

Relación entre la pureza radioquímica del ^{123}I -ioflupano y la captación extracraneal (tiroidea y parotídea)

Relationship between radiochemical purity of ^{123}I -ioflupane and extracranial image captation (parotid and thyroid)

Díaz Platas Lucía ¹; Prado Wohlwend Stefan ²; Romero Otero Mónica¹; Iniesta Medel Alba³; Ramudo Cela Luis ⁴

1. Unidad de Radiofarmacia Hospital Clínico Universitario de Valencia.
2. Servicio de Medicina Nuclear Hospital Clínico Universitario de Valencia.
3. Servicio de Medicina Nuclear Hospital Universitario Politécnico La Fe
4. Servicio de Farmacia Complejo Hospitalario Universitario da Coruña

Artículo Original Original Article

Correspondencia Correspondence

Lucía Díaz Platas
Unidad de Radiofarmacia. Hospital
Clínico Universitario de Valencia
lucia.diaz.platas@outlook.es

Conflicto de interés Competing interest

Los autores declaran que no existe
conflicto de interés.

Received: 10.10.2015
Accepted: 19.10.2015

RESUMEN

Objetivo. Estudiar el efecto de la pureza radioquímica (PR) del ^{123}I -Ioflupano, utilizado para realizar SPECT cerebral de transportadores de dopamina, sobre las imágenes obtenidas y evaluar la posible influencia de la extravasación durante su administración y del grado de afectación del paciente por el síndrome parkinsoniano sobre los resultados.

Material y métodos. Se realizó un estudio prospectivo en 39 pacientes. La PR del ^{123}I -Ioflupano se determinó mediante cromatografía en capa fina. Se delimitaron las regiones de interés (ROI) en zona aproximada de cerebro, parótidas y región cervical, obteniéndose la media de cuentas en cada región y las ratios de actividad tiroides/cerebro (RTC) y parótidas/cerebro (RPC). Se propuso un modelo de regresión lineal múltiple con predictores cuantitativos y categóricos.

Resultados. El modelo mostró correlación entre la PR y la RTC modificada por la presencia de extravasación, fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$) y predijo el 42,31% de la variabilidad de la RTC. La correlación entre PR y RPC no se modificó por ninguna de las variables propuestas. El modelo fue estadísticamente significativo ($p < 0,0176$) y predijo el 12,3% de la variabilidad del RPC.

Conclusiones. La capacidad predictiva del modelo para explicar la variabilidad de la RTC es aceptable y explica la repercusión negativa de la extravasación. Sin embargo, la capacidad para explicar la variabilidad de la RPC es baja y debe ser atribuida a variables no estudiadas. Una PR baja y la extravasación durante la administración del radiofármaco se traduce en mayor actividad extracraneal e implica peor calidad de imagen y mayor irradiación tiroidea.

Palabras Clave: Ioflupano, Ioduro¹²³. Radiocromatografía. Radioquímica. Captación tiroidea. Cromatografía en capa fina.

ABSTRACT

Aim. The aim of this study is to see the effect of radiochemical purity (PR) of ^{123}I - Ioflupane used for cerebral dopamine transporter SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) on the images and evaluate the possible influence of extravasation during the administration in patient with Parkinson syndrome.

Material and methods. A Prospective study was performed in 39 patients. The PR of ^{123}I -Ioflupane was determined by radiochromatography.

The regions of interest (ROI) were defined in general area of the brain, parotid and cervical region, obtaining the average counts in each region and activity ratios thyroid / brain (RTC) and parotid / brain (RPC). It was proposed a model of multiple linear regression with quantitative and categorical predictors

Results. The model showed that correlation between the PR and the RTC was modified by the presence of extravasation, it was statistically significant ($p < 0.001$) and predicted the 42.31 % of the variability of the RTC. The correlation between PR and PRC was not modified by any of the variables proposed. The model was statistically significant ($p < 0.0176$) and 12.3% predicted variability RPC.

Conclusions. The predictive variability of the model of RTC is acceptable and explains the negative impact of extravasation. However, the ability to explain the variability of the PRC is low and should not be attributed to variables studied. A low PR and extravasation during the administration of the radiopharmaceutical involves worse quality of image and increased thyroid irradiation.

Key words: /Ioflupane. ¹²³Iodure. Radiocromatography. Radiochemical. Thyroid captation. Thin layer chromatography.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo atribuido, principalmente, a un déficit de dopamina secundario a una pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra. El control de la intensidad y duración de la neurotransmisión dopaminérgica se realiza a través de los transportadores de dopamina (DAT), proteínas transmembrana asociadas a canales de cloro, que se encargan de la recaptación de la dopamina en las terminales presinápticas después de su interacción con el receptor postsináptico. La densidad de DAT disminuye cuando se produce degeneración de las neuronas dopaminérgicas, lo que permite su utilización como marcador para el diagnóstico en la EP.

El método más empleado para la visualización de la distribución de DAT presináptica en el estriado es la tomografía de emisión computarizada de fotón único (SPECT) con ¹²³I-β-CIT, ¹²³I-FP-CIT o ^{99m}Tc-TRODAT. De todos ellos, el más ampliamente utilizado es el ¹²³I-FP-CIT, también conocido como ¹²³I-Ioflupano, un análogo radioiodado de la cocaína que posee una vida media de 13 horas y que decae emitiendo radiación gamma de 159 keV. La dosis recomendada es de 111-185 MBq (3-5 mCi), siendo la dosis efectiva tras exposición única de 2,3-4,4 mSv. El ¹²³I-Ioflupano es rápidamente captado en el núcleo estriado, alcanzándose niveles estables a las 4 horas postinyección.

Las técnicas de imagen cerebral como la tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM) utilizadas en el diagnóstico del parkinsonismo no muestran hallazgos específicos en el caso de la EP, siendo necesarias técnicas de imagen funcional que permitan descartar formas idiopáticas de parkinsonismo. El SPECT con ¹²³I-Ioflupano permite distinguir la EP de otros trastornos relacionados con la edad¹.

Además, se ha observado una correlación entre el grado de reducción de la densidad de transportadores de dopamina estriatales presinápticos y las escalas más comúnmente utilizadas para evaluar la severidad de la EP (Hoehn y Yahr) y para establecer el tratamiento adecuado¹.

Aunque la interpretación visual del SPECT con ¹²³I-Ioflupano suele ser sencilla, en algunos casos puede ser necesaria una cuantificación adicional para mejorar la interpretación y el diagnóstico, especialmente si tenemos en cuenta la pérdida fisiológica de DAT que se produce con la edad. Esta interpretación puede verse comprometida por factores que afectan a la biodistribución de los radiofármacos y que están relacionados con su preparación y formulación, con las técnicas de administración y con cambios fisiopatológicos, entre otros.

Uno de los factores relacionados con la formulación radiofarmacéutica es la formación de impurezas durante el proceso de marcaje como consecuencia de la descomposición por reacciones químicas indeseables o debido a la radiólisis. Por este motivo, es necesario realizar un control de la pureza radioquímica (PR) que determine qué porcentaje de la radiactividad total es debido a la forma química deseada del radiofármaco.

Existen diferentes métodos para determinar la PR de los radiofármacos, siendo la radiocromatografía el método más generalizado por su sencillez, precisión y reproducibilidad. Las distintas farmacopeas y la ficha técnica suelen recoger el método recomendado para la realización de este control.

Los radiofármacos marcados con ¹²³I presentan impurezas radioquímicas de yoduro libre que son absorbidas en el tracto gastrointestinal, tiroides y glándulas salivares.

El ¹²³I-Ioflupano no dispone de una monografía incluida en las farmacopeas española y europea y su ficha técnica no indica el método recomendado para su determinación. Por este motivo, en nuestra Unidad de Radiofarmacia se estableció y validó un método para determinar la PR del ¹²³I-Ioflupano mediante cromatografía en capa fina².

El protocolo de adquisición de imágenes de DAT utilizando ¹²³I-Ioflupano recomienda bloquear la captación tiroidea de yoduro libre (¹²³I) mediante la administración oral de perclorato potásico, solución de yoduro potásico o solución de lugol. Este bloqueo es necesario para proteger la glándula tiroidea y para asegurar la adecuada calidad de las imágenes. Sin embargo, estudios como el de Tavares *et al.*³ muestran una persistencia de la irradiación de la glándula tras la administración de 175 MBq del ¹²³I-Ioflupano con una pureza radioquímica del 90%, a pesar del bloqueo con lugol. Por sus propiedades farmacocinéticas^{4,5}, esta captación tiroidea se debería, casi exclusivamente, al yodo libre y no al compuesto marcado. Por lo tanto, la captación en tiroides y en glándulas salivares debería ser proporcional al porcentaje de yoduro libre (¹²³I) existente, que se puede medir determinando la pureza radioquímica del compuesto⁶.

El objetivo principal de este trabajo fue evaluar la influencia de la PR del ^{123}I -Ioflupano administrado sobre las imágenes de SPECT cerebral obtenidas mediante la determinación de la actividad observada en tiroides y parótidas y la actividad observada en el cerebro. Esta relación se expresó como la ratio de actividad tiroides/cerebro (RTC) y la ratio de actividad parótidas/cerebro (RPC).

En segundo lugar se evaluó la posible modificación de los resultados por la extravasación de la dosis durante la administración o por el grado de afectación del paciente por el síndrome parkinsoniano.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población del estudio

Se realizó un estudio prospectivo en 39 pacientes remitidos desde el Servicio de Neurología al Servicio de Medicina Nuclear de nuestro Hospital por síntomas parkinsonianos. A todos ellos se les realizó SPECT cerebral de transportadores de dopamina con ^{123}I -Ioflupano (suministrado por GE Healthcare).

Preparación del paciente

Se suspendió la administración de fármacos que interfieren con la captación del ^{123}I -Ioflupano (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y estimulantes del sistema nervioso central) durante las cuatro semanas anteriores a la realización de la prueba y se realizó bloqueo tiroideo con 500 mg de perclorato potásico previo a la administración intravenosa de 185 MBq (5 mCi) de ^{123}I -Ioflupano.

Determinación de la pureza radioquímica

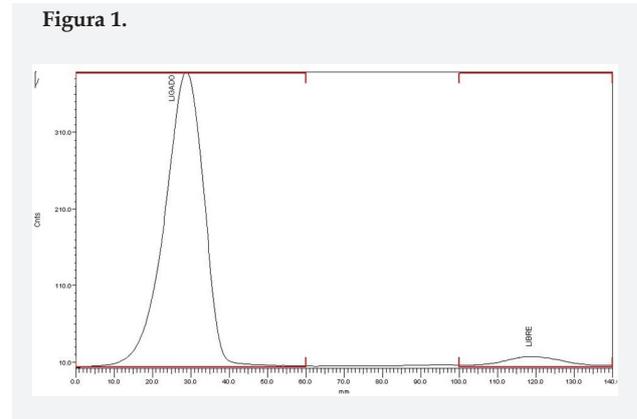
Se determinó la PR del ^{123}I -Ioflupano mediante cromatografía en capa fina, empleando una cubeta cromatográfica de vidrio de 7,5x18 cm provista de tapa, solución de cloruro sódico al 0,9% (Fresenius Kabi España S.A.) como fase móvil y placas de ITLC-SG (Varian) de 2x5 cm como fase estacionaria. El origen y el frente de disolvente se situaron a 1 cm de los extremos inferior y superior de la placa, respectivamente.

Con ayuda de una jeringa provista de una aguja de 25G (BD Microlance® 3,5/8 0,5x16 mm) se depositó una gota (10 μl) de ^{123}I -Ioflupano en el origen de la placa de ITLC-SG, la cual se introdujo en la cubeta cromatográfica conteniendo 10 ml de cloruro sódico 0,9% (equivalente a una altura de 0,5 cm). El tiempo de desarrollo cromatográfico fue de 2 minutos.

Para la obtención del radiocromatograma (Figura 1), se empleó el radiocromatógrafo Raytest-miniGITA (Raytest Isotopenmessgeräte GmbH, Straubenhardt, Alemania) con

detector BGO-V-Detector. Se evaluó el cromatograma utilizando el software GITA Program que permite calcular el área bajo la curva de los picos y restar el fondo.

Figura 1.



La PR se expresó como el porcentaje de actividad correspondiente al ^{123}I -Ioflupano (origen) frente a la actividad total (^{123}I -Ioflupano y ^{123}I).

Adquisición de imágenes

La adquisición de las imágenes se realizó con una gammacámara de doble cabezal Philips Brightview, tres horas después de la administración del ^{123}I -Ioflupano.

Inicialmente se adquirieron imágenes estáticas de la región toraco-abdominal para descartar posibles extravasaciones e imagen estática de región cefálica en proyección anteroposterior de 600000 cuentas. A continuación se realizó adquisición de la técnica SPECT 60 ángulos/55 segundos por ángulo y por cabezal, matriz 128x128, con colimador de baja energía (LEHR).

El procesado se efectuó con consola Xeleris (General Electric), tanto de la técnica SPECT (filtro Butterworth) como de la imagen planar de la región cefálica. Para el procesado de la imagen planar se delimitaron las regiones de interés (ROI) con el programa ROI Comparative Analysis en la zona aproximada del cerebro, ambas parótidas y región cervical (imagen), obteniéndose la media de captación en cuentas en dichas regiones y las ratios tiroides/cerebro, parótida derecha/cerebro y parótida izquierda/cerebro (Figura 2).

Análisis estadístico e interpretación de los resultados

Se estudió el efecto de la PR del ^{123}I -Ioflupano administrado sobre la media de cuentas de cada región, sobre la RTC y sobre la RPC en presencia de las variables modificadoras: existencia de extravasación confirmada por pruebas de imagen (sí/no) y el grado de afectación de la enfermedad (normal-leve/severa). Se consideró como afectación leve

la discreta hipocaptación en putámenes y como afectación severa la hipocaptación más acusada en putámenes, la afectación de caudados o la bilateralidad de las alteraciones.

Se propuso un modelo de regresión lineal múltiple con predictores cuantitativos y categóricos según la metodología descrita por Domenech *et al.*⁷

La variable respuesta (PR) se expresó en porcentaje y las variables principales (RTC y RPC) en tanto por uno, tratándose todas ellas como variables continuas.

Las variables modificadoras de efecto (extravasación y grado de afectación de la enfermedad) se definieron y trataron como variables binomiales.

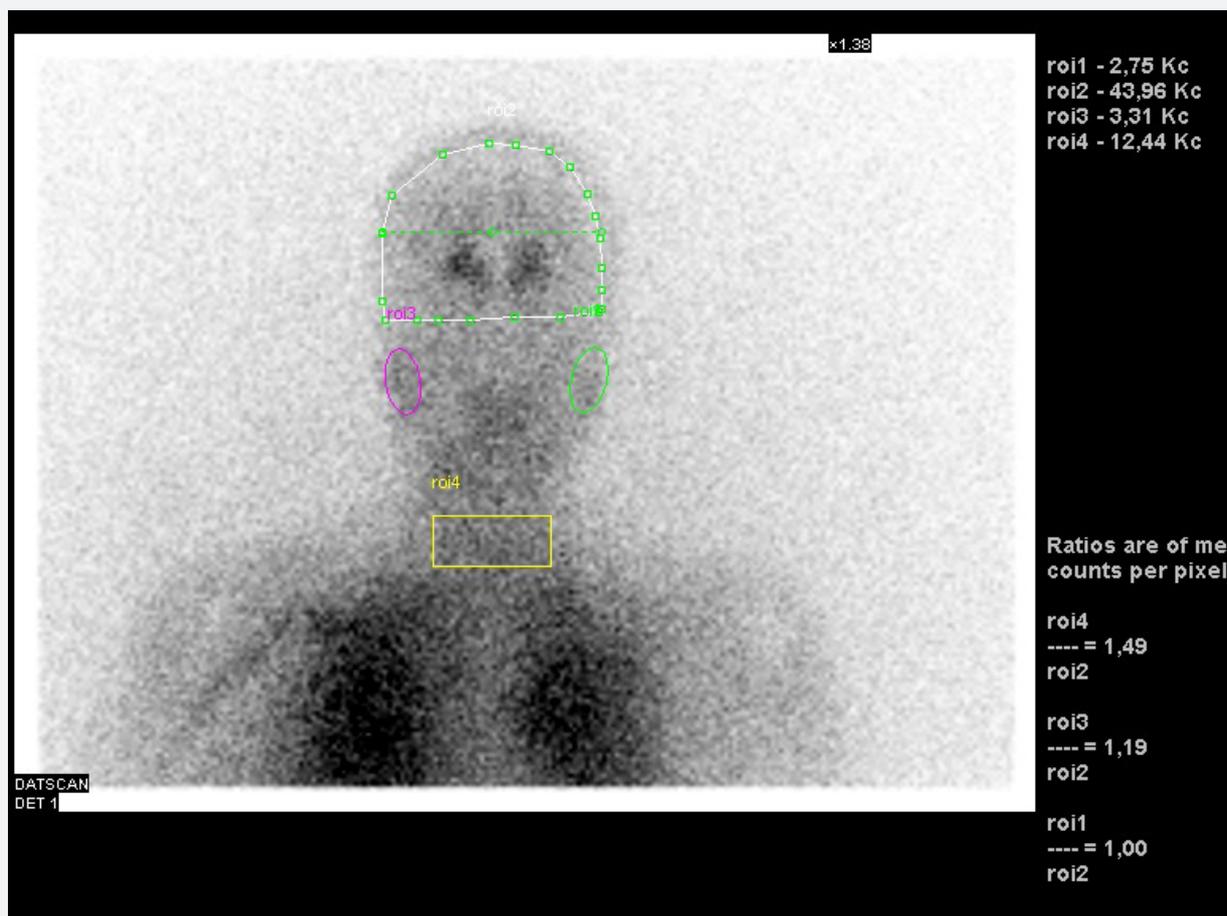
La presencia de interacción se determinó mediante criterios estadísticos, realizando una prueba de significación global (*Chunk test*) sobre el decremento del índice de correlación (R^2) producido al estimar el modelo máximo con los dos

términos de interacción y sin ellos y, en su caso, la significación de cada uno de los términos de la interacción.

En los casos estadísticamente no significativos (ENS, $p > 0,05$) se eliminaron todos los términos de interacción del modelo. En los casos estadísticamente significativos (ES, $p < 0,05$) se determinó el grado de significación de cada uno de ellos y se retuvieron en el modelo.

La confusión se evaluó mediante criterios de importancia clínica. Se estimó el coeficiente de la variable PR en todos los posibles modelos reducidos y su variación en porcentaje con respecto al modelo seleccionado anteriormente. Se consideró un efecto prácticamente importante y se retuvo como variable de confusión en el modelo cuando el cambio en el coeficiente de la variable fue superior a un 10%. En caso contrario se consideró prácticamente no importante y se excluyó del sistema. Para el análisis estadístico de datos se utilizó el programa Stata® 12.1 (Stata Corp, Texas USA).

Figura 2.



RESULTADOS

Se observó afectación severa en el 28,2% de los pacientes estudiados y extravasación del radiofármaco confirmada mediante imagen en el 56,4% de los casos.

La Tabla 1 y la Figura 3 (dónde se representa el ratioT/C en el eje «y» frente al porcentaje de la PRQ % en el eje «x») muestran la correlación entre la PR y la RTC en presencia y ausencia de extravasación. La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos para cada una de las variables estudiadas (PR, RTC, RPC) en función de las diferentes variables modificadoras de efecto: extravasación (EVas) y enfermedad.

Además en la Figura 3 se observa el cambio de tendencia en función de si hay o no extravasación.

En los sujetos en los que la dosis administrada no se ha extravasado, el RTC disminuye 0,026 (IC: 0,015-0,036; $p < 0,001$) por cada unidad que aumenta la PR; sin embargo en los sujetos en los que se produjo extravasación, la RTC disminuye 0,006 (IC: 0,002–0,014; $p = 0,12$) por cada unidad que aumenta la PR. El modelo de regresión múltiple es estadísticamente significativo ($p < 0,001$). El modelo estimado indica que la extravasación modifica el efecto de la PR sobre la RTC y es capaz de predecir un 42,31% de la variabilidad de la RTC ($R^2_{adj} = 0,4231$), siendo la capacidad predictiva aceptable.

La diferencia observada en la correlación entre la PR y la RTC en función del grado de afectación del paciente por el síndrome parkinsoniano no fue significativa ($p = 0,48$).

La Tabla 2 muestra la correlación entre la PR y la RPC. La RPC disminuye 0,0089 (IC: 0,0016-0,016; $p = 0,018$) por cada unidad que aumenta la PR. El modelo de regresión lineal es estadísticamente significativo ($p < 0,0176$). El modelo estimado es capaz de predecir un 12,3% de la variabilidad de la RPC ($R^2_{adj} = 0,1230$), siendo la capacidad predictiva baja, lo que implica que la variabilidad de la RPC observada debe ser explicada por otras variables no estudiadas.

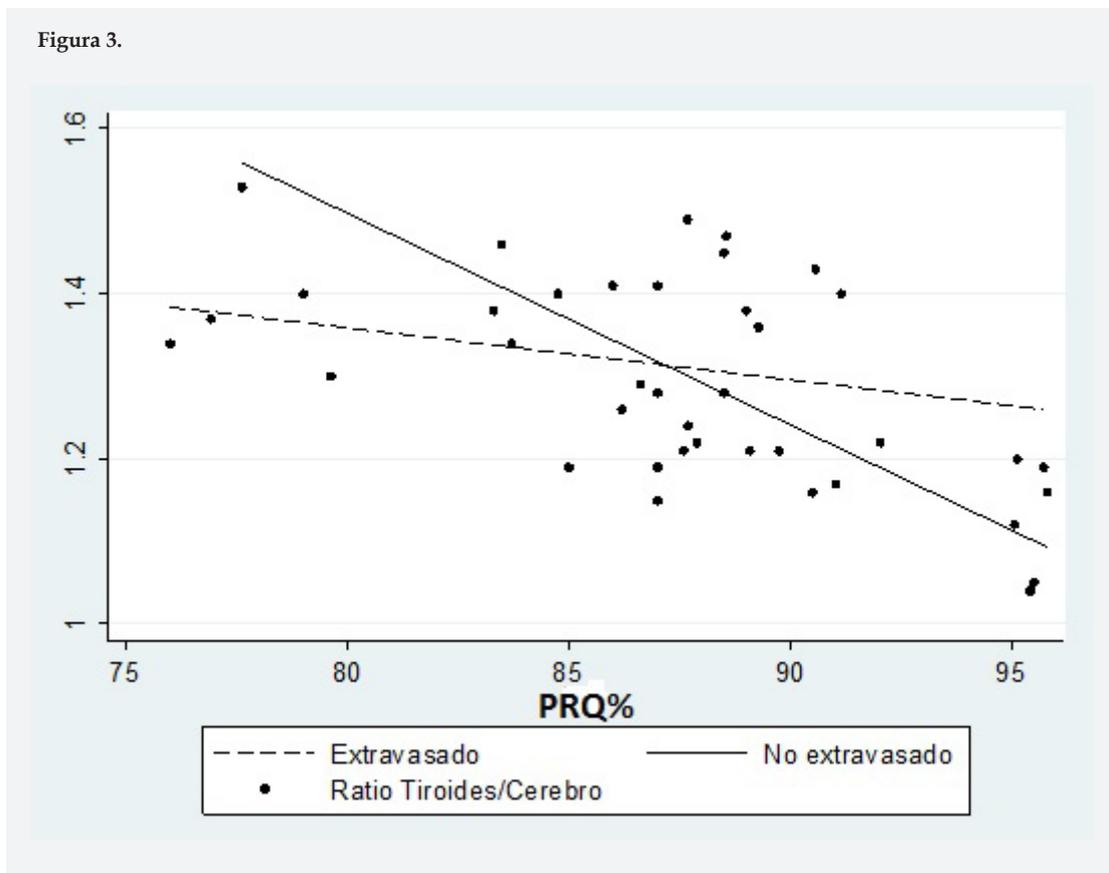
Tabla 1. Análisis de regresión lineal múltiple modelo RTC

Variable	Coefficiente	p	IC 95%
PR	-0,0257	>0,001	-0,0363 a -0,01493
PRxEVas	0,0193	0,006	0,0060 a 0,0327
EVas	-1,6846	0,007	-2,8667 a -0,5029

Tabla 2. Análisis de regresión lineal múltiple modelo RPC

Variable	Coefficiente	P	IC 95%
PR	- 0,0089	>0,018	- 0,0161 -0,0016

Figura 3.



CONCLUSIONES

Hemos delimitado el rango de pureza del ioflupano administrado (76-95%) dato hasta ahora desconocido tanto en ficha técnica como en la literatura.

Además con este estudio se aprecia claramente que una pureza radioquímica baja, así como la presencia de extravasación tras la administración por vía intravenosa, presentan una repercusión negativa y objetivada en la calidad de las imágenes, con mayores actividades extracraneales, en tiroides con significación estadística, y en parótidas acercándose a la misma. Asimismo, estos factores implican una mayor dosimetría en las regiones estudiadas incluyendo la tiroidea a pesar de haberse realizado un bloqueo adecuado.

Además indica que la extravasación modifica la captación tiroidea aumentándola. Este efecto podría ser debido a la pérdida de la estabilidad de marcaje por la retención del ¹²³I-Iofluopano extravasado en tejido subcutáneo a temperatura fisiológica (37°C), rompiéndose el enlace químico por lo que se absorbe mayor cantidad de yoduro libre (¹²³I). Podría ser que la extravasación (y aumento del yoduro libre) influya también en la captación de las parótidas, nosotros hemos encontrado una probable asociación débil y sin significación estadística. Este hecho puede explicarse por una utilización menor de yodo para las funciones fisiológicas de las glándulas parótidas. Seguramente en un estudio con una n experimental mayor la significación sería más aceptable. Tampoco disponemos de datos clínicos acerca de si los pacientes tienen patología parotídea.

Los resultados expuestos muestran la importancia de las adecuadas condiciones de inyección del radiofármaco, con las repercusiones en la calidad asistencial, y de la realización de controles de calidad previos a su administración. Además de un modelo predictivo aceptable.

REFERENCIAS

1. Bajaj N, Hauser RA, Seibyl J, Kupsch A, Plotkin M, Chen C, Grachev ID. Association between Hoehn and Yahr, Mini-Mental State. Examination, age, and clinical syndrome predominance and diagnostic effectiveness of ioflupane I¹²³ injection (DaTSCAN™) in subjects with clinically uncertain parkinsonian syndromes. *Alzheimers Res Ther.* 2014 Oct 8;6(5-8):67.
2. Ezz Eddin MH, Díaz Platas L, Moreno Frigols JL. Comparación de algunos métodos para el control de calidad del ¹²³I-Ioflupano. *Ars Pharm.* 2013; 54(3):48-51.
3. Menéndez-González M, Tavares F, Zeidan N, Salas-Pacheco JM, Arias-Carrión O. Diagnoses behind patients with hard-to-classify tremor and normal DaT-SPECT: a clinical follow up study. *Front Aging Neurosci.* 2014 Apr 1;6:56.
4. Ficha técnica Ioflupano ¹²³I en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000266/WC500035355.pdf. Ge Healthcare Limited. Agencia Española de medicamentos y producto sanitarios. Número de Registro: 00135001
5. Tavares AS, Batis JC, Papin C, Jennings D, Alagille D, Russell DS, Vala C, Lee H, Baldwin RM, Zupal IG, Marek KL, Seibyl JP, Barret O, Tamagnan GD. Kinetic Modeling, Test-Retest, and Dosimetry of ¹²³I-MNI-420 in Humans. *J Nucl Med.* 2013;54:1760-1767.
6. Ficha técnica de Ioduro (123I) de sodio en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/70420/FT_70420.pdf. Mallinckrodt S.L. Agencia Española de medicamentos y producto sanitarios. Número de Registro: 70420
7. Doménech JM, Navarro JB. Regresión múltiple con predictores categóricos y cuantitativos (7ª ed.) Barcelona: Signo; 2014.