

3  
20 302827



Universidad **Motolinia**, A. C.

ESCUELA DE QUIMICA

Con Estudios Incorporados a la U.N.A.M.

Preparación del Radiofármaco  
de Sucralfato de Aluminio

$^{99m}\text{Tc}$

LIBROS C N  
FALLA DE ORIGEN

**T E S I S**

Que para obtener el título de

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a

HILDA CORDOVA GUAJARDO



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# INDICE

## CAPITULO PRIMERO

|                       | Pág. |
|-----------------------|------|
| I. INTRODUCCION ..... | 1    |

## CAPITULO SEGUNDO

### ANTECEDENTES

|  |   |
|--|---|
| 2.1. RADIOFARMACIA.                              |   |
| 2.1.1. Tecnecio y Medicina Nuclear .....         | 3 |
| 2.1.2. Radiofármaco .....                        | 4 |
| 2.2. ULCERA PEPTICA                              |   |
| 2.2.1. Anatomía y Fisiología Gástrica .....      | 5 |
| 2.2.2. Ulcera Péptica: Gástrica y Duodenal ..... | 6 |
| 2.2.3. Hidrólisis Protéica .....                 | 9 |

|   |    |
|---|----|
| 2.3. PROCEDIMIENTOS DE DIAGNOSTICO PARA ULCERA PEPTICA.             |    |
| 2.3.1. Radiología.....  | 11 |
| 2.3.2. Endoscopia .....   | 12 |
| 2.4. FARMACOS EMPLEADOS EN LA TERAPIA DE ULCERA PEPTICA.            |    |
| 2.4.1. Antiácidos. ....   | 12 |
| 2.4.2. Antagonistas de Receptores de Histamina H <sub>2</sub> ..... | 15 |
| 2.4.3. Antagonistas Muscarínicos.....                               | 15 |
| 2.4.4. Prostaglandinas .....  | 16 |
| 2.4.5. Agentes protectores de Mucosas .....                         | 16 |
| 2.5. SUCRALFATO.  |    |
| 2.5.1. Desarrollo del Sucralfato .....                              | 17 |
| 2.5.2. Farmacología.....  | 20 |
| 2.5.3. <sup>99m</sup> Tc-Sucralfato como Agente de Diagnóstico..    | 23 |

---

## CAPITULO TERCERO

### PARTE EXPERIMENTAL

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 3.1. DIAGRAMA .....                  | 27 |
| 3.2. MATERIAL, EQUIPO Y REACTIVOS    |    |
| 3.2.1. Material biológico .....      | 28 |
| 3.2.2. Material de laboratorio.....  | 28 |
| 3.2.3. Material radiactivo .....     | 28 |
| 3.2.4. Equipo .....                  | 29 |
| 3.2.5. Reactivos .....               | 29 |
| 3.2.6. Preparación de reactivos..... | 29 |
| 3.3. METODOLOGIA.....                | 31 |
| 3.3.1. Optimización del reactivo:    |    |
| Cloruro estanoico dihidratado.....   | 32 |
| 3.3.2. Optimización del reactivo:    |    |
| Sucralfato de Aluminio.....          | 32 |

|  |    |
|--|----|
| 3.3.3. Optimización del tiempo de agitación .....                    | 33 |
| 3.3.4. Radiactividad .....   | 33 |
| 3.3.5. Influencia del pH.....  | 34 |
| 3.3.6. Dilución en agua.....   | 34 |
| 3.3.7. Influencia del tiempo después de marcado<br>el complejo ..... | 34 |
| 3.3.8. Competencia por proteínas y pepsina,.....                     | 34 |
| 3.3.9. Vida media de anaquel y fotosensibilidad.....                 | 35 |
| 3.3.10. Paciente y gammagrafía .....                                 | 36 |

## CAPITULO CUARTO

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 4.1. RESULTADOS ..... | 37 |
| 4.2. DISCUSION.....   | 51 |

## CAPITULO QUINTO

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 5. CONCLUSIONES ..... | 53 |
| BIBLIOGRAFIA .....    | 55 |

# CAPITULO PRIMERO

## INTRODUCCION

Las úlceras pépticas son causas muy frecuentes de morbilidad, aunque raramente son causas de mortalidad. Aproximadamente un 25% de los hombres y un 16% de las mujeres desarrollan una úlcera péptica en algún momento de la vida, en alguna porción del aparato digestivo, aunque son del 5 al 10% los que únicamente contraen úlceras sintomáticas (1,24).

Las principales causas de úlcera péptica son: la hipersecreción gástrica, la terapéutica medicamentosa, factores psicológicos y agentes exógenos. Dentro de los cuatro agentes de primera elección para el tratamiento de úlceras se encuentran la cimetidina, la ranitidina, los antiácidos y el sucralfato. Este último es una sal básica de aluminio de la sacarosa octasulfato, que se une a la superficie ulcerada formando un complejo químico con la proteína expuesta. La afinidad del sucralfato por las proteínas no se modifica al unir un marcador radiactivo al sucralfato ni aún después de que se le ha unido una proteína radiactiva, por lo tanto se ha utilizado el complejo formado por sucralfato con  $^{99m}\text{Tc}$  como agente de diagnóstico para la localización de úlceras pépticas por medio de gammagrafías (4,24).

En la literatura médica se ha informado de dos formulaciones de sucralfato marcado con  $^{99m}\text{Tc}$  para la localización de úlceras gástricas y duodenales: la primera es un complejo formado por el Sucralfato y Albúmina Sérica Humana (HSA) marcada con  $^{99m}\text{Tc}$  y la segunda se prepara directamente uniendo el  $^{99m}\text{Tc}$  al sucralfato en presencia de un reductor (4).

En este trabajo se estudian los aspectos fisicoquímicos del sucralfato marcado directamente con  $^{99m}\text{Tc}$ , determinándose las concentraciones

óptimas tanto de sucralfato como de cloruro estanoso, así como el tiempo de agitación mínimo requerido para obtener un radiofármaco con un 95% de eficiencia por lo menos, ya que para fines prácticos este es el mínimo requerido para un estudio farmacocinético confiable. Una vez establecidos los parámetros anteriores el complejo se someterá a :

1) Una gama de pH ácido y básico de 1 a 10 para comprobar que el radiofármaco es estable tanto a pH ácidos y básicos como los que se encuentran en el estómago y el duodeno respectivamente.

2) Se evaluará la competencia por proteínas y pepsina, determinándose si el radiofármaco pierde su eficiencia en presencia de estas sustancias, que se encuentran normalmente en el tracto digestivo.

3) Se determinará la vida media de anaquel del juego de reactivos ("Kits"), determinándose el tiempo previo para preparar la mezcla de sucralfato y cloruro estanoso antes de agregar el  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ .

4) Se evaluará la eficiencia del radiofármaco cuando es diluido con 20.0 mL de agua, ya que de esta forma se administrará al paciente.

El objetivo principal del presente trabajo es preparar rápida y fácilmente un radiofármaco de  $^{99m}\text{Tc}$ -Sucralfato estable a las condiciones fisiológicas normales del tracto digestivo para localizar y obtener la imagen de la úlcera péptica después de administrar el complejo por vía oral a un paciente.

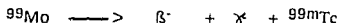
# CAPITULO SEGUNDO.

## ANTECEDENTES

### 2.1. RADIOFARMACIA.

#### 2.1.1. TECNECIO Y MEDICINA NUCLEAR.

El Tecnecio es un metal de transición artificial del segundo periodo de la tabla periódica localizado entre el Molibdeno y el Rutenio, pertenece a la familia VIIA entre el Manganeso y el Renio. Perrier y Segre lo aislaron por primera vez en 1937, a partir del molibdeno radiactivo, que se desintegra espontáneamente por emisión beta negativa:



A fines de la década de los años 50, se desarrolló un sistema para obtener el Tecnecio 99-metaestable a partir del Molibdeno radiactivo, llamado generador  ${}^{99}\text{Mo}$ - ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Powell Richards fue el primero en sugerir que las características fisicoquímicas del isómero nuclear metaestable ( ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$  con  $T_{1/2}$  de seis horas, monoenergético y radiación gamma de 140 KeVs) podrían ser útiles en la Medicina Nuclear. Actualmente a 53 años de su descubrimiento, la importancia del tecnecio en la medicina va más allá de lo que pudieran imaginar sus descubridores (2).

El  ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$  se obtiene en el laboratorio en forma de pertecneciato de sodio a partir del generador  ${}^{99}\text{Mo}$ - ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ , el cual está constituido fundamentalmente por una columna de cromatografía, con  ${}^{99}\text{Mo}$  como molibdato de amonio, adsorbido en alúmina activada ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Al pasar una solución salina al 0.9%, se eluye el Tecnecio en forma de pertecneciato VII de sodio ( $\text{NaTcO}_4$ ) estéril y libre de pirógenos y el molibdato 99 de vida



media de 67 horas permanece inalterado adsorbido a la columna y produce en forma continua el tecnecio. La vida media efectiva y práctica de un generador es de ocho días y el rendimiento es de un 90-95%, de tal manera que si se empieza a eluir un generador de 3.7 GBq (100 mCi) de  $^{99}\text{Mo}$  se obtienen 3.33-3.55 GBq (90-96 mCi) de pertecneciato en un volumen de 10 mL el primer día, al cabo de 67 horas (una vida media del molibdeno) se obtendrán 1.66-2.15 GBq (45-48 mCi) de pertecneciato en el mismo volumen y al cabo de otras 67 horas se obtendrán solamente 740-851 MBq (20-23 mCi) de pertecneciato (2).

A partir del generador  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  y por elución con solución salina se obtiene el anión pertecneciato  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  que se reduce fácilmente en presencia de soluciones ácidas de  $\text{Sn}^{+2}$ . El Tecnecio reducido de esta manera se pondrá en contacto con el sucralfato de aluminio para formar así un complejo o compuesto de coordinación conocido como radiofármaco.

### 2.1.2. RADIOFARMACO.

Actualmente los radiofármacos más usados en todo el mundo son los preparados a partir de radionúclidos de vida media corta y de baja energía como son el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , el  $^{113\text{m}}\text{In}$  y el  $^{123\text{I}}$ . De ellos, el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  es el más versátil y útil para realizar estudios de gammagrafía.

El "MANUAL DE CONTROL DE CALIDAD DE RADIOFARMACOS" editado por la Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear (ALASBIMN), en 1986, define a un radiofármaco como: "Toda substancia que por su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación emitida puede ser usada en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de los seres vivos, cualquiera que sea la vía de administración empleada..."

La definición de los objetivos de los radiofármacos para uso diagnóstico es la siguiente: "Son aquellos considerados verdaderos trazadores radiactivos que son administrados con el fin de visualizar la anatomía de un órgano o sistema, evaluar el comportamiento fisiopatológico a nivel de los tejidos, analizar a través de su metabolismo el comportamiento bioquímico o

determinar cuantitativamente sus parámetros farmacocinéticos comparando estos resultados con los obtenidos en una población de seres humanos normales voluntarios..." (2).

Así el complejo formado por el tecnecio y el sucralfato de aluminio se utilizará como agente de diagnóstico de úlcera péptica gástrica y duodenal.

## 2.2. ULCERA PEPTICA.

### 2.2.1. ANATOMIA Y FISILOGIA GASTRICA.

El estómago se puede dividir en tres partes: la superior o fundus que está compuesta principalmente por células productoras de moco y otras de la hormona conocida como gastrina, la media o cuerpo gástrico cuyo componente celular es principalmente de células productoras de ácido clorhídrico y pepsinógeno y el antro gástrico en donde se produce moco gástrico y gastrina. La parte final del estómago esta compuesta por el píloro que es un engrosamiento muscular que limita al estómago del duodeno tanto anatómica como funcionalmente (1,24).

El duodeno también está compuesto principalmente por células productoras de moco o glándulas de Brunner, que van desapareciendo gradualmente en el duodeno distal, estas glándulas secretan un moco alcalino que resiste la presencia del ácido clorhídrico y la pepsina. El yeyuno no posee estas cualidades (1).

La inervación del estómago y el duodeno está compuesta por los nervios simpáticos y parasimpáticos. Los segundos son de vital importancia para la secreción gástrica y se conocen también como nervios vagos, que son los responsables de la secreción gástrica de origen basal. La resección o sección de estos troncos disminuye la secreción de ácido clorhídrico y se emplea como procedimiento quirúrgico en pacientes con úlcera péptica duodenal (24).

En el estómago el alimento es agitado y fragmentado en pequeñas partículas antes de su vaciamiento gradual hacia el interior del duodeno. Aparte de estas funciones mecánicas el estómago inicia el proceso de digestión mediante la secreción de ácido clorhídrico producido por las células parietales, y pepsinógeno producido por las células principales que en presencia del ácido clorhídrico es rápidamente convertido en pepsina proteolítica. La enfermedad ácido-péptica tiene lugar cuando existe un desequilibrio entre los procesos de secreción y los procesos defensivos normales contra la autoagresión química. No se conoce ninguna enfermedad en la que exista una secreción selectiva de ácido clorhídrico o de pepsinógeno (24).

El estómago y el duodeno han desarrollado diversos mecanismos defensivos para proteger a la mucosa de la mezcla ácido-péptica del jugo gástrico, formándose continuamente una fina capa protectora de moco que se extiende sobre las células mucosas, la cual tiene una acción absorbente y amortiguadora. Esto disminuye la exposición de estas células al jugo gástrico luminal. Las células apicales superficiales secretan bicarbonato para neutralizar los cationes  $H^+$  que se difunden desde la luz y las células epiteliales se desprenden y renuevan constantemente para que las lesionadas puedan ser remplazadas (1,24).

## 2.2.2. ULCERA PEPTICA: GASTRICA Y DUODENAL.

La úlcera péptica crónica es una enfermedad debida a una lesión en aquellas partes del aparato digestivo que están en contacto con el jugo gástrico. En su etiología intervienen factores de tipo psicológico, fisiológico, hormonal y local (24).

El estómago normal puede secretar cationes  $H^+$  a concentraciones 1000 veces más que en el líquido extracelular, junto con potentes enzimas proteolíticas. El jugo gástrico es capaz de destruir y digerir el tejido vivo tanto del mismo estómago como del duodeno ya que es muy corrosivo. Sin embargo bajo condiciones normales la digestión de la mucosa no ocurre ya

que el jugo gástrico puro no existe sino que se ha diluido con saliva, la ingestión de alimento, el jugo biliar y el jugo pancreático (1).

La enfermedad ácido-péptica se refiere a la úlcera péptica gástrica y duodenal, algunas formas de gastritis y la esofagitis por reflujo (24).

Aun cuando las úlceras gástrica y duodenal tienen como factor común la presencia de ácido y pepsina hay factores que hacen considerar que su fisiopatología es diferente ya que la acidez gástrica por ejemplo, es mayor en la úlcera duodenal que en la gástrica; la gastrina circulante es mayor en la úlcera gástrica que en la duodenal, ambas úlceras se presentan en diferentes edades, hay variaciones en cuanto al sexo, y los factores extrínsecos (principalmente medicamentosos) favorecen más el desarrollo de úlcera gástrica. La úlcera duodenal es aproximadamente el 80% de los casos de úlcera péptica y es más común en los hombres entre los 20 y 50 años, mientras que la úlcera gástrica es más común en mujeres (20).

En los pacientes con úlcera gástrica se ha demostrado el reflujo biliar hacia el estómago; generalmente hay hipoacidez aunque hay hipergastremia no existe hipersecreción de ácido, aunque la gastrina circulante es mayor que en la úlcera duodenal (24).

Los cationes  $H^+$  liberados dentro de la cavidad gástrica y contenidos en el jugo gástrico entran en contacto con las lesiones ulcerosas y originan: liberación de histamina, fenómenos hemorrágicos y pérdida de elementos celulares con plasma modificado con proteínas y con formación de edema.

Los receptores de las células parietales que estimulan secreción de ácido son: receptores de acetilcolina, receptores de gastrina y los receptores de histamina de  $H_2$ . Los receptores de acetilcolina son estimulados en la pared gástrica por las fibras pre y posganglionares del vago. La gastrina aumenta principalmente por reflejos colinérgicos en las células G, las cuales la sintetizan y la secretan; se encuentran localizadas en la región pilórica del estómago y la histamina es estimulada a nivel de los receptores  $H_2$  originándose productos metilados derivados de la histamina más potentes

que la misma histamina dando lugar al aumento en la producción de jugo gástrico (24) (ver cuadro 1).

**FACTORES QUE FAVORECEN EL DESARROLLO  
DE ULCERA GÁSTRICA**

1. Retardo en el vaciamiento gástrico.
2. Aumento en el reflujo duodenal.
3. Hipergastrinemia.
4. Gastritis.
5. Reducción en masa de células parietales y de la secreción ácida.
6. Aumento en la permeabilidad en la mucosa gástrica por gastritis asociada con aumento de cationes  $H^+$ .
7. Medicamentos que alteran la mucosa gástrica

*Cuadro No. 1*

En los pacientes con úlcera duodenal existe una secreción acentuada de ácido clorhídrico y pepsina, la secreción de ácido es el doble de la de sujetos normales y el estímulo producido por el nervio vago y por la gastrina es mayor, también se ha encontrado que hay una respuesta anormal en el vaciamiento gástrico (24) (ver cuadro 2) .

**FACTORES QUE FAVORECEN EL DESARROLLO  
DE ULCERA DUODENAL**

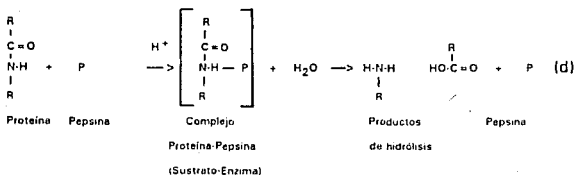
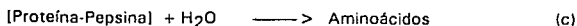
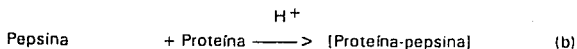
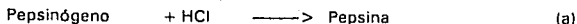
1. Aumento en el número y en la función de las células parietales.
2. Aumento de la secreción gástrica.
3. Aumento en el estímulo de la secreción gástrica a nivel: cefálico, gástrico e intestinal.

*Cuadro No. 2*

### 2.2.3. HIDROLISIS PROTEICA.

Existe una estrecha relación entre el ácido clorhídrico y la pepsina en la patogénesis de la úlcera péptica, no se puede separar el ácido por un lado y en pepsina por otro. La contribución del ácido en la agresión péptica está bien definida. El proceso se puede esquematizar con las cuatro reacciones (a,b,c,d).

El ácido convierte el pepsinógeno a pepsina (a), provee el pH ácido requerido para la actividad peptídica (b) y desnaturalización de las proteínas (c) con lo cual incrementa su susceptibilidad a la acción de la pepsina. La pepsina actúa hidrolizando las ligaduras peptídicas por medio de las cuales se unen los aminoácidos constituyentes de las proteínas (d), (19).



La velocidad a la cual la pepsina hidroliza las proteínas (actividad peptica) esta determinada principalmente por tres factores:

- (1) La concentración del ácido.
- (2) La concentración de la pepsina y
- (3) La naturaleza del sustrato protéico.

La agresión péptica se define como la hidrólisis de las proteínas de la mucosa por la pepsina y el grado de agresión peptídica puede ser disminuída por varias estrategias. Una es inhibir la secreción del ácido y del pepsinógeno, tal es el caso de los bloqueadores de receptores de histamina H<sub>2</sub>. El segundo es elevar el pH intragástrico, por neutralización del ácido secretado, como lo hacen los antiácidos y un tercero es inhibir la formación del complejo formado por la pepsina y las proteínas de la mucosa, este último es el mecanismo de acción del sucralfato (19).

La manifestación principal de la úlcera péptica es el dolor epigástrico que se alivia con la ingestión de alimentos o de antiácidos. Además del dolor, los pacientes con úlcera péptica tienden a mostrar una variedad de síntomas

que pueden agruparse bajo el término de dispepsia: sensación de plenitud, náuseas, anorexia, eructos excesivos y malestar epigástrico. No es poco frecuente que se produzcan complicaciones en la úlcera péptica. Aproximadamente un tercio de los pacientes diagnosticados sufren una o más complicaciones como son hemorragia, perforación y obstrucción que constituyen las principales indicaciones para la cirugía en la úlcera péptica (1).

La úlcera péptica tanto gástrica como duodenal tiene como requisito el de ser crónica y tener una historia de actividad y de cicatrización, es decir, el paciente ulceroso tiene períodos de actividad y períodos de descanso, dependiendo de su etiopatogenia (24).

### 2.3. PROCEDIMIENTOS DE DIAGNOSTICO PARA ULCERA PEPTICA.

#### 2.3.1. RADIOLOGIA

El establecimiento del diagnóstico para la úlcera péptica puede hacerse por medio de la radiología que, con un buen estudio, permite llegar a dicho diagnóstico en 90% de los casos.

Los estudios de contraste con sulfato de bario (o en ocasiones con el contraste yodado hidrosoluble Gastrografin) proporcionan información sobre la anatomía del tubo digestivo. Los estudios de contraste único se realizan utilizando un bolo de material de contraste y generalmente detectan lesiones con masa, pero con frecuencia omiten las lesiones pequeñas o mucosas. Los estudios de doble contraste, en los que se administra primero el bario y después una sustancia radiolúcida tal como el aire, para producir una capa fina de bario tapizando la mucosa, son más útiles para detectar todo tipo de lesiones, incluidas las que están confinadas a la mucosa.

El examen normal de contraste único o doble del tubo digestivo alto (serie esófago-gastro-duodenal) se utiliza con frecuencia para detectar lesiones gástricas por masa, úlceras gástrica y duodenal. Sin embargo, hay lesiones ulcerosas que no pueden apreciarse radiológicamente, bien por ser



superficiales o por ser lineales. En este caso la endoscopia es el procedimiento que permite establecer el diagnóstico.

### 2.3.2. ENDOSCOPIA

El examen endoscópico del tubo digestivo se practicó inicialmente utilizando instrumentos rígidos de muchas lentes, que eran difíciles de manejar, permitían una visión limitada y eran a menudo traumáticos para el paciente. El desarrollo de instrumentos de fibra óptica han revolucionado la endoscopia.

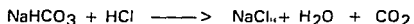
La endoscopia tiene algunas ventajas sobre la radiología con contraste de bario en cuanto al examen del tubo digestivo ya que tiene una mayor sensibilidad para lesiones mucosas que a menudo pasan desapercibidas en los estudios con bario. La endoscopia permite una mayor especificidad diagnóstica y también permite la biopsia o el estudio citológico de las lesiones a la vez que se visualizan, pero todo esto conlleva la desventaja de un costo mayor. El examen endoscópico se realiza generalmente bajo sedación con diazepam y meperidina parenterales y con un anestésico tópico aplicado con pulverizador a la faringe para la endoscopia superior. Los riesgos del procedimiento son la perforación y la aspiración (1).

## 2.4. FARMACOS EMPLEADOS EN LA TERAPIA DE ULCERA PEPTICA.

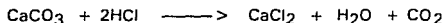
### 2.4.1. ANTIACIDOS.

Los antiácidos gástricos son bases débiles que reaccionan con el ácido clorhídrico para formar una sal y agua; su utilidad en el tratamiento de úlcera péptica recae en su capacidad para reducir la acidez gástrica. Los antiácidos son comparados cuantitativamente en términos de su capacidad de neutralizar ácidos, definida por el número de miliequivalentes de HCl 1N que pueden ser llevados a un pH de 3.5 en 15 minutos.

**BICARBONATO DE SODIO.** Es sumamente soluble y reacciona casi al instante con el ácido clorhídrico, se absorbe también con rapidez en el intestino, puede promover la alcalosis general y retención de líquidos y no se recomienda para uso prolongado.



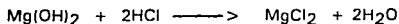
**CARBONATO DE CALCIO.** Reacciona con más lentitud que el bicarbonato de sodio y es muy eficaz para neutralizar el ácido gástrico. Sin embargo aproximadamente el 10% del cloruro de calcio producido se absorbe, con efectos secundarios potenciales de hipercalcemia, síndrome alcalino-lácteo y acidez por rebote, por lo que este antiácido tampoco se recomienda para uso prolongado.



**HIDROXIDO DE ALUMINIO.** Existe gran variación en la solubilidad de las diversas preparaciones de hidróxido de aluminio por lo que también hay variaciones en el grado de neutralización del ácido. El cloruro de aluminio obtenido es insoluble y a menudo produce estreñimiento.



**HIDROXIDO DE MAGNESIO.** Reacciona con el ácido casi tan pronto como el hidróxido de sodio, las sales de magnesio producidas se absorben en grado mínimo y son la etiología del efecto catártico de este compuesto.



## EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTIACIDOS:

**EFFECTOS ANTIPEPTICOS.** Todos los antiácidos suprimen indirectamente la actividad peptídica si se administran en cantidad suficiente para elevar el pH del contenido estomacal por encima de 5. Sin embargo, la neutralización parcial del jugo gástrico humano puede incrementar su actividad péptica. En presencia de un pH 2 la actividad péptica equivale a casi cuatro veces más que la observada en presencia de un pH de 1.3. Esta actividad permanece elevada hasta que el pH es mayor de 4 y cuando el pH es mayor de 6 o 7 la pepsina sufre una inactivación irreversible.

**EFFECTOS SOBRE LA SECRECIÓN ACIDA.** La elevación de pH en el jugo gástrico provoca una hipersecreción de ácido y pepsina y en los pacientes con úlcera duodenal, el efecto del bicarbonato de sodio  $\text{NaHCO}_3$  es considerablemente marcado. Si el pH es mantenido por arriba de 4 en estos pacientes, la secreción ácida diaria es incrementada de 6 a 20 veces; un pH continuo por arriba de 5.5 duplicará la secreción ácida producida por una comida. Este efecto es usualmente atribuido a la liberación de gastrina. En los individuos normales, el efecto de alcalinización gástrica sobre la secreción ácida después de una comida parece ser escaso.

**REBOTE ACIDO.** Una vez que el pH intragástrico ha sido incrementado por Hidróxido de Aluminio  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , Hidróxido de Magnesio  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  y Bicarbonato de Sodio  $\text{NaHCO}_3$ , se observa una persistencia de secreción gástrica, incluso después que el pH haya retornado a un valor que supuestamente debería anular la secreción antral de gastrina. La secreción continuada de ácido ("rebote") es breve y de bajo grado después de la administración de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ ,  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  y  $\text{NaHCO}_3$ , pero es prolongada y relativamente intensa después de una dosis de más de 1 gramo de  $\text{CaCO}_3$ .

Entre las bases responsables de la neutralización ácida, el  $\text{OH}^-$  es la más comúnmente empleada; otros aniones básicos que también son utilizados en los antiácidos incluyen el carbonato, el bicarbonato, el citrato y el trisilicato. Sin embargo, como ya se anotó las propiedades de los antiácidos y el

carácter terapéutico también dependen del catión metálico. La mayoría de los antiácidos en uso actual son combinaciones de sales de aluminio, magnesio y calcio. En resumen, las diferencias entre los antiácidos se relacionan con la rapidez de reacción con el ácido gástrico, capacidad de neutralización, efectos secundarios gastrointestinales y complicaciones sistémicas (3,21).

#### 2.4.2. ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE HISTAMINA H<sub>2</sub>.

Desde su introducción a mediados de la década de 1970, los antagonistas de receptores de histamina H<sub>2</sub> han tenido amplia aceptación. Los dos agentes principales para el tratamiento de úlcera péptica de este grupo son la cimetidina y la ranitidina y ambos son capaces de lograr una reducción mayor al 90% en la secreción basal en comparación con la estimulada por alimento (3).

Aunque por lo general estos compuestos se toleran bien, existen informes de efectos secundarios como son: disfunción sexual masculina, propiedades antiandrogénicas por ginecomastia y estados de confusión en personas ancianas, entre otros causados por cimetidina (3).

#### 2:4.3. ANTAGONISTAS MUSCARINICOS

Los efectos de los nuevos antimuscarínicos que antagonizan selectivamente los receptores muscarínicos M<sub>1</sub> como la pirenzepina, interfieren con la secreción de gastrina y de ácido; y pueden influir sobre la secreción de bicarbonato y de mucus a nivel de la mucosa gástrica. Por lo tanto, estos fármacos ejercen influencia sobre varios sistemas que regulan la secreción ácida y la barrera mucosa. La eficiencia de la pirenzepina en el tratamiento de úlcera duodenal parece ser aproximadamente la misma que la de la cimetidina (21).

#### 2.4.4. PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas E<sub>2</sub> y I<sub>2</sub>, que son las principales prostaglandinas secretadas por la mucosa gástrica, inhiben la secreción de ácido y estimulan la secreción de moco. Las prostaglandinas pueden proteger contra ulceraciones provocadas por aspirina, indometracina, bilis, etanol, agresiones térmicas e hidróxido de sodio, este efecto ha sido atribuido al fortalecimiento de la barrera mucosa. Por lo tanto, se intenta utilizar estas propiedades de las prostaglandinas para tratar la úlcera péptica, por el momento se han llevado a cabo varios ensayos clínicos con prostaglandina PGE<sub>2</sub> y afines (21).

#### 2.4.5. AGENTES PROTECTORES DE MUCOSAS.

**COMPUESTOS DE BISMUTO.** El subcitrato de bismuto es la subsal de bismuto que ha sido evaluada más recientemente, forma un precipitado blanco en el ácido gástrico y posee una potente afinidad por las glucoproteínas de la mucosa, especialmente en el tejido necrótico de los cráteres ulcerosos, los cuales son recubiertos en forma preferencial y visible por una capa blanquecina de un complejo polímero-glucoproteína. Durante el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de bismuto se elevan usualmente hasta 10-20 microgramos por litro y se ha afirmado que una concentración de 100 microgramos por litro representa un valor tóxico mínimo. El empleo crónico de sales de bismuto ha provocado encefalopatías y osteodistrofias (21).

**SUCRALFATO.** Es la sal de aluminio de un disacárido sulfatado desarrollado para terapia de la úlcera péptica que no se absorbe a la circulación sistémica. La dosificación es de 1 g cuatro veces al día en estómago vacío, requiere de un pH ácido para ser activado y por lo tanto no se administra simultáneamente con antiácidos o con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> (3).

## 2.5. SUCRALFATO.

### 2.5.1. DESARROLLO DEL SUCRALFATO.

El desarrollo racional del sucralfato como agente en el tratamiento de úlceras pépticas se basó en la observación de que los polisacáridos sulfatados inhiben la hidrólisis de las proteínas por la pepsina en las úlceras en ratas con el píloro ligado. En estudios posteriores se observó que:

(1) La inhibición de la actividad peptídica y la protección contra la ulceración experimental dependen del grado de sulfatación y no del tamaño molecular.

(2) Los efectos colaterales (la actividad anticoagulante y la producción de colitis en animales de experimentación) están directamente relacionados con el tamaño molecular del polisacárido y no con el grado de sulfatación.

(3) No se presenta actividad anticoagulante en los disacáridos.

Basándose en estos hallazgos se sulfato al máximo la sacarosa, siendo el producto de esta reacción la sacarosa octasulfato que inhibe el desarrollo de la hidrólisis peptídica evitando la formación del complejo entre la pepsina y la proteína. Para conferirle a la sacarosa octasulfato una actividad ácido-neutralizante, se hizo reaccionar con hidróxido de aluminio siendo el producto una sal básica de aluminio de la sacarosa octasulfato (el sucralfato) (13).

El sucralfato es un polvo blanco amorfo, soluble en HCl y NaOH diluidos, es prácticamente insoluble en  $H_2O$ ,  $CH_3-CH_2-OH$  y  $CH_2-Cl_3$ , tiene un peso molecular de 2086.74

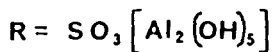
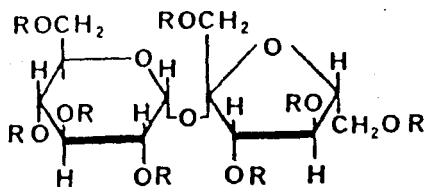


Fig. 1. Estructura del sucralfato.

Siendo la estructura primaria del sucralfato según Nagashima (13) la siguiente:

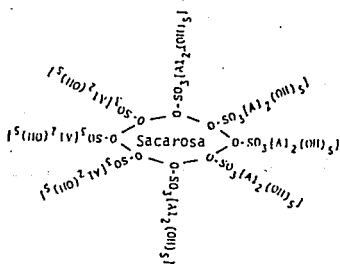


Fig. 2. Estructura primaria del sucralfato.

Cada uno de los ocho grupos hidroxilo de la sacarosa está sulfatado y cada anión del ester sulfato forma a su vez una sal con el grupo aluminio  $[Al_2(OH)_5]^+$ . La configuración de los grupos R unidos a la sacarosa no está perfectamente esclarecida pero se piensa que dos  $AlO_6$  con estructura octaédrica y distancias Al-O de 0.19 nanómetros forman un dímero al compartir una arista y quedan rodeados por diez átomos de oxígeno y por los cuatro azufres de los iones sulfato, de modo que la unión resultante es Al-O-S. De los diez átomos de oxígeno, cinco deben ser  $OH^-$ , por la neutralidad de la molécula; cuatro deben corresponder a los cuatro tetraedros formados por los sulfatos  $SO_4^{=}$  y el décimo oxígeno debe formar parte de una molécula de agua para que contribuya a los puentes hidrógeno. Esquemáticamente Morikawa (12) la representa como sigue:

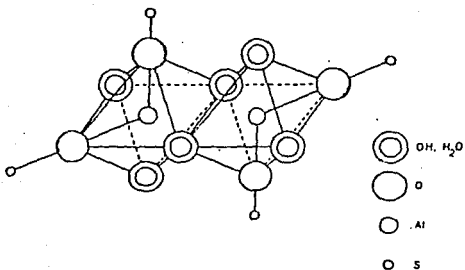
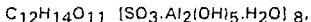


Fig. 3. Diagrama de la configuración atómica del sucralfato.



La fórmula química se puede escribir como:

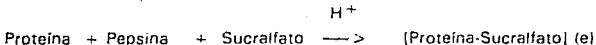
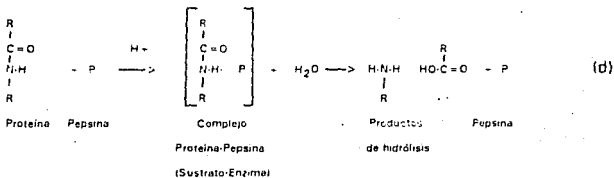


Octaquisaquopentahidroxibisaluminiosulfato-alfa-D-glucopiranosil-beta-D-fructofuranósido. Sin embargo, es necesario cristalizar la molécula para caracterizarla con exactitud ya que podrían presentarse varios polímeros (19).

Los ocho grupos sulfatados del sucralfato se encuentran unidos a la sacarosa y se encontró que la razón atómica Al/S es 2 y el número de grupos básicos OH por átomo de aluminio es de 2.5 (12).

### 2.5.2. FARMACOLOGIA

El sucralfato en contacto con el jugo gástrico (pH < 4) se convierte en una sustancia viscosa altamente condensada con capacidad amortiguadora, esta propiedad se conserva en el duodeno (pH 6.5). El sucralfato forma un complejo estable con las proteínas e inhibe su hidrólisis ya que previene la interacción pepsina-sustrato.



El sucralfato se une a erosiones gástricas agudas debido a que como ya se mencionó forma un complejo estable con las proteínas. La alta concentración de proteínas en la mucosa ulcerada puede ser la razón del mecanismo por el cual el sucralfato se une a las úlceras y erosiones. Como es sabido las proteínas plasmáticas se encuentran normalmente presentes dentro del mucus como resultado de la transudación del fluido intersticial dentro del lumen gástrico y se ha demostrado el incremento de exudación de albúmina sérica humana exógena y quizás de proteínas plasmáticas endógenas a través de la barrera mucosa dañada. También se ha demostrado la presencia de albúmina, fibrinógeno y globulinas en el exudado que recubre los cráteres ulcerosos, por medio de estudios inmunoelectroforéticos. Otras posibles fuentes de proteínas incluyen las células de la mucosa dañada y leucocitos muertos que migraron hacia el sitio ulcerado.

El sucralfato en el ambiente gastrointestinal en su estado viscoso adhesivo es parcialmente disociado en aniones polivalentes de sacarosa sulfato y grupos residuales de aluminio, formándose puentes polivalentes entre los polianiones negativos del sucralfato y las proteínas, cargadas positivamente, presentes en altas concentraciones en la mucosa lesionada (14).

La formación del complejo sucralfato-proteína es pH dependiente y se ha demostrado la gran afinidad del fármaco por la mucosa ulcerada a la cual se une estrechamente y la película protectora no es removida por un simple lavado con jugo gástrico o con solución salina.

Las interacciones del sucralfato con la pepsina dependen del estado físico del primero (25). El sucralfato en suspensión adsorbe fuertemente a la pepsina pero cuando se encuentra en forma de pasta la adsorción de pepsina es más limitada debido a que se reduce efectivamente el área superficial, siendo casi nula la interacción de la pepsina con los iones de sacarosa octasulfato. Revisando otros estudios se indica un recubrimiento selectivo de la lesión ulcerada con el sucralfato (15) y es esta la propiedad que apoya el concepto de que el sucralfato provee una barrera protectora contra la actividad peptídica de la lesión.

También se ha informado que el sucralfato adsorbe y/o depleta sales biliares (13), las cuales no están relacionadas con la patogénesis de la úlcera duodenal, por lo que hasta el momento no existe una razón para sugerir que esta unión acelera la curación de la lesión. En cambio las sales biliares si están implicadas en la patogénesis de la úlcera gástrica por lo que es posible que la unión de las sales biliares al sucralfato sea un beneficio terapéutico para la úlcera gástrica (19).

El sucralfato no es un antiácido eficiente en el sentido convencional, ya que los antiácidos comunes reaccionan rápidamente con el ácido del jugo gástrico. La velocidad de reacción del sucralfato con el ácido es muy lenta debido a que cada una de sus ocho sales se disocia de una en una, esto da como resultado la liberación de cationes aluminio y aniones de sacarosa octasulfato. El material viscoso y adhesivo resultante está formado por las moléculas de sucralfato parcialmente disociadas que conservan el 90% de su capacidad amortiguadora y reaccionan muy lentamente con el ácido.

La suma o el conjunto de las propiedades del sucralfato: (1) inhibición de la hidrólisis peptídica. (2) adsorción de pepsina y sales biliares y (3) capacidad amortiguadora, hacen que este fármaco, que trabaja localmente uniéndose a la mucosa defectuosa formando una barrera protectora, provea de una amplia defensa a la mucosa contra los agentes agresores (19).

La seguridad y tolerancia del sucralfato como agente terapéutico de úlceras pépticas se ha demostrado en estudios in vitro, preclínicos y clínicos. Al comparar el sucralfato con la cimetidina se encontró que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la curación de la úlcera y los síntomas de alivio. Sin embargo, la cimetidina es un agente sistémico cuyos efectos colaterales como ya se había mencionado pueden ser: cambios en la función renal, debilidad muscular, confusión, somnolencia, raramente se asocia a anemia aplásica pero se han reportado otros cambios hematológicos y también tiene diversos efectos endocrinos importantes como ginecomastia y oligospermia en el sexo masculino e hiperprolactemia. En cambio el sucralfato actúa como una capa protectora

localmente y no tiene efectos sistémicos serios. Se han administrado dosis hasta tres veces mayores a la usual (12 g de sucralfato / día) y no se han encontrado efectos colaterales importantes. Tampoco existe diferencia estadística significativa entre los efectos colaterales ocasionados por el sucralfato (4.7%) en un grupo de pacientes y otro tratado con placebo, siendo la constipación el efecto colateral más frecuente 2.2% (7,9,10,11).

El sucralfato no es significativamente absorbido por el sistema gastrointestinal y solo se recupera 0.5 a 2.2% de la dosis oral de sucralfato en la orina durante el período de 4 días.

La revisión de la literatura indica que la curación de úlceras duodenales con el sucralfato es de 33 a 67% después de dos semanas de tratamiento y del 75 al 100% después de cuatro semanas de tratamiento, siendo el índice de curación de úlceras gástricas menor que el de las duodenales (22).

En resumen, el sucralfato ha demostrado tener una actividad terapéutica igual a la de los antiácidos y la cimetidina, es bien tolerado y se encuentra libre de efectos colaterales sistémicos serios (10).

### 2.5.3. $^{99m}\text{Tc}$ -SUCRALFATO COMO AGENTE DE DIAGNOSTICO.

Vasquez y col. (23).en 1983 concibieron la idea de que la afinidad natural del sucralfato por las proteínas podría ser utilizada para unir un marcador radiactivo al sucralfato y observaron que la molécula de sucralfato mantiene la propiedad de unirse a las proteínas aún después de que se le ha unido una proteína radiactiva. En el primer informe clínico de esta técnica Vasquez (23) utilizó Albúmina Sérica Humana marcada con tecnecio-99m para formar un complejo con el sucralfato. La suspensión de  $^{99m}\text{TcHSA}$ -Sucralfato se preparó con 111-185 MBq (3-5 mCi) de  $^{99m}\text{Tc}$ , 3-7 mg de  $^{99m}\text{TcHSA}$ , 0.03-0.07 mg de tartrato estanoico y 0.5-2.0 g de sucralfato. La eficiencia del marcado de 98% se mantuvo estable por lo menos durante 6 horas. Vasquez demostró que el complejo radiactivo se une a las úlceras inducidas con ácido acetilsalicílico en conejos y posteriormente le fue posible obtener la imagen de las úlceras de los pacientes después de la administración oral del radiofármaco.

Posteriormente se han realizado estudios en animales de experimentación normales y con úlceras inducidas así como en pacientes con úlceras diagnosticadas por endoscopia o radiología para comprobar la fuerte afinidad del sucralfato marcado radiativamente al foco ulceroso (8). Puttemans, N, y col. (17) realizaron un estudio con la misma técnica de Vasquez pero con mayor número de pacientes diagnosticando úlceras gástricas y duodenales por medio de esta nueva técnica radioisotópica en el 78% de los casos, determinando además, que la hemorragia gastroduodenal no interfiere en el marcado de la úlcera con el complejo por lo menos en los pacientes de este estudio.

Pera y col. en 1985 (16) modificaron la técnica de Vasquez de marcado in vitro a marcado in vivo y además no utilizaron HSA o cualquier otra proteína. A los pacientes se les administró oralmente una suspensión de sucralfato/Sn<sup>+2</sup> en 15-20 mL de agua y después de transcurridas dos horas se les dió por vía oral 37 MBq (1 mCi) de pertechnetato sódico en 30-40 mL de agua y se obtuvieron series de gammagrafías entre 1.5-2 horas posteriores a la administración. Esta técnica de marcado in vivo tiene la ventaja de que no requiere una manipulación extra de material radiactivo al marcar la Albúmina Sérica Humana con <sup>99m</sup>Tc y solamente emplea 37 MBq de <sup>99m</sup>Tc. Sin embargo este estudio solamente se realizó en pacientes con úlcera gástrica por lo que es importante comprobar la eficiencia de esta técnica en pacientes con úlcera duodenal por ser ésta, la más común de las úlceras.

Dawson y col. (5) utilizando la técnica de Vasquez con pequeñas modificaciones realizó un estudio comparativo entre estudios radiológicos con bario y la técnica isotópica, encontrando que la radiología no es superior a esta nueva técnica ya que las úlceras se detectaron con igual frecuencia en ambos procedimientos y no se obtuvieron resultados falsos positivos en los pacientes control. Por medio de este complejo radiactivo es posible detectar enfermedades inflamatorias activas del intestino tanto en adultos como en niños en los cuales la presentación, curso y pronosis de la enfermedad es diferente (6). El mecanismo por el medio del cual el radiofármaco se une a las lesiones ulcerosas de la mucosa en los pacientes

con enfermedad de Crohn y con colitis ulcerativa es desconocida, pero es probable que sea semejante al de unión a la úlcera péptica.

La revisión de la literatura indica que el sucralfato marcado radiactivamente ha sido utilizado por varios investigadores para evaluar la úlcera péptica y la enfermedad inflamatoria del intestino con una buena sensibilidad y especificidad. Dentro de los estudios realizados con la técnica de marcado in vitro con  $^{99m}\text{TcHSA}$ -Sucralfato, la sensibilidad del examen varió del 27% al 70% dando un promedio de 60% y la especificidad de los estudios fue del 100% (22). Los pasos a seguir en esta técnica utilizada para la obtención de imágenes de úlcera péptica fueron los siguientes:

(1) Pacientes con ayuno de 8 horas anteriores al estudio.

(2) Se administró oralmente el complejo  $^{99m}\text{TcHSA}$ -Sucralfato conteniendo de 37-152 MBq (1 a 4 mCi) de  $^{99m}\text{Tc}$  por gramo de sucralfato, la dosis fue mayor a 0.8 gramos de sucralfato (111 MBq) suspendidos en 5 mL de agua.

(3) El marcado residual es removido después de 30 minutos, por la ingestión de agua.

(4) Obtención de imágenes a intervalos de tiempo con un total de 500000 cuentas por imagen (22).

Con esta técnica también se han realizado estudios en donde la información es menos completa para la detección de cáncer gástrico y ulceración esofágica. Sin embargo la mayor desventaja del estudio isotópico son las anomalías anatómicas del tracto gastrointestinal superior como son las varices esofágicas y el carcinoma no ulcerativo que no son detectados. Esto limita su uso en pacientes con posible diagnóstico de carcinoma (22).

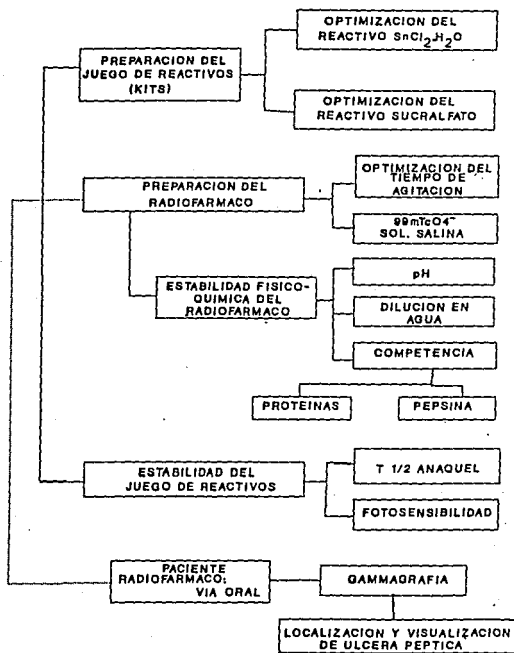
Pera y col. (16) fueron los primeros en informar una técnica directa de marcado in vivo del sucralfato para la detección de úlcera péptica

demostrándose que el sucralfato puede ser marcado directamente con  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ . Se han comparado los aspectos químicos del marcado del sucralfato por la técnica directa (Complejo  $^{99m}\text{Tc}$ -Sucralfato) y la técnica indirecta con albúmina (Complejo  $^{99m}\text{TcHSA}$ -Sucralfato), demostrándose que el tiempo de incubación no es significativo en ambas técnicas pero que el marcado de la albúmina con  $^{99m}\text{Tc}$  en la técnica indirecta representa un paso adicional y complica el proceso del marcado. Ambos complejos son estables a pH ácido como el que se encuentra en el estómago, sin embargo existe la tendencia de la HSA a disociarse del complejo  $^{99m}\text{TcHSA}$ -Sucralfato una vez que el pH excede a 6 (4).

# CAPITULO TERCERO

## PARTE EXPERIMENTAL

### 3.1. DIAGRAMA.





### 3.2. MATERIAL, EQUIPO Y REACTIVOS.

#### 3.2.1. MATERIAL BIOLÓGICO.

PACIENTE No. 1

Sexo: Femenino.

Edad: 43 años.

Padecimientos: reflujo, hernia hiatal, úlcera esofágica, gastritis, duodenitis (confirmado endoscópicamente).

PACIENTE No. 2

Sexo: Femenino.

Edad: 35 años.

Padecimiento: úlcera duodenal en remisión.

PACIENTE No. 3

Sexo: Femenino.

Edad: 24 años

Padecimiento: sin sintomatología clínica (paciente control).

#### 3.2.2. MATERIAL DE LABORATORIO.

1. Tubos de ensayo de 10 mL.
2. Vasos de precipitado de 50 mL.
3. Pipetas volumétricas de 1, 2 y 10 mL.
4. Matraz volumétrico de 500 mL.
5. Gradillas.
6. Aplicadores de madera.
7. Papel filtro Whatman No. 1.
8. Micro-cámaras para cromatografía.
9. Contenedores de plomo.

#### 3.2.3. MATERIAL RADIATIVO

1. Generador  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

### 3.2.4. EQUIPO.

1. Balanza analítica (Mettler H35).
2. Potenciómetro (Corning modelo 5).
3. Estufa de calor seco de 0 °C - 250 °C.
4. Detector de cristal de centelleo de yoduro de sodio (TI) tipo pozo.
5. Contador de pulsos (marca Canberra modelo 2000).
6. Agitador (Fisher).
7. Gammacámara (Siemens modelo ZLC 750).

### 3.2.5. REACTIVOS.

- |   |                                |
|---|--------------------------------|
| 1 . Sucralfato, (Laboratorios Wyeth).   | $C_{12}H_{54}Al_{16}O_{75}S_8$ |
| 2 . Cloruro estanoso dihidratado, G.R.  | $SnCl_2 \cdot 2H_2O$           |
| 3 . Solución de ácido clorhídrico, 0.5 N.   | HCl                            |
| 4 . Solución de hidróxido de sodio, 0.5 N.  | NaOH                           |
| 5 . Solución salina. (Laboratorios Pisa).   | NaCl 0.9%                      |
| 6 . Agua inyectable. (Laboratorios Pisa).   | $H_2O$                         |
| 7 . Acetona, G.R. (Laboratorios Laitz).   | $C_2H_6CO$                     |
| 8 . Albúmina sérica humana (HSA) purificada (250.0 mg/mL), (marca Hyland).                                    |                                |
| 9 . Suero Sanguíneo Humano (Mezcla de 10 sueros normales: proteínas totales 70.0 mg/mL, albúmina 40.0 mg/mL). |                                |
| 10. Pepsina 1:10000 (marca Sigma).  |                                |

### 3.2.6. PREPARACION DE REACTIVOS.

#### ACIDO CLORHIDRICO 0.5 N.

A un matraz volumétrico de 500 mL con 200 mL de agua inyectable agregar 21.48 mL de HCl al 36%, de densidad 1.18 y aforar con agua inyectable.

HIDROXIDO DE SODIO 0.5 N.

---

Disolver 0.4 g de NaOH en 20.0 mL de agua inyectable.

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$ .

---

5 mg/mL

Disolver 25.0 mg de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en 5 mL de HCl 0.5 N.

2 mg/mL

Disolver 10.0 mg de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en 5 mL de HCl 0.5 N.

1 mg/mL

Disolver 10.0 mg de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en 10 mL de HCl 0.5 N.

0.5 mg/mL

Disolver 10.0 mg de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en 20 mL de HCl 0.5 N.

0.1 mg/mL

Disolver 10.0 mg de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en 100 mL de HCl 0.5 N.

0.02 mg/mL

Disolver 10.0 mg de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en 50 mL de HCl 0.5 N,

Hacer una dilución 1 a 10 con HCl 0.5 N.

0.01 mg/mL

Disolver 10.0 mg de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en 100 mL de HCl 0.5 N.

Hacer una dilución 1 a 10 con HCl 0.5 N.

### 3.3. METODOLOGIA

1. Colocar en un tubo de ensayo una alícuota de la solución de cloruro estanoso dihidratado, ponerlo en la estufa a 150 °C hasta sequedad.

2. Pesar el sucralfato de aluminio y añadirlo al tubo de ensayo.

3. Adicionar al tubo de ensayo la elución del pertecneciato en solución salina.

4. Agitar.

5. Realizar una micro-radio-cromatografía, técnica ascendente en papel filtro.

A) Colocar 0.8 mL de acetona (fase móvil) en la micro-cámara para cromatografía.

B) En una tira de papel filtro Whatman No. 1 (fase estacionaria) de 7.0 cm x 0.5 cm, depositar con un aplicador de madera una gota de la suspensión y permitir que se seque, introducirla dentro de la cámara y dejar que corra hasta el frente aproximadamente durante 5 minutos, retirar y permitir que se seque al medio ambiente, cortar horizontalmente el cromatograma resultante en dos fragmentos iguales y medir la radiactividad (18).

C) Determinar las cuentas por minuto del origen (fragmento inferior del cromatograma) y del frente (fragmento superior del cromatograma) en el detector de cristal de centelleo de yoduro de sodio (TI) tipo pozo con analizador de pulsos marca Canberra.

D) Determinar la eficiencia de acuerdo a las cuentas obtenidas. Utilizar la fórmula siguiente:

$$\% \text{ eficiencia del } = \frac{\text{ctas/min origen}}{\text{ctas/min frente} + \text{ctas/min origen}} \times 100$$

### 3.3.1. OPTIMIZACION DEL REACTIVO: CLORURO ESTANOSO DIHIDRATADO.

Trabajar por quintuplicado cada una de las concentraciones siguientes: 0.01 mg/mL, 0.02 mg/mL, 0.1 mg/mL, 0.5 mg/mL, 1.0 mg/mL, 2.0 mg/mL y 5.0 mg/mL de cloruro estanoso dihidratado en ácido clorhídrico 0.5 N.

Colocar en cada tubo de ensayo una alícuota de 1 mL de la solución de cloruro estanoso dihidratado, ponerlo en la estufa a 150 °C hasta sequedad.

Pesar 10.0 mg de sucralfato de aluminio y agregarlo al tubo de ensayo.

Adicionar la elución del pertecneciato en solución salina y agitar durante 5 minutos.

Realizar una micro-radio-cromatografía y determinar la eficiencia del marcado.

### 3.3.2. OPTIMIZACION DEL REACTIVO: SUCRALFATO DE ALUMINIO.

Una vez determinada la cantidad de ion estanoso, trabajar por quintuplicado las siguientes cantidades de sucralfato: 5.0, 10.0, 20.0, 50.0 y 100.0 mg.

Colocar en cada tubo de ensayo una alícuota de 1.0 mg/mL de la solución de cloruro estanoso dihidratado, ponerlo en la estufa a 150 °C hasta sequedad.

Pesar el sucralfato y agregarlo al tubo, adicionar la elución de pertecneciato en solución salina y agitar durante 5 minutos.

Realizar una micro-radio-cromatografía y determinar la eficiencia del marcado.

### 3.3.3. OPTIMIZACION DEL TIEMPO DE AGITACION.

Colocar una alícuota de 1.0 mL de la solución de cloruro estanoso dihidratado en cada tubo de ensayo, ponerlo en la estufa a 150 °C hasta sequedad.

Pesar 20.0 mg de sucralfato de aluminio y agregarlo a cada tubo de ensayo, adicionar la elución de pertecneciato en solución salina y agitar durante 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos respectivamente.

Realizar una micro-radio-cromatografía y determinar la eficiencia del marcado.

### 3.3.4. RADIATIVIDAD.

Colocar en cada uno de cinco tubos de ensayo una alícuota de 1 mL de la solución de cloruro estanoso dihidratado, ponerlo en la estufa a 150 °C hasta sequedad.

Pesar 20 mg de sucralfato y agregarlo al tubo de ensayo, adicionar la elución de pertecneciato en solución salina correspondiente a las siguientes radiactividades 18.5 MBq (0.5 mCi), 37.0 MBq (1.0 mCi) y 555.0 MBq (15 mCi). Agitar durante 5 minutos.

Realizar una micro-radio-cromatografía y determinar la eficiencia del marcado.

### 3.3.5. INFLUENCIA DEL pH.

A un juego de reactivos agregar la elución de pertecneiato en solución salina y agitar durante 5 minutos, una vez formado el complejo agregar gota a gota una solución de ácido clorhídrico 0.5 N o de solución de hidróxido de sodio 0.5 N y medir potenciométricamente hasta la obtención de los siguientes pH 1, 2, 4, 6, 8 y 10.

Realizar una micro-radio-cromatografía y determinar la eficiencia del marcado.

### 3.3.6. DILUCION EN AGUA.

A cada uno de 5 juegos de reactivos agregar la elución de pertecneiato en solución salina y agitar durante 5 minutos, una vez formado el complejo adicionar 20.0 mL de agua potable.

Realizar una micro-radio-cromatografía y determinar la eficiencia del marcado.

### 3.3.7. INFLUENCIA DEL TIEMPO DESPUES DE MARCADO EL COMPLEJO.

A cada uno de 5 juegos de reactivos agregar la elución de pertecneiato en solución salina, agitar durante 5 minutos y realizar una micro-radio-cromatografía a las 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de formado el complejo.

### 3.3.8. COMPETENCIA POR PROTEINAS Y PEPSINA.

Trabajar por triplicado los juegos de reactivos, agregar la elución de pertecneiato en solución salina, agitar durante 5 minutos y una vez formado el complejo agregar 0.5 mL de suero sanguíneo humano (proteínas totales 35.0 mg y albúmina 20.0 mg). Realizar una micro-radio-cromatografía después de los 5 y los 15 minutos de tiempo de contacto con el suero a los pH de 4, 6, y 8 respectivamente.

A tres juegos de reactivos agregar la elución de pertecneciato en solución salina y agitar durante 5 minutos, una vez formado el complejo adicionar 0.5 mL de suero sanguíneo y 0.26 mL de albúmina sérica purificada (65 mg de albúmina) para tener 100.0 mg de proteínas totales.

Adicionar a otros tres tubos 0.5 mL de suero sanguíneo y 0.66 mL de albúmina sérica purificada (165 mg de albúmina) para tener un total de 200.0 mg de proteínas totales.

Realizar una micro-radio-cromatografía para cada uno de los 6 tubos después de los 5 y los 30 minutos de contacto para determinar la eficiencia del marcado.

A tres juegos de reactivos adicionar la elución de pertecneciato en solución salina, agitar durante 5 minutos y una vez formado el complejo agregar 100.0 mg de pepsina 1:10000.

Realizar una micro-radio-cromatografía para cada uno de los tres tubos después de los 5, 15, 30 y 120 minutos de contacto del complejo con la pepsina para determinar la eficiencia del marcado.

### 3.3.9. VIDA MEDIA DE ANAQUEL Y FOTOSENSIBILIDAD.

Preparar 12 juegos de reactivos: en cada tubo adicionar una alcuota de 1 mL de la solución de cloruro estanoico dihidratado, ponerlos en la estufa a 150 °C hasta sequedad, agregar 20 mg de sucralfato de aluminio, tapan los tubos y dividirlos en dos grupos, almacenar uno a temperatura ambiente y protegido de la luz, y el segundo grupo se somete a la misma temperatura pero con luz ambiental.

Adicionar la elución de pertecneciato en solución salina a cada uno de tres tubos después 1, 3, 5, 12 y 35 días.

Realizar una micro-radio-cromatografía después de preparar cada suspensión y determinar la eficiencia del marcado.



### 3.3.10. PACIENTE Y GAMMAGRAFIA:

Adicionar la elución de pertecnecio (222 MBq, 6 mCi) a un juego de reactivos previamente preparado, agregar a la suspensión aproximadamente 20 mL de agua potable; administrar oralmente el radiofármaco a un paciente con síntomas de úlcera péptica activa. Después de 30 minutos dar de beber al paciente un vaso de agua fría para lavar el  $^{99m}\text{Tc}$  residual, tomar series de gammagrafías a 500 000 cuentas por imagen, entre 1 a 2 horas después de la administración en posición supina o de pie (el paciente debe ayunar totalmente por lo menos ocho horas antes de iniciar el estudio).

## CAPITULO CUARTO

### 4.1. RESULTADOS.

En las Tablas 1 y 2 se muestran los resultados de la eficiencia en el marcado al variar la cantidad del catión estanoico y del sucralfato respectivamente, la Tabla 3 indica el tiempo de agitación necesario para la formación del complejo y la Tabla 4 muestra que la cantidad de pertecneciato utilizada durante el estudio no afecta el marcado. A partir de los resultados obtenidos que se muestran en estas cuatro tablas se establecieron los siguientes parámetros para obtener una buena pureza radioquímica del complejo: 0.5 mg de catión estanoico, 20.0 mg de sucralfato, 5.0 minutos de agitación y radiactividades de 111-185 MBq.

Una vez formado el complejo fue sometido a una gama de pH ácido y básico, se determinó la influencia que ejerce el tiempo después de que se ha marcado el sucralfato con el  $^{99m}\text{Tc}$  y la competencia por proteínas y pepsina (Tablas 5 a 8). A partir de los resultados obtenidos del comportamiento del radiofármaco in vitro, se piensa que el complejo no se disociará al encontrarse en condiciones fisiológicas normales y podrá ser utilizado como agente de diagnóstico.

En la Tabla 9 se muestra que los juegos de reactivos preparados no son fotosensibles y pueden prepararse varias semanas antes de ser utilizados.

Los estudios in vivo se realizaron administrando el radiofármaco oralmente a tres pacientes adultos que se encontraban en ayuno total desde la noche anterior al estudio. Las series gammagrafías del abdomen se obtuvieron entre una y dos horas después de la administración de 20.0 mg de sucralfato marcado con 222 MBq de  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ . A las tres horas de haber iniciado el estudio se les dió un almuerzo ligero a los pacientes y se tomaron gammagrafías postprandiales dos horas después de haber ingerido alimentos.

En las series gammagraficas de la paciente No. 1 se puede observar que a los 50 minutos después de la administración del radiofármaco existe radiactividad en el esófago lo que es completamente anormal debido al reflujo que padece la paciente, también se aprecia una úlcera esofágica a nivel del cardias que persiste postprandialmente después de 270 minutos del inicio del estudio y una úlcera duodenal no activa que se observa en la primera gammagrafia y posteriormente desaparece.

En las series gammagraficas de la paciente No. 2 no se observó radiactividad en el estómago después de los 60 minutos de iniciado el estudio, en estas gammagrafías se puede observar el paso del radiofármaco por el tracto digestivo hasta el colon, no se detectó la úlcera duodenal por estar en remisión.

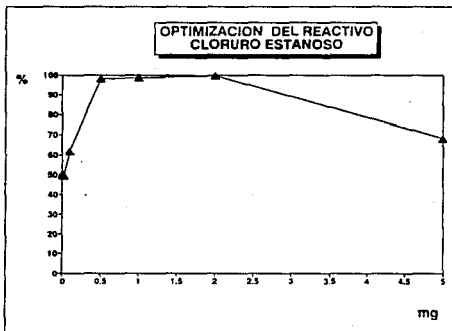
En las series gammagraficas de la paciente No. 3 se observó que la radiactividad desapareció con el bolo alimenticio, siendo el vaciamiento gástrico un poco más lento que el de la paciente No.2.

**OPTIMIZACION DEL REACTIVO  
CLORURO ESTANOSO.**

**TABLA No. 1**

| n | SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O | Eficiencia (%) |
|---|--------------------------------------|----------------|
| 5 | 0.01 mg                              | 50.12          |
| 5 | 0.02 mg                              | 49.58          |
| 5 | 0.10 mg                              | 61.68          |
| 5 | 0.50 mg                              | 98.02          |
| 5 | 1.00 mg                              | 98.53          |
| 5 | 2.00 mg                              | 99.73          |
| 5 | 5.00 mg                              | 68.33          |

pH = 4  
 Agitación = 5 min  
 Sucralfato = 10.0 mg  
<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> = 111-185 MBq

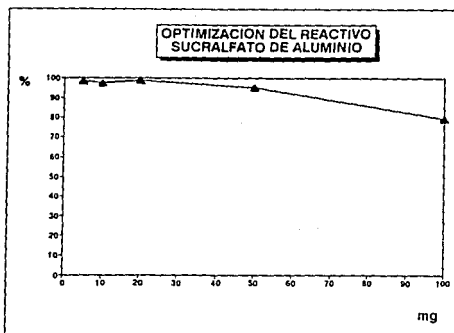


**OPTIMIZACION DEL REACTIVO  
SUCRALFATO DE ALUMINIO  
TABLA No.2**

| n  | Sucralfato | Eficiencia (%) |
|----|------------|----------------|
| 5  | 5.0 mg     | 98.39          |
| 9  | 10.0 mg    | 97.48          |
| 15 | 20.0 mg    | 98.82          |
| 5  | 50.0 mg    | 95.17          |
| 5  | 100.0 mg   | 79.27          |

pH = 4  
 Agitación = .5 min  
 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = 1.0 \text{ mg}$   
 $^{99m}\text{TcO}_4^- = 111-185 \text{ MBq}$

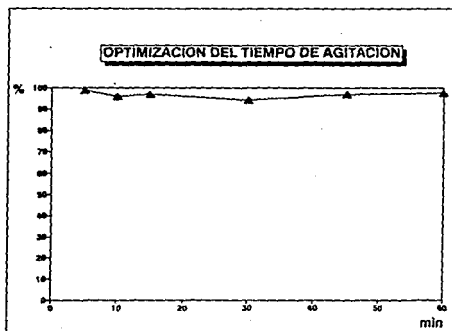
①



OPTIMIZACION DEL TIEMPO DE AGITACION  
 TABLA No.3

| n  | Tiempo (min) | Eficiencia (%) |
|----|--------------|----------------|
| 15 | 5            | 98.82          |
| 3  | 10           | 95.83          |
| 3  | 15           | 96.85          |
| 3  | 30           | 94.21          |
| 3  | 45           | 97.01          |
| 3  | 60           | 97.59          |

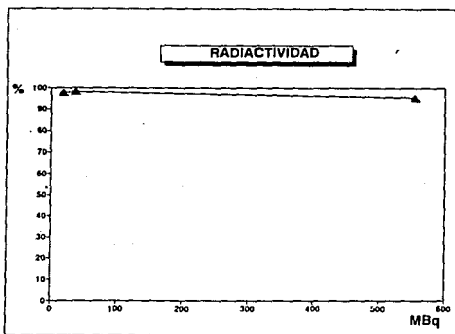
pH = 4  
 Sucralfato = 20.0 mg  
 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  = 1.0 mg  
 $99\text{mTcO}_4^-$  = 111-185 MBq



**RADIATIVIDAD**  
**TABLA No.4**

| n | MBq   | Eficiencia (%) |
|---|-------|----------------|
| 5 | 18.5  | 97.70          |
| 5 | 37.0  | 98.20          |
| 5 | 555.0 | 95.45          |

pH = 4  
Agitación = 5 min  
Sucralfato = 20.0 mg  
SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O = 1.0 mg



INFLUENCIA DEL pH

TABLA No. 5

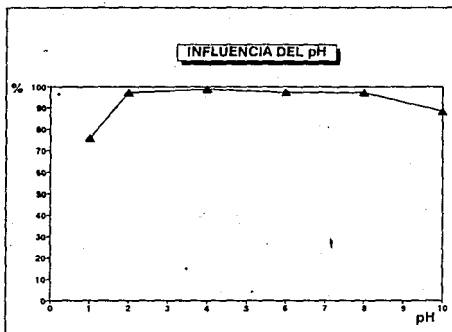
| n  | pH | Eficiencia (%) |
|----|----|----------------|
| 3  | 1  | 75.73          |
| 3  | 2  | 97.24          |
| 15 | 4  | 98.82          |
| 3  | 6  | 97.34          |
| 6  | 8  | 97.06          |
| 3  | 10 | 88.44          |

Agitación = 5 min

Sucralfato = 20.0 mg

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  = 1.0 mg

$^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  = 111-185 MBq



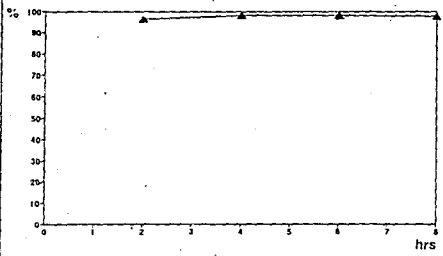


**INFLUENCIA DEL TIEMPO SOBRE EL COMPLEJO**  
**TABLA No. 6**

| n | Horas | Eficiencia (%) |
|---|-------|----------------|
| 3 | 2     | 96.27          |
| 8 | 4     | 98.20          |
| 5 | 6     | 98.20          |
| 5 | 8     | 97.78          |

pH = 4  
 Agitación = 5 min  
 Sucralfato = 20.0 mg  
 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  = 1.0 mg  
 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  = 111-185 MBq

**INFLUENCIA DEL TIEMPO SOBRE EL COMPLEJO**

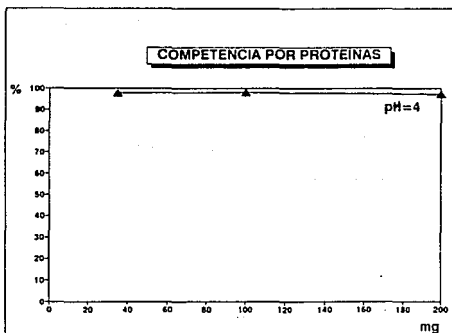


**COMPETENCIA POR PROTEINAS**

TABLA No. 7

| n | pH | Tiempo | Proteinas | Eficiencia (%) |
|---|----|--------|-----------|----------------|
| 3 | 4  | 5 min  | 35.0 mg   | 97.71          |
| 3 | 4  | 15 min | 35.0 mg   | 97.76          |
| 3 | 4  | 5 min  | 100.0 mg  | 97.00          |
| 3 | 4  | 30 min | 100.0 mg  | 98.08          |
| 3 | 4  | 5 min  | 200.0 mg  | 97.81          |
| 3 | 4  | 30 min | 200.0 mg  | 97.16          |
| 3 | 6  | 5 min  | 35.0 mg   | 96.84          |
| 3 | 6  | 15 min | 35.0 mg   | 95.99          |
| 3 | 8  | 5 min  | 35.0 mg   | 93.65          |
| 3 | 8  | 15 min | 35.0 mg   | 94.61          |

Agitación = 5 min  
 Sucralfato = 20.0 mg  
 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  = 1.0 mg  
 $^{99m}\text{TcO}_4^-$  = 111-185 MBq

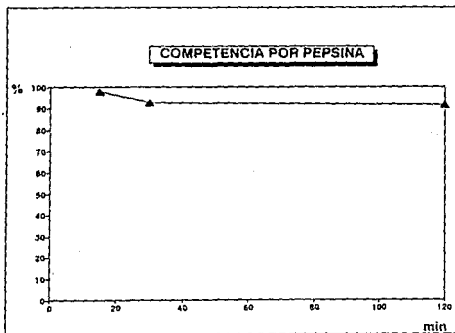


COMPETENCIA POR PEPSINA

TABLA No. 8

| n | Tiempo  | Eficiencia (%) |
|---|---------|----------------|
| 3 | 5 min   | 98.96          |
| 3 | 15 min  | 97.87          |
| 3 | 30 min  | 92.51          |
| 3 | 120 min | 91.39          |

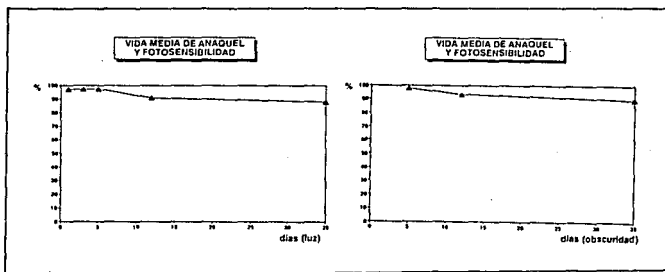
pH = 4  
 Agitación = 5 min  
 Sucralfato = 20.0 mg  
 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  = 1.0 mg  
 Pepsina = 1000 mg (1:10000)  
 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  = 111-185 MBq



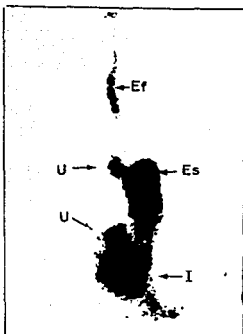
**VIDA MEDIA DE ANAQUEL Y  
FOTOSENSIBILIDAD  
TABLA No.9**

| n | Días | Eficiencia (%) |           |
|---|------|----------------|-----------|
|   |      | Luz            | Oscuridad |
| 3 | 1    | 96.9           | -         |
| 3 | 3    | 97.2           | -         |
| 3 | 5    | 97.4           | 98.0      |
| 3 | 12   | 91.0           | 93.6      |
| 3 | 35   | 88.0           | 89.9      |

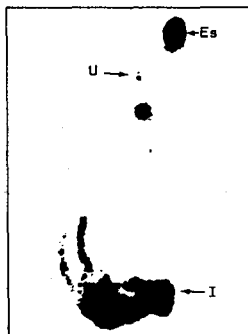
pH = 4  
 Agitación = 5 min  
 Sucralfato = 20.0 mg  
 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  = 1.0 mg  
 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  = 111-185 MBq  
 — = No determinado



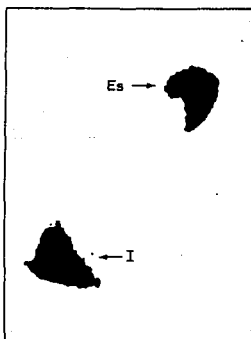
PACIENTE N°1



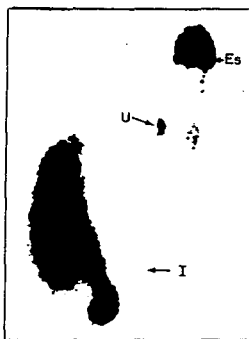
1.- 50 minutos (de pie).



2.- 60 minutos (de pie).



3. 180 minutos (de pie)



4: 270 minutos (supina)  
Postprandial.

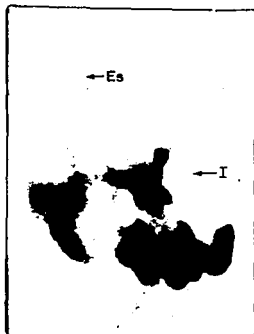
Ef = Esófago

Es = Estómago

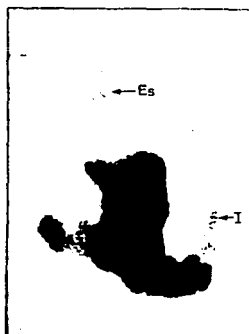
I = Intestino

U = Ulcera

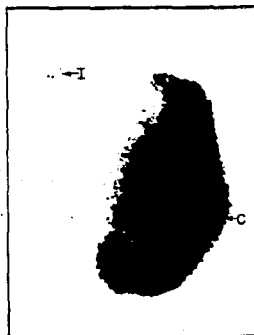
PACIENTE N° 2



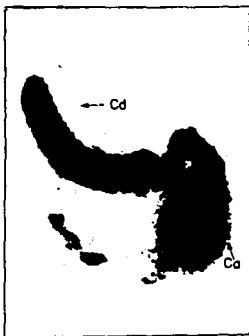
1.- 60 minutos (supina)



2.- 90 minutos (supina)



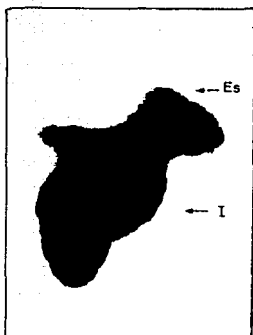
3.- 110 minutos (supina)  
Postprandial



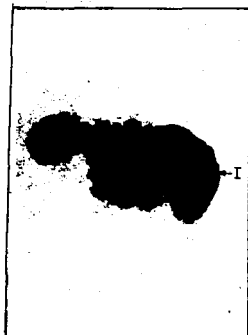
4.- 330 minutos (supina)  
Postprandial

Es= Estómago    I = Intestino    C= Colon    Cd= Colon descendente  
Ca= Colon ascendente

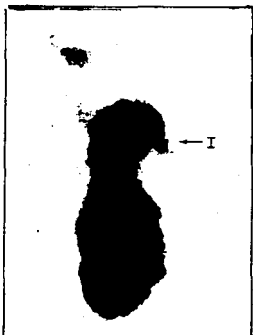
PACIENTE N° 3



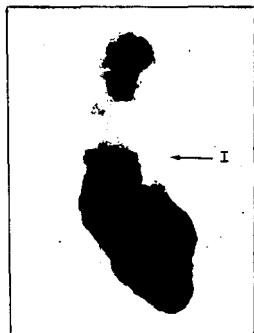
1: 60 minutos (supino)



2: 120 minutos (supino)



3: 210 minutos (supino)  
Postprandial



4: 300 minutos (supino)  
Postprandial

Es = Estómago I = Intestino

## 4.2 DISCUSION.

Se realizó la preparación del radiofármaco sucralfato de aluminio marcado con  $^{99m}\text{Tc}$  por la técnica directa en presencia de ion estanoso.

Se determinó la cantidad óptima de catión estanoso como agente reductor, se utilizaron soluciones de 0.01 a 5.0 mg/mL de cloruro estanoso dihidratado en solución de ácido clorhídrico 0.5 N, equivalentes de 0.0052 mg a 2.6 mg de catión estanoso por mL. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1, observándose que con las concentraciones de 0.5 a 2.0 mg de cloruro estanoso dihidratado se logró una eficiencia mayor al 95%, por lo que se decidió utilizar 1.0 mg de cloruro estanoso dihidratado equivalente a 0.5 mg de catión estanoso para la preparación del radiofármaco.

Se optimizó la cantidad de sucralfato y los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2, observándose que la eficiencia del marcado es mayor del 95% entre los 5.0 y los 50.0 mg de sucralfato, por lo que se utilizó 20.0 g de sucralfato para preparar los juegos de reactivos. No es crítico pesar exactamente el sucralfato ya que de acuerdo a los resultados obtenidos se tiene un amplio margen de confianza al realizar la pesada para obtener una buena pureza radioquímica.

Los tiempos de agitación para la formación del complejo tomados fueron de 5 a 60 minutos. La eficiencia del marcado no se vió afectada por el tiempo de incubación rotatoria, como se puede observar en la Tabla 3 por lo que se consideró 5 minutos como el tiempo mínimo requerido para la formación del complejo evitando al operador excesiva exposición a la radiación. En la tabla 4 se demuestra que la cantidad de pertecneciato no afecta el marcado, utilizándose durante todo el estudio in vitro radioactividades relativamente pequeñas y empleándose una dosis de 222 MBq (6 mCi) para el complejo que se administró a los pacientes.

En la Tabla 5 se muestra la influencia que tiene el pH sobre el complejo in vitro, manteniéndose este estable tanto a pH ácido como básico por lo que se piensa que al encontrarse el  $^{99m}\text{Tc}$ -Sucralfato en el aparato digestivo no



se separará el sucralfato del  $^{99m}\text{Tc}$  ni en el estómago ni en el duodeno. En las Tablas 7 y 8 se demuestra que no hay competencia por proteínas o por pepsina *in vitro* y en base a estos resultados se puede suponer que al encontrarse el complejo en condiciones fisiológicas normales no se separará y podrá ser utilizado con los fines deseados.

Los juegos de reactivos o "kits" preparados para determinar la vida media de anaquel se dividieron en dos grupos: el primero se sometió a la luz y temperatura ambiental y el segundo se protegió de la luz demostrándose que no hay fotosensibilidad (Tabla 9). Sin embargo, la eficiencia del marcado disminuyó a los 12 y 35 días debido probablemente a que el cloruro estanooso tuvo contacto con el oxígeno ambiental ya que los juegos de reactivos "kits" no fueron cerrados al vacío.

El complejo puede ser preparado hasta ocho horas antes de ser administrado a un paciente sin que baje la eficiencia del marcado (Tabla 6).

Los resultados de este estudio muestran la utilidad que tiene el sucralfato marcado radiactivamente con  $^{99m}\text{Tc}$  para la detección de úlcera péptica activa, esta técnica tiene la ventaja de no ser invasiva, es bien tolerada por el paciente, es fácil de realizar y provee información acerca del estado del tracto gastrointestinal.

## CAPITULO QUINTO

### 5. CONCLUSIONES.

La úlcera péptica es una enfermedad común, aproximadamente del 5 al 10% de la población padece de úlceras sintomáticas (1,24). Para su diagnóstico se requiere de los procedimientos convencionales de radiología o endoscopia, los cuales implican un mayor costo, y mayores riesgos de complicación por lo que se ha ideado una nueva técnica radioisotópica utilizando  $^{99m}\text{Tc}$ -Sucralfato para la detección de úlcera péptica y enfermedad inflamatoria del intestino tanto en adultos como en niños (6,23).

La afinidad del sucralfato por las proteínas es la base para su uso en la terapia de úlcera péptica, esta afinidad por las proteínas es la razón para su utilización como agente de diagnóstico marcándolo con un trazador radiactivo (4).

Se preparó in vitro un radiofármaco formado por el complejo  $^{99m}\text{Tc}$ -Sucralfato para la localización y visualización de úlcera péptica, por medio de la técnica directa, utilizando 20.0 mg de sucralfato y 0.5 mg de ion estano como agente reductor del  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  con actividad de 111-185 MBq.

El complejo preparado de esta forma es estable a los pH fisiológicos normales del tracto gastrointestinal. No existe competencia por proteínas y pepsina in vivo lo que nos hace pensar que el complejo no se disociará dentro del estómago y duodeno liberando  $^{99m}\text{Tc}$ .

Las ventajas de emplear este método para fines de diagnóstico son las siguientes:

1) La técnica se presta fácilmente a preparar los juegos de reactivos "Kits" aún varias semanas antes de ser utilizados. Se almacenan a temperatura ambiente y en la oscuridad.

2) El material y equipo empleado en la preparación se encuentra fácilmente en cualquier laboratorio de radiofarmacia.

3) Es un radiofármaco fácil de preparar aún por personal técnico, en menos de 20 minutos.

4) Se puede preparar el radiofármaco varias horas antes de ser administrado al paciente.

5) El radiofármaco se administra fácilmente por vía oral, requiere poca cooperación del paciente por lo que es útil en pacientes ancianos y niños.

6) El estudio gammagráfico es aceptado fácilmente porque implica menos riesgos que la endoscopia y el paciente recibe menor radiación en comparación con las series radiológicas gastroduodenales.

7) La exactitud del estudio no depende de la destreza del médico endoscopista.

8) Según la literatura es una técnica adecuada y útil para seguir la evolución de la úlcera durante la terapia.

9) El estudio radioisotópico tiene una duración de dos horas aproximadamente.

# BIBLIOGRAFIA

1. Andreoli, T.E. Carpenter, C.C. et al.  
CECIL COMPENDIO DE MEDICINA INTERNA  
1a. edición.  
Ed. Interamericana Mc Graw-Hill.  
México (1989).
2. Arteaga, M.C.  
EL TECNECIO EN LA MEDICINA NUCLEAR.  
Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear.  
México (1989).
3. Bertram, G.  
FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA.  
Ed. El Manual Moderno.  
México (1987).
4. Billingham, M.W. et al."Chemical aspects of labeling  
sucralfate with  $^{99m}\text{TcO}_4$ ." J. Nucl. Med. 30-523-530 (1989).
5. Dawson, D.J. et al."Technetium 99m-labelled sucralfate  
isotope scanning in the detection of peptic ulceration."  
Nucl. Med. Com. 6-319-325 (1985).
6. Dawson, D.J. et al."Detection of inflammatory bowel disease  
in adults and children: evaluation of a new isotopic  
technique." Br. Med. J. 291-1227-1230 (1985).

7. Fisher, R.S. "Sucralfate: a review of drug tolerance and safety." J. Clin. Gastroenterol. 3(suppl 2)-181-184 (1981).
  
8. Gil, M.C. et al.  
RADIOPHARMACEUTICALS AND LABELLED COMPOUNDS 1984.  
International Atomic Energy Agency Vienna, (1985).
  
9. Hollander, D. "Efficacy of sucralfate for duodenal ulcers. A multicenter, double-blind trial." J. Clin. Gastroenterol. 3(Suppl 2)-153-157 (1981).
  
10. Marks, I.N. et al. "Comparison of sucralfate with cimetidine in the short-term treatment of chronic peptic ulcers." S. Afr. Med. J. 57-567-573 (1980).
  
11. Martin, F. et al. "Comparison of the healing capacities of sucralfate and cimetidine in the short-term treatment of duodenal ulcer: a double-blind randomized trial." Gastroenterol. 82-401-405 (1982).
  
12. Morikawa, H. et al. "Structural analysis of the amorphous sodium salt and aluminium hydroxide salt of sucrose sulphate." J. Chem. Soc. Faraday. 77-629-639 (1981).
  
13. Nagashima, R. "Development and characteristics of sucralfate." J. Clin. Gastroenterol. 3(Suppl 2)-103-110 (1981).

14. Nagashima, R. "Mechanisms of action of sucralfate." J. Clin. Gastroenterol. 3(suppl 2)-117-127 (1981).
15. Nagashima, R. Hirano, T. "Selective binding of sucralfate to ulcer lesion." Arzneim. Forsch. 80-82 (1980)
16. Pera, A. et al. "Gastric ulcer localization by direct in vivo labeling of sucralfate." Radiology. 156-783-786 (1985).
17. Puttemans, N. et al. "Detection of gastroduodenal ulcers using technetium-99m-labeled sucralfate." J. Nucl. Med. 28-521-523 (1987).
18. Robbins, P.J.  
CHROMATOGRAPHY OF TECHNETIUM-99m RADIOPHARMACEUTICALS.  
The Society of Nuclear Medicine. Inc.  
New York, N.Y. (1984).
19. Samloff, M. "Inhibition of peptic aggression by sucralfate. The view from the ulcer crater." Scand. J. Gastroenterol. 18(suppl 83)-7-11 (1983).
20. Silen, W. Thorn, G.W. Adams, R.D. et al.  
HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE.  
8th ed.  
Ed. Mc Graw Hill.  
New York (1977).

21. Stewart, C.H. Goodman. Gilman.  
LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA.  
7a ed.  
Ed. Panamericana.  
Buenos Aires, Argentina (1989).
22. Vasquez, T. et al. "Radiolabeled sucralfate: a review of  
Clínical Efficacy." Nucl. Med. Commun. 8:327-334 (1987)
23. Vasquez, T. et al. "Work in progress. Gastrointestinal  
ulcerations: detection using a technetium-99m-labeled  
ulcer- avid agent." Radiology. 148-227-231 (1983)
24. Villalobos, J.  
GASTROENTEROLOGIA.  
Vol. I.  
Editado y Distribuido por Francisco Mendez Oteo.  
México (1980):
25. Yoshida, N. et al. "Sucralfate a basic aluminum salt of  
sucrose." Arzneim. Forsh. 78-80 (1980).