

302827

$\frac{1}{2}$
ej



UNIVERSIDAD MOTOLINIA, A. C.

ESCUELA DE QUIMICA
Con estudios incorporados a la U.N.A.M.

ESTUDIOS DINAMICOS DE FUNCION RENAL
CON EL COMPLEJO MAG_3 -^{99m}Tc.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

Que para obtener el Título de
Químico Farmacéutico Biólogo
p r e s e n t a

FATIMA DE LOURDES AGUAYO CRUZ

México, D. F.

1992



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.

ÍNDICE

	Páginas
CAPITULO I. I N T R O D U C C I O N	
1.1. Planteamiento del problema -----	1
1.2. Objetivos específicos -----	2
1.3. Hipótesis -----	2
CAPITULO II. A N T E C E D E N T E S	
2.1. Anatomía renal -----	3
2.1.1. Fisiología renal -----	5
2.1.2. Patología renal -----	7
2.1.3. Pruebas de diagnóstico clínico -----	7
2.1.4. Técnicas empleadas en medicina nuclear ---	8
2.2. Radiofármacos y Química de coordinación -----	12
2.3. Tecnecio y ^{99m}Tc -----	13
2.3.1. Generador de ^{99m}Tc -----	16
2.4. Control de calidad de los radiofármacos -----	18
2.5. Radiofármacos renales -----	18
2.6. Mercaptoacetilglicilglicilglicina. MAG_3 -----	24
2.6.1. Síntesis de la Mercaptoacetiltriglicina. - MAG_3 . -----	26
2.7. Estudios practicados con los radiofármacos -----	27
2.7.1. Estudios de comparación con los radiofármacos en animales -----	27
2.7.2. Estudios practicados a personas voluntarias normales y a pacientes con patología renal ----	29

CAPITULO III. P A R T E E X P E R I M E N T A L

3.1. Diagrama experimental -----	35
3.2. Material reactivos y equipo -----	36
3.2.1. Material biológico -----	36
3.2.2. Material de laboratorio -----	37
3.2.3. Reactivos -----	38
3.2.4. Preparación de reactivos -----	38
3.2.5. Equipo -----	38
3.3. Metodología -----	39
3.3.1. Preparación del $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ -----	39
3.3.2. Control de la pureza radioquímica -----	39
3.3.3. Adquisición del gammagrama renal por medio de la cámara de centelleo y un programa de computación-----	41
3.3.4. Procesamiento de las imágenes obtenidas delimitando áreas de interés y generación de curvas concentración/tiempo -----	44

CAPITULO IV. R E S U L T A D O S Y D I S C U S I O N

4.1. Resultados -----	46
4.2. Discusión -----	55

CAPITULO V. C O N C L U S I O N E S -----

Bibliografía -----	58
--------------------	----

CAPITULO I. INTRODUCCION

1.1. Planteamiento del problema.

El diagnóstico de enfermedades renales en el área de la Medicina Nuclear es una parte importante del diagnóstico nefrourológico.

Actualmente en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INNSZ), la valoración radionuclídica de la función renal individual o total se realiza empleando el Acido Dietileno-triaminopentaacético que se marca con ^{99m}Tc (^{99m}Tc -DTPA), debido a que el radionúclido posee excelentes propiedades físicas y dosimétricas: vida media de 6.02 horas, la energía de radiación de 140 KeV y permite obtener imágenes de buena resolución y rápidas. El complejo es clarificado por filtración glomerular; sin embargo tiene el inconveniente de que en pacientes con daño renal grave no proporciona un buen diagnóstico (43).

Otro radiofármaco empleado para medir la función renal es el Ortoyodohipurato que se marca con ^{131}I ; el ^{131}I -OIH, presenta varias desventajas como el tiempo de semidesintegración que es de 8.05 días y las emisiones energéticas inadecuadas (364 KeV), que no permiten obtener imágenes tan claras. Este compuesto es ideal para medir la excreción tubular (34).

Recientemente se ha propuesto el Mercaptoacetiltriglicina que se marca con ^{99m}Tc ; (^{99m}Tc -MAG₃), para sustituir al ^{131}I -OIH, ya que proporciona imágenes renales excelentes debido a que es retenido por el riñón y es secretado por los túbulos de la nefrona - además de que se filtra pasivamente por los glomérulos.

Los estudios químicos, biológicos y clínicos han demostrado que este complejo es excretado principalmente por secreción tubular, además de mostrar una calidad de imagen superior, sobre todo en pacientes con función renal deteriorada (18).

Este trabajo se realizó con el fin de investigar el ^{99m}Tc - MAG_3 como sustituto del ^{131}I -OIH.

1.2. Objetivos específicos.

1. Valorar la utilidad del complejo ^{99m}Tc - MAG_3 en estudios del riñón y vías urinarias.
2. Establecer la metodología para realizar el control de calidad del inyectable.

1.3. Hipótesis.

1. Es posible emplear ventajosamente el ^{99m}Tc - MAG_3 para estudios de la secreción tubular.
2. La pureza radioquímica del nucleoequipo o kit preparado en el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ), es mayor del 90%.

CAPITULO II. ANTECEDENTES

2.1. Anatomía renal.

Los riñones son dos órganos situados en la región posterior de la cavidad abdominal a cada lado de la columna vertebral. En los adultos miden aproximadamente 12.5 cm de longitud, 6 cm de ancho y 2.5 cm de grosor. Su peso es de 150 g , la concavidad media de cada riñón se llama Ilio y llegan a él los principales vasos sanguíneos, linfáticos y nervios (44).

Por su ubicación los riñones entran en contacto con otras estructuras anatómicas. El riñón derecho se relaciona por la parte alta con el hígado y la vena cava inferior, por su lado medio con el duodeno y por la parte baja con la flexión derecha del colon. El riñón izquierdo por encima contacta con el bazo y una parte del páncreas y por la parte de enfrente con el colon ascendente y descendente (Ver fig. 1) (19).

Cada riñón contiene casi un millón de unidades químicas de filtración llamadas nefronas. Dos regiones se pueden distinguir en ellas: una exterior, la corteza en donde se encuentran los glomérulos, cápsula de Bowman y las partes contorneadas de los túbulos. La región interna es la médula, en donde están la parte recta de los túbulos, el asa de Henle y los conductos colectores de la orina (Ver fig. 2) (13, 19, 44).

La extremidad superior de cada riñón está recubierta por las glándulas suprarrenales cuya corteza segrega la hormona relacionada con el funcionamiento del riñón.



Fig. 1 Riñones y su relación con otras estructuras anatómicas (29)

RD- Riñón derecho

RE- Riñón izquierdo

SD- Suprarrenal derecha

SE- Suprarrenal izquierda

AR- Arterias renales

VR- Venas renales

Ci- Vena cava inferior

B- Bazo

C- Colon

F- Hígado

U- Uréteres

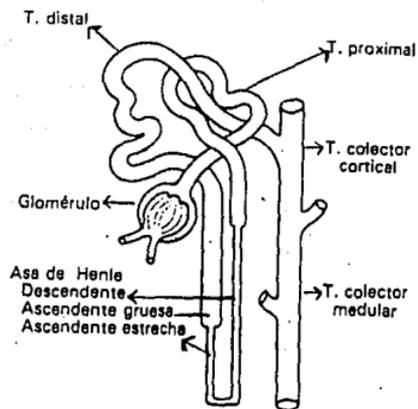


Fig. 2 La nefrona funcional (29).

2.1.1 Fisiología renal.

Los riñones tienen un papel importante en el organismo, ya que estabilizan el medio interno del cuerpo, manteniendo la composición química sanguínea y fluidos tisulares por medio de:

- a). Remoción de productos de desecho del metabolismo del nitrógeno.
- b). Eliminación del exceso de sales inorgánicas.
- c). Regulación del equilibrio ácido-básico
- d). Eliminación del exceso de agua.

e). Excreción de sustancias que se presentan en la sangre en grandes cantidades.

Los glomérulos son filtros mecánicos que permiten que un líquido sin células ni proteínas pase de la sangre al túbulo. Los poros de la pared capilar son de tal tamaño que las células de la sangre y las proteínas no pueden salir así, el líquido que sale del glomérulo contiene agua, aminoácidos, glucosa, sales y urea en la misma cantidad que se encuentra en el plasma sanguíneo (28).

El flujo total de sangre que pasa por los riñones, es aproximadamente de 750 mL/min y 125 mL/min del líquido filtrado sin proteínas sale del glomérulo por la arteria eferente. Así sólo se forma 1 mL de orina, lo que significa que el 99% de la filtración en su mayor parte es agua que se reabsorbe (19).

La formación de orina tiene lugar en dos etapas:

1. El proceso de reabsorción tubular en el que salen agua, sales y pequeñas moléculas proteicas de la sangre hacia la cápsula de Bowman. El líquido ultrafiltrado va hacia los túbulos contorneados y el conducto colector y llega finalmente al uréter que lo conducirá a la vejiga. Durante este trayecto el líquido va cambiando de composición, ya que las células de las paredes tubulares reabsorben de éste muchas sustancias útiles para el organismo, transportándolas hasta los capilares sanguíneos.
2. El proceso de secreción tubular en el que las sustancias se transportan en sentido contrario: de la sangre al líquido ul-

trafiltrado (43).

2.1.2. Patología renal.

El volumen de orina producido por un adulto va desde 750 mL hasta 2500 mL en 24 horas. Consiste en 95% de agua y 5% de sólidos disueltos como urea, creatinina y ácido úrico. Su pH varía entre 4.5 y 8.0 (19).

Si los riñones fallan, aumentan los niveles normales de estas sustancias en la sangre, provocando así una patología renal que entre otras causas se pueden originar por:

- Hipertensión renovascular.
- Malformaciones congénitas.
- Litiasis renal.
- Tuberculosis renal.
- Tumores.
- Nefritis.
- Traumatismos (35).

2.1.3. Pruebas de diagnóstico clínico.

Para detectar cualquiera de estos problemas se recurre a las pruebas de diagnóstico clínico, que se inician con un examen de la orina, aunque en la mayoría de los casos es necesario recurrir a los exámenes radiológicos que proporcionan datos morfológicos y fisiopatológicos muy precisos del riñón y vías urinarias.

Posteriormente se realiza una radiografía simple del abdomen que es útil para visualizar la silueta renal y la existencia

de imágenes opacas a los rayos X como cálculos y calcificaciones. Entre las técnicas que completan la valoración renal están:

- a. Uretrografía retrógrada.
- b. Cistografía retrógrada.
- c. Ureteropielografía retrógrada.
- d. Pielografía.
- e. Urografía I.V.

En cualquiera de estas técnicas se debe administrar un agente radiopaco triyodado por vía intravenosa y así poder mostrar la estructura y funcionamiento del riñón en condiciones normales y patológicas (3, 17, 28, 45).

Si se desea un diagnóstico más exacto, se recurre a la Medicina Nuclear para realizar pruebas gammagráficas, en las que es necesario administrar un fármaco marcado con un radionúclido que sea adecuado a la función que se va a estudiar.

2.1.4. Técnicas empleadas en Medicina Nuclear.

La Medicina Nuclear es una especialidad que emplea sustancias marcadas con un radionúclido de eliminación selectiva por el riñón para seguir las distintas fases de su ruta metabólica, ya que las radiaciones a las que da origen, permiten seguir su camino que se detectará mediante las siguientes técnicas:

- a). Aclaramiento renal; mide el flujo plasmático renal efectivo (ERPF), del compuesto administrado (44).
- b). Renograma; es el estudio dinámico de la función renal, tanto

global como por separado y/o posibles alteraciones de la perfusión o de la vía excretora. Se obtiene la imagen detectando la radiactividad emitida por el radionúclido. A partir de esta detección se obtienen curvas renográficas que muestran dos fases:

1. Indica el decrecimiento de los niveles plasmáticos y la paralela acumulación del radiofármaco por los riñones, hasta llegar a la máxima concentración renal o T_{max}.
2. Muestra la eliminación de la radiactividad renal y se mide la pendiente de la curva o T_{1/2} con la consiguiente acumulación en la vejiga (Ver fig. 3) (23).

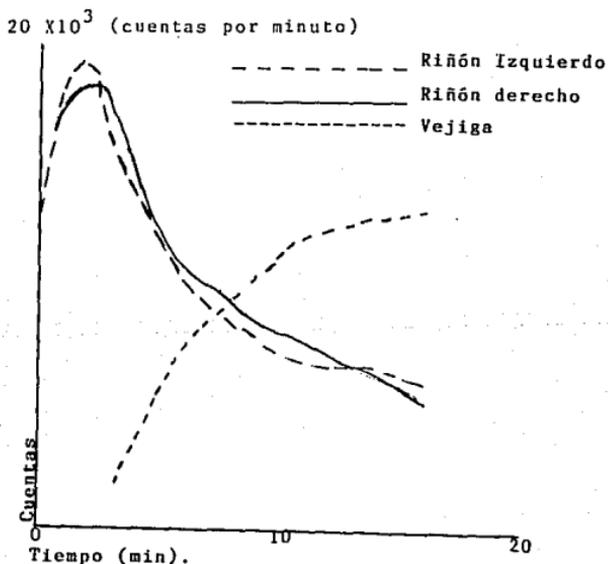


Fig. 3 Renograma

c). Gammagrafía renal; corresponde al estudio estático del riñón proporcionando información sobre su situación, forma y tamaño así como la patología que modifica la distribución del fármaco en el riñón (Ver fig. 4) (23).



Fig. 4 Imágenes gammagráficas renales

Los estudios nucleares estan indicados especialmente en:

1. Uropatía obstructiva.
2. Detección y valoración de la enfermedad vásculo-renal.
3. Pielonefritis aguda y crónica.
4. Traumatismos renales.
5. Valoración de la cirugía urológica.
6. Tromboembolismo renal.
7. Lesiones ocupantes del espacio
8. Glomerulonefritis crónica.
9. Alteraciones de la forma y situación.
10. Control del trasplante renal (13, 25).

El valor de estas técnicas va a depender de:

- a. La facilidad para detectar y cuantificar la radiación gamma por detectores externos dirigidos hacia cada riñón.
- b. La facilidad para medir la radiactividad con gran sensibilidad y precisión (30, 35).

En estudios renales los detectores son colocados en la superficie del cuerpo y son dirigidos hacia los riñones. Simultáneamente se administra por vía intravenosa la sustancia elegida para el estudio con el fin de que se concentre en estos órganos y se pueda visualizar (23).

La primera aplicación de estas técnicas fue en 1952 por Oester y Billion quienes administraron ^{131}I -Uroselecton y midieron la radiactividad en orina.

En 1956 Kimbel obtuvo las primeras curvas radiactividad/ tiempo del área renal administrando ^{131}I -Urografin. En este mis

mo año Taplin y Winter introdujeron el renograma isotópico administrando ^{131}I -Diodrast y McAfee y Wagner usaron la Clomerodrina marcada con ^{203}Hg , empleada como medio de detección de lesiones renales tales como quistes, infartos, etc. Posteriormente la usan para medir la función renal por monitoreo con un par de detectores de radiación externa (35).

En 1960 Tubis y Nordyke usaron el ^{131}I -Hipurato para obtener renogramas (23).

Todas las sustancias antes mencionadas tienen el inconveniente de la radiación excesiva en el hígado, por lo que se decidió cambiar de radionúclido. Actualmente se usan compuestos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con niveles bajos de radiación que al ser administrados a personas en estudio permiten realizar pruebas dinámicas de irrigación o perfusión y estudios de la anatomía normal o patológica del riñón y de las vías urinarias.

2.2. Radiofármacos y Química de Coordinación.

Se denomina radiofármaco a todo compuesto radiactivo empleado para el diagnóstico o tratamiento de una determinada etiología. Son compuestos formados por moléculas orgánicas que se marcan con un radionúclido y su estructura se puede explicar mediante la química de coordinación (2, 26).

La química y bioquímica de los complejos de coordinación del Tecnecio tienen gran importancia y se han extendido enormemente debido a la utilidad del isótopo metaestable $^{99\text{m}}\text{Tc}$, en el diagnóstico de diversas enfermedades en Medicina Nuclear (20).

Particularmente complejos catiónicos del tecnecio se incorporan a ligantes como las amidas para preparar radiofármacos debido a la poca radiactividad que el Tecnecio les proporciona (6).

La química de coordinación es una rama de la química inorgánica que se inició en el año de 1873 con Jorgensen y Werner al estudiar el comportamiento de los complejos metálicos que se forman por un catión central y alrededor los ligantes.

Los complejos resultan de unir átomos por medio de enlaces lo cual se explica por medio de diversas teorías:

- Teoría del Enlace de Valencia: Considera el enlace como resultado de superponer un orbital atómico del ligante y un orbital atómico híbrido vacío del átomo central.
- Teoría Electroestática del Campo Cristalino: Basada en el efecto de que el ligante rico en electrones tiene sobre las energías de los orbitales d del catión central.
- Teoría de los Orbitales Moleculares: Supone que el catión y el ligante se coordinan por superposición de orbitales atómicos para formar enlaces sigma, la combinación de estos da lugar a la formación de orbitales moleculares (5, 25).

2.3. Tecnecio y ^{99m}Tc .

El Tecnecio es un metal de transición de color gris plateado brillante aislado por primera vez por C. Perrier y E Segré a partir de una hoja de Molibdeno irradiada con neutrones y deuterones. Sus constantes físicas se presentan en la tabla No. 1 (1).

Tabla No. 1 Propiedades fisicoquímicas del metal Tecnecio (1)

Número atómico	43
Masa atómica	98.913
Radio Iónico	56 pm (0.56 Å)
Radio atómico	127 pm (1.36 Å)
Radio metálico	135 pm
Densidad	11.50 g/cm ³
Punto de fusión	2250 °C ± 50 °C
Punto de ebullición	4877 °C
Calor de fusión	5.5. Kcal/átomo g
Calor de vaporización	120 Kcal/átomo g
Temperatura de semiconductor	-281.8 °C
Potencial de ionización	7.28 eV
Afinidad electrónica	1.9 (escala de Pauling)
Configuración electrónica	(Kr) 5s ² , 4d ⁵
Números de oxidación	-3, -1, 0, +1 hasta +7
Valencias estables	+7, +4, +3
Números de coordinación	4 hasta 10
Radioisótopos conocidos	92-107

Este elemento presenta el radioisótopo ^{99m}Tc metaestable, que con fines diagnósticos se está empleando en el marcaje de sustancias (10). La popularidad alcanzada por el ^{99m}Tc se debe a que :

1. Es emisor puro de radiaciones gamma.
2. Tiene un período de semidesintegración físico de 6 horas.
3. Su detección es fácil por los equipos electrónicos actuales - debido a la energía de radiación de 140 KeV.
4. Su fácil disponibilidad a partir del ^{99}Mo .
5. La facilidad de incorporación a un gran número de compuestos por covalencia coordinada.
6. La cantidad de radiactividad administrada, permite que se realicen estudios estáticos y dinámicos (1, 29).

El ^{99m}Tc se obtiene a partir del ^{99}Mo en forma de anión Per^- tecneciato que es la forma más estable de este radioisótopo. El $^{99m}\text{TcO}_4^-$ es oxidante y la preparación de los radiofármacos requiere de una reducción del Pertecneciato (+7) a estados de oxidación más bajos (+1 a +6). Así se pueden formar complejos con el radionúclido. Entre los agentes reductores que se han empleado están: ácido clorhídrico concentrado y los cationes Hierro +2 y Estaño +2, siendo este el más conveniente en la preparación de radiofármacos (1).

Los grupos que pueden actuar como complejantes son los siguientes: Amino, Sulfidrido, Fosfato, Fosfonato, Alcoholes y Agentes quelantes (29).

Debido a la vida media del radionúclido, el marcaje de los compuestos se debe realizar inmediatamente antes de ser adminis-

Exposición a las personas en estudio.

2.3.1. Generador de ^{99m}Tc .

El tecnecio 99m es obtenido a partir de un generador de ^{99}Mo de vida media de 66.02 horas, se desintegra espontáneamente por emisión de radiaciones beta negativas, transmutándose en ^{99m}Tc -- (87.5%) y en ^{99}Tc (12.5%). Al isómero de vida media corta (6.02 - horas) resultante se le denomina metaestable y se le añade la letra "m" después del 99. El ^{99}Tc tiene vida media de 214,000 años desintegrándose a Rutenio estable (Ver fig. 5) (1, 4, 29).

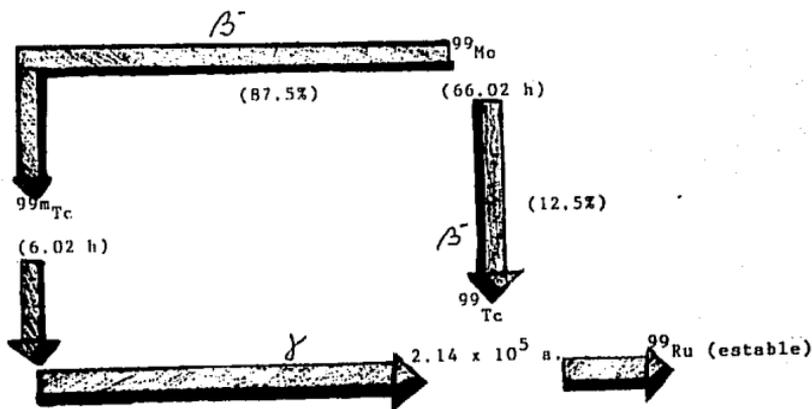


Fig. 5 Esquema de desintegración del Molibdeno-99

El generador de ^{99}Mo libdenu- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ecnuo es un sistema que permite obtener una soluci3n est3ril y apir3gena de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en forma de Pertecnuoato s3dico ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$). El generador consta de una columna cromatogr3fica con al3mina activada (Al_2O_3), sobre la cual se adsorbe el Molibdenu-99 que continuamente se transmuta espont3neamente en el $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Mediante el paso de soluci3n salina fisiol3gica a trav3s de la columna se eluye el pertecnuoato de la al3mina sobre la cual permanece adsorbido el Molibdenu, recogiendo el $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ en un vial (Ver fig. 6).

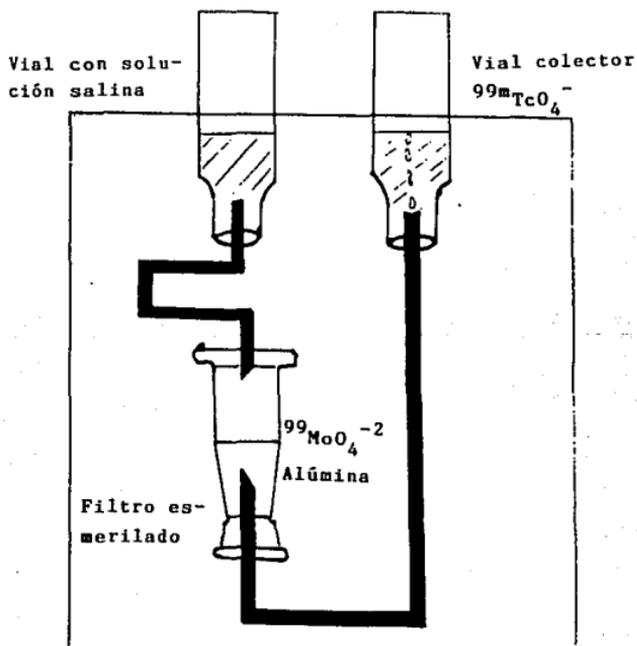


Fig. 6 Esquema del generador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$

La actividad del generador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es variable, desde 300 hasta 1400 milicuries. La recuperación máxima de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ -- tras una elución se efectúa en 23 horas, siendo su pureza radioquímica del 99% (1, 4, 29).

2.4. Control de calidad de los radiofármacos.

Para que un radiofármaco pueda ser administrado a un ser humano se debe someter a un estricto control de calidad que asegure su pureza, seguridad y eficacia. Así las pruebas que se practican son: (15).

Fisicoquímicas:	-Apariencia física
	-Color
	-Ausencia de partículas extrañas
	-Pureza química
	-pH
Radionuclídicas:	-Pureza radioquímica
	-Pureza radionuclídica
Biológicas:	-Esterilidad
	-Apirogenicidad
	-Toxicidad
	-Distribución biológica

2.5. Radiofármacos renales.

En Medicina Nuclear los radiofármacos se emplean con fines

diagnósticos y debe reunir características como:

1. Localización en el órgano que se va a estudiar, ya que la actividad en las áreas colindantes del mismo pueden enmascarar los detalles o estructuras de dicho órgano.
2. El tipo de emisión radiactiva, puesto que los radionúclidos - decaen por emisión de partículas alfa, beta o gamma, produciendo mayores dosis de radiación las partículas alfa y beta que los fotones gamma.
3. La vida media efectiva del radiofármaco y sus metabolitos dependen del decaimiento físico del radionúclido y de la eliminación biológica del radiofármaco por orina y/o heces fecales.
4. La energía óptima de detección con las gammacámaras actuales es de aproximadamente de 150 KeV (13, 29).

Para el estudio de los riñones, el radiofármaco que se elija debe presentar una alta especificidad bajo cualquier circunstancia, ya sea en personas con riñones normales o en las que presentan alguna enfermedad, además debe reflejar una ruta metabólica sencilla para que las mediciones cuantitativas se realicen en la forma más fácil y simple que sea posible (13, 23).

Se han empleado diversos radiofármacos, que al ser introducidos al organismo se excretan por los riñones, produciendo imágenes estáticas que permiten su valoración. Entre estos los que más se han usado son:

- a. ^{99m}Tc -ácido dimercaptosuccínico; es un buen agente quelante - sintetizado con el fin de poder sustituir a los agentes mercu

riales que se empleaban. Este compuesto alcanza una proporción del 40-50% en los riñones a los 60 minutos de ser administrado. Desaparece de la sangre lentamente y la mayor parte del compuesto se une a las proteínas plasmáticas, lo que dificulta su filtración. Las imágenes que proporciona son de alta resolución (Ver fig. 7) (10).

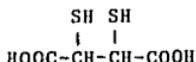


Fig. 7 Estructura del ácido dimercaptosuccínico

- b. ^{99m}Tc -glucoheptonato; en la sangre se le identifica con cierta rapidez (12% después de 60 minutos). La dosis retenida por el riñón es baja, la velocidad con la que desaparece de la sangre y los bajos niveles de concentración encontrados en otros tejidos lo hicieron un producto ideal en la obtención de imágenes renales (Ver fig. 8) (1, 10).

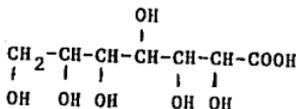


Fig. 8 Estructura del glucoheptonato

- c. ^{99m}Tc -ácido dietilentriaminopentaacético; cuyas propiedades físicas son excelentes en la obtención de imágenes renales; proporciona dosis bajas de radiación al paciente y el compuesto es filtrado por el glomérulo sin que su concentración se modifique a su paso por el túbulo, empleándose para medir el filtrado glomerular (Ver fig. 9) (40).

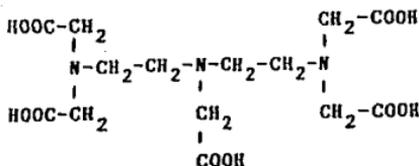


Fig. 9 Estructura del ácido dietilentriaminopentaacético

- d. Otro compuesto que se ha usado es el Orto-yodohipurato, que puede ser marcado con ^{123}I o con ^{131}I , este compuesto es eliminado por secreción tubular (una pequeña parte por filtración glomerular), por lo que es empleado para medir la función renal tubular. El 80% de la cantidad administrada es aclarada por el riñón en los primeros 20 minutos. Sin embargo el uso del OIH no es muy recomendable ya que al ser marcado con el ^{131}I que es emisor de radiaciones beta negativas, vida media de 8 días y energía de fotón gamma de 364 KeV, le proporciona una alta dosis de radiación al paciente. Ahora bien

cuando este compuesto es marcado con ^{123}I , su uso se vuelve apropiado, ya que la energía gamma es de 159 KeV y la vida media es de 13.2 horas, sin embargo, este radionúclido se produce en una reacción en la que además se obtiene el ^{124}I , lo que implica que la dosis de radiación aumente y la calidad de imagen disminuya, además no se dispone de él fácilmente debido a que es producido en un ciclotrón, siendo su costo demasiado elevado (Ver fig. 10) (2, 21).

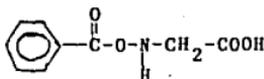


Fig. 10 estructura del Orto-yodohipurato

Debido a los inconvenientes presentados por los radiofármacos antes mencionados, en el año de 1979, Davison y colaboradores diseñaron un nuevo agente quelado con Azufre y Nitrógeno como átomos donadores de electrones. Su nombre [N-N'] bis(mercaptoacetil)etilendiamina(oxo)tecnecio(V)]; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DADS. En los estudios de biodistribución en animales se demostró que el anión se depura rápidamente por la orina, teniendo como ruta alterna las heces, la excreción biliar es del 5% en los primeros 20 minutos. La rápida eliminación renal es de 70-75% de la dosis a los 30 minutos, debiéndose a la secreción renal tubular, sin embargo, sus

propiedades son inferiores a las del Orto-yodohipurato (Ver fig. 11) (12).

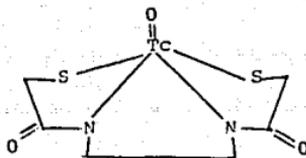


Fig. 11 Estructura del $^{99m}\text{Tc-DADS}$

Posteriormente con el fin de mejorar la especificidad de este tipo de compuestos se sintetizó un derivado carboxilado: el $^{99m}\text{Tc-CO}_2\text{-DADS}$; [Mercaptoacetil-2,3, diaminopropanato]; que presenta dos isómeros. El A podría ser sustituto del OIH (Ver fig. 12) (18).

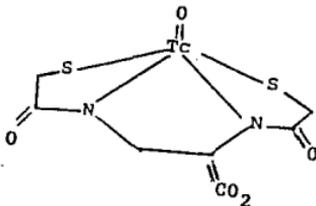


Fig. 12 Estructura del $^{99m}\text{Tc-CO}_2\text{-DADS}$

2.6 Mercaptoacetilglicilglicilglicina. MAG_3 .

En el año de 1985 se logró la síntesis de un nuevo ligante: el N_3S (triaminosulfuro), resultando así el Mercaptoacetiltriglicina: MAG_3 considerado como el prototipo de ligantes empleados en Medicina Nuclear para estudios de la función renal tubular (18).

El MAG_3 pertenece al sistema de coordinación amino tiol o mercaptoaminas, estos complejos se forman por la coordinación con ligantes que contienen átomos de Nitrógeno y Azufre (donadores de electrones), que se unen al Tecnecio por medio de enlaces covalentes coordinados, formando así un complejo de coordinación como el [Mercaptoacetilglicilglicilglicinato(oxo)tecneciato(V)], o [$^{99\text{m}}\text{TcOMAG}_3$] (1, 6).

En el complejo los ligantes tetradentados se enlazan al oxo tecnecio(V) por medio de los tres nitrógenos de los grupos amida y por el azufre, formándose un complejo pentacoordinado estable (Ver fig. 13) (1).

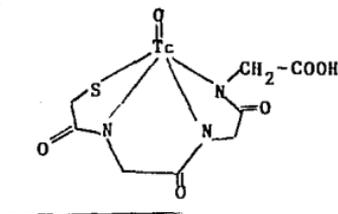


Fig. 13 Estructura del [Mercaptoacetilglicilglicilglicinato(oxo)tecneciato (V)].

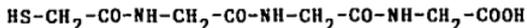
La preparación de este oxo-complejo se logra por métodos de reducción o sustitución como:

- a. Reducción del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ con ditionito de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$), en medio alcalino.
- b. Por reducción del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ con $\text{Sn}\cdot\text{Cl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.
- c. Por intercambio de ligantes lábiles como los del Tc-gluconato a pH 5.5.
- d. Por sustitución de ligantes del cloro del [Tetracloro(oxo)tecneciato(V)], [$^{99m}\text{TcO}(\text{Cl})_4$] (1).

Este compuesto surge por la necesidad de crear un agente renal con las propiedades biológicas deseables del OIH pero sin las propiedades radionuclídicas del ^{131}I .

El MAG_3 es ávidamente secretado por los túbulos renales, por lo que se emplea para cuantificar la función renal que es medida en términos de Flujo Plasmático Renal Efectivo (ERPF), para ambos riñones (7).

La estructura química de la molécula es:



El átomo de azufre se puede proteger con un radical benzoilo para la estabilización del ligante, ya que al formarse el complejo con tecnecio se pierde este radical (Ver fig. 14) (1).

El precursor S-benzoilo-mercaptoacetiltriglicina fue sintetizado por Brandau y colaboradores, posteriormente Fritsberg fue quien lo marcó con el radionúclido ^{99m}Tc , logrando un producto radioquímico con una pureza aproximada del 95%. Para aumentarla se

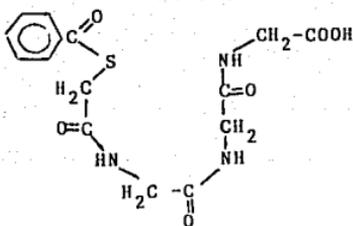


Fig. 14 Estructura del Benzoil-Mercaptoacetilglicina

sometió el compuesto al proceso de Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC), obteniendo así una pureza del 99% (7, 18).

2.6.1. Síntesis del Mercaptoacetilglicina. MAG_3 .

Fritzberg fue quien preparó el compuesto Benzoil-mercaptoacetilglicina, llevando a cabo la síntesis en dos fases.

La primera fase consiste en hacer reaccionar glicilglicil - glicina con Cloruro de cloroacetilo para obtener la Cloroacetilglicilglicilglicina.

En la segunda fase este compuesto se disuelve en metanol y

se le adiciona Benzoato de sodio obteniendo como producto final el Benzoil-mercaptoacetiltriglicina (18).

2.7. Estudios practicados con los radiofármacos.

2.7.1. Estudios de comparación con los radiofármacos en animales

Fritzberg en el año de 1986 hizo los primeros estudios en animales (ratas y ratones), a los que les provocó daño renal y les administró tres radiofármacos diferentes con el fin de hacer una comparación (Ver tabla No. 2) (18). El realizó también estudios de comparación entre el $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ preparado en el laboratorio y el que se adquiere comercialmente, con el $^{131}\text{I-OIH}$, notando que no hay gran diferencia entre ambos kits de MAG_3 . En cuanto al estudio de comparación con el OIH, se demostró la superioridad del $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ (Ver tabla No. 3) (14).

Taylor en 1988 también experimentó con ratones, unos con daño renal provocado y otros en condiciones normales, y les administró simultáneamente $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ y $^{131}\text{I-OIH}$, posteriormente recolectó la orina y tomó muestras de sangre, además de seleccionar los siguientes órganos: hígado, riñón, estómago e intestino y determinó la radiactividad de los dos radionúclidos con un analizador multicanal, tanto para el grupo control (G.C.), como para el grupo experimental (G.E.) (Ver tabla No. 4) (39).

Otros estudios en los que empleó el $^{125}\text{I-Yodotalamato}$ como

Tabla No. 2 Resultados obtenidos por Fritzberg en animales (18)

ELIMINACION EN ORINA	$^{99m}\text{Tc-NAG}_3$	$^{131}\text{I-OIH}$	$^{125}\text{I-Yodotalamato}$
% de la dosis a los 10 minutos	79.9	74.4	-
% de la dosis a los 120 minutos	98.5	96.0	-
Depuración renal (mL/min/100g)	02.84	02.17	01.29
Eficiencia de extracción (%)	85.0	69.0	39.0
Unión proteica (%)	77.0	33.0	10.0
Eficiencia de ex- tracción corri- da por la U.P.(%) secreción tubular	75.0	43.0	-

- Resultados que no se obtuvieron

Tabla No. 3 Estudios obtenidos por Fritzberg comparando ambos radiofármacos (14)

	$^{99m}\text{Tc-MAG}_3$	$^{131}\text{I-OIH}$
Eficiencia de extracción (%)	85.0	69.0
Unión proteica	77.0	33.0

marcador de la filtración glomerular se pueden observar en la tabla No. 5 (41).

2.7.2. Estudios practicados a personas voluntarias normales y a pacientes con patología renal.

En el año de 1986 Taylor y colaboradores realizaron un estudio con 10 personas a las que les administró $^{131}\text{I-OIH}$ y a los 45 minutos después el $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ con el fin de determinar cuál de los dos radiofármacos da mejores resultados. Con los resultados obtenidos confirmó que el $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ es un candidato ideal para reemplazar al $^{131}\text{I-OIH}$ (Ver tabla No. 6) (37).

En este mismo año Bubeck hizo 90 estudios a 12 pacientes con trasplante renal en fase de rechazo y obtuvo resultados excelentes con el $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ así como mejor calidad de imagen que la obtenida con el $^{131}\text{I-OIH}$ (7).

En 1988 Russell cuantificó la función renal en un estudio practicado a 50 personas, 29 de ellos con trasplante renal y los otros 21 con diversas patologías renales. A todos les administró

Tabla No. 4 Resultados obtenidos por Taylor en los diferentes tejidos y en orina tanto para el grupo control como para el grupo experimental (41).

Tejido	$^{99m}\text{Tc-MAG}_3$		$^{131}\text{I-OIH}$	
	G.C.	G.E.	G.C.	G.E.
Sangre	0.01 ± 0.01	19.41 ± 1.94	0.11 ± 0.02	17.85 ± 1.02
Hígado	0.16 ± 0.06	14.06 ± 2.10	0.12 ± 0.02	13.87 ± 2.81
Riñón	0.09 ± 0.13	1.68 ± 0.19	0.09 ± 0.13	1.40 ± 0.13
Estómago	0.03 ± 0.01	0.98 ± 0.22	0.60 ± 0.20	1.60 ± 0.34
Intestino	1.31 ± 0.35	8.39 ± 2.90	0.19 ± 0.01	7.70 ± 0.84
Orina	91.47 ± 3.53	0.18 ± 0.04	91.24 ± 3.77	0.13 ± 0.03

G.C. - Grupo control

G.E. - Grupo experimental

\pm - Promedio s.d.

Tabla No. 5 Resultados obtenidos por Taylor comparando el $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ con el $^{131}\text{I-OIH}$ y empleando el $^{125}\text{I-Yodotalamato}$ como marcador de la filtración glomerular (36)

	$^{131}\text{I-OIH}$	$^{99m}\text{Tc-MAG}_3$	$^{125}\text{I-Yodotalamato}$
Depuración en plasma (mL/min)	2.84 ± 0.46	2.62 ± 0.46	1.14 ± 0.23
Unión proteica (%)	41.0 ± 6.0	78.0 ± 4.0	13.0 ± 6.0
Eficiencia de extrac ción (%)	74.0 ± 6.0	82.0 ± 6.0	31.0 ± 5.0

± - Promedio s.d.

Tabla No. 6 Resultados obtenidos por Taylor en personas normales (38)

	$^{99m}\text{Tc-MAG}_3$	$^{131}\text{I-OIH}$
Volumen de distribución a los 30 min (L)	9.9 ± 2.9	14.5 ± 6.0
Depuración sanguínea (L/min)	0.73 ± 0.2	0.88 ± 0.2
Eliminación urinaria a los 30 min. (%)	73.0	66.8
Eliminación urinaria a las 3 horas (%)	98.5	-
Unión proteica (%)	88.0	66.0
DEPURACION PLASMATICA		
T 1/2 rápida (minutos)	2.4 ± 1.0	2.5 ± 1.3
T 1/2 lenta (minutos)	25.0 ± 13.5	26.0 ± 18.6
Volumen de distribución plasmática (%)	10.9 ± 2.3.	16.5 ± 5.4.

- Valor que no se obtuvo

± Promedio s.d

al mismo tiempo los dos radiofármacos y al no tener diferencias significativas en los resultados, concluyó que en los estudios de rutina el MAG_3 se puede emplear como radiofármaco de elección ya que se obtienen imágenes de mejor calidad que las obtenidas con el ^{131}I -OIH (33,34).

Taylor en el mismo año realizó estudios a voluntarios normales y a pacientes empleando un estuche comercial con una pureza del 97% demostrando que la actividad acumulada en diversos órganos es mínima (Ver tabla No. 7) (36).

También en 1988 Jafri y Britton hicieron un estudio de comparación con el $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$ y el OIH marcado con ^{131}I y ^{123}I respectivamente y demostraron que las imágenes obtenidas con el MAG_3 son de mejor calidad (21).

En 1989 Fraile y colaboradores estudiaron a 17 personas con trasplante renal, les administró $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$ y ^{131}I -OIH; encontrando que los valores de aclaramiento muestran una estrecha correlación entre ambos radiofármacos (16).

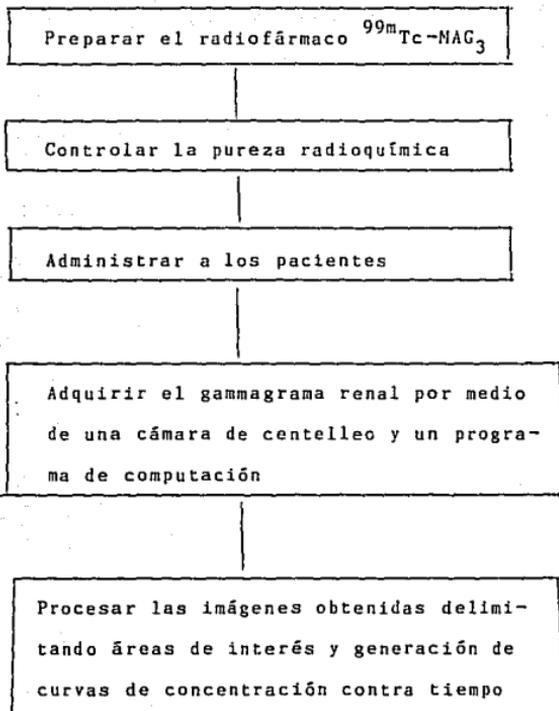
Tabla No. 7 Acumulación de $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ en diferentes órganos y en diferentes tiempos (36)

TEJIDO	$^{99m}\text{Tc-MAG}_3$
Vesícula biliar (%)	0.49 ± 0.17
Hígado (%)	2.61 ± 1.34
A las 3.5 horas:	
Vejiga (%)	94.4
Hígado, Vesícula biliar e intestinos - (%)	2.0
Plasma (%)	2.0
Eliminación orina (%)	94.4

±- Promedio s.d.

CAPITULO III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Diagrama experimental.



3.2. Material, reactivos y equipo.

3.2.1. Material biológico.

- 5 pacientes de la consulta externa del INNSZ con diagnósticos de daño renal los cuales se especifican en los resultados, --
cuyos datos generales son los siguientes:

Nombre: SRGN
Sexo: Femenino
Edad: 42 años
Peso: 64.5 kg
Estatura: 164 cm

Nombre: JABS
Sexo: Masculino
Edad: 17 años
Peso: 50 kg
Estatura: 165 cm

Nombre: LFF
Sexo: Masculino
Edad: 36 años
Peso: 65.5 kg
Estatura: 162 cm

Nombre: HGC
Sexo: Femenino
Edad: 49 años
Peso: 48.5 kg
Estatura: 152 cm

Nombre: EMB
Sexo: Masculino
Edad: 48 años
Peso: 61.5 kg
Estatura: 143 cm

3.2.2. Material de laboratorio.

1. Jeringas de 5 mL .
2. Tubos de ensayo (Pyrex) de 16 mm X 150 mm .
3. Gradilla para tubos de ensayo.
4. Pipetas graduadas (Pyrex) de 1mL y 5 mL .
5. 15 microcámaras para cromatografía.
6. Papel Whatman No. 1.
- 7 Algodón.
8. Tubos capilares.

3.2.3. Reactivos.

1. Vial con Bz-MAG₃ (sintetizado en el ININ).
2. Pertecneciato de sodio (obtenido a partir del generador).
3. Solución salina estéril (Laboratorios Abbott).
4. Agua destilada estéril y libre de pirógenos (Laboratorios Pissas S.A.).
5. Acetona (pureza 99.5% J.T. Baker).
6. Acetonitrilo (Q.P. J.T. Baker).

3.2.4. Preparación de reactivos.

- a. Solución de acetonitrilo/agua 60:40 (v/v).

3.2.5. Equipo.

1. Calibrador de dosis "Nuclear Chicago".
2. Calentador automático para agua.
3. Generador de Tecnecio; GETEC ⁹⁹Mo-^{99m}Tc ensamblado en el ININ.
4. Detector de radiaciones gamma tipo pozo con cristal de centelleo de Yoduro de sodio activado por Talio con escalador y - analizador de pulsos (marca Canberra modelo 2000).
5. Gammacámara con cristal de Yoduro de sodio activado por Talio con 75 fotomultiplicadores, acoplada a una computadora Microdelta con programa "Clinic 7.1-1 software medical mode".

3.3. Metodología.

3.3.1. Preparación del $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$.

1. Agregar al vial de MAG_3 de 3-5 mL de solución estéril y libre de pirógenos de $^{99m}\text{TcO}_4^-$.
2. Incubar en agua hirviendo durante 15 minutos.
3. Enfriar en agua por 10 minutos.
4. No usar después de 6 horas de su reconstitución.

3.3.2. Control de la pureza radioquímica.

Determinar la pureza radioquímica del vial de MAG_3 marcado con ^{99m}Tc por medio de una miniradiocromatografía ascendente. Emplear como disolventes: 0.8 mL de acetona, 0.8 mL de solución salina y 0.8 mL de una solución de acetonitrilo/agua 60:40, y tiras de papel Whatman No. 1 con medida de 7 cm X 0.5 cm como fase estacionaria:

- a). Depositar en el extremo de una tira de papel Whatman No. 1 (origen) una pequeña gota del radiofármaco e introducir inmediatamente dentro de la microcámara que contiene el disolvente. Dejar que corra el cromatograma.
- b). Correr tres tubos para cada disolvente a los 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos. (Nota: primero se realizó al preparar el reactivo de acuerdo a las instrucciones del fabricante y después de acuerdo a las instrucciones pero sin

incubar en agua hirviendo durante 15 minutos).

- c). Retirar el papel cuando el disolvente alcance la marca que indica el frente y dejar secar (Ver fig. 15).

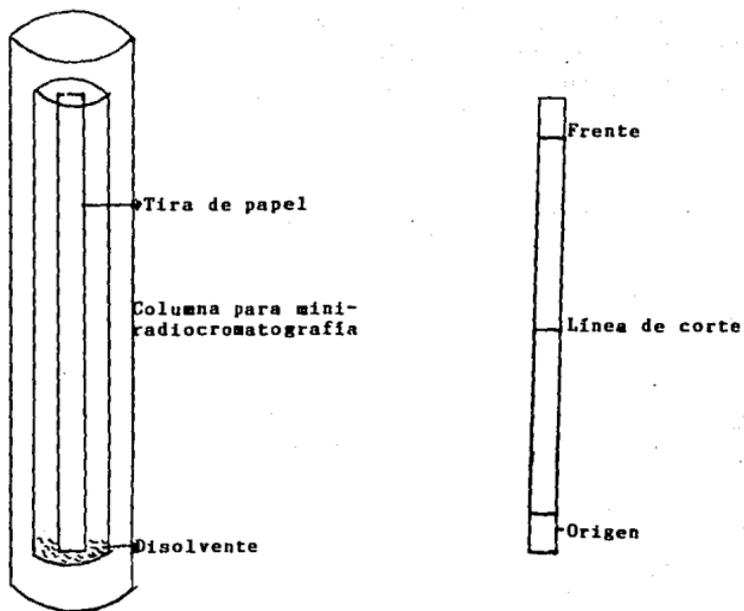


Fig. 15 Esquema de la Miniradiocromatografía

- d). Recortar las tiras en dos fragmentos (a la mitad de cada una) y medir la radiactividad, determinar las cuentas del origen y del frente con el detector de cristal de centelleo de NaI (Tl).
- e). La eficiencia se va a determinar de acuerdo a las cuentas obtenidas al emplear la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Eficiencia de marcado} = \frac{\text{Cuentas/ minuto origen}}{\text{Cuentas/min frente} + \text{Cuentas/min origen}}$$

3.3.3. Adquisición del gammagrama renal por medio de la cámara de centelleo y un programa de computación.

1. Programar la Microdelta de acuerdo al siguiente programa de computación:

MENU PRINCIPAL: CLINIC 7.1-1

ACquisition	(Para adquirir estudios)
PRocessing	(Para procesar curvas)
DISplay-Analysis	(Ver estudios y analizarlos)
UTilities	(Utilería varia)
USer Programs	
MEdical mode	
EScape to Host	(Regresar a página previa)

2. Escoger las opciones oprimiendo la tecla "Return" que en lo sucesivo se nombra Rt.
3. Al escoger la opción AC (adquirir estudios) aparece el menú:

PROCESSING CLINICAL PROTOCOLS

Con opción a adquirir estudios renales, cardíacos, hepáticos, -
pulmonares etc.

Bajo la categoría de: GENERAL
Static
Dynamic
LSt Mode

4. Escoger Dynamic con las flechas o bien escribir DY y Rt.
5. En la pantalla aparece la instrucción de escribir el número -
de registro del paciente (Enter Patient ID): Rt
6. Cambiar la página a:
Type return to continue (para verificar el número deseado)Rt

MULTIPHASE Dynamic (DYNAMIC ACQUISITION)

Setup Screen. Page 1.

7. Escribir los datos del paciente y las condiciones deseadas pa-
ra obtener el estudio (escoger con las flechas arriba/abajo):

MULTIPHASE DYNAMIC ACQUISITION

Patient name: _____ Rt
Birth date: _____ (día-mes-año) Rt
Physician: _____ Rt
Technologist: _____ Rt
Organ: Riñón View: Post Rt
Camera: 1 Collimator: UHR Rt

Dual Isotope acquisition: no Rt

Isotope: 99mTc Rt

Pharm: MAG₃ Rt

Dose: 10-15 mCi Rt

Acquire: 1 group (s) of 64 X 64 word mode data.

8. Incorporar estas dos selecciones con la barra espaciadora.

Zoom factor: 1 Rt

Continue on pixel overflow (oprimir la tecla de flecha derecha para cambiar de página).

9. Aparece una lista de números para seleccionar los estudios -- predefinidos.

10. Escoger default 0 Rt

Setup Screen, page 2

Default N for the field: 1st. Frame by counts Rt

Number of frames: 120 Rt

Time/frames (seconds): 16 Rt

11. Oprimir la tecla que corresponde a la flecha derecha para cambiar de página.

Página 3

Default N for no coments. Aceptar sin comentarios y Rt

Persistence page

12. Colocar al paciente de espaldas al detector e inyectar una dosis de 10-15 mCi del $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$. Oprimir la tecla: ACQ-- START STOP para comenzar a adquirir el estudio.
13. Al completar el tiempo de 33 minutos (120 X 16 seg), terminar el estudio dinámico y automáticamente se queda almacenado en la memoria de la computadora.

3.3.4. Procesamiento de las imágenes obtenidas delimitando áreas de interés y generación de curvas concentración/tiempo.

Para procesar el estudio renal almacenado en la memoria, regresar a la pantalla Clinical Acquisition Protocols y seguir estos pasos:

1. Del menú (lista de opciones) de adquisición de protocolos clínicos:

CLINICAL ACQUISITION PROTOCOLS

2. Regresar y bajo la categoría de BRANCH aparecen:

PRocessing

DYsplay/Analysis

UTilities

EScape to clinic

3. Seleccionar PR para procesar el estudio y obtener las curvas actividad/tiempo.

Aparecerá el menú:

CLINICAL PROCESSING PROTOCOLS MENU

En la opción GENERAL aparecen dos subopciones:

Lst mode Reframing y

DYnamic Curves

4. Seleccionar DYnamic Curves o DY Rt
5. Escribir el número de registro del paciente Rt
6. Aceptar la imagen compuesta de 120 imágenes Rt
7. Definir hasta 6 regiones de interés ROIs, siguiendo las instrucciones que aparecen en la pantalla.
8. Seleccionar el número 8 para calcular las áreas e integrar las curvas que se verán de colores diferentes; aparecerán los datos para Tmax y para T 1/2.
9. Grabar la imagen en placa de rayos X.
10. Oprimir la tecla EEscape para regresar al menú e iniciar otro estudio.

CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSION

4.1. Resultados.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo se presentan en una serie de tablas, gráficas y cuadros para mayor claridad.

Los resultados del control de la pureza radioquímica del vial de MAG_3 marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y con calentamiento se pueden observar en la tabla I, mostrando que de los tres disolventes empleados, la acetona es la que mejores resultados da desde el inicio de la prueba, ya que los valores que se obtuvieron son mayores del 95% desde los primeros 5 minutos, también la solución salina da buenos resultados, sin embargo para la solución acetonitrilo/agua 60:40 (v/v) los valores mayores del 95% se obtienen hasta los 90 minutos después de preparado el vial.

En la tabla II se presentan los resultados de la determinación de la pureza radioquímica pero sin calentamiento, con lo cual se observa que con acetona también se obtienen mejores resultados.

Los estudios gammagráficos practicados a 5 pacientes de la consulta externa con diversos diagnósticos, se puede observar que las imágenes renales son de alta resolución y se aprecia la llegada y la concentración renal del material radiactivo. En la imagen integrada de 24.5 minutos se trazan áreas de interés sobre cada riñón y sobre la vejiga. Automáticamente se obtienen las curvas de actividad/tiempo y los datos correspondientes a T_{max} y $T_{1/2}$.

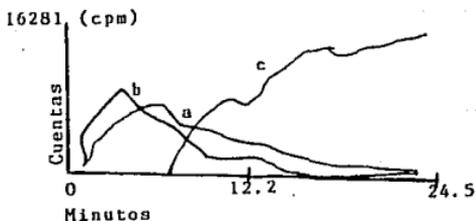
Los renogramas obtenidos para cada paciente se pueden observar en las gráficas No. I, II, III, IV, y V y los datos correspondientes a T_{max} y $T_{1/2}$ para cada riñón y la vejiga se encuentran en los cuadros No. I, II, III, IV y V.

Tabla No. I Resultados de la pureza radioquímica del vial de $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ siguiendo las instrucciones del fabricante en su preparación

TIEMPO	SOLUCION SALINA	ACETONA	ACETONITRILO/AGUA 60:40
5 minutos	98%	96%	92%
15 minutos	94%	97%	88%
30 minutos	93%	98%	80%
45 minutos	97%	97%	89%
60 minutos	97%	98%	91%
90 minutos	97%	96%	96%
120 minutos	96%	99%	98%
180 minutos	95%	97%	98%
240 minutos	97%	97%	97%

Tabla No.II Resultados de la pureza radioquímica del vial de $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ siguiendo las instrucciones del fabricante en su preparación pero sin calentamiento

TIEMPO	SOLUCION SALINA	ACETONA	ACETONITRILO/AGUA 60:40
5 minutos	90%	96%	83%
15 minutos	77%	98%	83%
30 minutos	79%	98%	82%
45 minutos	85%	98%	81%
60 minutos	94%	98%	81%
90 minutos	92%	98%	81%
120 minutos	91%	98%	85%
180 minutos	94%	98%	90%
240 minutos	96%	97%	89%



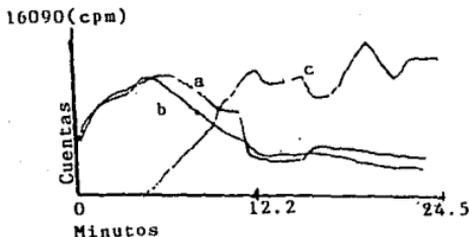
cpm- Cuentas por minuto

Cuadro No. I

	CURVA	Tmax (minutos)	TI/2 (minutos)
Riñón derecho	a	6.1	6.4
Riñón izquierdo	b	3.7	4.5
Vejiga	c	24.5	-

La paciente presenta obstrucción ureteropielílica de tipo funcional, con hipertensión secundaria a la obstrucción y pieloplogía de membrana derecha.

El renograma muestra que el riñón izquierdo trabaja mejor - que el derecho; sin embargo, los dos riñones muestran puntos de retención en la pelvícula renal.



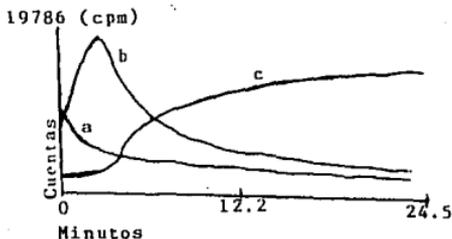
cpm- Cuentas por minuto

Cuadro No. II

	CURVA	T _{max} (minutos)	T _{1/2} (minutos)
Riñón derecho	a	6.66	5.6
Riñón izquierdo	b	5.96	5.96
Vejiga	c	20.8	-

El paciente presenta Síndrome nefrótico con probable glomerulopatía de cambios mínimos.

Se observa que las curvas a y b son casi iguales para los dos riñones y la curva correspondiente a la vejiga se inicia aproximadamente a los 5 minutos.



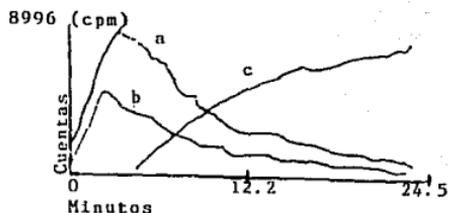
cpm- Cuentas por minuto

Cuadro No. III

	CURVA	Tmax (minutos)	T1/2 (minutos)
Riñón derecho	a	0.66	4.13
Riñón izquierdo	b	2.66	4.26
Vejiga	c	24.0	-

Al paciente se le practicó Nefrectomía derecha en enero de 1983. Presenta Hipertensión arterio-renovascular e hipertrofia prostática grado 1. Excelente control de la tensión arterial con medicamentos. Es notable que el riñón izquierdo realiza la función de los dos.

La curva a no tiene significado ya que se trata de radiactividad ambiental. La curva b muestra que el riñón está trabajando perfectamente y la curva c correspondiente a la vejiga aparece aproximadamente a los 5 minutos.



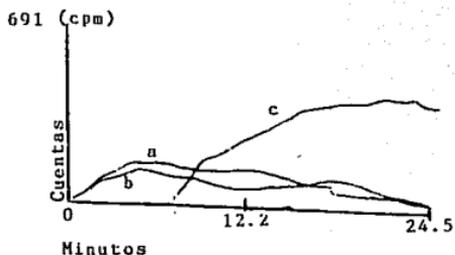
cpm- Cuentas por minuto

Cuadro No. IV

	CURVA	Tmax (minutos)	T1/2 (minutos)
Riñón derecho	a	4.0	5.33
Riñón izquierdo	b	2.93	5.06
Vejiga	c	24.5	

La paciente fue sometida a cirugía para corregir una obstrucción iatrógena ureteral izquierda. Actualmente presenta hematoma subcapsular del riñón izquierdo e infección en las vías urinarias por Escherichia coli.

En el renograma se puede observar el funcionamiento del riñón izquierdo que se encuentra más deteriorado que el riñón derecho. La curva correspondiente a la vejiga aparece casi a los 5 minutos.



cpm- Cuentas por minuto

Cuadro No. V

	CURVA	Tmax (minutos)	T1/2 (minutos)
Riñón derecho	a	5.06	5.06
Riñón izquierdo	b	4.53	14.1
Vejiga	c	24.0	

El paciente presenta Hipertensión arterial severa.

El renograma muestra que la actividad en ambos riñones es muy baja, por lo que deben estar muy dañados. La curva correspondiente a la vejiga aparece aproximadamente a los 6 minutos.

4.2. Discusión.

Los informes en la literatura muestran que el fármaco MAG_3 marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es factible de emplear en estudios del riñón y de las vías urinarias.

Este compuesto fue preparado en los laboratorios del ININ y en el Laboratorio de Radiofarmacia del Departamento de Medicina Nuclear del INNSZ se marcó con el radionúclido $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para así - iniciar los estudios en nuestro país con la finalidad de valorar sus cualidades en el diagnóstico nefrourológico y plantear la posibilidad de emplearlo en estudios de rutina.

Dada la imposibilidad de obtener una mayor cantidad del fármaco sólo se realizaron 5 pruebas a pacientes que presentaban - distintas patologías renales.

De acuerdo a los resultados obtenidos se puede afirmar que el $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$ es eficiente ya que es secretado por las células - tubulares sin ninguna retención; presentando gran claridad renal además de obtener excelentes imágenes renales y proporcionar al paciente una dosis de retención muy baja, comparado con el $^{131}\text{I-IOI}$ cuya dosis de radiación es muy alta por lo cual se ha tenido que dejar de usar.

El marcado del MAG_3 es eficiente, ya que los resultados obtenidos del control de calidad de la pureza radioquímica, resulta ser mayor del 95% tanto en la preparación del vial de acuerdo a las instrucciones del fabricante y con solvente acetona, como en el vial que no se sometió al calentamiento después de su re-constitución.

En las miniradiocromatografías que se hicieron con tres disolventes, se pudo observar que los cromatogramas que se corrieron con acetona dan mejores resultados que los corridos en solución salina o en solución acetonitrilo/agua 60:40. Otro dato importante es que a las 2 horas de la preparación del vial de MAG_3 se obtienen los valores más altos y conforme va pasando el tiempo este valor va decayendo.

Debido a esto se administra el radiofármaco a los pacientes e inmediatamente se les somete al programa de computación en el que se obtienen imágenes renales y renogramas de gran calidad; - los que indican la morfología renal y el funcionamiento de estos órganos.

CAPITULO V. CONCLUSIONES

El MAG_3 se marcó con el radionúclido $^{99\text{m}}\text{Tc}$, logrando que el producto tenga una pureza radioquímica mayor del 95%.

Este radiofármaco se puede administrar a las personas en estudio renal, ya que ha demostrado ser el compuesto ideal en la valoración de la función renal tubular; debido a que la actividad acumulada en los riñones hace posible que se pueda evaluar la dinámica del compuesto, ya que antes de 60 segundos se visualizan las siluetas renales con gran nitidez.

El $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$ podría ser empleado en los estudios de rutina junto con el $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$, ya que le proporcionarían al médico mayor información acerca de la morfología y aspectos funcionales de los riñones.

En los estudios investigados y realizados se nota la necesidad de reemplazar al $^{131}\text{I-OIH}$ por el $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$ debido a que:

- a). La pureza radioquímica es mayor del 90%.
- b). Las imágenes secuenciales son de gran calidad.
- c). La dosis de radiación que proporciona al paciente es baja.

Este es un estudio preliminar y con los resultados que se obtuvieron se espera que en un futuro se emplee este radiofármaco en estudios de rutina.

BIBLIOGRAFIA

1. Arteaga, M.C. EL TECNECIO EN MEDICINA NUCLEAR. Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear. (1989).
2. Arteaga, M.C. y Tovar, Z.E. Utilidad de las técnicas con radionúclidos en el trasplante renal. Rev. Prensa Médica Mexicana. 5-6: 247-256. (1974).
3. Bauer, T.R. DIAGNOSTICO RADIOLOGICO EN MEDICINA INTERNA. Ediciones Toray S.A. Barcelona (1980).
4. Boyd R.E. Technetium generators: Status and Prospects. Radiochemic acta. 41:59 (1987).
5. Brescia F., Arentes J. and Turk P. FUNDAMENTOS DE QUINICA. 6a. edición C.E.C.S.A. México (1986).
6. Bryson N., Dewan J., James J., et. al. Neutral Technetium (V)-Complexes with Amide-Thiol Thioether Chelating Ligands. Inorg. Chem. 27: 2154-2161. (1988).
7. Bubeck B., Brandau W., Eisenhurt M., et. al. The Tubular Extraction Rate (TER) of $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$; a New Cuantitative Parameter of Renal Function. New Compact in Nucl. Med. 18: 260-267- (1987).
8. Bubeck B., Brandau W., Weber E., et. al. Pharmacokinetics and Metabolism of $\text{Tc-}^{99m}\text{-MAG}_3$. J. Nucl. Med. 29:906 (1988).
9. Bubeck B., Brandau W., Weber E., et. al. Pharmacokinetics of Technetium- $^{99m}\text{-MAG}_3$ in Humans. J. Nucl. Med. 31: 1285-1293. -- (1990).

10. Clarke N. and Podbielski L. Medical Diagnostic Imaging with - Complexes of ^{99m}Tc . Coord. Chem. Rev. 78: 253-331. (1987).
11. Coveney R. and Robbins S.M. Comparison of Technetium- $^{99m}\text{MAG}_3$ Kit with HPLC-purified Technetium- $^{99m}\text{MAG}_3$ and OIH in Rats.- J. Nucl. Med. 28: 1881-1887. (1987).
12. Davison J., Jones A., Orvez C., et. al. A New Class of Oxo--- technetium (+5) Chelate Complexes Containing a TcON_2S_2 Core. Inorg. Chem. 20: 1629-1932. (1981).
13. Desgrez A., Morett J., Robert J. and Vinot J.N. COMPENDIO DE MEDICINA NUCLEAR. Editorial A.C. Libros Científicos y técnicos. Madrid. (1980).
14. Eshima D., Taylor A., Fritzberg A., et. al. Animal Evaluation- of Technetium $^{99m}\text{-Triamine Mercaptide Complexes}$ as Potential- Renal Imaging Agents. J. Nucl. Med. 28: 1180-1186. (1987).
15. FARNACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS NEXICANOS. Secretaría de Salud. 6a. Edición (1990).
16. Fraile M., Martínez P., Monne J., et. al. Comparación entre - el ^{131}I -hipuran y $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ mediante una técnica de aclara--- miento simultáneo; estudio en Clínica Humana. Rev. Esp. de -- Med. Nucl. 3: 9-13. (1989).
17. Franck. S.L. FUNDAMENTOS DE RADIOLOGIA. 4a. Edición. Ed. In-- teramericana. México (1987).
18. Fritzberg A., Sudhakar K., Eshima D., et. al. Syntesis and -- Biological Evaluation of Technetium- $^{99m}\text{MAG}_3$ as a Hipuran Re-

- placement. J. Nucl. Med. 27: 11-116. (1986).
19. Guyton A. FISILOGIA Y FISIOPATOLOGIA BASICAS. 2a. Edición. Ed. Interamericana. México. (1979).
 20. Huber E., Heineman W. and Deutsch E. Technetium Electrochemistry 5! Spectrochemical Studies on the Hexachlorotechnetate -- (IV) and Hexabromotechnetate (IV) Complexes in acuos Media. Inorg. Chem. 26: 3718-3722. (1987).
 21. Jafri A., Britton E. and Nimmon C. Technetium-99m-MAG₃ a Comparison with Iodine-131 and Iodine-123 Ortoiodohipurate in Patients with Renal Disorders. J. Nucl. Med. 29: 147-158. ---- (1988).
 22. Lee and Blafox M. Technetium-99m-MAG₃ Clearances after Ca proil in Experimental Renovascular Hypertension. J. Nucl. Med. 30: 666-671. (1989).
 23. López -Amor N. y Quinquer S. Aplicaciones Nefrourológicas de la Medicina Nuclear. Medicine Rev. México. 6: 49-45. (1990).
 24. Marcus C. and Kaperus J. Pediatric Renal Iodine-123-Ortoiodohipurate Dosimetry. J. Nucl. Med. 26: 1211-1214. (1985).
 25. Mervin W. and Fritzberg A. CHEMISTRY FOR NUCLEAR MEDICINE. -- 2a. Edición. Yearbook Medical. Chicago. (1985).
 26. Nitta A. y Robles A. MANUAL DE CONTROL DE CALIDAD DE RADIOFARMACOS. ALASBIMN. Montevideo. (1987).
 27. Müller-Suur R. and Müller-Suur C. Glomerular Filtration and - Tubular Secretion of MAG₃ in the Rat Kidney. J. Nucl. Med. -- 30: 1986-1991. (1989).

28. Plaza P. J. Otras exploraciones instrumentales del riñón y --
vías urinarias. Medicine Rev. México. 31: 2097-2100. (1987).
29. Quinquer J., Peña C. y Pavía J. Bases de la Medicina Nuclear.
Radiofármacos e Instrumentación. Medicine Rev. México. 6: 9-
13. (1989).
30. Reyes H.L. SINTESIS Y EVALUACION DE LA ^{99m}Tc -MAG₃ COMO UN NUE
VO RADIOFARMACO EN EL DIAGNOSTICO DE LA FUNCION RENAL. Tesis.
Universidad Autónoma del Estado de México. (1991).
31. Robbins J.P. CHROMATOGRAPHY OF TECHNETIUM-99m RADIOPHARMACEU-
TICAL. A practical guide. (1987).
32. Russell Ch., Taylor A. and Eshima D. Estimation of Technetium
 ^{99m}Tc -MAG₃ Plasma Clearance in Adults from one o Two Samples. -
J. Nucl. Med. 30: 1955-1959. (1989).
32. Russell Ch., Thorstad B., Yester V., et. al. Comparison of --
Technetium-99m-MAG₃ with Iodine-131-Hipuran by Simultaneous--
Dual Chanel Technique. J. Nucl. Med. 29: 1189-1193. (1988).
34. Russell Ch., Thorstad B., Yester V., et. al. Quantitation of
Renal Function with Technetium-99m-MAG₃. J. Nucl. Med. 29:--
1931-1933. (1988).
35. Silver S. RADIOACTIVE NUCLIDES IN MEDICINE AND BIOLOGY. 3a. E
dición. Lea Febiger. Phydadelphia. (1968).
36. Taylor A. and Eshima D. Effects of Altered Physiologic States
on Clearance and Biodistribution of Technetium-99m-MAG₃, Iodi
ne-131-OIH and 125-I-Iodothalamate. J. Nucl. Med. 29: 669---

674. (1988).

37. Taylor A., Eshima D., Christian P., et. al. Technetium-99m-MAG₃ Kit Formulation: Preliminary Results in Normal Volun---teers and Patients with Renal Failure. J. Nucl. Med. 29:616-62.. (1988).
38. Taylor A., Eshima D., Fritzberg A., et. al. Comparison of Iodine-131-OIH and Technetium-99m-MAG₃ Renal Inaging in Volun--teers. J. Nucl. Med. 27: 795-803 (1986).
39. Taylor A., Greene J. and Eshima D. The Clearances of I-131---OIH and Tc-99m-MAG₃ are not always Proportional to Renal Plas ma Flow. J. Nucl. Med. 30: 823. (1989).
40. Taylor A., Ziffer J. and Eshima D. Comparison of Tc-99m-MAG₃- and Tc-99m-DTPA in Renal Transplaat Patients with Impaired Re nal Function. Clin. Med. Nucl. 15: 371-377. (1990).
41. Taylor A., Ziffer J., Stevens A., et. al. Clinical Comparison of-131-Ortoiodohipur.te and the Kit Formulation of Tc-99m-Mer captoacetyltriglicine. Rad. Rev. 170: 721-725. (1989).
42. Todd-Sandford. DIAGNOSTICO CLINICO POR EL LABORATORIO. 6a. Edición. Ed. Salvat. Barcelona España. (1978).
43. Tratado de Medicina Práctica. ANATOMIA RENAL. Medicine Rev. México 28: 12-40 (1987).
44. Turp N.J. Technetium. Coord. Chem. Rev. 80: 157-171. (1987).
45. Woodrich D.J. UROLOGIA. Academia Nacional de Medicina. Méxi-co (1987).