

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

**"ALTERACIONES EN LA BIODISTRIBUCION DE RADIOTRAZADORES
OSEOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA OSTEOMIELITIS COMO
RESULTADO DE LA TERAPIA CON ANTIBIOTICOS"**



BIOLOGO

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

GUATEMALA, SEPTIEMBRE DE 1995.

05
1 (4/13)
5.2

**JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

DECANO	LIC. JORGE RODOLFO PEREZ FOLGAR
SECRETARIA	LICDA. ELEONORA GAITAN IZAGUIRRE
VOCAL I	LIC. MIGUEL ANGEL HERRERA GALVEZ
VOCAL II	LIC. GERARDO LEONEL ARROYO CATALAN
VOCAL III	LIC. MIGUEL ORLANDO GARZA SAGASTUME
VOCAL IV	BR. HAYRO GARCIA
VOCAL V	BR. ANA MARIA RODAS

DEDICO ESTA TESIS

A Dios,

y a mis Padres: Junny y Rubén.

A G R A D E C I M I E N T O S

- Personal de la Sección de Bioquímica y Radiofármacos de la Dirección General de Energía Nuclear.
- Departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios.
- Licda. Diana Freire de Nave
- Licda. Claudia Quintero
- Departamento de Botánica de la Escuela de Biología de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Licda. Roselvira Barillas de Klee
- Dra. Ligia González

Muchas gracias por su incondicional apoyo.

I N D I C E

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCION	2
3. ANTECEDENTES	3
3.1 Tejido Oseo	3
3.1.1 Estructura	3
3.1.2 Función	4
3.2 Osteomielitis	5
3.2.1 Etiología y patogenia	5
3.2.2 Osteomielitis hematógica	5
3.2.3 Osteomielitis secundaria desde un foco vecino de infección	7
3.3 Métodos de diagnóstico para Osteomielitis	7
3.3.1 Métodos radiológicos	8
3.3.2 Centellografía	9
3.4 Radiofármacos empleados en centellografía ósea	10
3.5 Mecanismos de localización de radiofármacos para centellografía ósea.....	11
3.6 Interacciones medicamentosas	12
3.6.1 Gentamicina	12
4. JUSTIFICACIONES	14
5. OBJETIVOS	15
5.1 Generales	15
5.2 Específicos	15
6. HIPOTESIS	16
7. MATERIALES Y METODOS	17

7.1 Universo de trabajo	17
7.2 Recursos humanos	17
7.3 Recursos institucionales	17
7.4 Equipo y materiales	17
7.4.1 Equipo	17
7.4.2 Materiales	18
7.4.3 Reactivos	18
7.5 Procedimiento	18
7.5.1 Producción de MDP liofilizado	18
7.5.1.1 Solución de cloruro estannoso	18
7.5.1.2 Preparación del Kit	18
7.5.2 Control de calidad del MDP	19
7.5.2.1 Control físico	19
7.5.2.2 Control químico y radioquímico	19
7.5.2.3 Control microbiológico	20
7.5.3 Terapia del modelo biológico	20
7.5.4 Distribución biológica	21
7.5.5 Comparación del modelo biológico con pacientes con osteomielitis...	21
7.6 Diseño estadístico	21
7.6.1 Unidad experimental	21
7.6.2 Unidad de medida	22
7.6.2.1 Biodistribución del radiofármaco	22

8. RESULTADOS	24
9. DISCUSION DE RESULTADOS	37
10. CONCLUSIONES	39
11. RECOMENDACIONES	40
12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	41
13. ANEXOS	43
13.1 Diagrama relaciones osteocíticas	43
13.2 Esquema de hueso adulto	44
13.3 Esquema tubo fotomultiplicador	45
13.4 Boleta control de distribución biológica	46
13.5 Boleta control de pacientes	47
13.6 Ficha de recolección de datos	48
13.7 Tabla de Valores Criticos para Prueba de T de Student.....	50

I. RESUMEN

En el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios se utiliza la centellografía ósea para el diagnóstico de la osteomielitis, sin embargo se ha reportado que el uso de gentamicina altera la captación del radiofármaco utilizado (Metilen Difosfonato-^{99m}Tc) produciendo dificultades en el diagnóstico. Debido a lo anteriormente expuesto, se vio la necesidad de realizar un estudio para evaluar y comparar principalmente las alteraciones en la biodistribución del MDP-^{99m}Tc en el diagnóstico de osteomielitis como resultado de la terapia con antibióticos.

Para ello se diseñó un experimento con un modelo biológico de ratones sometidos a un tratamiento de terapia con antibióticos y otro tratamiento como grupo control. Después de someter los datos obtenidos experimentalmente a la prueba de distribución T de Student se concluye que en las condiciones en las cuales fue realizado este experimento preliminar no existe diferencia significativa entre ambos tratamientos, por lo que la terapia con gentamicina no altera la biodistribución del radiotrazador (MDP-^{99m}Tc) utilizado en centellografía ósea.

2. INTRODUCCION .

La investigación de las interacciones medicamentosas que alteran la biodistribución de radiotrazadores son cada vez más importantes en el avance de la medicina nuclear. Estos estudios nos ayudan a resolver y a obtener soluciones frente a la problemática de diagnóstico de enfermedades, que, como la osteomielitis es de suma incidencia en nuestro país.

En el departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios, la centellografía ósea para el diagnóstico de osteomielitis, empleando metileno difosfonato marcado con ^{99m}Tc como radiotrazador (MDP-^{99m}Tc), es la técnica más utilizada en el diagnóstico por imágenes. Sin embargo, se presume que la gentamicina, un antibiótico de amplio espectro, utilizado en la terapia de dicha enfermedad, altera la captación del MDP-^{99m}Tc a nivel de la célula ósea, produciendo por lo tanto imágenes centellográficas de mala calidad.

En base a lo anterior se supone que puede existir diferencia significativa en la biodistribución del MDP-^{99m}Tc debida a una interacción medicamentosa causada por la terapia con gentamicina.

Para determinar las alteraciones en la biodistribución de este radiofármaco se ha diseñado un estudio comparativo entre un modelo biológico con terapia antibiótica y un grupo control. Además este estudio será utilizado para inferir conclusiones al compararlo con los resultados de las imágenes centellográficas de pacientes con osteomielitis sometidos a terapia con antibióticos.

3. ANTECEDENTES .

3.1 TEJIDO OSEO.

3.1.1 Estructura.

El hueso es una forma especializada de tejido conectivo que se caracteriza por su substancia intercelular calcificada. Tiene cuatro tipos de células diferenciadas de la siguiente manera:

- a) Osteoprogenitoras: células que por mitosis poseen la propiedad de formar osteoblastos.
- b) Osteoblastos: Células formadoras de hueso.
- c) Osteocitos: Células óseas maduras.
- d) Osteoclastos: Células gigantes multinucleadas encargadas de la remoción del hueso (1,2,3).

Estas células proceden de antecesoros comunes y serian capaces de transformarse las unas en las otras (1,2,3).

La substancia intercelular se halla formada por compuestos orgánicos y constituye la denominada matriz ósea, en la que se ha depositado una substancia que se mineraliza en diversos grados y se adapta a funciones de sostén y protección (1,3,4).

El contenido acuoso medio del hueso adulto es de 25 a 30 %. Es mayor en los huesos jóvenes y menor en los huesos seniles; dentro del mismo hueso es mayor en las áreas recién depositadas. Durante el proceso de calcificación, el agua es gradualmente reemplazada por el mineral óseo (1,3).

El principal componente de la matriz ósea es la proteína de las fibras colágenas, denominada colágeno, que forma del 90 al 95 % de esa matriz. La substancia fundamental amorfa constituye el 5 a 10 % restante y es rica en mucopolisacáridos, proteínas y sialoproteínas (3).

El mineral óseo está compuesto de hidroxilapatita, cuya fórmula química es $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. La adición de 1200 a 1400 unidades repetitivas origina el cristal óseo de forma hexagonal (3,5).

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

Los diferentes iones del líquido extracelular (estroncio, bario, radio, plomo, magnesio, etc) y algunos que pasan temporalmente por él (entre ellos, iones radioactivos que el organismo ha recibido) penetran en grado variable en las capas de hidratación y aún pueden llegar hasta la superficie o el interior del cristal. Entre los iones capaces de llegar hasta su interior se hallan los iones radiactivos, por ejemplo, el radio y el estroncio 90 (3).

Al estudiar la estructura de un hueso adulto se consideran tres características importantes: un sistema canalicular, un aporte vascular directo y su proceso de crecimiento (4).

El hueso posee un sistema de canales único que aporta a las células los nutrientes. Cuando la matriz ósea se segrega por los osteoblastos, el organismo celular es englobado en una laguna y sus largas prolongaciones citoplasmáticas quedan incluidas en delgados canales. Estos pasadizos, llamados canaliculos, se extienden desde una laguna a otra hasta la superficie del hueso, en donde se unen en estrecha relación a los vasos capilares. Por lo tanto, los canaliculos penetran en la matriz ósea, proporcionando un sistema de conductos, es decir, un sistema vascularizado para la nutrición de las células óseas maduras, los osteocitos. Puesto que la sustancia intersticial se calcifica tan rápidamente el crecimiento intersticial no es posible y una vez que el osteocito es atrapado dentro de la laguna cesa la mitosis. Por lo tanto, el hueso aumenta de tamaño por aposición (1,4).

3.1.2 Función.

Las propiedades del esqueleto como órgano de sostén se deben a sus componentes; así, los compuestos minerales le dan su rigidez y la sustancia orgánica su característica elasticidad. El hueso es un tejido viviente y se halla en intercambio continuo con el líquido extracelular, y por medio de éste, con las células del organismo. El esqueleto constituye la principal reserva de calcio (98 %) y de fósforo (85 %) del cuerpo; además, sirve de reserva de citrato (90 %), de sodio (46 %) y de magnesio (3).

3.2 OSTEOMIELITIS.

La osteomielitis representa una infección piógena de hueso y médula. Puede adoptar la forma de infección aguda o crónica. Sin embargo no existe un cambio brusco de la enfermedad aguda a la crónica sino más bien un paso gradual de una a otra (6,7).

3.2.1 Etiología y patogenia.

Los agentes causales llegan al hueso a través de las siguientes vías:

- a) Siembra hematógena (osteomielitis hematógena).
- b) Extensión secundaria desde un foco vecino de infección.
- c) Como consecuencia de traumatismo que deja expuesto el hueso a la contaminación bacteriana (6,7).

En la mayor parte de los casos el agente ofensor es *Staphylococcus aureus*. Menos frecuentemente intervienen estreptococos, neumococos, gonococos y bacilos coliformes (6,7).

3.2.2 Osteomielitis hematógena.

La osteomielitis hematógena aguda afecta huesos que están en crecimiento, como demuestra el hecho que el 85 % de los casos ocurren en niños. En forma característica la enfermedad afecta la metafisis de los huesos largos. Las características anatómicas de los vasos sanguíneos localizados en la metafisis de estos huesos brindan una explicación lógica de localización de bacterias transportadas por la sangre y la iniciación de la infección. Las ramificaciones capilares de las arterias nutricias forman un asa por debajo de las placas de crecimiento epifisario que luego penetran en las venas sinusoidales. La imposibilidad de la metafisis para combatir la infección guarda relación con varios factores:

- a) El asa aferente del capilar metafisario carece de células de revestimiento fagocitario y las del asa eferente (capilar sinusoidal) son funcionalmente inactivas.
- b) El flujo en las ramas descendentes de los capilares metafisarios es más lento y turbulento.

c) Las asas capilares de las placas de crecimiento no se anastomosan y la obstrucción por crecimiento bacteriano o por trombos microscópicos origina zonas de necrosis avascular, un mecanismo productor de infección progresiva (6,7).

Una vez iniciada la infección, la disminución local de pH, el edema y la acumulación de leucocitos contribuyen a la necrosis tisular y a la desintegración de las trabéculas óseas. La infección se extiende al hueso vecino a través de los conductos de Havers y de Volkmann, ocluyendo vías vasculares y causando la muerte de más osteocitos. Grandes porciones de hueso privados de riego sanguíneo por este trastorno vascular pueden separarse y formar cuerpos aislados y extraños llamados secuestros, haciendo que la infección se convierta en un proceso crónico e imposibilitando la erradicación mediante terapéutica antibiótica si no se termina con el hueso desvitalizado. Puede tener lugar aposición osteoblástica en porciones menores de hueso ya muerto, complicando aún más el problema al quedar la infección detrás de una protección, con lo cual pueden las bacterias multiplicarse sin ser inhibidas por células fagocíticas y/o bactericidas circulantes. El proceso supurativo también puede producir una tromboflebitis séptica de los vasos diafisarios, perturbando el retorno venoso y aumentando la presión elevada que se ha creado dentro del hueso. Al alcanzar la parte externa de la corteza, la infección provoca una inversión del riego sanguíneo perióstico lento, y penetra en el espacio subperióstico. Entonces puede progresar hasta formar un absceso subperióstico, que causa intenso dolor local, hipersensibilidad e inflamación por acumulación de pus a presión. La presencia local de calor, dolor y eritema puede ser tan clara que se sospeche erróneamente la existencia de un absceso subcutáneo (6,7).

La tercera parte, aproximadamente, de los pacientes con osteomielitis hematógena aguda tienen bacteremia y un curso febril tóxico. *Staphylococcus aureus* es el agente causal más común, pero también pueden ser otros cocos plógenos grampositivos (neumococos, estreptococos del grupo A) (6,7).

3.2.3 Osteomielitis secundaria desde un foco vecino de infección.

Este tipo de enfermedad actualmente se observa sobre todo después de intervenciones quirúrgicas como reducción abierta de fracturas, craneotomía y reconstrucción de articulaciones afectadas gravemente por artritis degenerativas. También puede verse después de quemaduras, infección de oídos o senos paranasales, mordeduras de animales e infección de tejidos blandos por traumatismo. Como la vía de infección es diferente de la que corresponde a la osteomielitis hematogena, la localización metafisaria del proceso es mucho menos frecuente. En contraste con la osteomielitis hematogena, que es predominantemente enfermedad de jóvenes, la mayor parte de pacientes con este tipo de enfermedad ósea tienen más de 50 años. Estas infecciones tienden a ser crónicas, recurrentes y difíciles o imposibles de erradicar si no se suprimen todos los cuerpos extraños (placas, tornillos y otros medios ortopédicos). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son dolor local y exudación por un trayecto fistuloso. *Staphylococcus aureus* es la bacteria que interviene más frecuentemente. Sin embargo, bacterias menos invasoras producen el mismo síndrome cuando tiene lugar la infección en la prótesis ortopédica. Las manifestaciones usuales de infección aguda no suelen presentarse en estos casos; puede haber sólo eritema local mínimo y febrícula. El dolor y la limitación de movimiento a consecuencia de espasmo muscular, por inflamación del hueso y alrededor del mismo, suelen tener cierta importancia (6,7).

3.3 METODOS DE DIAGNOSTICO PARA OSTEOMIELITIS.

La osteomielitis suele manifestarse como una enfermedad aguda, febril y de comienzo súbito, acompañada de síntomas locales. Los niños presentan malestar, fiebre, escalofríos, leucocitosis y dolor local intenso de carácter pulsátil. Muchas veces hay rubor, tumefacción y dolor en los tejidos blandos suprayacentes. El diagnóstico casi siempre puede hacerse por los síntomas y signos, y se comprueba al observar en la radiografía signos de destrucción ósea. Sin embargo, debe advertirse que en etapa temprana de la osteomielitis la desvitalización y la necrosis ósea pueden no ser lo

bastante avanzadas para producir modificaciones radiográficas. En la mayor parte de los casos el hemocultivo es positivo, sobre todo durante la etapa de desarrollo de la infección ósea (7).

3.3.1 METODOS RADIOLOGICOS

Los rayos X son producidos por el bombardeo de un blanco de tungsteno mediante un haz de electrones. Estos son una forma de energía radiante similar a la luz visible en varios aspectos. Por ejemplo, se irradian desde el origen en todas direcciones, a menos que sean interrumpidos por algo que los absorba. Como los rayos luminosos, una parte muy pequeña del haz de rayos X es absorbida por el aire, mientras que todo el haz es absorbido por una capa gruesa de metal. La diferencia fundamental entre rayos X y rayos luminosos estriba en la amplitud de sus longitudes de onda; todos los rayos X son de longitud menor que la longitud de onda de la luz ultravioleta. La útil ciencia de la radiología se funda en esta diferencia, pues muchas sustancias que son opacas a la luz son atravesadas por los rayos X (8,9).

En medicina nuclear, se requieren diferentes sistemas de detección radiológica para la medición de los rangos de exposición y la cantidad de radioactividad con el fin de identificar el tipo de radiación, describir con precisión la biodistribución de la radioactividad o simplemente para medir su concentración. Con estos detectores, a través de sistemas electrónicos, se puede localizar la radioactividad en tejidos y órganos del cuerpo y obtener sus concentraciones o porcentajes de actividad (8,9,10).

Todos los detectores de radiaciones se basan en diferentes procesos de interacción de la radiación con la materia; y pueden dividirse en dos grupos:

a) Detectores de señal eléctrica:

Algunos ejemplos de detectores de señal eléctrica son las cámaras de ionización, detectores proporcionales, detectores de Geiger-Müller, detectores de centelleo, detectores de semiconductor, etc. Pueden dividirse en dos grupos:

- Detectores de impulsos.
- Detectores de corriente.

b) Detectores visuales: este tipo de detectores son las emulsiones fotográficas, cámaras de niebla, cámaras de burbujas, etc. (11).

3.3.2 CENTELLOGRAFIA

La centellografia se basa en la propiedad de ciertos materiales de emitir luz visible o ultravioleta cuando sobre ellos incide una radiación ionizante, la cual es registrada por un detector de centelleo. La luz emitida por dichos materiales es posteriormente transformada en una señal eléctrica a fin de poder ser medida. La sustancia emisora de luz puede ser tanto líquida, sólida o gaseosa (9,11).

Un detector de centelleo consta de tres partes fundamentales:

- a) Sustancia luminiscente o centelleador.
- b) El acoplamiento óptico.
- c) El fotomultiplicador.

La luz producida por el centelleador es transmitida por el acoplamiento óptico al fotocátodo, el cual convierte la señal en una corriente de electrones, que a su vez es amplificada por la siguiente parte del fotomultiplicador (11).

- a) Sustancia luminiscente:

Existen gran variedad de sustancias luminiscentes, tales como el antraceno, algunos plásticos, sulfuro de zinc, plata en polvo, el yoduro sódico y diversos centelleadores orgánicos (11).

- b) Acoplamiento óptico:

En el proceso de centelleo, la luz se emite en todas las direcciones y debe ser conducida hacia el fotocátodo. Con este fin, el centelleador se recubre de una sustancia reflectante que actúa como espejo (11).

c) Fotomultiplicador:

El fotomultiplicador consta del fotocátodo que es lo que funciona como una célula fotoeléctrica; y convierte los destellos de luz en unos pocos electrones que se dirigen hacia el ánodo. Entre ambos electrodos se colocan una serie de electrodos adicionales llamados dinodos, que están a tensiones crecientes y cuya misión es la de acelerar estos electrones provocando en los choques con los dinodos, el desprendimiento de más electrones. Esto produce un aumento considerable en su cantidad dependiendo del número de dinodos. Con unos 10 de ellos se puede conseguir aumentar el número de electrones hasta 10^7 veces (11).

3.4 RADIOFARMACOS EMPLEADOS EN CENTELLOGRAFIA OSEA.

El tejido óseo se distingue de otros tejidos del organismo por la especial importancia que en él adquiere la substancia intercelular (matriz ósea), constituida especialmente por fibras colágenas y que incluyen el componente mineral (principalmente fosfatos, carbonatos y fluoruros de calcio y/o magnesio) en forma de cristales de hidroxiapatita. Lógicamente el trazador ideal sería uno de los isótopos del fósforo o del calcio. En 1935, Chiewitz y Hevesy iniciaron las experiencias con ^{32}P en ratas; pero el ^{32}P es emisor β puro y no permite la detección gammaográfica. Con los isótopos del Ca ocurre algo similar, puesto que sus características físicas (largo periodo de semidesintegración del ^{45}Ca , emisión β pura del ^{47}Ca) impiden su utilización práctica. Posteriormente, se pensó en otros cationes alcalino-térreos, ya que Treadwell demostró, en 1942, que la distribución del ^{89}Sr es también emisor β puro por lo cual se pasó a utilizar el ^{89}Sr ($T_{1/2} = 64$ d), especialmente después de los trabajos de Bauer. Posteriormente, se emplearon el ^{87}Sr ($T_{1/2} = 2.8$ h) y el ^{32}P (en forma de anión fluoruro y con un $T_{1/2} = 1.87$ h) que no lograron una amplia difusión. Finalmente, en 1971, Subramanian consiguió marcar con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ el anión fosfato que es el radiofármaco utilizado en la actualidad bajo diversas formas químicas (12,13).

Las características comunes de los compuestos de fósforo como trazadores son: rápido aclaramiento sanguíneo, fijación ósea elevada (55 % a las 2-3 h) y profusa eliminación urinaria.

Todo ello condiciona que a las 2-3 horas exista una buena relación de actividades hueso-sangre, permitiendo la práctica de la gammagrafía. El marcaje con ^{99m}Tc de fácil realización, presenta las ventajas inherentes a este radionúclido: corto periodo de semidesintegración (6 h), emisión γ monoenergética (140 keV) conveniente para los aparatos de detección, posibilidad de la administración de actividades más altas, etc. El $T_{1/2}$ efectivo de estos trazadores es muy corto, lo cual representa una baja irradiación del paciente y del personal (12,13).

3.5 MECANISMOS DE LOCALIZACIÓN DE RADIOFÁRMACOS PARA CENTELLOGRAFIA ÓSEA.

Los radiofármacos pueden ser administrados por varias vías; sin embargo la más utilizada es la vía intravenosa. También existen estudios que emplean otras vías como la inhalación, la ingestión, la inyección intratecal por punción lumbar, etc. (13).

Existen varios mecanismos fisiológicos cuyo conocimiento permite su utilización para conseguir la localización deseada del radiofármaco administrado (13).

Cuando interesa la visualización morfológica de un determinado órgano, es indispensable disponer de un radiofármaco que se acumule en él de forma exclusiva o preferente, con el fin de poderlo diferenciar de los tejidos circundantes, es decir, que se alcance una buena relación entre fijación y fondo. El mecanismo de acumulación va a depender de la forma química del trazador utilizado y de las particulares características fisiológicas del órgano en cuestión (12,13).

Finalmente después de su inclusión en distintos mecanismos metabólicos, los radiofármacos son eliminados por diversos medios. Los más importantes son la excreción urinaria (compuestos de fósforo, yoduros, pertecnetato, etc.) y la vía fecal (^{67}Ga , pertecnetato, etc.). Otros medios de eliminación menos importantes son la saliva, la leche materna, el sudor y los gases exhalados por el pulmón (12,13).

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

El mecanismo exacto de fijación ósea de los compuestos de fósforo es complejo y no del todo conocido. Posiblemente, se realice en la superficie de los cristales de hidroxilapatita por mecanismo de adsorción y posterior intercambio iónico. Intervienen también factores de vascularización ósea,

temperatura, y efectos hormonales, y factores generales como el estado de la función renal (reguladora de la eliminación del radiofármaco no fijado en hueso) y la edad del enfermo (cuyo incremento condiciona una disminución de intercambios iónicos óseos) (12,13).

3.6 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

Se han reportado muchos ejemplos en los cuales la biodistribución de radiotrazadores ha sido modificada por la administración de drogas terapéuticas no radioactivas o agentes que de alguna manera interfieren con la interpretación del estudio médico-nuclear que se realiza. Estos fenómenos se conocen comúnmente como interacciones radiofarmacéuticas o medicamentosas (14).

Existen muchos medicamentos no radioactivos que pueden interferir en los estudios de biodistribución de radiotrazadores. Algunos ejemplos de éstos pueden ser: antiácidos, terapia con andrógenos, agentes quimioterapéuticos, anestésicos en general, narcóticos, analgésicos, ácido nicotínico, nutrición parenteral total, compuestos con hierro, antibióticos, etc. Cada uno de estos medicamentos posee características propias que provocan un efecto distinto en las imágenes de los estudios de biodistribución de radiotrazadores, así como también alteraciones en el mecanismo y la cinética del radiotrazador (14).

3.6.1 GENTAMICINA.

La gentamicina es un antibiótico de amplio espectro derivado de dos especies de *Micromonospora purpurea*. Está compuesta por tres sustancias químicamente emparentadas, gentamicina C₁, C₂ y C_{2a}, con pesos moleculares muy semejantes. Sus fórmulas de estructura no se conocen. El antibiótico es soluble en agua, estable al calor y a un amplio intervalo de pH. Las soluciones no requieren refrigeración (15).

El modo de acción de la gentamicina es cualitativamente semejante al de otros antibióticos aminoglucosídicos como la estreptomina. El cloramfenicol nulifica la acción letal de la gentamicina (15).

La gentamicina no se absorbe en grado importante por el tubo digestivo. Dosis bucales únicas de hasta 1.5 g en el hombre se absorben en 0.2 % aproximadamente. La inyección intramuscular de sulfato de gentamicina en dosis de 0.4 mg/Kg produce una concentración plasmática máxima de 1.5 a 3.0 µg/ml en una hora; la actividad detectable del antibiótico persiste durante seis a doce horas, según el tamaño de la dosis. El tiempo de actividad mediada de la gentamicina es de 4 horas en individuos con filtración glomerular normal. En pacientes con uremia, el fármaco se acumula en el cuerpo y el tiempo de actividad mediada se prolonga hasta 45 horas. Aproximadamente 30 % del antibiótico se une a proteínas del plasma. La gentamicina se excreta por filtración glomerular. En los primeros días del tratamiento intramuscular, solo 40 % de la dosis aparece en la orina, lo que indica acumulación o secuestro de la gentamicina en el cuerpo. Después, la cantidad excretada diariamente en la orina se acerca a la cantidad administrada. La concentración de gentamicina en la orina puede ser 50 a 100 veces mayor que la simultánea de la sangre. El medicamento se difunde en los líquidos pleural y peritoneal. Si hay infección meningea, el fármaco en el líquido cefalorraquídeo asciende a 40-60 % de la concentración simultánea en la sangre; cantidades menores son reconocibles en aquel líquido cuando las meninges están normales

(15).

En estudios médico nucleares se ha reportado que interfiere en centellografía ósea incrementando la retención renal del radiotrazador, por lo que la presencia de éste en los riñones durante un estudio óseo puede ser confundida con patologías renales a nivel de vascularización u obstrucción del tracto urinario, o puede ser debida a un efecto nefrotóxico de la droga (14,15).

4. JUSTIFICACIONES.

En el departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios, la centellografía ósea para el diagnóstico de osteomielitis, empleando metileno difosfonato marcado con ^{99m}Tc como radiotrazador, es la técnica de elección sobre otras técnicas de diagnóstico por imágenes.

Se ha reportado que el uso de antibióticos, especialmente la gentamicina, altera la captación del radiofármaco $\text{MDP } ^{99m}\text{Tc}$ a nivel de la célula ósea obteniéndose por lo tanto imágenes de mala calidad, las cuales dificultan el diagnóstico.

Debido a la alta incidencia de esta patología en nuestro país, es de suma importancia estudiar las interacciones medicamentosas que alteran la biodistribución de radiotrazadores óseos.

5. OBJETIVOS.

5.1 GENERALES.

5.1.1 Estudiar las alteraciones en la biodistribución de radiotrazadores óseos en el diagnóstico de osteomielitis como resultado de la terapia con gentamicina.

5.2 ESPECIFICOS.

5.2.1 Evaluar y comparar la biodistribución ósea del Metilen difosfonato ^{99m}Tc en un grupo de ratones sometidos a terapia con gentamicina con un grupo control.

5.2.2 Comparar los resultados obtenidos con imágenes centellográficas de pacientes con osteomielitis sometidos a terapia con gentamicina.

6. HIPOTESIS.

Existe diferencia significativa en la biodistribución del metileno difosfonato - ^{32}P entre un modelo biológico de ratones tratados con gentamicina y un grupo control.

7. MATERIALES Y METODOS.

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO.

- Modelo biológico y grupo control de ratones.
- Antibiótico: gentamicina.
- Imágenes centellográficas de pacientes con osteomielitis del Hospital General San Juan de Dios.

7.2 RECURSOS HUMANOS.

- Responsable: Carlos Alberto Salazar Arias.
- Asesora: Licda. Diana Freire de Nave.
- Personal de apoyo de la Dirección General de Energía Nuclear
- Personal de apoyo del Hospital General San Juan de Dios.

7.3 RECURSOS INSTITUCIONALES.

- Dirección General de Energía Nuclear.
- Hospital General San Juan de Dios.

7.4 EQUIPO Y MATERIALES.

7.4.1 Equipo.

- | | |
|--|--|
| - Balanza analítica Precisa 80A | - Equipo de cromatografía |
| - Campana de flujo laminar Polon KL-21 | - Selladora manual |
| - Liofilizadora Labconco 8B | - Horno Lab-line L-c-Ove |
| - Autoclave All American 25X | - Incubadora Mettler |
| - Contador de Pozo con detector
de yoduro de sodio Ortec 777A | - Potenciómetro con electrodo de
calomel Acumet 805MP |
| - Refrigerador General Electric S'11 | - Agitador magnético Cornig Pe320 |

7.4.2 Materiales.

- Gradillas
- Frascos de borosilicato No. 1
- Frascos de polipropileno
- Tapones de hule para liofilizar
- Arandelas de aluminio
- Tijeras
- Bandejas
- Contenedores de plomo
- Jeringas tipo tuberculina
- Materiales de disección
- Pipetas graduadas
- Filtros millipore de 0.22 μ Sartorius
- Algodón
- Papel cromatográfico
- Jaulas para inyección
- Papel pH

7.4.3 Reactivos.

- Generador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Amersham
- Metilen difosfonato
- Cloruro estannoso
- Acido ascórbico
- Acido clorhídrico
- Hidróxido de sodio
- Acetona
- Metanol
- Agua tridestilada apirógena
- Solución salina estéril
- Medios de cultivo: tripticasa soya, tioglicolato, sabouraud.

7.5 PROCEDIMIENTO.

7.5.1 Producción de Metilen difosfonato liofilizado

7.5.1.1 Solución de cloruro estannoso 8 % p/v.

Se disolvió 400 mg de cloruro estannoso deshidratado en 0.5 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se calentó para obtener una solución clara y se aforó a 5.0 ml de con agua estéril apirógena para alcanzar el volumen final.

7.5.1.2 Preparación del kit:

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

a) Se disolvió en aproximadamente 50 ml de agua estéril apirógena 500 mg de NDP y 50 mg.

de ácido ascórbico, y se agregó gota a gota solución de hidróxido de sodio 1N para obtener una solución clara.

- b) Se agregó gota a gota 0.62 ml de cloruro estannoso.
- c) Se ajustó el pH de la solución entre 6.0 y 6.5 unidades agregando hidróxido de sodio 1N gota a gota.
- d) Se aforzó a 110 ml con agua estéril apirógena.
- e) Se esterilizó la solución haciéndola pasar por un filtro Millipore de 0.22 μ de porosidad.
- f) Se colocó la solución en cantidades de 1 ml en frascos estériles color ámbar con la ayuda de una jeringa tipo tuberculina.
- g) Se liofilizaron las muestras por 24 horas.
- h) Se sellaron y etiquetaron los frascos.
- i) Se guardaron a temperatura entre 2 a 10°C (16).

7.5.2 Control de calidad del Metilen difosfonato.

7.5.2.1 Control físico.

- a) Características organolépticas: color y apariencia.
- b) Se determinó el pH por medio de un potenciómetro con electrodo de calomel.

7.5.2.2 Control químico y radioquímico.

- a) Pureza radionucleídica: se determinó en forma cuantitativa y cualitativa la presencia de interferencias por medio de espectrofotometría gamma.
- b) Pureza radioquímica: Se determinó por cromatografía en capa fina el porcentaje de unión del fármaco con el radionucleído utilizando "Instant thin layer chromatography" (ITLC) como soporte, y como solvente una solución de cloruro de sodio al 0.85 % y acetona. Se esperó el tiempo necesario de migración y secado; luego se cortó la tira en porciones de 1 cm y se contó la actividad en el detector Ortec.

7.5.2.3 Control microbiológico.

Se tomaron al azar tres muestras del lote y se sembró en los siguientes medios de cultivo:

- a) Caldo tripticasa soya para bacterias aerobias.
- b) Caldo tioglicolato para bacterias anaerobias.
- c) Agar sabouraud para hongos y levaduras.

La siembra se efectuó bajo campana de flujo laminar colocando con jeringa estéril 2 ó 3 gotas de material en estudio. Se incubó de la siguiente manera:

- Tripticasa soya 37°C por 48 horas.
- Tioglicolato 37°C durante 7 a 14 días.
- Agar sabouraud a temperatura ambiente por 14 días.

Se determinó visualmente la presencia de crecimiento microbiano, el cual se pone de manifiesto por medio de turbidez en los medios tripticasa soya y tioglicolato, y por la presencia de colonias fúngicas en agar sabouraud.

7.5.3 Terapia del modelo biológico.

Se preparó un modelo biológico constituido por 21 ratones (según los cálculos del modelo estadístico a utilizar) y se sometieron a un tratamiento análogo para el padecimiento de osteomielitis en pacientes humanos. Dicho tratamiento fue el de medicar a los animales experimentales durante 15 días con una dosis diaria de 0.1 mg de gentamicina, que es uno de los antibióticos utilizados para el tratamiento de osteomielitis.

Al mismo tiempo se tuvo un grupo control de 21 ratones el cual se inyectó con un placebo (solución salina isotónica) para someterlo al mismo manipuleo que al grupo de ratones del modelo biológico y disminuir de esta manera el error en los resultados del estudio de biodistribución.

7.5.4 Distribución biológica.

Se tomaron los 42 ratones correspondientes al modelo biológico y al grupo control y se inyectó 0.1 ml de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{Tc}$, que correspondieron a 0.3 mCi. Se determinó el peso de cada uno de los animales experimentales y luego se sacrificaron a los 100 minutos posteriores a la inyección. Se obtuvieron los órganos apropiados para el estudio de biodistribución del radiofármaco: hígado, riñón y hueso (fémur derecho), y se procedió a la medición del porcentaje de radioactividad en un detector de centelleo marca Ortec.

7.5.5 Comparación del modelo biológico con pacientes con osteomielitis.

Al obtener los resultados del estudio de biodistribución realizados en el modelo biológico y el grupo control de ratones se procedió a la comparación descriptiva de los mismos con los datos obtenidos de los pacientes con osteomielitis encuestados en el Hospital General San Juan de Dios.

Pero esto no fue posible realizar debido a la falta de datos del archivo del Departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios. Por lo que se diseñó una nueva boleta para que se implante a manera de programa de farmacovigilancia de los medicamentos utilizados.

7.6 DISEÑO ESTADÍSTICO.

En base en la hipótesis planteada se utilizó

7.6.1 Unidad experimental: ratones.

Grupos: a) tratamiento con antibiótico.

b) control.

7.6.2 Unidad de medida:

7.6.2.1 Biodistribución del radiofármaco dado en porcentaje de radioactividad en hueso.

a) Poblaciones:

- Control.
- Tratamiento con gentamicina.

b) Número de muestra (Nj):

$$Nj = 2 * \frac{NC^2 * V^2}{L^2}$$

donde:

Nj = Número de muestra.

NC = Nivel de confianza.

V = Varianza.

L = Límite de error.

Nivel de confianza (NC)

$$NC = Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}$$

$$\alpha = 0.05 \quad \beta = 0.10 = 10 \%$$

$$NC = 1.96 + 1.28$$

$$NC = 3.24$$

Varianza (V) y Límite de error (L)

donde V = L

$$\rightarrow V^2 = L^2$$

substituyendo en

$$N_j = 2 * \frac{NC^2 * V^2}{L^2}$$

$$N_j = 2NC^2$$

$$N_j = 2*(3.24)^2$$

$$N_j = 21$$

Por lo que se recomienda:

Un mínimo de 21 ratones para cada tratamiento (grupo con antibióticos y grupo control).

Administración aleatoria de los tratamientos en un estudio ciego (la persona que administra es distinta a la que hace las lecturas).

c) Análisis:

Para el análisis de los datos realizó una comparación de los porcentajes de radioactividad de los tratamientos planteados (control y gentamicina) para determinar si existía diferencia significativa entre los mismos. Se aplicó la prueba de Distribución de T de Student, utilizando la transformación de Arco seno para linealizar los datos.

$$\text{Arco seno} = \text{sen}^{-1} \sqrt{\%/100}$$

8. RESULTADOS.

Los resultados obtenidos a través del trabajo experimental se resumen en los cuadros siguientes:

CUADRO 8.1

C O N T R O L

UNIDAD EXP.	ORGANO	PESO EN GR	ACTIVIDAD CUENTAS/SEG	ACTIVIDAD EN CUENTAS/SEG/GR DE ORGANO	PORCENTAJE DE ACTIVIDAD
CH1	Hueso	0.129	87989	682085.27	82.50
	Riñón	0.305	39355	129032.79	15.61
	Hígado	1.141	17833	15629.27	1.89
CH2	Hueso	0.199	9128	45869.35	43.89
	Riñón	0.355	9621	27298.59	26.12
	Hígado	0.569	17832	31339.19	29.99
CH3	Hueso	0.207	30213	145956.52	68.60
	Riñón	0.269	15081	56063.20	26.35
	Hígado	0.881	9476	10755.96	5.06
CH4	Hueso	0.174	25945	149109.20	76.74
	Riñón	0.299	11576	38715.72	19.92
	Hígado	0.936	6068	6482.91	3.34
CH5	Hueso	0.129	42669	330767.44	70.26
	Riñón	0.303	48265	126018.28	26.77
	Hígado	1.179	16464	13964.38	2.97
CH6	Hueso	0.128	14000	109375.00	82.11
	Riñón	0.295	6120	20745.76	15.57
	Hígado	1.109	3429	3091.97	2.32
CH7	Hueso	0.245	35108	143297.96	74.73
	Riñón	0.274	11631	42448.91	22.14
	Hígado	0.931	5596	6010.74	3.13
CH8	Hueso	0.184	31786	172750.00	78.28
	Riñón	0.366	13244	36185.79	16.40
	Hígado	0.856	10055	11746.50	5.32
CH9	Hueso	0.214	45315	211752.34	61.08
	Riñón	0.284	22157	78017.61	22.50
	Hígado	0.931	52998	56925.89	16.42

... CUADRO 0.1 CONTROL

UNIDAD EXP.	ORGANO	PESO EN GR	ACTIVIDAD CUENTAS/SEG	ACTIVIDAD EN CUENTAS/SEG/GR DE ORGANO	PORCENTAJE DE ACTIVIDAD
CH10	Hueso	0.201	32310	160706.07	73.31
	Riñón	0.371	16425	44272.24	20.19
	Hígado	0.900	13900	14265.31	6.50
CH11	Hueso	0.101	33532	185259.67	65.95
	Riñón	0.292	25712	88054.79	31.35
	Hígado	0.972	7363	7575.10	2.70
CH1	Hueso	0.162	53730	331666.67	77.45
	Riñón	0.320	27919	87246.88	20.37
	Hígado	1.077	10036	9318.48	2.18
CH2	Hueso	0.276	7175	25996.38	22.51
	Riñón	0.413	32054	77612.59	67.21
	Hígado	1.437	17057	11869.87	10.28
CH3	Hueso	0.138	70956	514173.91	70.47
	Riñón	0.306	37696	123189.54	18.80
	Hígado	1.131	20269	17921.31	2.73
CH4	Hueso	0.289	72465	250743.94	65.28
	Riñón	0.360	41736	115933.33	30.18
	Hígado	1.361	23695	17409.99	4.53
CH5	Hueso	0.211	48606	230360.19	72.14
	Riñón	0.391	30225	77301.79	24.21
	Hígado	1.235	14421	11676.92	3.66
CH6	Hueso	0.165	97897	593315.15	74.58
	Riñón	0.472	66486	140860.17	17.71
	Hígado	1.429	87636	61324.70	7.71
CH7	Hueso	0.302	78283	259215.23	67.23
	Riñón	0.396	43408	109616.16	28.43
	Hígado	1.438	24066	16735.74	4.34
CH8	Hueso	0.135	8817	65311.11	26.26
	Riñón	0.358	41972	117240.22	47.15
	Hígado	1.234	81595	66122.37	26.59
CH9	Hueso	0.150	40286	254974.68	80.23
	Riñón	0.424	23041	54341.98	17.10
	Hígado	1.472	12523	8507.47	2.68
CH10	Hueso	0.348	86498	248540.23	72.31
	Riñón	0.513	41383	80668.80	23.47
	Hígado	1.241	18023	14522.97	4.23

CUADRO 8.2

GENTANICINA

UNIDAD EXP.	ORGANO	PESO EN GR	ACTIVIDAD CUENTAS/SEG	ACTIVIDAD EN CUENTAS/SEG/GR DE ORGANO	PORCENTAJE DE ACTIVIDAD
GN1	Hueso	0.124	16509	133137.10	82.12
	Riñón	0.303	7725	25495.05	15.73
	Hígado	1.067	3721	3487.35	2.15
GN2	Hueso	0.186	38554	207279.57	67.67
	Riñón	0.261	14676	56229.89	18.36
	Hígado	1.018	43560	42789.78	13.97
GN3	Hueso	0.135	31043	229948.15	71.24
	Riñón	0.300	22872	76240.00	23.62
	Hígado	0.754	12495	16571.62	5.13
GN4	Hueso	0.180	35201	195561.11	64.28
	Riñón	0.290	18636	64262.07	21.12
	Hígado	0.994	44124	44390.34	14.59
GN5	Hueso	0.113	30996	274300.88	76.59
	Riñón	0.331	17443	52697.89	14.71
	Hígado	1.238	38538	31129.24	8.69
GN6	Hueso	0.252	31888	126539.68	70.26
	Riñón	0.299	13673	45729.10	25.39
	Hígado	1.026	8036	7832.36	4.35
GN7	Hueso	0.227	45083	198603.52	63.29
	Riñón	0.273	24809	98875.46	28.96
	Hígado	0.936	22762	24318.38	7.75
GN8	Hueso	0.127	40107	315803.15	73.40
	Riñón	0.318	20946	65867.92	15.31
	Hígado	0.842	40922	48600.95	11.30
GN9	Hueso	0.101	51856	513425.74	84.44
	Riñón	0.306	18870	61666.67	10.14
	Hígado	1.104	36368	32942.03	5.42

... CUADRO 0.2 GENTAMICINA

UNIDAD EXP.	ORGANO	PESO EN GR	ACTIVIDAD CUENTAS/SBG	ACTIVIDAD EN CUENTAS/SBG/GR DE ORGANO	PORCENTAJE DE ACTIVIDAD
GN10	Hueso	0.165	55444	336024.24	74.12
	Riñón	0.295	19697	66769.49	14.73
	Hígado	0.895	45250	50558.66	11.15
GN11	Hueso	0.262	42061	160530.17	71.56
	Riñón	0.321	18197	56680.47	25.27
	Hígado	1.204	8558	7107.97	3.17
GN1	Hueso	0.142	73270	515905.92	78.08
	Riñón	0.358	45626	127446.93	19.29
	Hígado	1.110	19462	17407.87	2.63
GN2	Hueso	0.122	33231	272385.25	79.45
	Riñón	0.459	28043	61095.86	17.82
	Hígado	1.457	13624	9350.72	2.73
GN3	Hueso	0.146	36730	251575.34	79.93
	Riñón	0.401	21692	54994.76	17.19
	Hígado	0.825	7481	9067.88	2.88
GN4	Hueso	0.482	100272	200033.20	50.30
	Riñón	0.433	73083	168782.91	40.81
	Hígado	1.204	44314	36805.65	8.90
GN5	Hueso	0.246	124423	505784.55	63.67
	Riñón	0.447	113613	254167.79	31.99
	Hígado	1.282	44179	34461.00	4.34
GN6	Hueso	0.334	130035	389326.35	64.37
	Riñón	0.430	82168	191088.37	31.59
	Hígado	1.360	33189	24403.68	4.03
GN7	Hueso	0.186	94214	506526.88	66.04
	Riñón	0.402	82919	206266.17	26.89
	Hígado	0.834	45167	54157.07	7.06
GN8	Hueso	0.234	117489	502089.74	69.81
	Riñón	0.444	85755	193141.89	26.86
	Hígado	1.273	30485	23947.37	3.33
GN9	Hueso	0.316	72356	228974.68	81.24
	Riñón	0.328	10203	31106.71	11.04
	Hígado	1.038	22504	21757.23	7.72
GN10	Hueso	0.222	68237	307373.87	75.49
	Riñón	0.519	43423	83666.67	20.55
	Hígado	1.145	18448	16111.79	3.96

CUADRO 0.3

TRANSFORMACION ARCO SENO
DRL PORCENTAJE DE ACTIVIDAD EN HUESO
TRATAMIENTO CONTROL

UNIDAD EXP.	PESO DRL HUESO	PORCENTAJE DE ACTIVIDAD	TRANSFORMACION ARCO SENO
CH1	0.129	82.50	65.27
CH2	0.199	43.89	41.49
CH3	0.207	68.60	55.92
CH4	0.174	76.74	61.17
CH5	0.129	70.26	56.95
CH6	0.128	82.11	64.98
CH7	0.245	74.73	59.82
CH8	0.184	78.28	62.22
CH9	0.214	61.08	51.40
CH10	0.201	73.31	58.89
CH11	0.181	65.95	54.30
CM1	0.162	77.45	61.65
CM2	0.276	22.51	28.32
CM3	0.138	78.47	62.35
CM4	0.289	65.28	53.90
CM5	0.211	72.14	58.14
CM6	0.165	74.58	59.72
CM7	0.302	67.23	55.08
CM8	0.135	26.26	30.83
CM9	0.158	80.23	60.63
CM10	0.340	72.31	50.25

CUADRO 8.4

TRANSFORMACION ARCO SENO
DEL PORCENTAJE DE ACTIVIDAD EN HUESO
TRATAMIENTO GENTAMICINA

UNIDAD EXP.	PESO DEL HUESO	PORCENTAJE DE ACTIVIDAD	TRANSFORMACION ARCO SENO
GH1	0.124	82.12	64.98
GH2	0.186	67.67	55.35
GH3	0.135	71.24	57.57
GH4	0.180	64.28	53.30
GH5	0.113	76.59	61.06
GH6	0.252	70.26	56.95
GH7	0.227	63.29	52.71
GH8	0.127	73.40	58.95
GH9	0.101	84.44	66.77
GH10	0.165	74.12	59.42
GH11	0.262	71.56	57.77
GN1	0.142	78.08	62.08
GN2	0.122	79.45	63.04
GN3	0.146	79.93	63.38
GN4	0.482	50.30	45.17
GN5	0.246	63.67	52.93
GN6	0.334	64.37	53.35
GN7	0.186	66.04	54.35
GN8	0.234	69.81	56.67
GN9	0.316	81.24	64.33
GN10	0.222	75.49	60.32

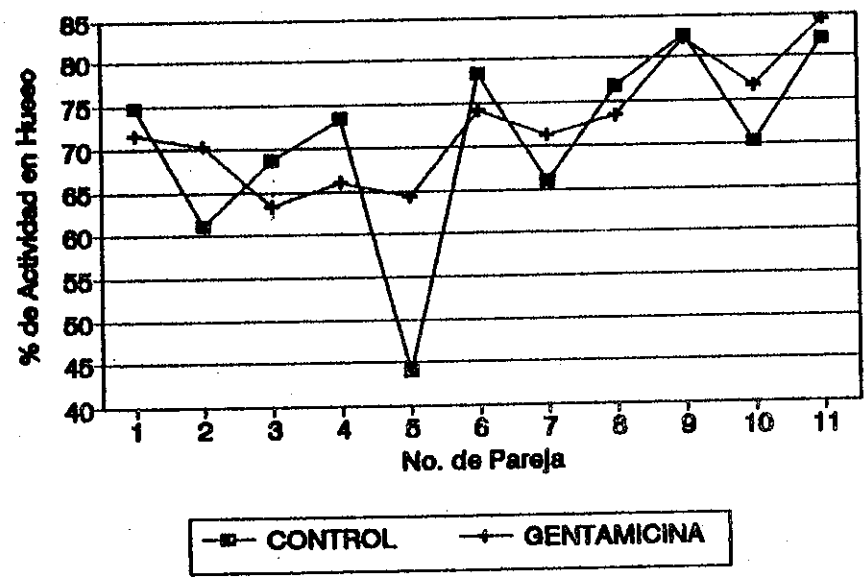
CUADRO 0.5

DATOS PAREADOS EN BASE A SEXO Y PESO.

SEXO	No. DE PAREJA	UNIDADES EXPERIMENTALES	CONTROL		GENYANICINA	
			PESO DEL HUESO	TRANSFORMACION ARCO SENO	PESO DEL HUESO	TRANSFORMACION ARCO SENO
H E M B R A S	1	CH7 - GN11	0.245	59.82	0.262	57.77
	2	CH9 - GN6	0.214	51.40	0.252	56.95
	3	CH3 - GN7	0.207	55.92	0.227	52.71
	4	CH10 - GN2	0.201	58.89	0.186	55.35
	5	CH2 - GN4	0.199	41.49	0.180	53.30
	6	CH8 - GN10	0.184	62.22	0.165	59.42
	7	CH11 - GN3	0.181	54.30	0.135	57.57
	8	CH4 - GN8	0.174	61.17	0.127	58.95
	9	CH1 - GN1	0.129	65.27	0.124	64.98
	10	CH5 - GN5	0.129	56.95	0.113	61.06
	11	CH6 - GN9	0.128	64.98	0.101	66.77
H A C H O S	1	CH10 - GN4	0.348	58.25	0.482	45.17
	2	CH7 - GN6	0.302	55.08	0.334	53.35
	3	CH4 - GN9	0.289	53.90	0.316	64.33
	4	CH2 - GN5	0.276	28.32	0.246	52.93
	5	CH5 - GN8	0.211	58.14	0.234	56.67
	6	CH6 - GN10	0.165	59.72	0.222	60.32
	7	CH1 - GN7	0.162	61.65	0.186	54.35
	8	CH9 - GN3	0.158	60.63	0.146	63.38
	9	CH3 - GN1	0.138	62.35	0.142	62.08
	10	CH8 - GN2	0.135	30.83	0.122	63.04

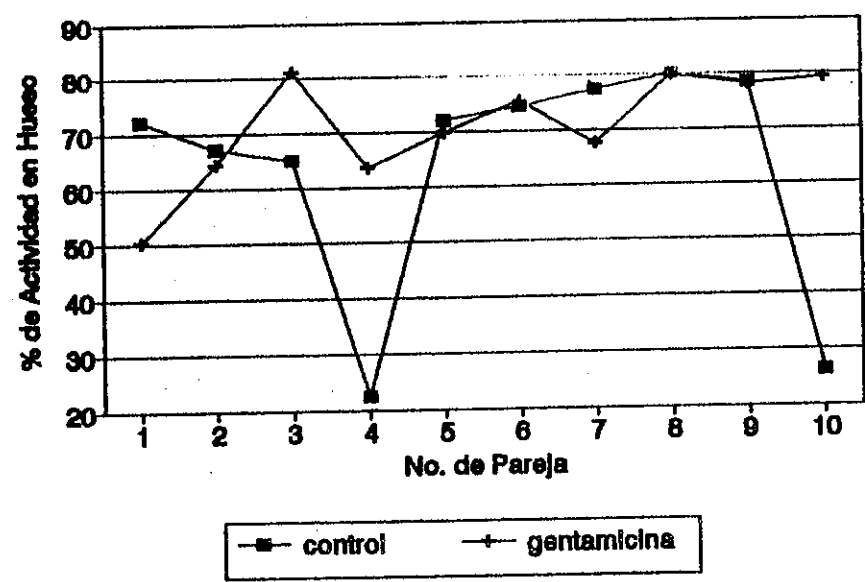
GRAFICA No. 8.1

COMPARACION % ACTIVIDAD HUESO HEMBRAS CONTROL - HEMBRAS GENTAMICINA



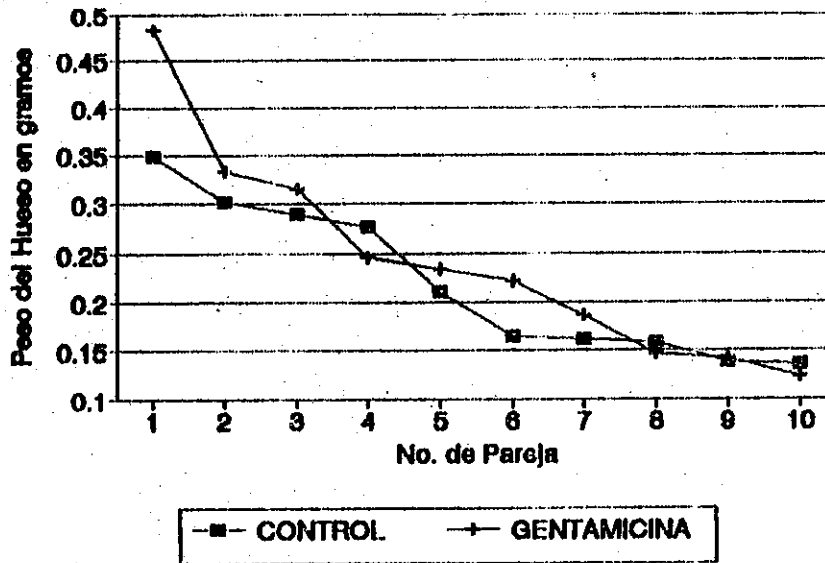
GRAFICA No. 8.2

COMPARACION % ACTIVIDAD HUESO MACHOS CONTROL - MACHOS GENTAMICINA



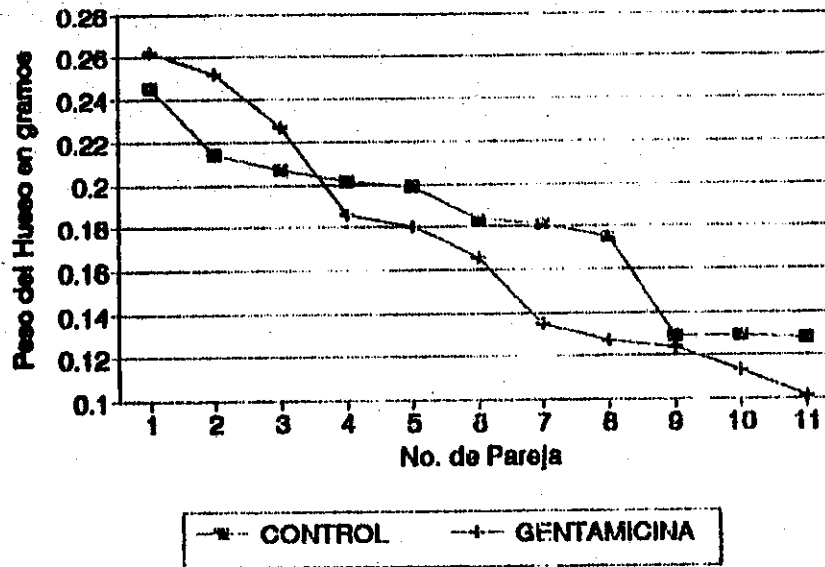
GRAFICA No. 8.3

COMPARACION PESO HUESO MACHOS CONTROL - MACHOS GENTAMICINA



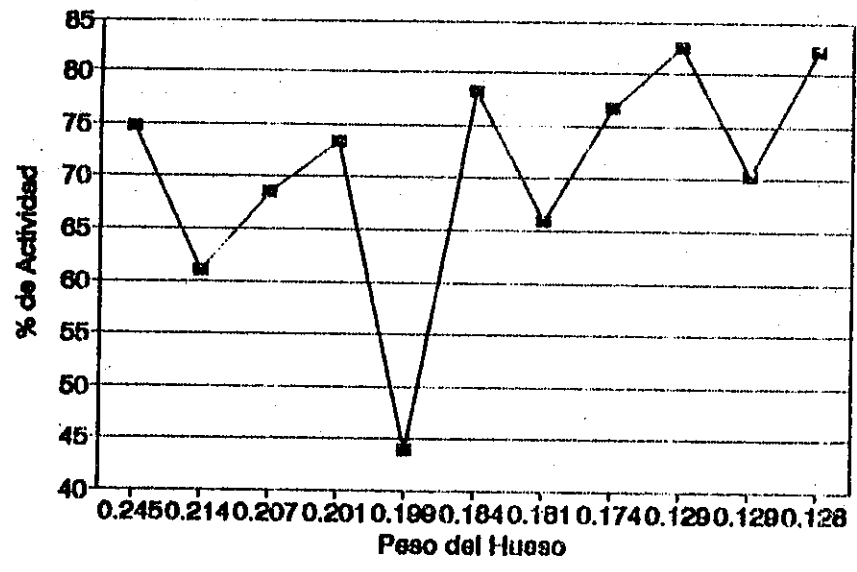
GRAFICA No. 8.1

COMPARACION PESO HUESO HEMBRAS CONTROL - HEMBRAS GENTAMICINA



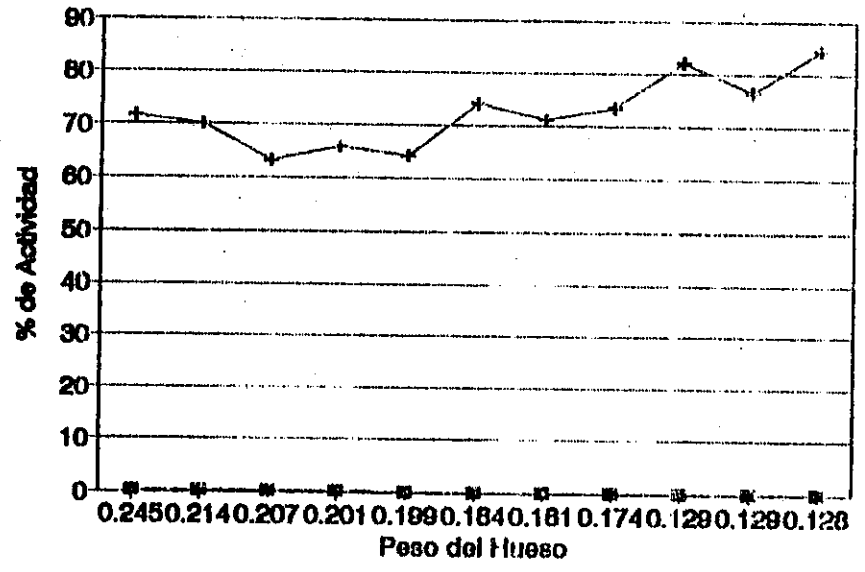
GRAFICA No. 0.5

% ACTIVIDAD - PESO HUESO HEMBRAS CONTROL



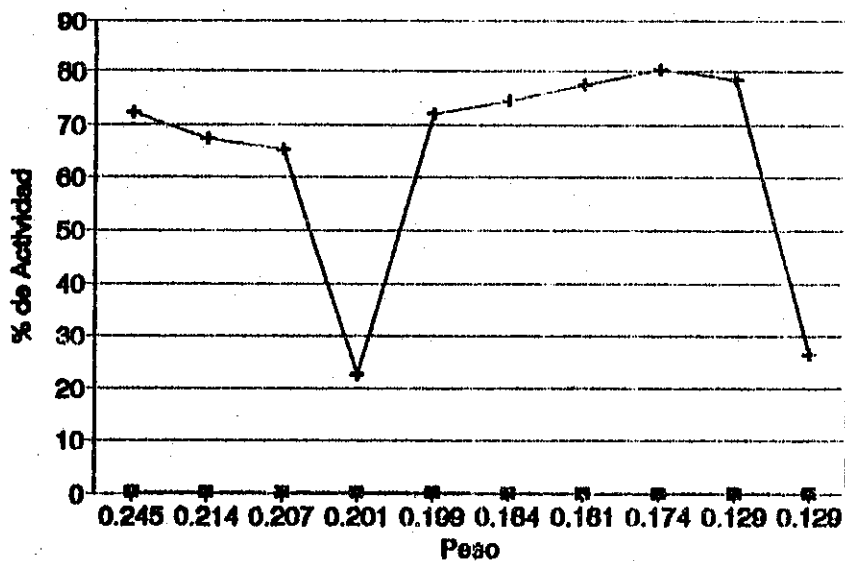
GRAFICA No. 0.6

% ACTIVIDAD - PESO HUESO HEMBRAS GENTAMICINA



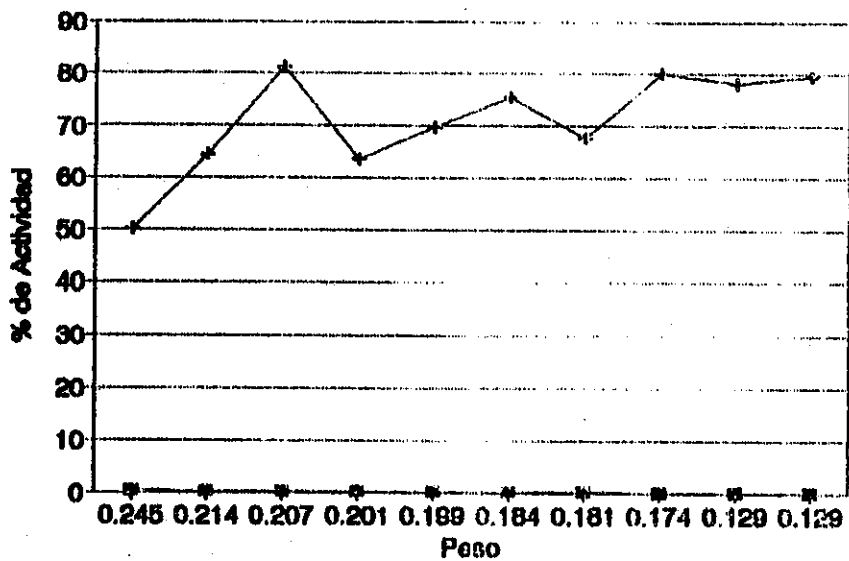
GRAFICA No. 1.1

% ACTIVIDAD - PESO HUESO
MACHOS CONTROL



GRAFICA No. 1.2

% ACTIVIDAD - PESO HUESO
MACHOS GENTAMICINA



PRUEBA DE DISTRIBUCION DE T DE STUDENT

Para la comprobación de la hipótesis planteada se utilizó la prueba de distribución de T de Student.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

Tratamientos: a) Control
 b) Gentamicina

Hipótesis: Ho: No existe diferencia significativa
 entre los tratamientos.
 Ha: Existe diferencia significativa
 entre los tratamientos.

Al comparar el estadístico de prueba con los valores críticos de la tabla de valores de T de Student. (Anexo 13.7) se observa lo siguiente:

$T = 1.1008$ (estadístico de prueba)

$T_0 = 1.645$ (valor tabla T Student para $n > 29$ y $\alpha = 0.05$)

Entonces: Si $T \leq T_0$ se aprueba Ho.

Y en este caso: $T < T_0 = 1.1008 < 1.645$

Por lo tanto: Se aprueba Ho

Conclusión: No existe diferencia significativa entre los tratamientos.

IMAGENES CENTELLOGRAFICAS

En cuanto a la comparación descriptiva del modelo biológico con las placas centellográficas de pacientes con osteomielitis, no se obtuvieron resultados satisfactorios, debido a la falta de datos en el archivo del Departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios.

9. DISCUSION DE RESULTADOS.

Según el diseño estadístico aplicado a los datos obtenidos a través del trabajo experimental, se llegó a aprobar la hipótesis nula, la cual expone que no existe diferencia significativa en la biodistribución del $MDP -^{99}Tc$ entre el modelo biológico de ratones tratados con gentamicina comparado con un grupo control.

Siendo el resultado obtenido la igualdad entre los tratamientos se puede inferir que existen otros factores que no se consideraron al realizar el presente estudio. Según la experiencia y el trabajo que se realiza en el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios, existen otros factores que intervienen y producen alteraciones a nivel de captación de célula ósea cuando se está bajo una terapia de antibióticos, repercutiendo en imágenes centellográficas de mala calidad las cuales dificultan el diagnóstico de la osteomielitis. Por lo que el resultado al cual se ha llegado con este estudio es de mucho interés.

Para explicar esto, se deben tomar en cuenta dos factores en relación a la dosis administrada: el primero es el factor periodo de administración de la dosis. Este periodo se estableció en 15 días consecutivos. En base a una interpolación entre el periodo terapéutico de un paciente humano y el modelo biológico utilizado. Además se tomó en cuenta el periodo terapéutico de los antibióticos utilizado en medicina veterinaria. Sin embargo estos parámetros no alcanzaron los requerimientos necesarios; es decir, que las condiciones del periodo de administración de dosis del modelo biológico no fueron lo suficientemente análogas a las condiciones reales de los pacientes que presentan un diagnóstico de osteomielitis sometidos a terapia con antibióticos. El segundo factor en relación a la dosis administrada es la posología, la cual se definió en 0.1 ml (equivalentes en este caso a 0.1 mg de gentamicina) cada 24 horas. Es muy probable que la dosis utilizada tampoco haya sido la adecuada para que los niveles de antibiótico interfirieran en la fijación del radiotrazador.

Por otro lado, debe tomarse en cuenta que las alteraciones observadas en la biodistribución de radiotrazadores óseos en placas centellográficas pertenecen, por lo general, a pacientes con algún tipo de patología relacionada; sin embargo el modelo biológico utilizado en la investigación no presentaba ningún tipo de patología, ni tampoco se les produjo osteomielitis. Por lo que las condiciones del experimento en relación al estado de salud no estaban pareadas con aquéllas que presentan los pacientes sometidos a una centellografía ósea. Además, al existir una infección, como es el caso de la osteomielitis, parte del antibiótico se localizará en el área infectada, en este caso en el hueso, lo cual interfiere en la fijación del radiotrazador óseo y por ende en el porcentaje de actividad detectado por la gammacámara, obteniéndose así imágenes de mala calidad. Contrariamente, al estar el modelo biológico en buenas condiciones físicas, es decir, sin ningún tipo de patología, el antibiótico administrado por vía parenteral, como es el caso del presente estudio, puede distribuirse en el torrente sanguíneo en forma homogénea y no necesariamente en el hueso, por lo tanto el antibiótico puede o no interferir en la fijación del radiofármaco, produciendo resultados como los obtenidos en el presente estudio.

También es necesario aclarar que debido a la necesidad de contar con datos estimativos de la localización biológica de un radiofármaco, como una medida de seguridad antes de ser inyectado a un paciente, se han realizado controles de distribución biológica en animales de laboratorio; sin embargo, estos estudios no son del todo extrapolables a los humanos, ofreciendo un somero modelo en el comportamiento de los radiofármacos.

En relación a la comparación descriptiva del modelo biológico con las placas centellográficas de los pacientes con osteomielitis, no fue posible el realizar satisfactoriamente esta fase del trabajo debido a la existencia de datos insuficientes del archivo del Departamento de Medicina Nuclear del Hospital San Juan de Dios. Dicha insuficiencia de datos está basada principalmente en que las boletas de los pacientes no se llenan adecuadamente dejando parte de la información requerida sin completar. Sin embargo se diseñó una nueva boleta (anexo 13.6) para coleccionar datos adecuadamente y que puedan utilizarse en un futuro como parte complementaria del presente estudio. Además dicha boleta puede ser utilizada como base en el establecimiento de un programa eficaz de radiofarmacovigilancia de radiotrazadores óseos dentro de la unidad de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios.

10. CONCLUSIONES .

- 10.1 En las condiciones específicas en que se realizó la parte experimental del presente trabajo, y a través de la prueba estadística utilizada, se aprueba la hipótesis nula, la cual sostiene que no existe diferencia significativa en la biodistribución del $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ entre el modelo biológico de ratones tratados con gentamicina comparado con un grupo control.
- 10.2 Basados en la información del Departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios, existen otros factores que interfieren en la fijación del $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$; pero con los factores considerados en este estudio no se comprobó lo anteriormente dicho.
- 10.3 Durante un periodo de administración de 15 días consecutivos y una dosis de 0.1 mg de gentamicina cada 24 horas no se observan alteraciones en la biodistribución del $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ si éstos se aplican a un modelo biológico de ratones sanos.
- 10.4 Las condiciones del modelo biológico utilizado, en relación al periodo de administración de dosis y su posología, como también su estado de salud, no fueron lo suficientemente análogas a las condiciones reales de los pacientes que presentan un diagnóstico de osteomielitis sometidos a terapia con antibióticos.
- 10.5 Los estudios de biodistribución de radiofármacos realizados en animales de laboratorio no son del todo extrapolables a humanos; más bien, indican solamente un somero modelo del comportamiento de los mismos.
- 10.6 Las boletas relacionadas con biodistribución farmacológica y datos clínicos del paciente, deben ser llenadas adecuadamente para poder realizar estudios retrospectivos.

11. RECOMENDACIONES .

11.1 Realizar un experimento de biodistribución de $\text{NDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ con los siguientes tratamientos:

- a) Tratamiento con antibiótico en ratones sanos.
- b) Tratamiento con antibiótico en ratones con diagnóstico de osteomielitis.
- c) Tratamiento con solución salina en ratones con diagnóstico de osteomielitis.
- e) Tratamiento control.

La dosis inoculada al modelo biológico deberá ser equivalente al tratamiento utilizado para pacientes con diagnóstico de osteomielitis en cuanto a la posología y al período de administración.

11.2 Llevar un control adecuado de los datos clínicos de los pacientes del Departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios sometidos a examen centellográfico para que éstos puedan utilizarse en investigaciones retrospectivas y/o en la implantación de un programa adecuado de farmacovigilancia.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Ham AW., Cormack DR. **TRATADO DE HISTOLOGIA.** 8 ed.
Vela Treviño H., Blengio JR., Trads. México, D.F.: Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V.,
1985. XXI + 1079 p.
2. Banks WJ. **HISTOLOGIA VETERINARIA APLICADA.** Ocampo Canberos L., Auró Angulo AM., Trads. México,
D.F.: Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V., 1986. 730 p.
3. Houssay BA. et al **FISIOLOGIA HUMANA.** 5 ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial El Ateneo, 1980. XV
+ 972 p.
4. Dellman HD., Brown EH. **HISTOLOGIA VETERINARIA.** Tarazona Vilas JN., Trad. Zaragoza, España: Editorial
Acribia, 1980. IX + 529 p.
5. Guyton AC. **TRATADO DE FISIOLOGIA MEDICA.** 5 ed. Folch y Pi A., Espinosa Zarza R., Trads. México,
D.F.: Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V., 1979. XXXI + 1159 p.
6. Sodeman Jr. WA., Sodeman WA. **FISIOPATOLOGIA CLINICA.** 5 ed. Folch Fabre R. Trad. México, D.F.:
Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V., 1978. XV + 952 p.
7. Robbins SL. **PATOLOGIA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL.** Folch y Pi A., Vela Treviño H., Trads. México,
D.F.: Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V., 1975. XV + 1516 p.
8. Equire LF. **FUNDAMENTOS DE RADIOLOGIA.** Coll I., Espinosa Zarza R., Trads. México, D.F.: Nueva
Editorial Interamericana, S.A. de C.V., 1977. XVI + 362 p.

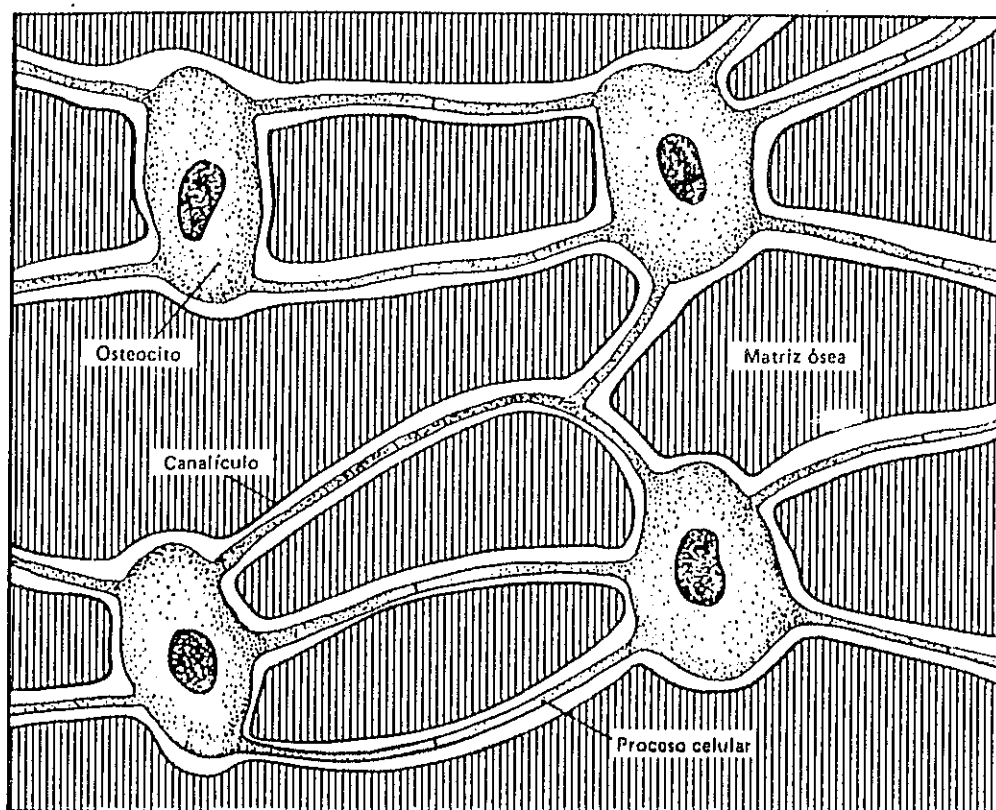
9. Rimba V. PLANIFICACION DEL ESTUDIO METABOLICO DE MEDICAMENTOS MEDIANTE RADIOISOTOPOS. J. Uriach & Cia., S.A., Barcelona. Departamento de Investigación. 1974.
10. Chilton HM., Witcofski RL. FUNDAMENTALS OF RADIOPHARMACEUTICALS. (p. 279 - 303)
11. Sociedad Española de Radiofarmacia. CURS D'INTRODUCCIO A LA RADIOFARMACIA. Universitat de Barcelona. 315 p.
12. Chilton HM., Francis MD., Thrall JH. RADIOPHARMACEUTICALS FOR BONE AND BONE MARROW IMAGING. (p 537 - 557).
13. Domènech-Torné, FM. et al. MEDICINA NUCLEAR; APLICACIONES DIAGNOSTICAS DE LOS ISOTOPOS RADIATIVOS. Barcelona, España: Editorial Científico-Médica, 1980. XVII + 364 p.
14. Hladik, WB., Saha, GB., Study, KT. ESSENTIALS OF NUCLEAR MEDICINE SCIENCE. Baltimore, USA: Williams & Wilkins. 1987. XIX + 439 p.
15. Goodman LS., Gilman A. BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPUTICA. 4ed. Folch y Pi A., Nota Guzmán MA., Sapiña Renard S. Trad. México, D.F.: Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V. 1974. XVI + 1472 p.
16. International Atomic Energy Agency. PREPARATION OF KITS FOR ^{99m}Tc RADIOPHARMACEUTICALS. IAEA. Austria, 1992. 92 p.
17. Mendenhall W. INTRODUCCION A LA PROBABILIDAD Y LA ESTADISTICA. Segami C. Trad. México, D.F.: Grupo Editorial Iberoamérica. 1987. IX + 626 p.

REPOSICION DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

13. ANEIOS.

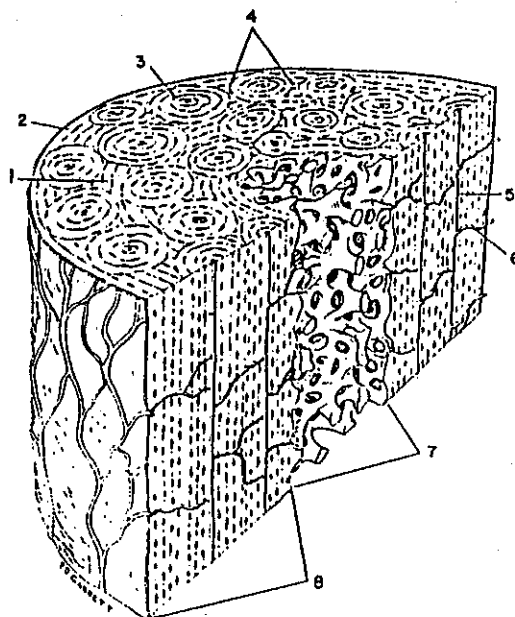
ANEIO 13.1

Diagrama de las relaciones osteocíticas.
Se llevan a cabo uniones apretadas en
los puntos de contacto. (tomado de refe-
rencia 2).



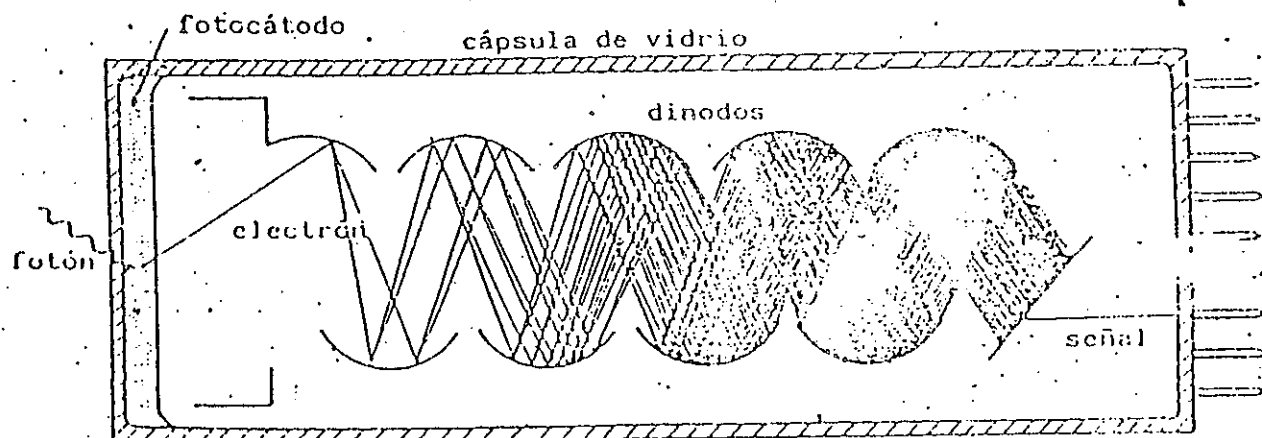
ANEXO 13.2

Dibujo esquemático del hueso adulto mostrando laminillas óseas y el tejido óseo cortical y esponjoso. Laminillas intersticiales (1); laminilla circunferencial externa (2); laminillas de Havers (3); sistema de Havers u osteón (4); conducto de Havers (5); conducto de Volkmann (6); tejido óseo poroso o esponjoso (7), y tejido óseo cortical (8). (Tomado de referencia 4).



ANEXO 13.3

Representación esquemática de un tubo fotomultiplicador.
(Tomado de referencia 11).



ANEXO 13.4

BOLETA CONTROL DE DISTRIBUCION BIOLÓGICA

FECHA: _____

No. RAYON _____

UNIDAD EXPERIMENTAL

SEXO	PESO	TRATAMIENTO

RADIOPARMACO: METILLEN DIFOSFORATO ³²P

HORA ADMON. DOSIS	DOSIS ADMINISTRADA	ACTIVIDAD INYECTADA	HORA DE SACRIFICIO

UNIDAD DE MEDIDA

ORGANO	PESO EN GR.	ACTIVIDAD	ACT / GR. DE ORGANO	% ACT / GR. ORGANO
Hueso				
Riñón				
Hígado				

OBSERVACIONES:

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

ANEXO 13.5

FACTORES QUE AFECTAN LA CAPTACION Y DISTRIBUCION DEL ^{99m}Tc A NIVEL DE CELULA OSEA
BOLETA CONTROL DE PACIENTES

PACIENTE No.: _____ EDAD: _____ SEXO: _____ FECHA: _____

CENTELLOGRAMA: _____ FECHA: _____

HISTORIA PATOLOGICA:

ADMINISTRACION DE GENTAMICINA.

Positivo _____ Negativo: _____

Dosis administrada: _____

Periodo de administraci3n: _____

Otras drogas administradas: _____

DATOS DE LABORATORIO.

Hb: _____ Ht: _____

RGB: _____ Creatinina: _____

Nitr3geno de Urea: _____

OTROS ESTUDIOS RADIOLOGICOS.

ANOMALIAS EN IMAGENES.

CENTELLOGRAMA.

Resultado: _____

Calidad: _____

Causas: _____

OBSERVACIONES: _____

ANEXO 13.6

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

No. DE HISTORIA No. CENTELOGRAMA

NOMBRE DEL PACIENTE:

EDAD: SEXO: H F FECHA:

DIAGNOSTICO: SI NO TRATAMIENTO: SI NO

TIPO DE ANTIBIOTICO:

DOSIS:

PERIODO DE ADMINISTRACION:

OTRAS DROGAS ADMINISTRADAS:

DATOS DE LABORATORIO:
Nb: g/dl Ht: \$ RGB: mm³

CREATININA: mg/dl NITROGENO DE URBA: mg/dl

OTROS ESTUDIOS RADIALOGICOS:

CENTELLOGRAMA:

RESULTADO:

CALIDAD DE IMAGEN:

	BUENA	REGULAR	MALA	OTRO
PRIMER CENTELLOGRAMA:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SEGUNDO CENTELLOGRAMA:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

RADIOFARMACO:

CONDICIONES DE ADQUISICION:

DOSES:

DENSIDAD:

HORA DE ADMINISTRACION:

CPM:

TIEMPO:

CANTIDAD DE H₂O:

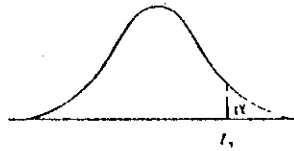
OBSERVACIONES:

TECNICO RESPONSABLE:

PROXIMA CITA:

ANEXO 13.7

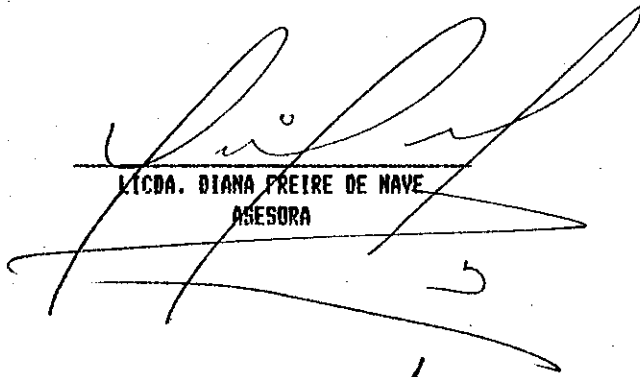
VALORES CRITICOS DE T
(Tomado de Referencia 17)



g.l.	t_{100}	t_{950}	t_{925}	t_{910}	t_{905}	g.l.
1	3.078	6.314	12.706	31.821	63.657	1
2	1.886	2.920	4.303	6.965	9.925	2
3	1.638	2.353	3.182	4.541	5.841	3
4	1.533	2.132	2.776	3.747	4.604	4
5	1.476	2.015	2.571	3.365	4.032	5
6	1.440	1.943	2.447	3.143	3.707	6
7	1.415	1.895	2.365	2.998	3.499	7
8	1.397	1.860	2.306	2.896	3.355	8
9	1.383	1.833	2.262	2.821	3.250	9
10	1.372	1.812	2.228	2.764	3.169	10
11	1.363	1.796	2.201	2.718	3.106	11
12	1.356	1.782	2.179	2.681	3.055	12
13	1.350	1.771	2.160	2.650	3.012	13
14	1.345	1.761	2.145	2.624	2.977	14
15	1.341	1.753	2.131	2.602	2.947	15
16	1.337	1.746	2.120	2.583	2.921	16
17	1.333	1.740	2.110	2.567	2.898	17
18	1.330	1.734	2.101	2.552	2.878	18
19	1.328	1.729	2.093	2.539	2.861	19
20	1.325	1.725	2.086	2.528	2.845	20
21	1.323	1.721	2.080	2.518	2.831	21
22	1.321	1.717	2.074	2.508	2.819	22
23	1.319	1.714	2.069	2.500	2.807	23
24	1.318	1.711	2.064	2.492	2.797	24
25	1.316	1.708	2.060	2.485	2.787	25
26	1.315	1.706	2.056	2.479	2.779	26
27	1.314	1.703	2.052	2.473	2.771	27
28	1.313	1.701	2.048	2.467	2.763	28
29	1.311	1.699	2.045	2.462	2.756	29
inf.	1.282	1.645	1.960	2.326	2.576	inf.



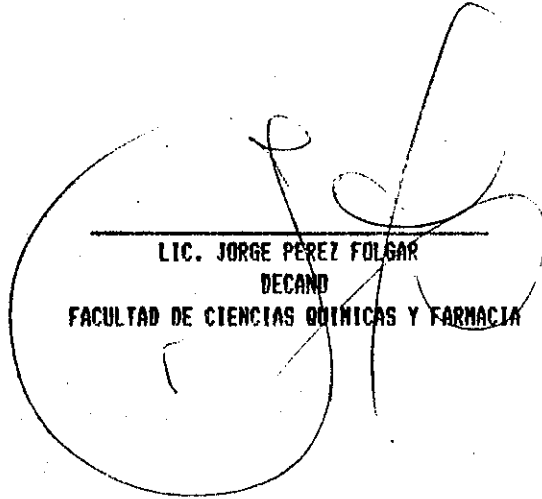
CARLOS ALBERTO SALAZAR ARIAS
ESTUDIANTE



LICDA. DIANA FREIRE DE NAVE
ASESORA



OSCAR FRANCISCO LARA, M.Sc.
DIRECTOR ESCUELA DE BIOLOGIA



LIC. JORGE PEREZ FOLGAR
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA