

## TECNECIO[Tc<sup>99</sup>], MEBROFENINA

### ► BRIDATEC<sup>2</sup> (GE Healthcare)

#### GAMMAGRAFÍA HEPATOBILIAR

La medicina nuclear describe un proceso que registra la evolución de una sustancia radiactiva (**radiofármaco**) en el interior del cuerpo. El radiofármaco está constituido por uno o más átomos radiactivos (*núclidos* o *radionúclidos*) ligados a una molécula transportadora (*ligando* o *radioligando*).

Los radiofármacos carecen de acción farmacológica intrínseca, actuando como simples marcadores radiactivos, detectables por sensores especiales. Esto genera señales que son interpretadas por un ordenador, el cual produce un mapa de actividad (un mapa visual de la actividad del radionúclido en el cuerpo), que es mostrado en un monitor o en una película fotográfica.

Las técnicas de visualización en medicina nuclear proporcionan una información anatómica de gran utilidad. El detector más empleado es una cámara de radiación gamma, y las imágenes que produce son **gammagramas** o **escintigramas**, lo que da nombre a la técnica (gammagrafía o escintigrafía). Los escintigramas son similares a las radiografías de rayos X, en las que las áreas más oscuras – o más coloreadas, según al técnica de imagen – indican una mayor concentración de radiactividad en el órgano que está siendo estudiado. La repetición de los escintigramas en períodos determinados proporciona una información evolutiva adicional.

Las dos modalidades más empleadas son:

- Tomografía computarizada por emisión de fotón único o SPECT.
- Tomografía por emisión de positrones o PET.

La utilidad de este tipo de productos viene indicada por conceptos cuya terminología es a veces confusa. Sensibilidad, especificidad, precisión, exactitud, etc., son a veces empleados de forma alternativa. Las definiciones generalmente aceptadas son las siguientes, basándose en los porcentajes de **Verdaderos Positivos** (VP), **Verdaderos Negativos** (VN), **Falsos Positivos** (FP) y **Falsos Negativos** (FN):

- **Sensibilidad (S)**. Es el cociente entre el número de verdaderos positivos y la suma de verdaderos positivos y falsos negativos:  $VP / [VP+FN]$ .
- **Especificidad (E)**. Es el cociente entre verdaderos negativos y la suma de verdaderos negativos y falsos positivos:  $VN / [VN+FP]$ .
- **Precisión (P)**. Es el cociente de la suma de verdaderos positivos y negativos, y la suma de falsos y verdaderos positivos y negativos:  $[VP+VN] / [VP+VN+FP+FN]$ .
- **Valor Predictivo Positivo**.  $PV^1 \times S / [(1-PV) \times (1-E)] + [PV \times S]$ .
- **Valor Predictivo Negativo**.  $(1-PV) \times E / [PV \times (1-S)] + [(1-PV) \times E]$ .

Los radionúclidos con período de semidesintegración breve (pocas horas) se han impuesto frente a aquellos con períodos más prolongados, considerando la menor dosis de radiación que recibe el paciente. Debido a la relativa inocuidad de estos radionúclidos, se puede administrar dosis más altas, hasta 10 ó 20 mCi, con lo cual se obtienen imágenes de mejor definición.

El **tecnecio-99m** [<sup>99m</sup>Tc] es actualmente el radionúclido más empleado en medicina nuclear – aunque no es el único<sup>2</sup> – debido a que el <sup>99m</sup>Tc es uno de los emisores de *rayos gamma* de más baja energía (0,140 MeV), con una vida media física corta (6 horas), aunque suficiente para la realización de los estudios clínicos. Todo ello satisface las características físicas requeridas para la pro-

<sup>1</sup> PV (**Prevalencia**): Porcentaje (expresado en tanto por uno) de personas que están enfermas sobre el total de personas susceptibles o en riesgo de enfermar en un momento concreto en el tiempo (p. ej., una fecha). La prevalencia viene a indicar la probabilidad de tener la enfermedad en un entorno (área geográfica, estudio, etc.) y en un momento determinado.

<sup>2</sup> También se emplean en medicina nuclear, con fines diagnósticos o terapéuticos, el indio-111, estroncio-89, flúor-18, galio-67, yodo-123, yodo-131, samario-153 y selenio-75, entre otros.

ducción de una imagen definida, con el mínimo de radiación al paciente, y gran eficiencia en escintigrafía.

La mayor parte de los radiofármacos son preparados de forma extemporánea, debido a que los radionúclidos empleados tienen una vida media corta. De ahí que frecuentemente se comercialicen por separado el radionúclido y el radioligando. Para la preparación del radiofármaco se utilizan preparados estándar de radionúclidos que, en el caso del tecnecio radiactivo, suelen ser soluciones de **pertecnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ) sódico**.

La **colecistogammagrafía** es considerada la prueba más fiable para identificar la disfunción vesicular, manifestada por la disminución del vaciamiento de la vesícula (se considera anormal una fracción de eyección vesicular inferior al 40%); sin embargo, solo se indica cuando la ecografía no es concluyente, especialmente en la colecistitis alitiásica. También proporciona una información fisiológica muy útil para el estudio del drenaje en pacientes en los que se sospecha una obstrucción o una fuga biliar.

### ACCIÓN Y MECANISMO

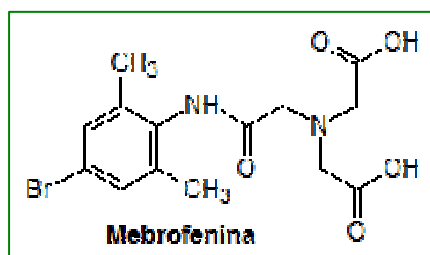
La mebrofenina es un radioligando utilizado en forma de complejo con tecnecio-99 ( $\text{Tc}^{99}$ ) en la realización de gammagrafía hepatobiliar y estudios de la función hepatobiliar. Tras la administración del complejo por vía intravenosa, se une rápida y masivamente (>99%) a las proteínas plasmáticas, impidiendo con ello su rápida excreción a través de la filtración glomerular renal (<1% en las primeras dos horas). El producto es captado de forma selectiva (98%) y rápida (semivida de aclaramiento plasmático de 17 minutos) por el hígado. El pico de actividad en el hígado se detecta a los 12 minutos de la infusión IV, visualizándose el árbol biliar a los 5-20' y la vesícula biliar a los 10-40'.

El radiofármaco penetra en el hepatocito mediante un mecanismo de aclaramiento aniónico mediado por un transportador de alta eficiencia. Tras la captación hepatocelular, el radiofármaco alcanza los canalículos biliares mediante un sistema de transporte activo de membrana, como la bilirubina; no obstante, a diferencia de esta última, el complejo  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenina es eliminado sin sufrir ningún metabolismo ni conjugación. Puesto que utiliza la misma vía de excreción de la bilirubina, la  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenina también está sujeta a los procesos de inhibición competitiva en los pacientes con hiperbilirubinemia. Aproximadamente, las dos terceras partes del flujo biliar acaban en la vesícula biliar mientras que el tercio restante continúa en el conducto biliar común llegando al duodeno a través del esfínter de Oddi.

En presencia de elevadas concentraciones de bilirubina (por encima de 5 mg/dl) las imágenes obtenidas con algunos marcadores radiactivos no eran suficientemente claras, mientras que con  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenina se obtienen imágenes claras incluso con concentraciones de hasta 30 mg/dl, debido a la eficiencia de la captación hepática del complejo.

### ASPECTOS MOLECULARES

La mebrofenina proviene de un grupo de sustancias utilizadas como radioligandos en diagnóstico escintigráfico hepático, conocidas como derivados del ácido iminodiacético (IDA), capaces de formar complejos con  $\text{Tc}^{99}$  en la proporción de dos moléculas de IDA por una de radionúclido. En realidad, estas sustancias fueron sintetizadas originalmente para uso en diagnóstico de imagen cardiaca, sobre la base de su parecido molecular con la lidocaína. Sin embargo, la elevada tasa de



captación hepática de uno de ellos (dimetil-IDA) condujo al desarrollo de derivados con una captación hepática aún mayor, como la lidofenina, la disofenina y, en última instancia, la mebrofenina, que es la que mayor captación hepática (>98% vs. 84-88%), menor semivida de aclaramiento plasmático (17 min vs. 19-42 min) y menor excreción renal a las 2 h tiene de la serie (<1% vs. 8-15%).

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad del complejo  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenina han sido adecuadamente contrastadas en varios ensayos clínicos. Con el objetivo de determinar su utilidad en la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica, se estudiaron (Kula, 2010) a 62 pacientes (18 hombres y 44 mujeres), divididos en tres grupos de acuerdo con su nivel histopatológico: fibrosis portal/periportal (21 pacientes; 8 hombres y 13 mujeres), fibrosis en puente (23; 7 y 16) y cirrosis completa/incompleta (18; 3 y 15), actuando como grupo de control 20 voluntarios sanos (6 hombres y 14 mujeres). En todos ellos se determinaron la tasa de captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenina por los hepatocitos, el tiempo requerido para la actividad hepática máxima ( $T_{\max}$ ) y para que ésta se redujese a la mitad ( $T_{1/2\max}$ ), mediante la correspondiente colescintigrafía, procediéndose a correlacionar los parámetros escintigráficos con los parámetros bioquímicos e histopatológicos hepáticos.

Los resultados obtenidos mostraron que la tasa de captación fue reducida significativamente en todos los grupos con fibrosis en comparación con los controles, observándose una correlación muy ajustada ( $r=-0,81$ ,  $p<0,0001$ ) entre la intensidad de la fibrosis y la captación del complejo  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenina. Por su parte, los valores de  $T_{\max}$  y  $T_{1/2\max}$  fueron incrementados de forma significativa en los dos últimos grupos, pero no así en el primero (fibrosis portal/periportal). Los valores histopatológicos mostraron una moderada correlación con  $T_{\max}$  y  $T_{1/2\max}$  ( $r=0,61$  y  $r=0,52$ ), aunque estadísticamente significativa ( $p<0,0001$ ).

En otro estudio (Iqbal, 2004) se analizó el papel de la  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenina con las técnicas de imagen hepatobiliar en la predicción de cálculos en el conducto biliar en pacientes con historial de los mismos. Para ello, 25 pacientes con indicios de patología lítica biliar fueron sometidos a una escintigrafía hepatobiliar, comparándose los resultados con colangiogramas obtenidos por colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPER) en 11 pacientes y con colangiopancreatografía mediante resonancia magnética (CPRM) en los otros 14. La escintigrafía mostró datos sugerentes de cálculos en el conducto biliar común en 11 de los 25 pacientes, siendo confirmado el diagnóstico por CPER/CPRM en 8 de ellos. Por el contrario, la escintigrafía no encontró indicios de cálculos biliares en los restantes 14 pacientes, mientras que las otras dos técnicas sí hallaron cálculos en 2 de estos pacientes, indicando así que la sensibilidad y la especificidad de la escintigrafía fueron ambas del 80%.

## ASPECTOS INNOVADORES

La mebrofenina es un radioligando utilizado en forma de complejo con tecnecio-99 ( $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenina) en la realización de gammagrafía hepatobiliar y estudios de la función hepatobiliar. El producto es captado de forma selectiva (98%) y rápida (semivida de aclaramiento plasmático de 17 minutos) por el hígado, detectándose el pico de actividad en el hígado a los 12 minutos de la infusión IV, permitiendo la visualización del árbol biliar a los 5-20' y de la vesícula biliar a los 10-40'. Incluso en presencia de elevadas concentraciones de bilirubina (hasta 30 mg/dl) las imágenes obtenidas con mebrofenina-Tc son claras.

La sensibilidad y especificidad de la escintigrafía con mebrofenina-Tc son elevadas y no se han descrito efectos adversos relevantes hasta el momento. Con la incorporación de este nuevo radiomarcador se viene a complementar las técnicas nucleares de diagnóstico hepático por imagen, dado que la escintigrafía hepática con  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-galactosil albúmina sérica humana ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA) está basada en una técnica basada en receptores, mientras que la escintigrafía hepatobiliar con  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenina refleja la captación y la función excretora hepática. Dado su carácter complementario y su naturaleza no invasiva, podrían ser utilizadas para la determinación preoperatoria de la función hepática, el seguimiento tras la embolización portal y la evaluación de la regeneración hepática postoperatoria en trasplante hepático (de Graaf, 2010).

## BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Bridayec: ficha técnica. <http://www.aemps.es/> (visitada el 22 de marzo de 2011)

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT+ (actualizado al 22 de marzo de 2011). [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com).
- de Graaf W, Bennink RJ, Veteläinen R, van Gulik TM. Nuclear imaging techniques for the assessment of hepatic function in liver surgery and transplantation. *J Nucl Med*. 2010; 51(5): 742-52.
- Iqbal M, Aggarwal S, Kumar R, Garg PK, Bandhu S, Kumar A, Parshad R, Guleria S. The role of 99mTc mebrofenin hepatobiliary scanning in predicting common bile duct stones in patients with gallstone disease. *Nucl Med Commun*. 2004; 25(3): 285-9.
- Kula M, Karacavus S, Baskol M, Deniz K, Abdulrezzak U, Tutus A. Hepatobiliary function assessed by 99mTc-mebrofenin cholescintigraphy in the evaluation of fibrosis in chronic hepatitis: histopathological correlation. *Nucl Med Commun*. 2010; 31(4): 280-5.

## VALORACIÓN

<b>TECNECIO [Tc<sup>99m</sup>], MEBROFENINA</b>	
► <b>BRIDATEC (GE Healthcare)</b>	
<b>Grupo Terapéutico (ATC):</b> V09DA. VARIOS. Radiofármacos para el diagnóstico: sistema hepático y retículo endotelial, compuestos con Tc <sup>99m</sup> .	
<b>Indicaciones autorizadas:</b> Gammagrafía hepatobiliar y estudios de la función hepatobiliar.	
<b>VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA.</b> <i>Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.</i>	??
<b>Novedad clínica:</b> <i>Posibilidad de asociar con métodos diagnósticos actualmente en vigor.</i>	?
<b>Novedad molecular:</b> <i>Mecanismo de acción innovador frente al de las técnicas previamente disponibles para la misma o similar indicación terapéutica.</i>	?

## FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco <sup>3</sup>	Medicamento	Laboratorio <sup>4</sup>	Año
Bicisato	Neurolite	IBA Molecular	1996
Exametazima	Ceretec	Amersham	1997
Sestamibi	Cardiolite	IBA Molecular	1997
Mertiatida	MAG3 Technescan	Covidien	1998
Sulesomab	Leukoscan	Nucliber	1998
Oxidronato	Technescan HDP	Covidien	1999
Depreotida	Neospect	IBA Molecular	2001
Tetrofosmina	Myoview	GE Healthcare	2002
Macroagregados de albúmina	Macrotec	Amersham	2003
Pentetato	DTPA Technescan	Covidien	2008
Succímero	Renocis	IBA Molecular	2008
Anticuerpos antigranulocitos	Scintimun	IBA Molecular	2010

<sup>3</sup> Estos agentes se emplean tras su reconstitución y marcaje con una disolución inyectable de pertechnetato (Tc<sup>99m</sup>) de sodio.

<sup>4</sup> Comercializador actual