

# Centellografía aérea pulmonar

## Estudio comparativo con $^{99m}\text{Tc-ENS}$ y $^{99m}\text{Tc-DTPA}$

G. Calmanovici<sup>1</sup>, J. Boccio<sup>1</sup>, C. Goldman<sup>1</sup>, A. Hager<sup>2</sup>, T. De Paoli<sup>2</sup>, M. Alak<sup>3</sup>,  
O. Degrossi<sup>3</sup>, H. García del Rfo<sup>3</sup>, J. Nicolini<sup>4</sup>, R. Caro<sup>1</sup> y M. Zubillaga<sup>1</sup>.

### Introducción

El estudio PIOPED ha establecido el valor diagnóstico de la centellografía pulmonar en la determinación de la probabilidad de poseer tromboembolismo pulmonar (TEP)<sup>(10)</sup>.

Los primeros radiofármacos utilizados para la centellografía aérea pulmonar fueron gases radiactivos como el  $^{133}\text{Xe}$ <sup>(8)</sup> y posteriormente el  $^{127}\text{Xe}$  y el  $^{81m}\text{Kr}$ <sup>(9)</sup>, los cuales presentan inconvenientes relacionados con su costo. Para el caso particular del  $^{133}\text{Xe}$  se presenta el problema adicional de radioprotección, tanto en la administración del gas como en la evacuación de los residuos radiactivos y una resolución espacial pobre<sup>(8)</sup>.

Con el fin de obviar los inconvenientes del  $^{133}\text{Xe}$ , se propuso utilizar el  $^{99m}\text{Tc-Technegas}$ <sup>(6)</sup>, que es una dispersión ultrafina de partículas de carbón marcadas con  $^{99m}\text{Tc}$  producida en atmósfera de argón a 2500°C. Si bien la resolución de la imagen obtenida con este radiofármaco es superior a la del  $^{133}\text{Xe}$  y la dosis de radiación recibida por el paciente es baja, su complejidad de producción y costo impiden que este radiofármaco sea una alternativa viable para países en vías de desarrollo.

Los aerosoles marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  poseen partículas de tamaño pequeño y uniforme y permiten obtener

imágenes de resolución similar al  $^{99m}\text{Tc-Technegas}$ . En nuestro país el radioaerosol más utilizado en la centellografía aérea pulmonar es el  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , que no es específico para el pulmón<sup>(3)</sup>, por lo que en situaciones patológicas en las cuales el paciente tiene su capacidad respiratoria disminuida, no se acumula en los pulmones en cantidad suficiente, dificultando el diagnóstico.

Los inconvenientes que se producen en la utilización de gases radiactivos, del  $^{99m}\text{Tc-Technegas}$ , y con el aerosol de  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , se podrían resolver disponiendo de un radioaerosol de bajo costo y alta especificidad, que permitiera la optimización de la calidad de la imagen obtenida, minimizando la radiactividad administrada, el tiempo necesario para la adquisición de la imagen y el número de inspiraciones que debe realizar el paciente.

El surfactante natural exógeno (ENS) es secretado por las células alveolares pulmonares tipo II y es utilizado para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (RDS) ya sea por instilación traqueal o por vía inhalatoria<sup>(2-5-7)</sup>. El ENS marcado con  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc-ENS}$ ) está siendo estudiado con el fin de utilizarlo para la centellografía aérea pulmonar<sup>(1)</sup>. Dicho radiofármaco posee una alta especificidad por el pulmón, con una concentración de actividad porcentual en ratas de  $98.7 \pm 1.3\%$ . En este trabajo se estudia comparativamente la calidad de la imagen centellográfica obtenida con  $^{99m}\text{Tc-ENS}$  y el  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  en voluntarios sanos. Los radiofármacos se estudiaron en dos condiciones diferentes: I) administrando actividades iguales de ambos radiofármacos y II) administrando actividades menores de  $^{99m}\text{Tc-ENS}$  que de  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ . También se estudió con ambos radiofármacos la posibilidad de obtener una imagen diferida, para simular situaciones en las cuales por distintas razones no se la puede obtener en forma inmediata.

<sup>1</sup> Laboratorio de Radioisótopos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Cátedra de Física, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup> Laboratorios Bacon S.A.I.C., Buenos Aires, Argentina.

## Materiales y métodos

### Población estudiada

El Comité de Ética del Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento aprobó este estudio, en el cual participaron doce voluntarios, 7 hombres y 5 mujeres, con edades que oscilaban entre 25 y 70 años. En este grupo, 4 voluntarios eran fumadores (10-20 cigarrillos/día).

### Procedimiento

El  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato de sodio, necesario para la marcación de los radiofármacos, se eluyó de un generador de  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  (Radiofarm®, Laboratorios Bacon, Buenos Aires, Argentina. Actividad: 37 GBq).

El  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS se obtuvo marcando 2.5 mg de ENS (Baby Fact P/, GEMEPE S.A.) liofilizado con  $^{99m}\text{Tc}$ , usando fluoruro estano (Sigma Chemical Co.) como agente reductor<sup>(1)</sup>, obteniéndose una concentración de actividad de 740 MBq/mL. La misma concentración de actividad de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA se obtuvo marcando la sal sódica de DTPA (Bacon Laboratories, Buenos Aires, Argentina) con  $^{99m}\text{Tc}$ . En ambos casos el control de calidad de los radiofármacos fue realizado por cromatografía ascendente en papel Whatman N° 3 (RJM Sales, Inc., Nueva York, EEUU) usando acetona (Merck, Buenos Aires, Argentina) como solvente de corrida<sup>(3)</sup>.

Para realizar el estudio centellográfico se administró el radiofármaco, colocándolo en la cámara de un nebulizador Ultra Vent®, para convertirlo en aerosol. El voluntario, con una pinza en la nariz, inhaló el aerosol por vía bucal durante 3 minutos a través de una boquilla provista de una válvula de una vía para descartar el gas exhalado y gotas de líquido formadas a un depósito blindado. 5 voluntarios inhalaban 900-1200 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS y siete días después se les administró la misma actividad de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (*condición I*). Los demás voluntarios recibieron 500-800 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS y una semana después 900-1200 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (*condición II*).

### Adquisición de imágenes

Las imágenes fueron obtenidas con una cámara gamma (Picker Dyna Camera 4C) conectada a una computadora (A<sup>2</sup> Nuclear Spectra Medtronic Medical DATA Systems). Con cada radiofármaco se adquirieron dos imágenes, a los 5 y a los 30 minutos posteriores a la inhalación. Las imágenes obtenidas con  $^{99m}\text{Tc}$ -

ENS y  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA fueron comparadas en un análisis doble ciego, para ser clasificadas según su calidad y de acuerdo a un índice semicuantitativo porcentual (I%) que relaciona la actividad pulmonar a los 5 minutos ( $A_p$ ) con la actividad administrada ( $A_a$ ). ( $I\% = A_p \times 100/A_a$ ). El I% independiza los resultados de la actividad administrada, lo que permite comparar los resultados obtenidos en los distintos voluntarios. La relación entre el I% para el  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS y el  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA para cada condición se define como R, valor que expresa una estimación semicuantitativa de la calidad de la imagen lograda con  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS con respecto a la obtenida con el  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.

### Expresión de resultados y análisis estadístico

Los resultados se expresan como la media  $\pm$  DS para la actividad administrada, el tiempo de adquisición y el I%. El análisis estadístico de estos valores y del de R se realizó por el test de Kruskal Wallis seguido por el test de Dunns<sup>(4)</sup>, fijando un límite de significancia menor a 0.05.

### Resultados y discusión

El rendimiento de marcación porcentual de los radiofármacos utilizados fue siempre superior a 98%. Los datos y resultados para la *condición I* y la *condición II* se muestran en las Tablas 1 y 2, respectivamente. En la Tabla 1 se puede observar que los valores de la actividad administrada, el tiempo de adquisición y el I% no difieren estadísticamente entre ambos radiofármacos. La Tabla 2 demuestra que el I% no difiere significativamente entre ambos radiofármacos, si bien la actividad administrada del  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS es de aproximadamente 50% de la correspondiente al  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. El R no difiere significativamente entre ambas condiciones. Sin embargo, el tiempo de adquisición en la *condición II* para el  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS difiere significativamente del correspondiente al  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ( $p < 0.05$ ), lo que se debe a que la actividad administrada es menor, si bien ambos tiempos de adquisición son razonablemente cortos. Estimamos la posibilidad de administrar prácticamente la mitad de la dosis de  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS que la de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA con calidades de imagen equivalentes, permitiría que los pacientes y los médicos nucleares que realizan la administración puedan recibir una dosis de radiación considerablemente menor con el primero de estos radiofármacos.

Las imágenes obtenidas 5 minutos luego de la finali-

zación de la inhalación eran de calidad equivalente para  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS y  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA en ambas condiciones. Sin embargo, en el caso del  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA se observa radiactividad a nivel de riñón en pacientes fumadores, lo que no ocurre con el  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS; ésto sugiere que en patologías con daño de la membrana alveolo-capilar en la que los riñones interferirían en la imagen del pulmón, el  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS sería de gran utilidad. Estos resultados coinciden con los obtenidos en estudios de biodistribución en animales, en los cuales el porcentaje de concentración de actividad en riñones para el  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS fue de  $0.3 \pm 0.4\%$  mientras que para el  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA fue de  $16.9 \pm 16.5\%$  <sup>(3)</sup>.

Por otro lado, la imagen correspondiente a 30 minutos es mejor en el caso de utilizarse  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS, tanto en fumadores como en no fumadores, para ambas condiciones. El resultado obtenido para el  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS sugiere la posibilidad de realizar la adquisición de la imagen en forma diferida respecto a la nebulización, cuando dicha adquisición resulta imposible realizarla

inmediatamente. Esto también coincide con estudios de biodistribución en animales en los cuales el porcentaje de concentración de actividad en pulmones a los treinta minutos de administrado el radiofármaco para el  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS fue de  $98.7 \pm 1.3\%$  y para el  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA fue de  $77.8 \pm 20.6\%$  <sup>(3)</sup>, resultado que indica no solamente que la acumulación pulmonar de este último radiofármaco es menor sino que además es impredecible. Esto indicaría que, en aquellos casos en que la capacidad respiratoria del paciente está disminuida, como en pacientes no cooperativos, la utilización de  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS mejoraría las posibilidades diagnósticas respecto al  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.

Sería de interés realizar un estudio comparativo con un grupo más numeroso y con distintas patologías, siguiendo la misma metodología, con el fin de justificar la utilización del  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS como radiofármaco de elección en la centellografía de ventilación pulmonar.

**TABLA 1.** Datos y resultados individuales. Media $\pm$ DS para la actividad administrada, el tiempo de adquisición y el Índice Semicuantitativo (I%) para las imágenes obtenidas 5 minutos luego de la inhalación con  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS y  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA para la condición I.

A			$^{99m}\text{Tc}$ -ENS			B			R	
Nº	Sexo	Fumador	Actividad administrada (MBq)	Tiempo de adquisición (min)	I%	Actividad administrada (MBq)	Tiempo de adquisición (min)	I%		
1	F	Sí	1043	1.05	3.38	999	1.25	2.96	1.14	
2	F	Sí	1110	0.33	10.10	1099	1.07	3.15	3.21	
3	M	No	1129	1.15	2.85	1047	1.57	2.25	1.27	
4	F	No	936	1.95	2.03	999	1.33	2.78	0.73	
5	M	No	1014	1.70	2.15	1003	0.52	7.10	0.30	
MEDIA			1046.4	1.236	4.101	1029.3	1.148	3.648	1.329	DS
77.5			0.630	3.400	43.9	0.394	1.960	1.117		

**TABLA 2.** Datos y resultados individuales. Media $\pm$ DS para la actividad administrada, el tiempo de adquisición y el Índice Semicuantitativo (I%) para las imágenes obtenidas 5 minutos luego de la inhalación con  $^{99m}\text{Tc}$ -ENS y  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA para la condición II

A			B						
N°	Sexo	Fumador	$^{99m}\text{Tc}$ -ENS			$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA			R
			Actividad administrada (MBq)	Tiempo de adquisición (min)	I%	Actividad administrada (MBq)	Tiempo de adquisición (min)	I%	
1	M	No	555	1.35	4.95	1110	0.98	3.41	1.45
2	M	Sí	740	2.03	2.47	1110	0.51	6.59	0.37
3	M	No	555	1.42	4.68	1110	0.97	3.44	1.36
4	F	Sí	740	1.18	4.25	1110	0.77	4.35	0.98
5	M	No	555	1.57	4.24	1110	0.57	5.87	0.72
6	M	No	555	2.10	3.18	1110	1.54	2.17	1.47
7	F	No	513	5.18	1.39	1129	1.38	2.21	0.63
MEDIA			601.8	2.117	3.594	1112.6	0.958	4.006	0.997
DS			95.6	1.393	1.301	7.0	0.389	1.710	0.440

### Bibliografía

- Calmanovici G., Boccio J., Lysionek A. y cols. " $^{99m}\text{Tc}$ -ENS, a new radiopharmaceutical for aerial lung scintigraphy. Comparison between different freeze-dried formulations". *J Nucl Med* 1999 40: 1080-1083.
- Calmanovici G., Boccio J., Lysionek A. y cols. "El sistema surfactante pulmonar: fisiología, patologías asociadas a su alteración y administración exógena como agente terapéutico y de diagnóstico". *Acta Physiol Pharmacol Therap Latinoamer* 1998 48: 175-190.
- Calmanovici G., Zubillaga M., Lysionek A. y cols. " $^{99m}\text{Tc}$ -ENS, a new radiopharmaceutical for aerial lung scintigraphy: comparative studies in rats". *Nucl Med Biol* 1998 25: 511-513.
- Dawson-Saunders B. y Trapp R.G. "Comparación y estimación de tres o más medias". En: *El Manual Moderno S.A. eds. Bioestadística médica. México DF-Santa Fé de Bogotá* 1997: 149-169.
- Dijk P.H., Heikamp A., Piers D.A., Weller E. y Bambang Oetomo S. "Surfactant nebulisation: safety, efficiency and influence on surface lowering properties and biochemical composition". *Intensive Care Med.* 1997 23: 456-462.
- Howarth D.M., Lan L., Thomas P.A. y Allen L.W. " $^{99m}\text{Tc}$ -Technegas ventilation and perfusion lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolus". *J. Nucl. Med.* 1999 40: 579-584.
- Jobe A.H. "Pulmonary surfactant therapy". *The New Eng J of Med.* 1993 328: 861-868.
- Spies W.G., Spies S.M. y Mintzer R.A. "Radionuclide imaging in diseases of the chest (Part 1)". *Chest.* 1983 83: 122-127.
- Spies W.G., Spies S.M. y Mintzer R.A. "Radionuclide imaging in diseases of the chest (Part 2)". *Chest.* 1983 83: 250-255.
- The PIOPED Investigators. "Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED)". *J.A.M.A.* 1990 263: 2753-2759.
- Wiseman L.R. and Bryson H.M. "Porcine-Delivered Lung Surfactant". *Drugs* 1994 48: 386-403