

FARMACOTERÀPIA

Radiofàrmacs: leucòcits marcats amb radionúclids

B. Soriano-Borras, Servei de Medicina Nuclear, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Espanya. Unitat de Farmàcia Clínica i Farmacoteràpia, Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Espanya

A. Lima, Servei de Medicina Nuclear, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Espanya
P. Modamio, Unitat de Farmàcia Clínica i Farmacoteràpia, Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Espanya

J. Castell-Conesa, Servei de Medicina Nuclear, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Espanya

E. Mariño, Unitat de Farmàcia Clínica i Farmacoteràpia, Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Espanya

L'estratègia de l'exploració consisteix a aprofitar la localització dels leucòcits en el lloc on hi ha el procés inflamatori o infeccions. Amb aquesta característica fisiopatològica, els leucòcits del pacient queden marcats amb un radionúclid emissor de radiació gamma i s'introdueixen de nou al pacient amb la finalitat que s'acumulin al lloc patològic i detectar-los des de l'exterior.

L'estratègia de l'exploració es basa en aprofitar la localització dels leucòcits al lloc on hi ha el procés inflamatori i/o infeccions.

”

és el principal avantatge del sistema amb relació a altres tècniques diagnòstiques per la imatge¹. L'únic risc potencial dels pacients serien els efectes de la radiació ionitzant que emet el radiofàrmac però, en general, aquests estudis amb radiofàrmacs estan per sota d'una dosi efectiva de 20 mSv, que és el límit màxim anual de radioactivitat tolerat per a les persones professionalment exposades².

La implantació de la metodologia del marcatge del leucòcits la van descriure McAfee i Takur³ i l'aplicació assistencial a la medicina nuclear es va establir seguint les recomanacions de les metodologies promulgades⁴ per experts. Diversos radionúclids han estat utilitzats amb

Per aquest sistema s'obtenen de manera incruenta imatges gammagràfiques de la morfologia, la localització i l'activitat patològica del lloc en què es metabolitza el radiofàrmac administrat. Aquesta qualitat

aquesta finalitat formant part de diversos complexos químics que faciliten el marcatge dels leucòcits. El primer radionúclid usat va ser el ¹¹¹In formant complexos amb l'oxima i la tropolona⁵. L'aplicació va decaure a favor del ^{99m}Tc que presenta més sensibilitat a la detecció i una radiació menor al pacient⁶. Actualment, es comencen a utilitzar radionúclids emissors de positrons com el ¹⁸F per fer el marcatge dels leucòcits ja que aquests tipus de radionúclids permeten obtenir una més gran sensibilitat i resolució en la detecció gammagrafia⁷.

Leucòcits marcats amb ^{99m}Tc-HMPAO

De tot el ventall exposat, el marcatge dels leucòcits amb ^{99m}Tc ha estat la tècnica més utilitzada per fer el seguiment i l'avaluació dels processos inflamatoris i infecciosos segons el protocol d'estudi establert en medicina nuclear⁸.

Les característiques físicoquímiques del ^{99m}Tc, l'han fet un dels millors radionúclids per aplicar-lo com a component dels radiofàrmacs amb finalitats diagnòstiques⁹. L'emissió monofotònica de 140 KeV ha desenvolupat equips de detecció de millor sensibilitat i resolució i ha escurçat el temps de detecció. El període de semidesintegració de sis hores és més curt que els anteriors radionúclids emprats en aquesta finalitat, circumstància que ha permès incrementar l'activitat administrada amb una dosimetria menor al pacient.

A més, la facilitat d'obtenir-lo per eluci¹⁰ del generador ⁹⁹Mo, n'ha permès la disponibilitat immediata en la preparació extemporània de radiofàrmacs marcats amb aquest radionúclid, gràcies a la versatilitat del seu com-

portament químic capaç de combinar-se amb moltes altres estructures moleculars¹¹. En forma de complex amb un derivat de la oxima, l'HMPAO, l'isòmer lipofílic corresponent pot traspasar les membranes del leucòcits i quedar-hi fixat¹². Des que Peters¹³ va descriure l'aplicació del ^{99m}Tc-HMPAO que marca els leucòcits, la utilitat continua a hores d'ara.

Patologies objecte d'estudis

amb ^{99m}Tc-HMPAO-leucòcits

Si establim una classificació de les patologies segon el punts de localització en el pacient, podem diferenciar les que ho fan preferentment al budell, als vasos, als ossos o aquelles que no tenen una localització clarament establerta¹⁴. A continuació detallem les patologies estudiades més sovint amb leucòcits marcats amb ^{99m}Tc-HMPAO, objecte de l'estudi i l'estratègia diagnòstica establerta a medicina nuclear en cada cas.

Patologies inflamatòries localitzades al budell

Es processos inflamatoris del budell són inherents a la mateixa patologia del pacient sense que, a hores d'ara, no es conegui encara cap agent patògen concret. Per aquest motiu es parla, en aquest cas, de malalties inflamatòries i no de malalties infeccioses.

Les patologies de la colitis ulcerosa¹⁵ i la malaltia de Crohn¹⁶, habitualment han estat estudiades amb leucòcits marcats amb ^{99m}Tc-HMPAO. En tots dos casos, la gamma

Els radiofàrmacs emprats amb finalitats diagnòstiques presenten la particularitat de poder ser observats des de l'exterior del pacient gràcies a la detecció de la emissió dels raigs gamma procedents del radionúclid que forma part de la seva molècula.

grafia pot evidenciar una imatge patològica dels leucòcits a les dues hores postadministració de la dosi, localitzada en les àrees del còlon transvers, angle esplènic, còlon descendent fins i tot fins al recte, segon quina sigui la localització i el grau d'activitat de la patologia (figura 1).

Patologies infeccioses

localitzades als vasos sanguinis

Les patologies que afecten aquesta zona del cos i que són les estudiades més sovint provenen de processos infecciosos derivats d'intervencions quirúrgiques per implantar un bypass o pròtesis vasculars¹⁷. Generalment, tenen rellevància quan es localitzen als grans vasos a l'alçada de la pelvis del pacient.

Si l'activitat dels leucòcits marcats en la trajectòria d'un vas en el qual se sospita la localització patològica s'evidencia persistent i diferenciada de la distribució fisiològica en el cos del pacient, es considera un cas positiu d'infecció (figura 2).

Patologies infeccioses

difícilment localitzables

En aquest cas, la demanda clínica es produeix per veure si és possible detectar algun focus infecció en el pacient ja que generalment no s'ha pogut identificar l'agent patògen que la causa¹⁸. Aquestes patolo-



Figura 1. Imatge gammagrafia de la detecció anterior de l'abdomen en una pacient de 44 anys amb sospita de colitis ulcerosa activa, estudiant amb leucòcits marcats amb ^{99m}Tc-HMPAO.

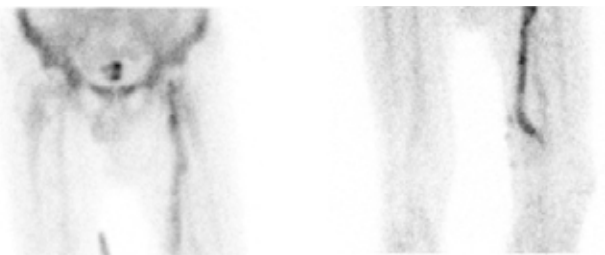


Figura 2. Pacient de 83 anys amb infecció a la pròtesi vascular a la cama esquerra

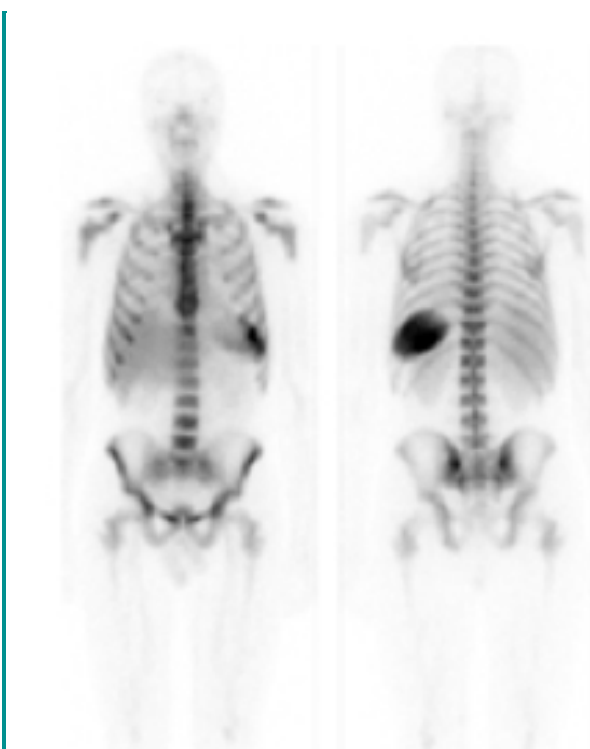


Figura 3. Imatge gammagràfica de les deteccions de cos sencer anterior i posterior dels propis leucòcits marcats amb ^{99m}Tc -HMPAO en un pacient de 30 anys amb sospita de malaltia de febre d'origen desconegut.

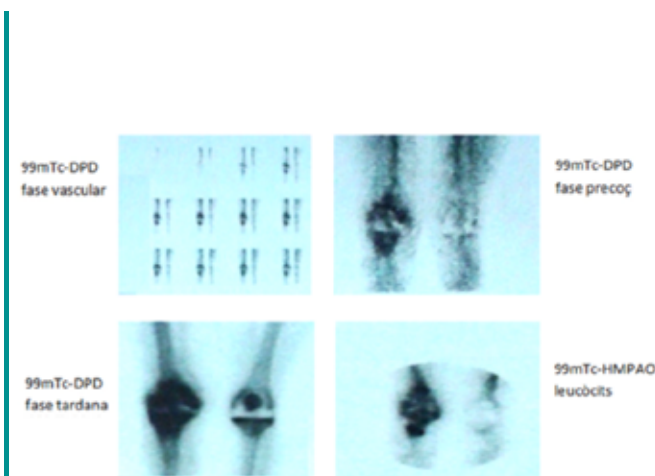


Figura 4. Imatge gammagràfica de la detecció anterior de les extremitats inferiors de pacient de 76 anys amb sospita d'infecció a la pròtesi del genoll dret, estudiat amb ^{99m}Tc -DPD i els seus propis leucòcits marcats amb ^{99m}Tc -HMPAO.

gies conformen el que es denomina la febre d'origen desconegut (FOD). És molt freqüent demanar l'estudi diagnòstic només amb la sospita de la causa però sense tenir els resultats, versus la identificació de l'agent patògen que hi ha en el procés de cultiu dels fluids procedents del pacient.

En aquests cas, es practica un rastreig dels leucòcits marcats al cos sencer del pacient en cerca d'una acumulació d'activitat no esperada i diferenciada de la distribució fisiològica dels leucòcits marcats. És l'exploració amb més nombre de resultats negatius als leucòcits marcats (figura 3).

Patologies infeccioses als ossos

Representen la majoria dels casos estudiats amb ^{99m}Tc -HMPAO marcant leucòcits. En aquest cas, a Medicina Nuclear s'utilitza una estratègia diagnòstica per diferenciar els processos inflamatoris dels infecciosos entre si¹⁹. Consisteix en complementar l'estudi dels leucòcits marcats amb un estudi previ amb un radiofàrmac, generalment una sal de fosfats²⁰ marcats amb ^{99m}Tc que es metabolitza en els ossos del pacient i permet avaluar la seva localització a l'àrea de sospita patològica.

Es basa en l'obtenció d'imatges gammagràfiques en tres fases: una anomenada vascular per confirmar un més gran acumulació d'activitat deguda a la inflamació de la zona, quan acaba la fase vascular, una segona anomenada estàtica per confirmar una major retenció del radiofàrmac a la zona i, finalment, una de més tardana per confirmar l'existència del procés actiu²¹.

Si aquestes dades es correlacionen amb una més gran activitat localitzada amb l'estudi dels leucòcits marcats s'interpreta com la confirmació de l'existència d'infecció, en cas contrari, és un procés inflamatori²². L'absència d'acumulació d'activitat en les dues exploracions es considera que es deu a un procés patològic no demostrable o no existent²³.

Les patologies estudiades més sovint amb aquesta estratègia diagnòstica són per descartar processos infecciosos post intervencions quirúrgiques de resultes de fractures, implantació i recanvis de pròtesis o processos derivats de patologies inflamatòries a l'os com les artritis (figura 4).

Conclusions

Els radiofàrmacs emprats amb finalitats diagnòstiques presenten la particularitat de poder ser observats des de l'exterior del pacient gràcies al fet de detectar l'emissió dels raigs gamma procedents del radionúclid que forma part de la molècula. Aquesta detecció es pot fer de manera continuada o en diferents fases del me-

tabolisme i permet evidenciar la traçabilitat esperada en la persona sana o bé, si està alterada per la patologia, confirma la utilitat diagnòstica.

Els mateixos leucòcits del pacient marcats amb Tc99mHMPAO han estat utilitzats com una eina diagnòstica valuosa en la avaluació de les patologies inflamatòries i infeccioses dels pacients.

Ateses les complexitats metodològiques que comporta l'ús dels radiofàrmacs amb finalitats diagnòstiques

caldria mantenir una acurada metodologia per garantir els procediments aplicats al pacient i la recerca de nous radiofàrmacs per potenciar l'efectivitat d'aquestes exploracions.

Aquest article forma part de la tesi doctoral de Bernat Soriano Borràs titulada "Utilitat diagnòstica dels leucòcits marcats amb tecneci-99m en la pràctica diària hospitalària i dirigida pels Drs. Eduard Luis Mariño Hernandez i Joan Castell Conesa

BIBLIOGRAFIA

- Kieffer DM, Vanbilloen HP, Cleyhens BJ, Terwinghe CY, Mortelmans L, Bormans GM, Verbruggen AM. Biological evaluation of a technetium-99m-labeled integrated tropane-BAT and its piperidine congener as potential dopamine transporter imaging agents. *Nucl Med Biol.* 2006;33:125-33.
- Hadid L, Gardumi A, Desbrée A Evaluation of absorbed and effective doses to patients from radiopharmaceuticals using the ICRP 110 reference computational phantoms and ICRP 103 formulation. *Radiat Prot Dosimetry.* 2013;156:141-59.
- McAfee JG, Thakur ML Survey of radioactive agents for in vitro labeling of phagocytic leukocytes. I. Soluble agents. *J Nucl Med.* 1976;17:480-7.
- Roca M, Martín-Comín J, Becker W, Bernardo-Filho M, Gutfilem B, Moisan A, Peters M, Prats E, Rodrigues M, Sampson C, Signore A, Sinzinger H, Thakur M. A consensus protocol for white blood cells labelling with technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *International Society of Radiolabeled Blood Elements (ISORBE). Eur J Nucl Med.* 199;25:797-9.
- Danpure HJ, Osman S. Optimum conditions for radiolabelling human granulocytes and mixed leukocytes with ¹¹¹In-tropolonate. *Eur J Nucl Med.* 1988;13:537-42.
- Segal AW, Arnot RN, Thakur ML, Lavender JP Indium-111-labelled leukocytes for localisation of abscesses. *Lancet.* 1976;13:1056-8.
- Rini JN, Palestro CJ. Imaging of infection and inflammation with ¹⁸F-FDG-labeled leukocytes. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;50:143-6. Review.
- Peters AM. The utility of [^{99m}Tc]HMPAO-leukocytes for imaging infection. *Semin Nucl Med.* 1994 ;24:110-27.
- Smith, E. M. "Properties, uses, radiochemical purity and calibration of tc-99m". *Journal of nuclear medicine* 1964;5: 871–82.
- I. Zolle. Performance and quality control of the ⁹⁹Mo/⁹⁹mTc generator. In Zolle I (ed). *Technetium-99m pharmaceuticals.* Berlin :Springer, 2007, p.77-94.
- Dewanjee MK. The chemistry of ⁹⁹mTc-labeled radiopharmaceuticals. *Semin Nucl Med.* 1990;20:5-27. Review.
- Neirinckx RD, Burke JF, Harrison RC, Forster AM, Andersen AR, Lassen NA The retention mechanism of technetium-99m-HM-PAO: intracellular reaction with glutathione. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1988;8:4-12.
- Peters AM, Danpure HJ, Osman S, Hawker RJ, Henderson BL, Hodgson HJ, Kelly JD, Neirinckx RD, Lavender JP. Clinical experience with ⁹⁹mTc-hexamethylpropylene-amineoxime for labelling leukocytes and imaging inflammation. *Lancet.* 1986;25:946-9.
- Peters AM. The utility of [^{99m}Tc]HMPAO-leukocytes for imaging infection. *Semin Nucl Med.* 1994 24:110-27.
- Verdú Ricoa J, Juste Ruiz M, Jovera R, Muñoz Acosta J, Muñoz J, Martínez Caballero A, Antón Leala A, Caballero Carpena O. La gammagrafía con leucocitos marcados con ⁹⁹mTc-HMPAO en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:457-63.
- Davison SM, Chapman S, Murphy MS. ⁹⁹mTc-HMPAO leukocyte scintigraphy fails to detect Crohn's disease in the proximal gastrointestinal tract. *Arch Dis Child.* 2001;85:43-6.
- Fiorani P, Speziale F, Rizzo L, De Santis F, Massimi GJ, Taurino M, Faraglia V, Fiorani L, Baiocchi P, Santini C, et al. Detection of aortic graft infection with leukocytes labeled with technetium ⁹⁹m-hexametazime. *J Vasc Surg.* 1993;17:87-95.
- Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. *Nucl Med Commun.* 2006;27:205-11.
- Wolf G, Aigner RM, Schwarz T. Diagnosis of bone infection using ⁹⁹m Tc-HMPAO labelled leukocytes. *Nucl Med Commun.* 2001;22:1201-6.
- Subramanian G, McAfee JG, Blair RJ, Kalfelz FA, Thomas FD. Technetium-99m-methylene diphosphonate—a superior agent for skeletal imaging: comparison with other technetium complexes. *J Nucl Med.* 1975;16:744-55.
- El-Maghraby TA, Moustafa HM, Pauwels EK. Nuclear medicine methods for evaluation of skeletal infection among other diagnostic modalities. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;50:167-92. Review.
- Becker W, Meller J. The role of nuclear medicine in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:326-33.
- Fuster D, Duch J, Soriano A, García S, Setoain X, Borí G, Rubí S, Rodríguez D, Doménech B, Piera C, Mensa J, Pons F. Potential use of bone marrow scintigraphy in suspected prosthetic hip infection evaluated with ⁹⁹mTc-HMPAO-leukocytes. *Rev Esp Med Nucl.* 2008;27:430-5.