

1215 UT-002
UY970052
CURSO REGIONAL DE CAPACITACION

**SOBRE LA PRACTICA DE LA
RADIOFARMACIA HOSPITALARIA**

O.I.E.A. - UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA

MONTEVIDEO - URUGUAY

13 DE JUNIO - 1 DE JULIO 1994



Radiofármacos para Estudios Cerebrales

Dra. Quím. Farm. Alba S. León Cabaña

**Cátedra de Radioquímica
Facultad de Química**

Reproducción de Material Gráfico - Gentileza de Xerox Uruguay S.A.

We regret that some of the pages in this report may not be up to the proper legibility standards, even though the best possible copy was used for scanning

RADIOFARMACOS PARA ESTUDIOS CEREBRALES

1.0.0 - INTRODUCCION.

La visualización cerebral mediante la utilización de trazadores está gobernada por su capacidad para penetrar la barrera hematoencefálica (BBB) intacta. Dicha barrera es altamente selectiva, pudiendo ser atravesada solamente por ciertos compuestos tales como agua, glucosa, cloruro de sodio, etc., mientras que infinidad de sustancias presentes en el torrente sanguíneo son excluidas.

Sin embargo, bajo condiciones patológicas la BBB se ve alterada lo que posibilita que sustancias extrañas (tales como los tradicionales radiofármacos hidrofílicos), penetren y se acumulen momentáneamente en el tejido cerebral por mecanismos no específicos.

Basándose en este principio, son varios los radiofármacos que se utilizan en Medicina Nuclear para la obtención de imágenes centellográficas de cerebro. Entre ellos se pueden mencionar el $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, $^{99m}\text{Tc-glucoheptonato}$, $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

En tales estudios las lesiones cerebrales se observan como puntos "calientes", bien diferenciados del resto del tejido cerebral que no ha acumulado radiactividad. Como ejemplos de lesiones que pueden visualizarse por esta vía se mencionan: tumores, abscesos, hematomas subdurales, etc.

Por la administración de uno de estos radiofármacos bajo forma de bolo pueden efectuarse también, estudios angiográficos cerebrales y determinación de ciertos índices circulatorios cerebrales de interés clínico.

La disponibilidad de moléculas marcadas capaces de atravesar la BBB intacta permitiría efectuar medidas de perfusión sanguínea cerebral, lo cual aportaría información diagnóstica muy valiosa en caso de alteraciones cerebrovasculares.

El diseño de una molécula marcada con tales características es más difícil, pero la gran necesidad de disponer de radiofármacos de uso rutinario en Medicina Nuclear para estudios cerebrales, ha fomentado el que se hayan volcado tantos esfuerzos en tal sentido y se continúe apoyando la investigación en este campo.

Una molécula puede atravesar la BBB intacta utilizando alguno de los siguientes mecanismos: transporte activo, difusión facilitada y/o difusión pasiva.

Tanto el transporte activo, como la difusión facilitada, son mecanismos altamente selectivos y sensibles frente a mínimas alteraciones en la estructura del compuesto ya que, en ellos, está involucrada la unión a proteínas transportadoras. Por lo tanto, para que un radiofármaco penetre al cerebro por uno de estos mecanismos, debe efectuarse una marcación isotópica para lo cual se requiere la utilización de radionucleidos del tipo del ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , pudiéndose emplear también el ^{18}F .

Desafortunadamente este tipo de estudios queda limitado sólo a países que disponen de las facilidades de un ciclotrón y de toda la infraestructura que necesariamente debe acompañarlo para su aplicación médica.

Debido a que los radionucleidos de uso generalizado en Medicina Nuclear, son elementos que normalmente no forman parte de las moléculas que participan en mecanismos fisiológicos, se descarta virtualmente la posibilidad de diseñar un radiofármaco capaz de ser transportado activamente a través de la BBB. Por tal motivo, las moléculas marcadas para estudios rutinarios de perfusión cerebral, quedarían restringidas a aquellas que presenten propiedades tales que les permitan penetrar al tejido cerebral por difusión pasiva.

La capacidad de atravesar la membrana por este mecanismo depende de factores tales como tamaño, carga y lipofilicidad de la molécula.

Además, al efectuar el diseño de radiofármacos para este tipo de estudio, debe tomarse en consideración no sólo que la molécula marcada penetre al tejido cerebral, sino también, que su concentración en el cerebro permanezca prácticamente constante durante el tiempo requerido para la adquisición de las imágenes utilizando SPECT, (20 a 30 minutos).

Se ha comprobado que radiotrazadores que permanecen inalterados dentro del tejido cerebral, caso del $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ y del ^{133}Xe , se eliminan en forma extremadamente rápida, mientras que otras moléculas marcadas como el N-isopropil-p- ^{123}I -iodoanfetamina (^{123}I -IMP) y compuestos similares, (^{123}I -HIPDM), así como el ^{201}Tl -dietilditiocarbamato, (^{201}Tl -DDC), han presentado retención cerebral y por lo tanto posibilidades de utilización para estudios rutinarios por SPECT, (1,2).

De las investigaciones desarrolladas en este campo se ha podido concluir que, para que una molécula marcada pueda ser considerada un radiofármaco ideal para la evaluación del flujo sanguíneo cerebral regional, debe reunir los siguientes requerimientos:

- ser una molécula relativamente pequeña, lipofílica y con carga neta cero, para que pueda penetrar la BBB intacta por difusión pasiva,
- presentar una alta eficiencia de extracción por el tejido cerebral,
- que su distribución en el cerebro sea proporcional al flujo sanguíneo y permanezca incambiada al menos durante el tiempo requerido para efectuar la adquisición de imágenes,
- que su depuración cerebral sea lenta,
- que esté marcada con un radionucleido que posea características adecuadas para la obtención de imágenes en gamma-cámaras con alta resolución y además ser de fácil disponibilidad y bajo costo,
- que sea de fácil obtención y ofrezca un amplio margen de seguridad en su utilización en humanos.

Conocidas las propiedades favorables del ^{99m}Tc para estudios centellográficos, se volcaron grandes esfuerzos hacia la búsqueda de una molécula marcada con dicho radionucleido, que reuniera las características señaladas anteriormente y aún en la actualidad, continúa siendo un campo abierto a la investigación.

2.0.0 - CLASIFICACION DE LOS RADIOFARMACOS CEREBRALES.

Por lo anterior, podríamos clasificar los radiofármacos cerebrales en tres grandes grupos según el mecanismo por el cual acceden y se localizan a nivel del cerebro o lesiones del mismo, posibilitando la adquisición de imágenes. Ellos son:

- compuestos hidrofílicos
- análogos radiomarcados de sustratos metabólicos
- compuestos lipofílicos.

2.1.0 - COMPUESTOS HIDROFILICOS.

En este grupo se incluyen los primeros radiofármacos utilizados en Medicina Nuclear para estudios cerebrales, por ejemplo: ^{131}I -seroalbúmina humana, (^{131}I -HSA), ^{203}Hg -clormerodrin, ^{197}Hg -clormerodrin, así como los radiofármacos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ utilizados actualmente: $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -glucoheptonato.

Los complejos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con DTPA y glucoheptonato han reemplazado al $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato de los estudios cerebrales de rutina. Ellos ofrecen relaciones lesión/tejido normal más favorables y además, no requieren de un pretratamiento con perclorato como debe efectuarse con el $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ para retardar su concentración en los plexos coroideos.

Las especificaciones que como radiofármaco, deben reunir este tipo de complejos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para estudios cerebrales son las mismas que las exigidas para su utilización como agentes renales.

La diversidad de compuestos usados en estudios cerebrales sugiere que los mismos emplean mecanismos no específicos de localización, dependientes de la alteración de la membrana hematoencefálica ocasionada por lesiones cerebrales.

Algunos mecanismos básicos que gobiernan la localización de estos radiofármacos han sido resumidos por Tator, (3), como sigue:

- muchos tumores son altamente vascularizados por lo que, un alto porcentaje de la radiactividad presente en ellos se encuentra en el lecho vascular,
- la mayoría de los tumores celulares contienen más fluido intersticial que el tejido normal del cerebro y en él se acumulan diversas sustancias como por ejemplo la seralbúmina marcada y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato,

- en muchos tumores se ve incrementada la permeabilidad vascular con lo cual grandes moléculas pueden penetrar al tejido cerebral, presentándose además, procesos de pinocitosis,
- existirían otros mecanismos a nivel de las células neoplásicas que no están bien definidos, pero que serían los responsables de cubrir sus requerimientos metabólicos (glucosa, fosfatos, aminoácidos), así como de intervenir en reacciones inmunológicas (anticuerpos anticélulas tumorales).

2.2.0 - ANALOGOS RADIOMARCADOS DE SUSTRATOS METABOLICOS.

En especial en este grupo se incluye a los análogos radiomarcados de la glucosa cuyo desarrollo se debió a la necesidad de efectuar estudios del metabolismo energético del cerebro.

Los mismos requieren de la disponibilidad de sustratos energéticos normales del cerebro - oxígeno, glucosa - marcados isotópicamente ya que, deberán atravesar la BBB intacta por mecanismos altamente selectivos y sensibles a pequeños cambios en la molécula.

Los isótopos radiactivos que pueden utilizarse para marcar el oxígeno y la glucosa poseen períodos de semidesintegración extremadamente cortos, a lo que se suma el que ambos sean rápidamente metabolizados a CO_2 que se elimina inmediatamente del tejido nervioso.

Investigaciones empleando 2-desoxi-D-glucosa marcada con ^{14}C pusieron de manifiesto que dicho compuesto es activamente transportado en el tejido cerebral por un mecanismo similar al de la glucosa, con la cual compite por la hexoquinasa en el proceso de fosforilación oxidativa. Sin embargo, la ^{14}C -desoxi-glucosa-6-fosfato una vez que se forma, es degradada en forma suficientemente lenta como para considerar que quedó "atrapada" dentro del tejido ya que, la vía glicolítica queda bloqueada por no actuar como sustrato para la glucosa fosfato isomerasa por falta de un átomo de oxígeno en su molécula.

La ventaja que presenta este análogo de la glucosa para la realización de estudios metabólicos de cerebro en PET es, que la radiactividad que se localiza en el tejido cerebral permanece en él el tiempo necesario para la adquisición de las imágenes. Con tal objetivo se marcó la 2-desoxi-D-glucosa con ^{11}C ($t_1 = 20$ min) y con ^{18}F ($t_1 = 110$ min).

El ^{18}F por tener un radio atómico relativamente pequeño puede sustituir al hidrógeno en muchos compuestos orgánicos sin alterar marcadamente su configuración molecular y por lo tanto su comportamiento biológico.

La síntesis de estos análogos de la glucosa, fundamentalmente de la ^{18}F -2-desoxi-2-fluor-D-glucosa, constituyó un gran impacto en el campo de los estudios metabólicos a nivel cerebral. Su utilización permite la realización de importantes estudios cerebrales frente a estimulaciones de diferente tipo (sensoriales, motoras, visuales, auditivas) brindando una información muy valiosa para un mayor conocimiento de los fenómenos fisiopatológicos involucrados en ciertos desórdenes de origen neurológico, (4).

2.3.0 - COMPUESTOS LIPOFILICOS.

En este grupo se mencionan fundamentalmente las aminas marcadas con ^{123}I y los complejos neutros, lipofílicos, de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Para que este tipo de compuestos pueda atravesar la BBB intacta y permanecer en el cerebro el tiempo suficiente como para realizar el estudio, deben de presentar propiedades especiales. Por un lado, deben ser moléculas pequeñas, lipofílicas y neutras para poder penetrar al cerebro por transporte pasivo. Pero además, para que no difundan de él rápidamente, se requiere que una vez incorporadas al tejido cerebral sufran algún cambio que impida su retorno a la sangre.

Las aminas marcadas con ^{123}I fueron diseñadas en base al mecanismo llamado "pH shift".

Bases débiles como las aminas se protonan cuando el pH del medio es menor que su pKa, pasando por lo tanto de un compuesto neutro a uno cargado positivamente. Bajo condiciones normales el pH de la sangre (7,4), es mayor que el pH intracelular del cerebro (7,0 - 7,1). Por lo tanto, cuando compuestos neutros y lipofílicos como la ^{123}I -iodoanfetamina, base débil, se encuentra en sangre, atraviesa libremente la BBB intacta, pero una vez dentro de la célula se ionizan cambiando su liposolubilidad, motivo por el cual quedan retenidos, (5).

A este grupo pertenecen el ^{123}I -IMP (N-isopropil-p-iodoanfetamina) y el ^{123}I -HIPDM (N,N,N'-trimetil-N'(2-hidroxi-3-metil-5-iodo-bencil)-1,3-propanodiamina). Ellos se utilizan en estudios de la perfusión cerebral, lesiones cerebrales, focos epilépticos, etc., (6,7).

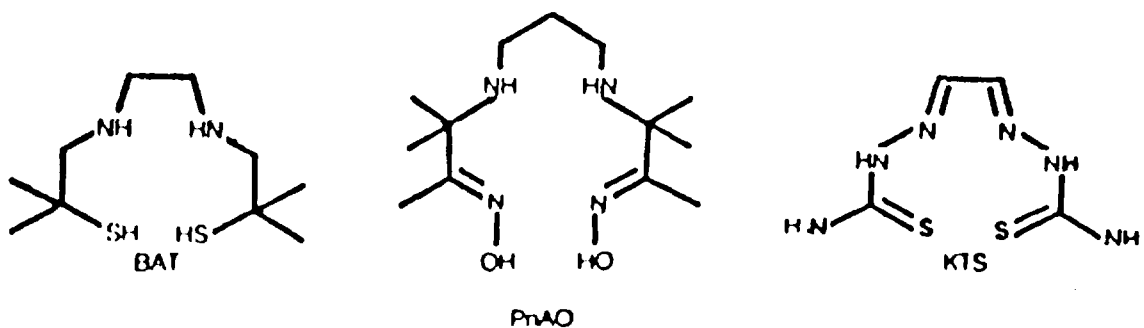
El ^{201}Tl -DDC sería un radiofármaco alternativo a las aminas marcadas con ^{123}I , sin embargo no ha sido aprobado para su empleo en humanos, (8).

En el campo de radiofármacos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se han diseñado una gran variedad de estructuras buscando compuestos capaces de atravesar la BBB y permanecer retenidos en el tejido cerebral un tiempo suficientemente prolongado como para permitir la adquisición del estudio. Debido a la importancia de este tipo de compuestos en nuestro medio, se desarrollará el tema con mayor profundidad.

3.0.0 - RADIOFARMACOS DE $^{99\text{m}}\text{Tc}$ PARA IMAGEN DE PERFUSION SANGUINEA CEREBRAL.

Entre la infinidad de agentes complejeantes estudiados, se encontraron propiedades favorables en moléculas del tipo PnAO, BAT y KTS. Ver Figura 1.

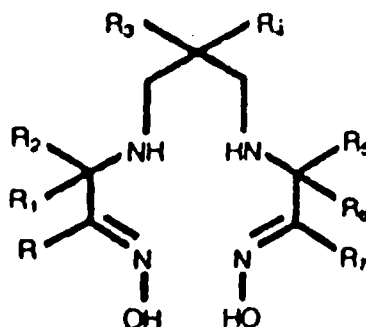
FIGURA 1 - Ligandos que forman con el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ complejos capaces de atravesar la BBB intacta.



Los tres tipos de estructuras se han marcado con ^{99m}Tc , dando lugar a complejos neutros, lipofílicos, que han presentado captación por el tejido cerebral normal, (9-11). Sin embargo, ninguno de ellos presentó retención en cerebro por el tiempo necesario para efectuar la adquisición de imágenes con gamma-cámara rotatoria, por lo tanto se comenzaron a introducir cambios en la estructura molecular con la finalidad de disminuir su velocidad de depuración cerebral.

Grupos de investigadores de Amersham International Laboratories sintetizaron una serie de derivados tomando como base el PnAO, ver Figura 2, en la cual fueron introduciendo diferentes radicales R, (cadenas alquílicas de diferente peso molecular, derivados aminados), (12).

FIGURA 2 - Estructura base del PnAO en la cual se fueron introduciendo diferentes radicales R.



Para estudiar el efecto de la lipofilicidad sobre la captación y retención por el cerebro, se sintetizó una serie de derivados del PnAO en la cual se fue incrementando la longitud de la cadena carbonada de los grupos alquílicos de las posiciones 1 y 9, (13). Dichos ligandos se marcaron con ^{99m}Tc , se determinó su lipofilicidad por HPLC-fase reversa y se investigó su biodistribución en ratas, (ver Fig. 3 y Tabla I).

FIGURA 3 - Lipofilicidad (determinada por HPLC), de los 1,9-dialquil derivados del PnAO, en función de la longitud de la cadena carbonada. Extraído de Ref. Nº 13.

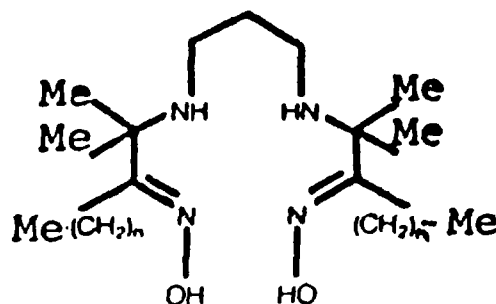
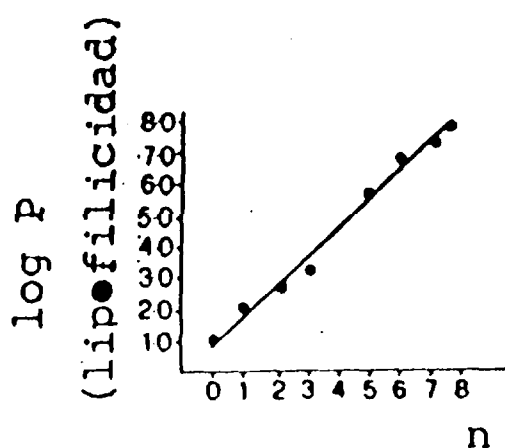


TABLA I - Captación por cerebro de los derivados 1,9 dialquil derivados del PnAO, en los cuales se fue incrementando la longitud de la cadena carbonada.

Long. de la cadena (n)	% Dosis en cerebro (*)
0	0.92
1	0.85
2	0.72
3	1.22
4	0.23
5	0.11
7	0.12
8	0.20

* - Resultados obtenidos utilizando ratas como modelo animal.

La conclusión a la que se arribó en dicho estudio fue que, un incremento en la lipofilicidad del compuesto no afecta significativamente el porcentaje de dosis captado por el cerebro si se consideran los cuatro primeros miembros de la serie, pero, dicha captación disminuye apreciablemente cuando la longitud de la cadena alquílica es mayor a cuatro átomos de carbono. La explicación puede basarse en el efecto del incremento en el peso molecular sobre la difusión pasiva de dichos complejos a través de la BBB, (14), o en que al incrementarse la lipofilicidad también aumenta la unión a proteínas sanguíneas.

Otra observación importante extraída de este trabajo fue que los cambios en la lipofilicidad de la molécula no conducen a aumentar el tiempo de residencia de la radioactividad en el cerebro.

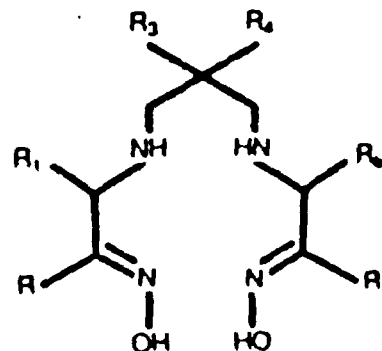
Por los motivos expuestos, el mismo grupo, (13), investigó el comportamiento de una serie de derivados aminados buscando hacer uso del llamado mecanismo "pH-shift", (15), sin embargo ninguno de estos complejos presentó acumulación por el cerebro.

De las investigaciones llevadas a cabo se concluyó que no basta con considerar el peso molecular, carga y lipofilicidad de la molécula para prever un alto coeficiente de penetración a la célula cerebral, también debe tenerse en cuenta la afinidad que presenten por las proteínas sanguíneas. Respecto a la necesidad de aumentar el tiempo de residencia cerebral, debe buscarse algún tipo de molécula cuya lipofilicidad sea alterada una vez que penetre la célula o que interactúe con algún componente intracelular.

Analizando los compuestos sintetizados en los Laboratorios de Amersham, (12), los mejores resultados fueron obtenidos con la serie de derivados demetilados del PnAO (ligandos tipo PAO), los cuales forman con el Tc complejos relativamente inestables, (ver Figura 4). Esta serie tiene en común que los radicales R_2 y R_3 del PnAO corresponden a átomos de H, mientras que los radicales R_4 , R_1 , R_6 y R_7 son grupos alquílicos. La inestabilidad química de estos derivados demetilados, con conversión a especies menos lipofílicas, ocurre aún en medio acuoso en el que esté presente sólo el complejo, frente a un exceso de ligando y a pequeñas cantidades de SnCl_2 .

FIGURA 4 - Derivados demetilados del PnAO (ligando tipo PAO).

R_1, R_7	R_2, R_6	R_3, R_4	
Me	Me	H	TM-PAO
Me	Me	Me	HM-PAO
Me	Et	H	DMDE-PAO
Et	Me	Me	DETM-PAO
Me	Me	Et	TMDE-PAO



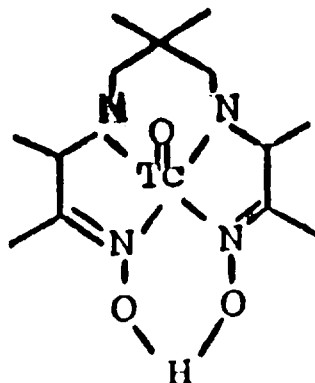
Todos estos complejos presentaron buena captación por el cerebro y velocidades de depuración lentas.

Para efectuar estudios estructurales de esta serie de compuestos y comprender mejor su comportamiento químico, se sintetizaron los correspondientes complejos de ^{99}Tc , (16). Todos ellos forman complejos del tipo $\text{Tc}^{(IV)}\text{OL}$, con número de coordinación 5, en los cuales el grupo oxo ocupa el vértice de una estructura piramidal de base cuadrada.

Los ligandos amino-oxima pierden dos protones de los grupos amina y uno de un grupo oxima cuando forman el complejo de coordinación con el $\text{Tc}^{(IV)}\text{O}^{3+}$, resultando un complejo con carga neta cero, con un fuerte enlace de H entre los dos grupos oxima ($=\text{N}-\text{O}-\text{H}-\text{O}-\text{N}=\text{}$), (ver Figura 5).

De esta serie de derivados fue seleccionado el HMPAO para continuar con las investigaciones tendientes a lograr un radiofármaco para estudios de perfusión cerebral.

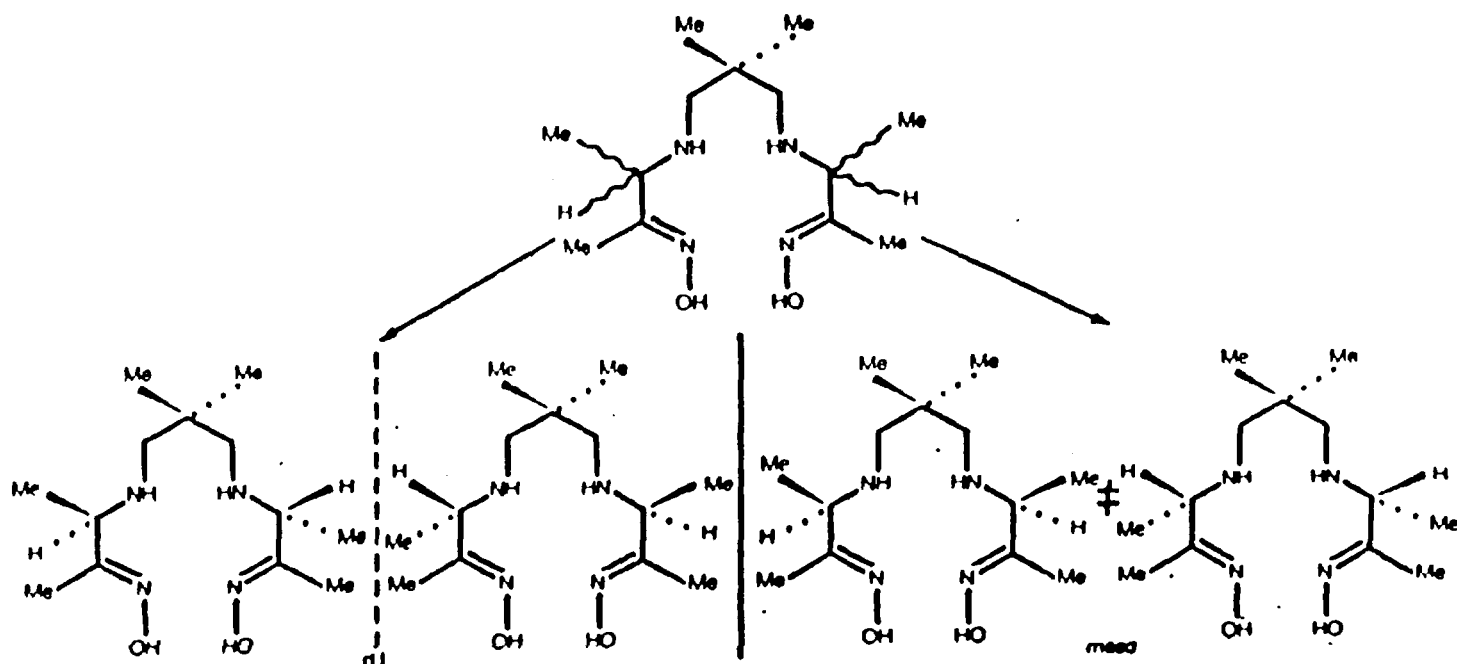
FIGURA 5 - Estructura del Tc-PAO.



Estudios realizados en animales de laboratorio y posteriormente en voluntarios normales pusieron de manifiesto sus propiedades favorables: buena captación y retención del trazador en el cerebro, (17, 18). Sin embargo, en las imágenes tomográficas se observó cierta indeseable redistribución de la actividad, lo que llevó a considerar que este radiofármaco no era el ideal para este tipo de estudios.

A pesar de lo expuesto anteriormente, un estudio profundo de las propiedades químicas del HMPAO, permitió la obtención de un complejo de dicho ligando marcado con ^{99m}Tc que reúne muy buenas propiedades para centellografía cerebral. Como se muestra en la Figura 6, la presencia de dos centros de asimetría en las posiciones 2 y 8 da lugar a la existencia de cuatro posibles estereoisómeros. Los mismos se pueden separar por HPLC y por recristalizaciones fraccionadas.

FIGURA 6 - Diastereoisómeros d,l- y meso- del HMPAO.



Estudiadas las propiedades biológicas de cada isómero marcado con ^{99m}Tc , se encontró que el diastereoisómero d,l- presenta mejores propiedades como agente para imagen de cerebro que la mezcla de isómeros y que a su vez ésta, supera al diastereoisómero meso.

Estas diferencias de comportamiento "in vivo" son sorprendentes ya que, a pesar de que ambos presentan el mismo peso molecular y lipofilidad muy similar, se encontró que el porcentaje de captación del isómero d,l- supera al del meso en un factor de 2,3.

Fue determinado también que el enantiómero l- presenta mejores propiedades que el d-, (19).

Con la finalidad de conocer el mecanismo de retención del $^{99m}\text{Tc-d,l-HMPAO}$ en el tejido cerebral, se han realizado diferentes investigaciones. Estudios de estabilidad de la molécula marcada "in vitro", mostraron la mayor inestabilidad del $^{99m}\text{Tc-d,l-HMPAO}$ al compararlo con el $^{99m}\text{Tc-meso-HMPAO}$ y el $^{99m}\text{Tc-PnAO}$ (velocidades de conversión en medio acuoso de $2,2 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, 10^{-3} min^{-1} y 10^{-4} min^{-1} , respectivamente), (20). Estudios cromatográficos por HPLC-fase reversa y por cromatografía sobre papel e ITLC utilizando el triple sistema de separación publicado por Neirinckx y col., (21), han revelado la interconversión del $^{99m}\text{Tc-d,l-HMPAO}$ a un complejo menos lipofílico (complejo secundario), así como su descomposición con liberación de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ y $^{99m}\text{Tc-red.-hid.}$, (22).

El complejo secundario que se forma fue aislado por HPLC y al ser administrado en animales de laboratorio, se observó que no presentaba la capacidad de atravesar la BBB intacta. Esta interconversión al complejo secundario, podría explicar el mecanismo de retención del trazador en la célula cerebral, no descartándose como causa de permanencia intracelular, la descomposición del $^{99m}\text{Tc-d,l-HMPAO}$ con liberación de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ y $^{99m}\text{Tc-red.-hid.}$

Neirinckx y col. han sugerido también que la retención cerebral de este complejo puede ser explicada por un mecanismo de interacción con grupos sulfhidrilos en los tejidos. Esta hipótesis fue posteriormente apoyada por Ballinger y col., quienes demostraron que el isómero d,l- presenta una mayor afinidad por el glutatión que el isómero meso-, (17).

La inestabilidad presentada por el $^{99m}\text{Tc-d,l-HMPAO}$, la cual podría ser fundamental para su retención cerebral, presenta sin embargo el inconveniente de limitar el tiempo post-marcado dentro del cual el complejo puede ser administrado en pacientes. Su estabilidad "in vitro" ha sido incrementada al estandarizar la relación óptima entre concentración de ligando y concentración de agente reductor (SnCl_2), así como por el agregado de ácido genticónico inmediatamente finalizada la reacción de marcado, (24), o por el almacenamiento a baja temperatura (freezer) hasta su administración (25,26).

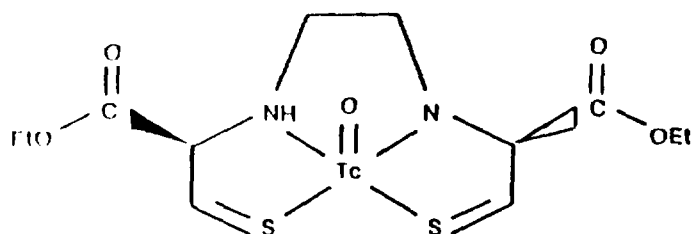
Infinidad de publicaciones referentes a la utilidad clínica del ^{99m}Tc -d,l-HMPAO han confirmado los resultados preliminares en los cuales se ponía de manifiesto sus buenas propiedades como radiofármaco para estudios de perfusión sanguínea cerebral. Diferentes autores resaltan la alta calidad de las imágenes que brinda con SPECT en pacientes con diferentes afecciones neurológicas y cerebrovasculares, (27 - 30).

Además de lo expuesto, se han publicado trabajos en los cuales se hace referencia a las posibilidades de la utilización del ^{99m}Tc -d,l-HMPAO como radiofármaco para localización y estudios de perfusión de ciertos tumores, marcación de células sanguíneas, particularmente leucocitos, estudios de enfermedades musculares, etc., (19, 31, 32, 33).

Más recientemente, un nuevo radiofármaco para estudios cerebrales ha sido desarrollado por la DuPont, el dietil ester del (1,1) - N,N'-etilencisteinato marcado con ^{99m}Tc (^{99m}Tc -1,1-EDC), (34).

El EDC es un ligando derivado de la serie de compuestos tipo BAT, (ver Figura 1), que forma con el $\text{Tc}^{(V)}$ (TcO_3^+) un complejo neutro, lipofílico, de alta estabilidad "in vitro" en medio acuoso, cuya estructura se presenta en la Figura 7.

FIGURA 7 - ESTRUCTURA DEL Tc -1,1-EDC.

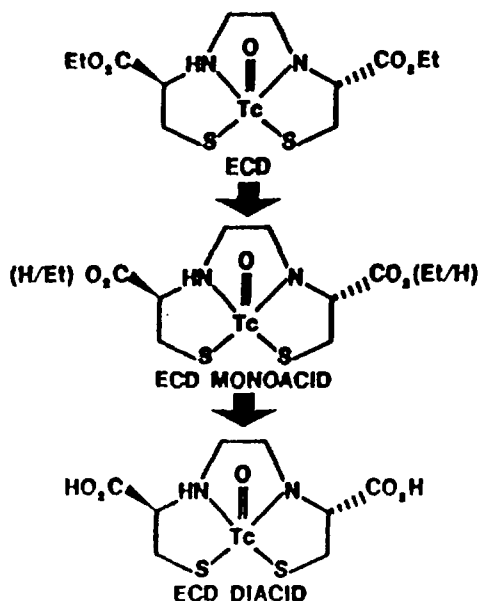


El ^{99m}Tc -1,1-ECD presenta la propiedad de atravesar la BBB intacta y permanecer retenido en el tejido cerebral. Estudios efectuados en monos pusieron de manifiesto su rápida captación por el cerebro, en menos de un minuto post-administración, alcanzando en dicho órgano porcentajes de la dosis total inyectada del orden del 4,7. Su t_1 en el tejido cerebral es mayor a 24 horas, mientras que su depuración sanguínea y pulmonar son muy rápidas, eliminándose por vía renal, (35).

Químicamente es más estable que el ^{99m}Tc -d,1-HMPAO, habiéndose demostrado que mantiene valores de pureza radioquímica mayores al 90% por tiempos de almacenamiento que superan las 24 horas, (36).

Su retención específica en cerebro y su rápido clearance sanguíneo se explica por la existencia de un mecanismo de hidrólisis enzimática de la función éster, que lo transforma en especies más hidrofílicas que quedan retenidas a nivel del cerebro, pero que son eliminadas rápidamente de los demás tejidos.(37, 4). Ver Figura 8.

FIGURA 8 - Metabolitos del ^{99m}Tc -1,1-ECD.



Es importante señalar que se ha encontrado que existe una importante influencia estérica que hace que el isómero d,d sea estable frente a la hidrólisis, motivo por el cual no es apto como radiofármaco para estudios de perfusión cerebral (37).

Estudios efectuados en voluntarios normales señalan que el ^{99m}Tc -1,1-ECD permite la obtención de imágenes cerebrales de calidad similar a las obtenidas con el ^{99m}Tc -d,l-HMPAO, encontrándose que algunos autores lo consideran en estos momentos, el radiofármaco de elección para estudios de cerebro por SPECT, (38, 39).

En la mayoría de los estados patológicos crónicos de origen cerebral, se encuentra una estrecha relación entre la perfusión sanguínea del cerebro y los procesos metabólicos de este órgano. Tomando en cuenta esta consideración, la obtención de imágenes de flujo sanguíneo regional por SPECT, proporcionaría imágenes similares a aquellas obtenidas con trazadores metabólicos utilizando PET.

Sin embargo, en ciertos trastornos agudos tales como accidentes cerebrovasculares, la información proporcionada por ambos estudios es diferente. Por el motivo expuesto, se puede concluir que aún se sigue dependiendo de la utilización del PET para la obtención de información sobre metabolismo regional en el tejido cerebral, no siendo suficiente la información brindada por los estudios de perfusión sanguínea por SPECT. Sin embargo, ello no implica que se le reste importancia a la valiosa información proporcionada por este tipo de radiofármacos en la evaluación de diferentes trastornos neurológicos y cerebrovasculares.

4.0.0 - REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1 - Blan, M. - Seminars in Nucl. Med., vol. XV, Nº 4, 329 - 334, (1985).
- 2 - Holman, B.L.; Lee, R.G.L.; et al. - J. Nucl. Med., 25: 25 - 30, (1984).
- 3 - Tator, C.H : "Radiopharmaceuticals for tumor localization with special emphasis on brain tumors". En: Subramanian, G.; Rhodes, B.A.; Cooper, J.F.; Sood, V.S. (Eds.): "Radiopharmaceuticals". New York, Society of Nuclear Medicine, p. 474, (1975).
- 4 - Sokoloff L. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1: 7, (1981)
- 5 - Kung, H.F.; Blau, M. - J. Nucl. Med., 21: 147-152, (1980).
- 6 - Moretti, J.L.; Defer, G. et al. - J. Nucl. Med., 28: 623, (1987).
- 7 - Holman, B.L.; Lee, R.G.L. et al. - J. Nucl. Med. 25: 25-30, (1984).
- 8 - Walovitch, R.C.; Williams, S.J. et al. - Nucl. Med. Biol., Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part B, vol. 17, Nº 1, 77-83. (1990).
- 9 - Kung, H.F.; Molnar, M.; et al. - J. Nucl. Med., 25: P 23, P 24, (1983).
- 10 - Volkert, W.A.; Hoffman, T.J.; et al. - Eur. J. Nucl. Med., 9: 511 - 516, (1984).
- 11 - Holm, S.; Andersen, A.R.; et al. - J. Nucl. Med., 26: 1129 - 1134, (1985).
- 12 - Cumming, S.A.; Nechvatal, G.; et al. - Eur. J. Nucl. Med., 11: A107, (1985).
- 13 - Nechvatal, G.; Canning, L.R.; et al. - "New derivatives of ^{99m}Tc -PnAO as potencial regional cerebral blood flow agents". En: "Technetium in Chemistry and Nuclear Medicine 2", Eds. Nicolini, M.; Bandoli, G.; Mazzi, U. - Cortina International, Verona, (1986), p. 193 - 196.

- 14 - Levin, V.A. - J. Nucl. Med. Chem., 23: 682 - 684, (1980).
- 15 - Kung, H.F.; Blau, M. - J. Nucl. Med., 21: 147 - 152, (1980).
- 16 - Jurisson, S.; Schlemper, E.O., et al. - Inorg. Chem. 25: 543, (1986).
- 17 - Holmes, R.A.; Chaplin, S.B.; et al. - Nucl. Med. Communications, 6: 443 - 447, (1985).
- 18 - Ell, P.J.; Hocknell, J.M.L.; et al. - Nucl. Med. Communications, 6: 437 - 441, (1985).
- 19 - European Patent Application. Publication Nº 0 194 843, A2, (1986).
- 20 - The Clinical Application of rCBF Imaging by SPECT. Ed. P. J. Ell; D.C. Costa; I.D. Cullum; P.H. Jarritt; D. Lui. Amersham International, (1987).
- 21 - Neirinckx, R.D.; Canning, L.R.; et al. - J. Nucl. Med. 28: 191 - 202, (1987).
- 22 - "Development of New Radiopharmaceuticals". IAEA-TECDOC-532, I.A.E.A., Vienna, (1989).
- 23 - Ballinger, J.R.; Reid, R.H.; et al. - J. Nucl. Med., 29: 1998 - 2000, (1988).
- 24 - Hung, J.C.; Volkert, W.A.; et al. - J. Nucl. Med., 29, Nº5, 935, (1988).
- 25 - Billinghamurst, M.W.; Abrams, D.N. et al. - IX International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry (abstracts), París, (1992).
- 26 - León, A. - Research Report of the RC 6619/R1/RB, presentado en: Second I.A.E.A. Research Coordination Meeting on "Evaluation of the Use of Bulk Reagents for Production of ^{99m}Tc-Radiopharmaceuticals and Kits", realizado en Indonesia, enero de 1994.
- 27 - Leonard, J.P.; Nowotnik, D.P. et al. - J. Nucl. Med. 27: 1819-1823, (1986).

- 28 - Christopher, J. et al. - J. Nucl. Med. 34: 1235-1238, (1993).
- 29 - Mathews, D. et al. - J. Nucl. Med. 34: 1239-1243, (1993).
- 30 - Di Rocco et al. - J. Nucl. Med. 34: 641-648, (1993).
- 31 - Mc Cready; Tail; et al. - Abstracts European Nuclear Medicine Congress. Nuklearmedizin, 25, Aug. 1986.
- 32 - Berberich, Jager; Schimrigk - Abstracts European Nuclear Medicine Congress. Nuklearmedizin 25, Aug. 1986.
- 33 - Mountford, P.J. - J. Nucl. Med. 31: 311-315, (1990).
- 34 - Cheesman, E.H.; Blanchette, M.A.; et al. - J. Nucl. Med., 29, Nº 5, 788, (1988).
- 35 - Walovitch, R.C.; Williams, S.J. et al. - J. Nucl. Med., 29, Nº 5, 788, (1988).
- 36 - Walovitch, R.C.; Makuch, J.; et al. - J. Nucl. Med., 29, Nº 5, 747, (1988).
- 37 - Volkert, W.A. - "Stereoactivity of ^{99m}Tc-chelates at chemical and physiological levels". En: "Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine, 3". Nicolini, M.; Bandoli, G.; Mazzi, U. (Eds.), Cortina International. Verona, Raven Press, New York, (1990).
- 38 - Alavi, A.; Kung, H.F. - "Imaging of the Brain with SPECT: Is it Coming of Age? - En: Year Book of Nuclear Medicine 1989, Ed. P.B. Hoffer. Year Book Medical Publishers, Inc., U.S.A., p. 343-352, (1990).
- 39 - Leveille, J. et al. - J. Nucl. Med., 29: 844, (1988).