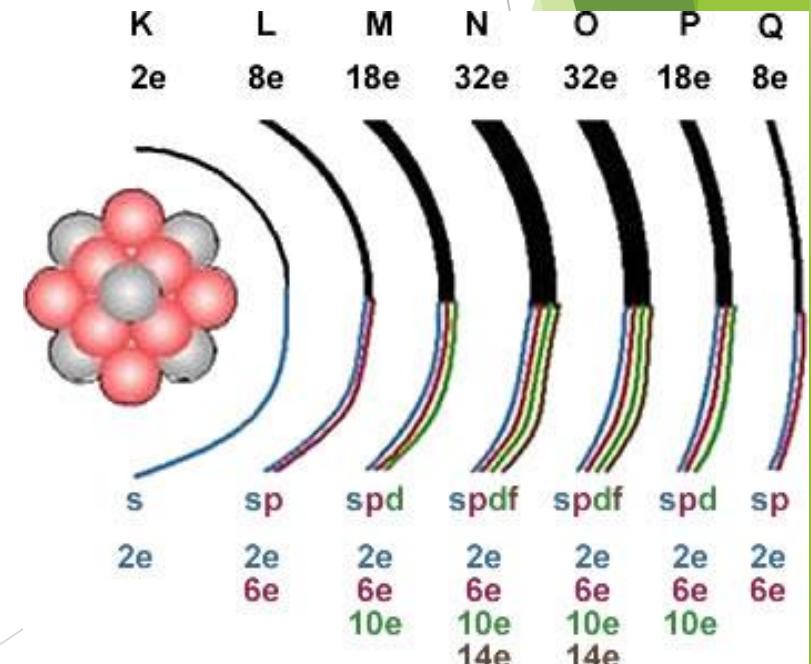
Tiene lugar cuando el radionúclido en forma hexavalente (como ión cromato) se mezcla con sangre anticoagulada a **temperatura ambiente y a un pH entre 6,7 y 6,9 (neutral)**



Hexavalente



Trivalente



MARCAJE DE HEMATÍES

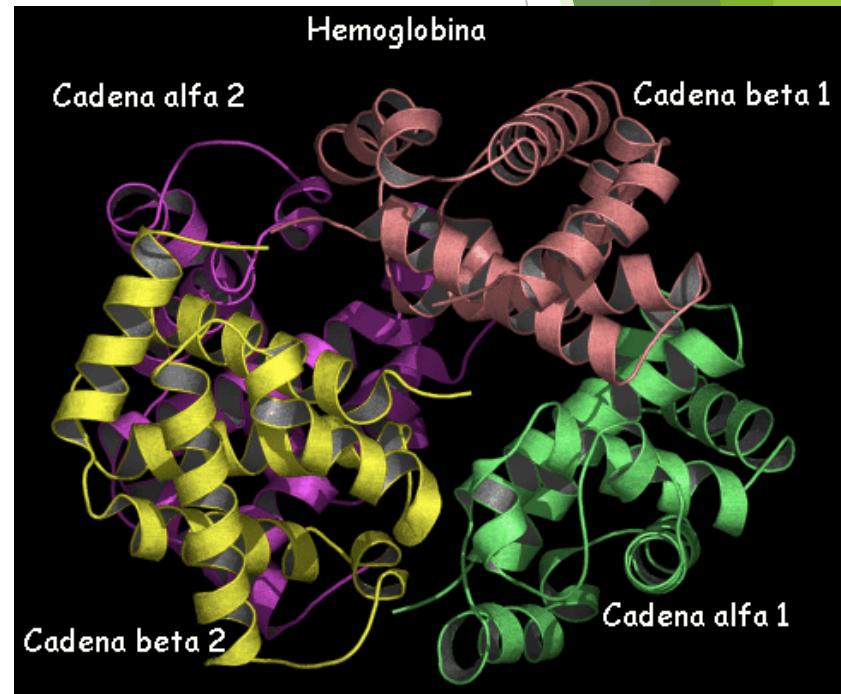
MARCAJE DE HEMATÍES CON CROMO

El ^{51}Cr se difunde a través de la membrana al interior de la célula, donde es **reducido al estado trivalente** y queda ligado firmemente a la cadena beta de la hemoglobina intracelular.

El ^{51}Cr es tóxico

- La máxima concentración que debe utilizarse es de **2 μg de Cr/ml.**
- Actividad específica de **37 MBq/ml.**
- **Eficiencia de marcaje del 90 %.**

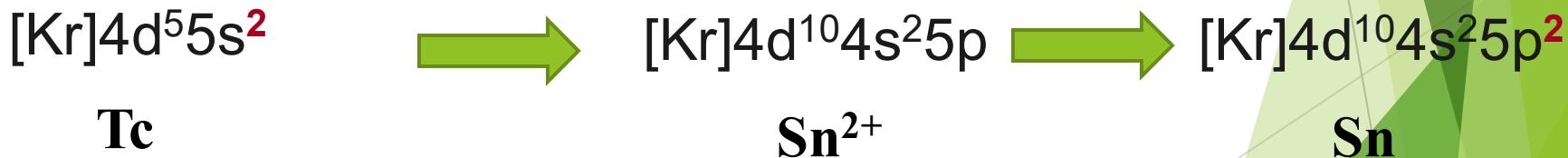
Vídeo



MARCAJE DE HEMATÍES

MARCAJE DE HEMATÍES CON ^{99m}Tc

- Debemos usar un agente reductor (**ión Sn^{2+}**) para mejorar la eficiencia de marcaje.
- El tecnecio **reducido** a un estado inferior de oxidación se une firmemente a la cadena β de la hemoglobina.



Vídeo

MARCAJE DE PLAQUETAS CON ^{111}In

- Permite:
 - ✓ determinar su supervivencia en la **sangre periférica**,
 - ✓ los lugares de **destrucción y secuestro**
 - ✓ visualizar su intervención en **fenómenos trombóticos** o de rechazo
- El trazador de elección es el **^{111}In en forma de quelato**.

El mecanismo de acción:

La ^{111}In -oxina es un **agente quelante** que atraviesa la membrana celular por lipofilia (difusión pasiva).

En el interior de la célula se une a componentes nucleares y citoplasmáticos y el quelante se difunde al exterior.

MARCAJE DE LEUCOCITOS CON ^{99m}Tc -HMPAO

Es la utilización de leucocitos (glóbulos blancos) marcados para la visualización de **focos inflamatorios**

El mecanismo de acción:

La HMPAO es un complejo lipofílico que **atraviesa la membrana de los glóbulos blancos**.

El mecanismo de incorporación del complejo a las células, es similar al descrito para la ^{111}In -oxina. Sin embargo, una **vez en el interior de las células, es la transformación a complejo secundario la que impide la salida hacia el exterior de las mismas**.

Aplicaciones del marcaje de plaquetas con ^{111}In

- » Estudios de supervivencia y biodistribución plaquetaria.
- » Plaquetocinética.
- » Medidas de vida plaquetaria.
- » Cuantificación de la reserva esplénica.
- » Identificación de los lugares de destrucción.
- » Observar depósitos de plaquetas en:
 - Trombosis venosas profundas.
 - Arteriopatías.
 - Rechazo de transplante renal.

Aplicaciones del marcaje de leucocitos con ^{99m}Tc -HMPAO:

- 】 Localización de infecciones de origen desconocido.
- 】 Diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal.
- 】 Abscesos intrabdominales.
- 】 Infección osteoarticular.
- 】 Infección de injertos vasculares.
- 】 Fiebre de origen desconocido.

2. LA DISPENSACIÓN DEL RADIOFÁRMACO

Artículo 2 del capítulo I del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre



Se establece el procedimiento de **autorización, registro y condiciones de dispensación** de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

- La preparación extemporánea de radiofármacos y su dispensación sólo podrán realizarse **bajo prescripción médica**.
- Se debe establecer un **sistema eficaz y seguro de suministro** y dispensación de radiofármacos.
- La liberación del producto final y su dispensación solo se podrá realizar si el producto se ha preparado de acuerdo con **las normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos**.
- Cada dosis deberá incluir los siguientes datos: paciente, radiofármaco, fecha, dosis (actividad y hora de calibración), símbolo de radiactiva y nombre del responsable de la dispensación

3. CONTROL DE CALIDAD

Garantizar una adecuada eficacia, pureza y seguridad en la preparación de los radiofármacos

Se debe realizar **antes de la administración del radiofármaco al paciente** un control de calidad:

- ✓ tanto del eluido obtenido del generador
- ✓ radiofármaco final.

CONTROL DE CALIDAD DEL GENERADOR

Se realizará un control de calidad del eluido, considerando:

Controles fisicoquímicos

- **Aspecto del eluido:** incoloro, no turbio sin partículas en suspensión.
- **El pH:** Debe estar comprendido entre 4,5 y 7,5.
- **Tonicidad:** Isotónico, radiofármaco en forma de inyectable.
- **Ausencia de aluminio:** Proveniente de la columna de intercambio iónico de alúmina del generador.

Controles radiactivos

- **Pureza radionúclida:** Contaminación de ^{99}Mo por desprendimiento.
- **Pureza radioquímica:** Todas las formas radiactivas que no sean perteceñato sódico $^{99\text{m}}\text{TcO}_4\text{Na}$. Se realiza mediante técnicas cromatográficas.
- **Pureza radiofarmacéutica.** Estabilidad y apirogenicidad del eluido.

CONTROL DE CALIDAD DEL RADIOFÁRMACO

El objetivo es asegurar:

- identidad
- pureza
- seguridad biológica
- eficacia del radiofármaco

Es de gran importancia, al ser los radiofármacos de preparación extemporánea, para asegurar las características del producto final, **no cubiertas por el control de calidad del fabricante.**

El tipo de control que ha de llevarse a cabo **dependerá del radiofármaco analizado**, así como de la vía de administración.

CONTROL DE CALIDAD DEL RADIOFÁRMACO

Controles fisicoquímicos

- **Control organoléptico:** Ausencia de partículas extrañas
- **Control del tamaño y del número de partículas.**
- **Control del pH:** Es un factor importante para la estabilidad y la integridad del radiofármaco. Debe estar comprendido entre 4,5 y 7,5.
- **Tonicidad:** El radiofármaco debe ser isotónico. Por eso se emplea suero fisiológico ($\text{ClNa } 0,9\%$).

Controles radiactivos

- **Concentración radiactiva:** Es la determinación de la actividad presente en la preparación **por unidad de volumen**. Se determina mediante el activímetro.
- **Pureza radionúclido:** Es la fracción de la radiactividad total presente en el radiofármaco que se debe al radionúclido deseado.
- **Pureza radioquímica:** Es la determinación de la proporción de actividad total que está presente en la forma química específica. Es el punto crítico de la preparación del radiofármaco.

CONTROL DE CALIDAD DEL RADIOFÁRMACO

¿Cómo realizamos estos controles?

Las técnicas más empleadas para su determinación son las **técnicas cromatográficas**

¿Qué son?

La cromatografía es un conjunto de **separación de los diversos componentes que se encuentran en una mezcla**, en función de su afinidad por dos fases:

- **Fase estacionaria (FE):** sólido o líquido retenido sobre un soporte inerte en forma de columna o placa
- **Fase móvil (FM):** eluyente

- ✓ **La muestra se disuelve en la FM,** la cual se hace pasar a través del soporte donde está la FE.
- ✓ **Las diferentes sustancias de la muestra se separan en diferentes bandas,** pudiendo estas ser analizadas ²³ cualitativa y/o cuantitativamente.

CONTROL DE CALIDAD DEL RADIOFÁRMACO

Controles biológicos

- Ausencia de apirógenos y garantía de esterilidad
- No siempre se puede realizar antes de la administración del radiofármaco, debido al corto periodo de validez del radiofármaco.
- Es importante una adecuada prevención, realizando el trabajo en condiciones higiénicas, realizando toda la preparación extemporánea del radiofármaco en **cabinas de seguridad biológica blindadas**.