

INIS-UY--013



UY9800057

**CURSO REGIONAL DE CAPACITA**

**SOBRE LA PRACTICA DE LA**

**RADIOFARMACIA HOSPITALARIA**

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

MONTEVIDEO - URUGUAY

13 DE JUNIO - 1 DE JULIO 1994

**APLICACIONES CLINICAS DEL MERCADO DE  
CELULAS**

Quím. Farm. B. M. González

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

29 - 24

2

## APLICACIONES CLINICAS DE LAS CELULAS SANGUINEAS RADIOMARCADAS

El radiomarcado de células sanguíneas, es una técnica ampliamente utilizada en medicina nuclear, de hecho, el radiomarcado de eritrocitos se emplea prácticamente desde el inicio de esta especialidad. Por otro lado, en 1977, Thakur reportó el primer método de marcado de leucocitos con  $^{111}\text{In}$  para la localización de abscesos y, desde entonces, han surgido nuevas y brillantes técnicas que han mejorado el proceso de obtención de células sanguíneas radiomarcadas.

### ERITROCITOS RADIOMARCADOS

En el marcado de eritrocitos, es muy importante tener en mente la aplicación clínica requerida para poder elegir el tipo de técnica a seguir así como el radioisótopo más adecuado que deba utilizarse.

*Requisitos de un marcador celular isotópico.* Un marcador isotópico ideal para cualquiera de los elementos formes de la sangre debe cumplir con ciertas propiedades:

- a) La incorporación del trazador no debe alterar las propiedades físicas ni bioquímicas de la célula.
- b) El trazador no debe eluir de la célula ni debe ser reutilizado después de la destrucción de esa célula.
- c) El trazador debe incorporar un núclido emisor gamma con energía característica apropiada para los instrumentos comunes de conteo y obtención de imágenes y con una vida media apropiada al parámetro que va a ser cuantificado

Tabla 1. Marcadores Radioisotópicos para elementos sanguíneos

	Cohorte	Al azar
Eritrocitos	$^{15}\text{N}$ -Glicina $^{14}\text{C}$ -Glicina $^{59}\text{Fe}$ , $^{55}\text{Fe}$ , $^{52}\text{Fe}$ $^{75}\text{Se}$ -metionina	$^{32}\text{P}$ -ortofosfato $^{32}\text{P}$ , $^3\text{H}$ , $^{14}\text{C}$ -diisopropilfluorofosfato (DFP) $^{51}\text{Cr}$ -cromato de sodio $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sn

La selenio-metionina, ortofosfato y diisopropilfluorofosfato, han sido descritas como marcadores, pero posteriormente se ha demostrado que son poco adecuados, generalmente debido a la elución excesivamente rápida, intercambio o reutilización.

Existen dos tipos generales de técnicas de marcado:

- En "Cohorte" o en pulsos, y
- Al azar

***Radiomarcado en "Cohorte" o en pulsos***

El marcado en cohorte, idealmente implica el marcado de los precursores medulares de un tipo dado de célula por un tiempo específico y limitado, sin marcar otras células presentes o circulantes.

La incorporación de este tipo de marca en los precursores medulares, seguida por la subsecuente maduración de estas células, da por resultado la aparición en la circulación de células marcadas todas

de la misma edad, lo que permite el estudio de su velocidad de producción, cinética, longevidad, muerte y desaparición en el organismo.

APLICACIONES CLINICAS. Mediante este método de marcado se pueden realizar estudios de la cinética del hierro y de la sobrevida de los eritrocitos aplicando los siguientes criterios:

#### ANEMIAS

- I. Un ascenso rápido de la concentración del hierro radiactivo en los eritrocitos con una sobrevida normal de los eritrocitos = ANEMIA FERROPRIVA.
  
- II. Un ascenso rápido de la concentración del hierro radiactivo con una sobrevida acortada de los eritrocitos = ANEMIAS HEMOLITICAS, como:
  1. Anemias hemolíticas clásicas
    - Esferocitosis hereditaria
    - Eliptocitosis
    - Enzimopatías eritrocitarias
    - hemoglobinopatías
    - Transtornos congénitos o adquiridos del metabolismo de las porfirinas
  
  2. Hemólisis más o menos acentuadas que pueden provocar o intensificar un acortamiento de la vida de los eritrocitos.
    - Procesos inflamatorios agudos y crónicos
    - Enfermedades infecciosas
    - Enfermedades parasitarias

- Leucemias
- Intoxicaciones químicas, de fármacos
- Tratamientos con radiaciones ionizantes

III. Un ascenso muy retardado de la concentración del hierro radiactivo que alcanza valores bajos. HIPOPLASIA DE LA MEDULA OSEA

*Fierro (Fe)*. Los radioisótopos del fierro son históricamente los más viejos, y aún los más útiles marcadores de cohortes para determinar la velocidad inicial de la producción de eritrocitos (cinética del hierro), con el inconveniente de la continua reutilización del Fe de la hemoglobina degradada.

El  $^{59}\text{Fe}$  es fácilmente cuantificable en muestras de sangre y también de detectar en sondas sobre los sitios de localización, sin embargo, la alta energía de sus emisiones gamma (1.095 y 1.292 MeV), no permite una buena resolución espacial con las gamma cámaras existentes, por lo que no es posible obtener imágenes.

Por otra parte, el  $^{55}\text{Fe}$  tiene niveles de energía tan bajos que no permite su detección externa; aún su cuantificación *in vitro* es difícil debido a la muy baja energía de los rayos X emitidos por este isótopo (5.9 KeV).

El  $^{52}\text{Fe}$  es un emisor de positrones, pero debido a su corta vida media de 8.5 horas, no es adecuado para estudios detallados de ferrocinética, los cuales deben efectuarse en períodos de 8 a 10 días.

**Radiomarcado al azar**

En el marcado al azar, se fija el radiofármaco a eritrocitos tomados de sangre periférica, marcando células de diferentes edades en una

mezcla al azar y por lo tanto se aplica sólo al estudio de vida media de los eritrocitos, así como a la obtención de imágenes gamagráficas.

**Cromo ( $^{51}\text{Cr}$ ).** En forma de cromato de sodio, es el trazador más utilizado para el marcaje al azar de eritrocitos. Cuando se agrega a sangre total mezclada en una proporción adecuada con ACD o CDP, hay un rápido transporte de  $^{51}\text{Cr}$  a través de la membrana del eritrocito, aún a temperatura ambiente. Dentro del eritrocito, el cromato es reducido rápidamente a ión crómico, la mayoría del cual se une a la cadena beta de la hemoglobina. Después de 10 a 15 minutos de incubación, los eritrocitos deben ser lavados para eliminar el exceso de cromo, o bien agregarles ácido ascórbico para reducir el cromato libre a ión crómico, lo que elimina la posibilidad de que continúe marcando otras células.

En forma rutinaria, se utiliza sangre total para marcar eritrocitos con  $^{51}\text{Cr}$ , pero si los leucocitos exceden de  $500,000/\text{mm}^3$ , una porción significativa del  $^{51}\text{Cr}$  se unirá a estas células. En estos casos es necesario separar selectivamente los eritrocitos antes de ser marcados, si va a estudiarse su distribución y cinética.

Los eritrocitos marcados con  $^{51}\text{Cr}$  han sido ampliamente usados para el estudio de:

- **Sobrevida de eritrocitos.** Los eritrocitos marcados de esta manera poseen, en correspondencia con su edad, una expectativa de vida diferente, ya que la radiactividad sanguínea decrece en forma progresiva a partir del primer día. Cuando la radiactividad desaparece por completo, indica que han fallecido las células que en el momento de la marcación eran más jóvenes, es entonces ese tiempo transcurrido el que señala la sobrevida de los eritrocitos.

Otra forma de medir la sobrevida de los eritrocitos, sin tener que esperar a que la radiactividad desaparezca completamente, es señalando el tiempo en el cual la radiactividad disminuye al 50 %. A este tiempo se le conoce como sobrevida media aparente de los eritrocitos. Por lo general, este valor es de 30 días, si se alcanza antes de 25 días, se dice que la sobrevida de los eritrocitos está reducida. La disminución de la sobrevida media de eritrocitos (aunque sea moderada) significa siempre una hemólisis aumentada. El valor clínico de la determinación de la sobrevida de los eritrocitos radica en que es la única posibilidad de reconocer una hemólisis latente.

Con la ferrocinética se puede caracterizar una anemia desde el punto de vista de la producción de eritrocitos y con la determinación de la sobrevida de eritrocitos se caracteriza por la destrucción de glóbulos rojos. Por tanto, las aplicaciones clínicas son las mismas.

- *Determinación del volumen globular.* La determinación directa del volumen globular da una información sobre la masa absoluta de los eritrocitos en circulación. La principal aplicación clínica de esta determinación es la diferenciación de la policitemia verdadera de una pseudopolicitemia (hemoconcentración)

Existen, sin embargo, tres limitaciones importantes para el uso del  $^{51}\text{Cr}$ -cromato de sodio como marcador de eritrocitos:

- a) Sólo el 9 % de las emisiones de este núclido son gammas, el resto aumenta la carga de radiación al paciente sin proveer información útil.

- b) El cromo se eluye del eritrocito normal a una velocidad de aproximadamente 1 % por día, y su velocidad de elución varía en diferentes estadios de la enfermedad.
- c) Su vida media de 28 días es inapropiadamente larga para estudios de corta duración, como la determinación de volumen globular.

#### **Métodos de marcado de eritrocitos con $^{99m}\text{Tc}$**

El principio básico del marcado de eritrocitos con  $^{99m}\text{Tc}$  implica la mezcla de los eritrocitos con iones  $\text{Sn}^{+2}$  seguida de la adición del  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato. El ión  $\text{Sn}^{+2}$  entra al eritrocito y subsecuentemente el  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato se difunde dentro de él, donde el  $\text{Sn}^{+2}$  reduce al  $^{99m}\text{Tc}^{+7}$  a un menor estado de oxidación, aproximadamente el 80 % se une a la cadena beta de la parte globina de la hemoglobina y el 20 % a la parte heme. Aunque se han propuesto varios quelatos de  $\text{Sn}^{+2}$ , el citrato, glucoheptonato y pirofosfato estanosos son prácticamente los únicos utilizados en el marcado de eritrocitos. La adición directa de los eritrocitos a una mezcla de  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  y  $\text{Sn}^{+2}$  no afecta el marcaje.

El marcado de eritrocitos con  $^{99m}\text{Tc}$  puede realizarse por un tres métodos, in vitro, in vivo o in vivo modificado.

#### **APLICACIONES CLINICAS:**

##### Método in vitro.

- Sangrado de vías digestivas
- Gammagrafía de bazo con eritrocitos desnaturalizados
- Gammagrafía de bazo con eritrocitos normales para determinar si el bazo presenta un aumento de su función de destrucción celular.



Método in vivo.

- Estudios cardíacos de primer paso (fracción de eyección, localización y cuantificación de cortos circuitos.

Método in vivo modificado.

- Estudio de sangrado gastrointestinal

**LEUCOCITOS RADIOMARCADOS**

La gran expectativa que se ha creado en torno al marcado de leucocitos de una forma rápida, sencilla y eficiente para poder realizarlo rutinariamente, es enorme.

En general, los agentes para el marcado de leucocitos se dividen en dos grupos, radiofármacos *in vitro* y radiofármacos *in vivo*.

Los radiofármacos utilizados para el marcado de leucocitos *in vitro* se clasifican, de acuerdo a su mecanismo, en cinco tipos y son:  $^{111}\text{In}$ -oxina,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -coloides ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -albúmina,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -estaño, etc.), métodos de preestanzación ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -glucoheptonato,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pirofosfato, etc.), método de preestanzación modificado ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ácido gentísico) y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexametilpropilenoaminooxima ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO). Dado que estos radiofármacos no son específicos para leucocitos, es necesario realizar una separación de células de una muestra de sangre del paciente.

La mayoría de los agentes para el marcado de leucocitos *in vivo* son anticuerpos específicos para las células sanguíneas. El campo más explorado son los anticuerpos específicos contra neutrófilos. Entre los más difundidos tenemos al  $^{125}\text{I}$ -anti-CEA-47,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -porfirina y  $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{111}\text{In}$ -anti-SSEA-1 (IgG policlonal no específico).

Una observación común en los métodos donde se utiliza  $^{99m}\text{Tc}$ , es la acumulación de radiactividad en riñones, vejiga, vesícula biliar y eventualmente en el tracto gastrointestinal. El hecho de que los leucocitos no se eliminen normalmente por riñones o el sistema hepatobiliar, nos indica que el  $^{99m}\text{Tc}$  que previamente marcó a las células se liberó distribuyéndose en dichos órganos. El problema que podría presentarse en la práctica clínica con este suceso, es un poco de dificultad en el diagnóstico de abscesos abdominales.

#### APLICACIONES CLINICAS DE LOS LEUCOCITOS RADIOMARCADOS

Abscesos abdominales ocultos  
 Enfermedades reumáticas  
 Fiebre de origen desconocido  
 Diagnóstico temprano de la enfermedad inflamatoria del  
 intestino  
 Enfermedad inflamatoria del intestino, extensión y severidad  
 Infecciones crónicas óseas  
 Infecciones vasculares de un injerto  
 Enfermedad inflamatoria de las articulaciones (coyunturas)  
 Artritis  
 Evaluación de la enfermedad de Crohm  
 Infección pulmonar activa

#### PLAQUETAS RADIOMARCADAS

El radiomarcado de plaquetas se aplica en la medición de la cinética plaquetaria, en las investigaciones de la interacción plaquetas-pared vascular y para la obtención de imágenes de trombos venosos activos.

Al igual que con los leucocitos, los procedimientos para el marcado de plaquetas se divide en métodos in vitro y métodos in vivo.

Uno de los radioisótopos que se utilizan para el marcado de plaquetas in vitro es el  $^{51}\text{Cr}$ , no obstante, éste proporciona bajas eficiencias de marcado (6-12 %) y requiere grandes volúmenes de sangre (200 a

500 mL). Esta última desventaja se puede evitar, inyectando al paciente plaquetas radiomarcadas heterólogas. Por lo general, esta técnica se emplea para determinar la sobrevivida media de las plaquetas en personas con trombocitopenia.

El  $^{99m}\text{Tc}$  y el  $^{111}\text{In}$ , son muy recurridos para el marcado de plaquetas en estudios de localización de sitios activos de formación de trombos. Por lo general, se pueden emplear los mismos radiofármacos que se mencionaron para leucocitos.

El radiomarcado de plaquetas in vivo se realiza utilizando anticuerpos monoclonales contra el complejo glicoproteico plaquetario IIB y IIA, marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$  ó  $^{125}\text{I}$ .

#### APLICACIONES CLINICAS DE LAS PLAQUETAS RADIOMARCADAS

Trombocitopenia. púrpura trombocitopénica idiopática. Sobrevida media de las plaquetas

Trombosis. Localización de sitios activos de formación de trombos

Trombosis arterial aguda