

Radiobiología

Revista electrónica

ISSN 1579-3087

<http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/radiobiologia.htm>

[http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/numeros/RB3\(2003\)47-58.pdf](http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/numeros/RB3(2003)47-58.pdf)

Radiobiología 3 (2003) 47-58

Tomografía por emisión de positrones: aspectos técnicos

Miguel Cantero

Centro Andaluz de Diagnóstico PET
Ronda de Capuchinos, 11 – 41009 Sevilla (España)

Recibido 12 noviembre 2002; aceptado 9 enero 2003



Edita: Grupo de Investigación de Radiobiología.
Dpto. Radiología y Medicina Física. Universidad
de Málaga (España)



Radiobiología 3 (2003) 47-58

Radiobiología
Revista electrónica

Edita: Grupo de Investigación de Radiobiología.
Dpto. Radiología y Medicina Física. Universidad
de Málaga (España)

<http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/radiobiologia.htm>

Tomografía por emisión de positrones: aspectos técnicos

Miguel Cantero

Centro Andaluz de Diagnóstico PET
Ronda de Capuchinos, 11 – 41009 Sevilla (España)

Recibido 12 noviembre 2002; aceptado 9 enero 2003

Abstract

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) proporciona imágenes tomográficas de la distribución tridimensional en el organismo de radiofármacos marcados con radionucléidos emisores de positrones, los cuales representan procesos bioquímicos in vivo. El desarrollo de esta técnica ha estado marcado por importantes avances tecnológicos, de los cuales se realiza una breve revisión en este trabajo. La mayor parte de los estudios PET se llevan a cabo con radiofármacos marcados con emisores de positrones denominados "orgánicos" (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F), y de estos el ^{18}F es con diferencia el más empleado. La obtención del ^{18}F se realiza en un ciclotrón, a partir de un isótopo estable mediante una reacción nuclear. Debido a que los radiofármacos PET son considerados medicamentos, la producción de radiofármacos PET se lleva a cabo en laboratorios farmacéuticos sometidos a un estricto control por parte de las autoridades sanitarias. Los radiofármacos PET empleados en la práctica clínica permiten estudiar múltiples procesos bioquímicos, como por ejemplo el metabolismo glicídico, el transporte de aminoácidos, el flujo sanguíneo, y la densidad y ocupación de neuroreceptores entre otros. Para la detección de la distribución de los radiofármacos en el organismo se utiliza un tomógrafo. El tomógrafo PET permite la detección de los fotones producidos en la aniquilación de los positrones gracias a un sistema de múltiples bloques detectores con una disposición en anillo, que rodean al paciente en los 360°.

Palabras clave: medicina nuclear; tomografía por emisión de positrones; PET; radiofármaco

INTRODUCCIÓN

La tomografía por emisión de positrones (PET) es un método de diagnóstico por imagen cuyas principales indicaciones tienen su ámbito médico dentro de la oncología, la neurología y la cardiología. Proporciona imágenes tomográficas de la distribución tridimensional en el organismo de radiofármacos marcados con radionucléidos emisores de positrones, los cuales representan

procesos bioquímicos in vivo. Así, mediante PET se pueden visualizar numerosas funciones biológicas como son el metabolismo de la glucosa, el transporte de aminoácidos, el flujo sanguíneo, y la densidad y ocupación de neuroreceptores entre otros.

Correspondencia: Miguel Cantero (Tel.: 95 443 2537; Fax: 95 435 5850; e-mail: mcantero@cadpet.es)

En la fisiopatología de todas las enfermedades, las alteraciones metabólicas son más precoces que los cambios anatómicos, por lo que disciplinas como la biología molecular y los métodos de imagen metabólica (entre los que se incluye la PET), deben indicar la presencia de determinadas enfermedades con más precocidad que las técnicas de estudio anatómicas, como la tomografía axial computerizada (TAC) o la resonancia magnética (RM) (Gámez, 2000).

Para la realización de un estudio PET, se administra al paciente por vía intravenosa un radiofármaco marcado con un radioisótopo emisor de positrones, a continuación el paciente permanece en reposo durante aproximadamente 1 hora para permitir la incorporación del radiofármaco al organismo, y posteriormente se detecta la distribución del radiofármaco en el organismo mediante un tomógrafo o cámara PET. La obtención de los radiofármacos PET se realiza en laboratorios farmacéuticos dedicados a la producción y comercialización de estos radiofármacos, y que debido al período de semidesintegración ultracorto de estos radioisótopos suelen estar junto a la instalación de diagnóstico (tomógrafo) o próximos a estas en el caso de los centros PET “satélites”.

En el presente trabajo se realiza una revisión sobre los avances tecnológicos que han posibilitado el desarrollo de la PET, y sobre los aspectos técnicos relacionados con esta técnica, para cuya realización se necesita una estrecha colaboración entre médicos, químicos, físicos y farmacéuticos, entre otros profesionales.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

El desarrollo de la PET ha estado marcado por importantes avances tecnológicos, algunos de los cuales mencionamos a continuación (Nutt, 2002). La primera aplicación médica usando aniquilación de positrones estaba relacionada con la detección de tumores cerebrales y fue descrita por dos autores diferentes durante el año 1951 (Sweet, 1951) (Wrenn, 1951). En 1973, en el Brookhaven National Laboratory se construye el primer tomógrafo de anillo (Robertson, 1973), el cual disponía de 32 detectores (Figura 1).



Figura 1. Primer tomógrafo de anillo

A finales de 1974, Phelps y Hoffman de la Universidad de Washington construyen el primer tomógrafo PET para estudios con humanos, el cual disponía de 48 detectores de NaI(Tl) distribuidos hexagonalmente (Figura 2), y fue denominado PET III (Phelps, 1975).



Figura 2. Primer tomógrafo PET para estudios con humanos

El primer tomógrafo PET comercial fue desarrollado por EG&G ORTEC en colaboración con Phelps y Hoffman, y fue denominado ECAT II (Emisión Computed Axial Tomograph), y disponía de 96 detectores de NaI(Tl).

Otro avance tecnológico importante ocurrió en 1975 cuando Nester y Huang caracterizaron las propiedades como centelleador del Oxido de Germanato de Bismuto (BGO) (Nester, 1975). El material usado como detector de los fotones gamma de 511 KeV generados en la aniquilación del positrón es un factor clave que afecta a la sensibilidad y la resolución de la imagen obtenida con PET. Hasta entonces, el único material utilizado era el NaI(Tl), el cual presentaba una serie de inconvenientes como su naturaleza higroscópica, y su baja densidad y número atómico efectivo, lo que limitaba la eficiencia para la detección de los fotones gamma de alta energía que se generan en la PET. En la Figura 3 se muestra el primer tomógrafo PET construido empleando BGO como detector.

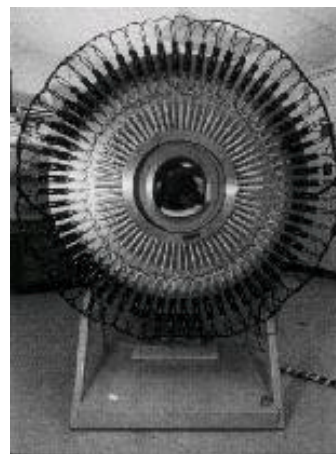


Figura 3. Primer tomógrafo PET construido usando BGO.

El siguiente avance importante ocurrió en 1978 cuando el grupo de Wolf y Fowler del Brookhaven National Laboratory describió la

primera síntesis del trazador 2[¹⁸F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) (Ido, 1978), radiofármaco con el que se realizan en la actualidad la mayoría de estudios PET. La primera imagen de PET con FDG fue obtenida por Phelps y col. (Phelps, 1979). Más tarde, Hamacher y col. del Institut für Nuklearchemie de Jülich en Alemania, desarrollaron un nuevo método de síntesis para la FDG mediante una reacción de sustitución nucleofílica (Hamacher, 1986), que es el método de elección en la actualidad.

Entre 1984 y 1985 apareció otro avance tecnológico importante relacionado con la obtención de las imágenes en los tomógrafos, que fue el detector de bloque (Figura 4). Esto permitió la creación de tomógrafos PET con una alta resolución y eficiencia a un coste reducido. Este primer bloque contenía 32 cristales del centelleador BGO para 4 fotomultiplicadores (Cassey, 1986). En la actualidad, los tomógrafos disponen de 144 cristales por fotomultiplicador.



Figura 4. Detector de bloque

Entre 1984 y 1986 ocurrieron varios acontecimientos importantes. Por un lado, la creación del primer mini-ciclotrón para uso médico: el RDS (Radiopharmaceutical Delivery System). Además, se desarrolló el primer "target" de alto rendimiento en miniatura (el target es el espacio dentro del ciclotrón donde ocurre la reacción nuclear generadora del radioisótopo). Finalmente, Barrio y col. desarrollaron el primer módulo de síntesis química automatizado para FDG y otros trazadores (Padgett, 1989).

Entre los avances más recientes destacan la aparición de un nuevo material centelleador, el oxiortosilicato de lutecio (LSO), que presenta mejores propiedades para la detección de la radiación gamma de 511 KeV que el BGO. Por último, la aparición de modernos equipos PET/CT que combinan la excelente resolución y el gran detalle anatómico de la Tomografía Axial Computerizada (TAC) con la imagen funcional y metabólica del PET han dado un nuevo impulso a la PET.

RADIONUCLÉIDOS EMISORES DE POSITRONES

La mayor parte de los estudios PET se llevan a cabo con los elementos emisores de

positrones denominados "orgánicos", esto es: ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O y ¹⁸F. En ocasiones se han utilizado otros radionucléidos emisores de positrones en estudios médicos (Tabla 1), pero en la práctica, estos sólo están disponibles en centros con acceso a ciclotrones de altas energías (> 20 MeV), por lo que su utilización es extremadamente limitada (Peñuelas, 1997).

Tabla 1. Radionucléidos emisores de positrones con aplicación en biomedicina

Isótopo	T _{1/2}	E _{β⁺} (KeV)
¹¹ C	20.4 min.	960
¹³ N	9.96 min.	1190
¹⁵ O	2.05 min.	1720
¹⁸ F	109.6 min.	635
³⁸ K	7.6 min.	2680
⁷³ Se	7.1 h	1320
⁷⁵ Br	1.6 h	1720
⁷⁶ Br	16.1 h	3900
⁶² Cu	9.7 min.	2930
⁶⁸ Ga	68.3 min.	1900
⁸² Rb	1.3 min.	3350

T_{1/2}: Período de semidesintegración
E_{β⁺}: Energía de emisión del positrón

A continuación se comentan algunas de las características físicas y químicas que permiten comprender los motivos por los que estos elementos (¹¹C, ¹³N, ¹⁵O y ¹⁸F) son los más utilizados en biomedicina:

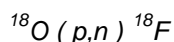
1. Los átomos de C, N y O están presentes en todas las biomoléculas, por lo que son sin duda los radioisótopos ideales para conseguir compuestos marcados idénticos a los naturales.
2. La química del carbono, y por extensión la química orgánica, ha sido ampliamente estudiada y por ello nos ofrece grandes posibilidades.
3. Las características particulares del átomo de flúor hacen que su inclusión en moléculas análogas a las naturales haga de ellas verdaderos antimetabolitos. Estos compuestos son incorporados por la célula debido a su analogía con el sustrato natural, e inician las vías metabólicas correspondientes, pero la presencia del átomo de flúor provoca de uno u otro modo un bloqueo metabólico que facilita el estudio diagnóstico.
4. La resolución teórica máxima que podemos conseguir en un estudio de tomografía PET va a venir condicionada por la energía de emisión del positrón (Tabla 1): cuanto menor sea ésta, menor será la distancia recorrida por la partícula hasta su aniquilación con un electrón, por lo que la incertidumbre entre el lugar de desintegración y el evento de aniquilación será también menor, y por lo tanto mayor será la

resolución. En este sentido, los emisores de positrones “orgánicos”, y muy especialmente el ^{18}F , son los que tienen las menores energías de emisión del positrón.

De los isótopos emisores de positrones más adecuados para estudios PET (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F), los 3 primeros pueden utilizarse únicamente en el lugar de producción debido a su corto período de semidesintegración, mientras que el ^{18}F puede transportarse a centros PET satélites. Este radionucléido, puede producirse en cantidades de hasta varios curios sin dificultad, presenta la menor energía de emisión, y en su desintegración no se emiten rayos gamma que pudieran interferir con la detección de los fotones gamma resultantes de la aniquilación, por lo que es el radionucléido de elección en los estudios PET (Peñuelas, 2001).

Ciclotrón:

Debido a la importancia y utilidad de los ciclotrones para la producción de los radionucléidos emisores de positrones, se describe brevemente su funcionamiento. El ciclotrón fue inventado por E.O. Lawrence y M.S. Livingston en 1934 para acelerar partículas tales como protones o deuterones hasta conseguir una energía cinética elevada. Estas partículas se pueden utilizar para producir una reacción nuclear, por ejemplo en el caso del ^{18}F , la reacción nuclear que ocurre en el ciclotrón es la siguiente:



El funcionamiento del ciclotrón, se basa en el hecho de que el período de movimiento (tiempo que tarda una partícula en dar una vuelta completa) de las partículas cargadas en el interior de un campo magnético uniforme es independiente de la velocidad de la partícula. En un ciclotrón, las partículas se mueven en el interior de dos recipientes metálicos semicirculares denominados des (debido a que tienen forma de D) (Figura 5 B). Estas des están contenidas en una cámara de vacío en el interior de un campo magnético proporcionado por un electroimán (Figura 5 C). Las des se mantienen a una diferencia de potencial V que es alterna en el tiempo con período T , escogido de modo que sea igual al período del ciclotrón dado por la siguiente ecuación:

$$T = (2 \pi m / q B)$$

En donde, m : masa de la partícula; q : carga de la partícula; y B : campo magnético.

En cada semirevolución, la partícula adquiere una energía cinética igual a qV , sin embargo el tiempo que tarda la partícula en realizar cada semirevolución no depende de su velocidad, que cada vez va siendo mayor.

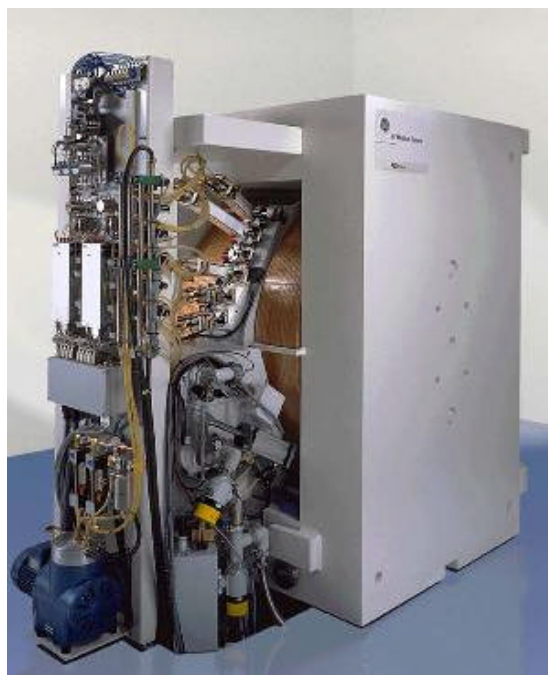


Figura 5. A) Ciclotrón PETtrace de General Electric

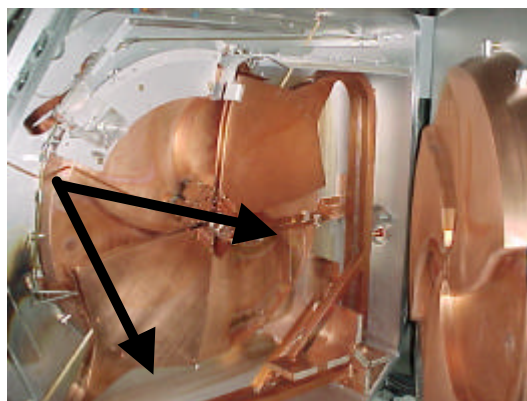


Figura 5. B) dees del PETtrace.



Figura 5. C) Electroimán del PETtrace.

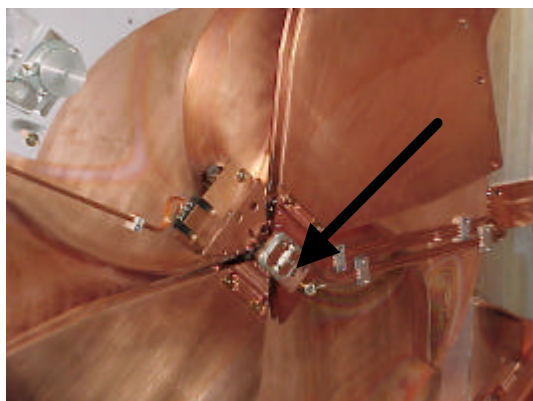


Figura 5. D) Fuente de iones del PETtrace.

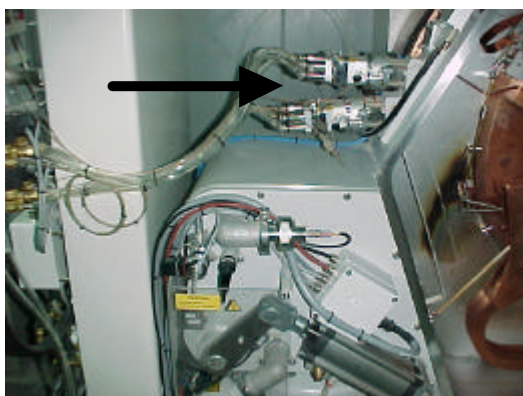


Figura 5. E) Target del PETtrace.

Tabla 2. Características del Ciclotrón PETTrace de General Electric

Parámetro	Valor
Energía máxima del protón	16.5 MeV
Máxima corriente del haz de protones	75 μ A
Producción de ^{18}F	Hasta 111 GBq “End of Bombardment”
Campo magnético medio	1.8 T
Peso total	19.6 Toneladas
Frecuencia	27.2 MHz
Voltaje de aceleración	35 KeV

En los ciclotrones actuales se prefiere acelerar iones negativos debido a la mayor simplicidad del proceso de extracción del haz. Así, en el caso de la reacción nuclear anterior para obtención del ^{18}F en el PETTrace (Figura 5 A), se aceleran iones hidruro generados en una fuente de iones situada en el centro del campo magnético (Figura 5 D), y una vez que estos abandonan el campo magnético, pasan a través de unas finas láminas de carbono que arrancan los electrones a estos iones negativos, generando protones, este haz de protones pasa por unos colimadores y finalmente incide en el “Target” (Figura 5 E), en

donde ocurre la reacción nuclear. Los ciclotrones se clasifican en función de la energía máxima del protón, como: Nivel I: ciclotrones con energía máxima hasta 10 MeV; Nivel II: con energía máxima hasta 20 MeV; y Nivel III: con energía máxima hasta 45 MeV. En la Tabla 2, se muestran las principales características del ciclotrón PETTrace de General Electric (Figura 5 A).

PRODUCCIÓN DE RADIOFÁRMACOS PET

Un radiofármaco está formado por una molécula, que suele ser completamente análoga a las existentes en el organismo, y un radionucléido emisor de positrones, que permite su detección externa.

Laboratorio Farmacéutico

Como ya se ha mencionado, la producción de radiofármacos PET se realiza en laboratorios farmacéuticos. El diseño de un laboratorio farmacéutico dedicado a la producción y comercialización de radiofármacos PET se debe realizar siguiendo los requisitos establecidos en la legislación vigente en cuanto a protección radiológica (RD 53/92 que aprueba el Reglamento sobre Protección Sanitaria contra Radiaciones Ionizantes), y por otra parte los requisitos relacionados con la preparación de sustancias con calidad farmacéutica (Ley 25/90 del Medicamento, RD 479/93 por el que se regula los medicamentos radiofármacos de uso humano, y Normas de Correcta Fabricación).

La instalación contará como mínimo con las siguientes dependencias:

- Búnker del ciclotrón
- Sala para subsistemas del ciclotrón
- Casetas de gases
- Zona de recepción de materias primas
- Zona de expedición del material radiactivo
- Zona de almacén
- Sala limpia
- Zona de Control de Calidad

Los radiofármacos PET son considerados medicamentos y como tales su fabricación debe realizarse en una zona limpia para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos (NCF, 1999). Una sala limpia es una habitación en la cual la concentración de partículas en el aire, la temperatura, la humedad y la presión están controladas (Norma ISO 14644-1, 1999), y además está construida y utilizada de manera que se minimice la introducción, generación y retención de partículas en su interior. Una zona limpia se clasifica en función de la concentración de partículas en el aire en situación de reposo o en funcionamiento (Tabla 3). En la Figura 6 se muestra un esquema en el que se indican las diferentes zonas dentro de una sala limpia de una instalación PET, así como su grado. Para evitar la entrada de aire del exterior, el laboratorio de producción se encuentra a 10 Pa respecto del

vestuario, y este a su vez se encuentra a 10 Pa respecto del exterior. La puerta de entrada al vestuario y la puerta de entrada al laboratorio de producción, disponen de un enclavamiento que evita la apertura simultánea de ambas. La esclusa para paso de materiales dispone también de doble puerta con el mismo enclavamiento. Todo el aire que entra en la sala limpia sufre tres etapas de filtración, siendo la última un filtro HEPA (high efficiency particulate arresting) situado en el falso techo de la sala. Los materiales utilizados para la construcción de la sala limpia son no porosos, de fácil limpieza y no generadores de partículas. El personal en el interior de la sala limpia es en todo momento el mínimo imprescindible para las tareas a realizar, debe acceder con ropa especial que no desprende fibras ni partículas, debe llevar cubierto el cabello y en su caso la barba y el bigote, y además llevar zapatos o cubrezapatos adecuados.

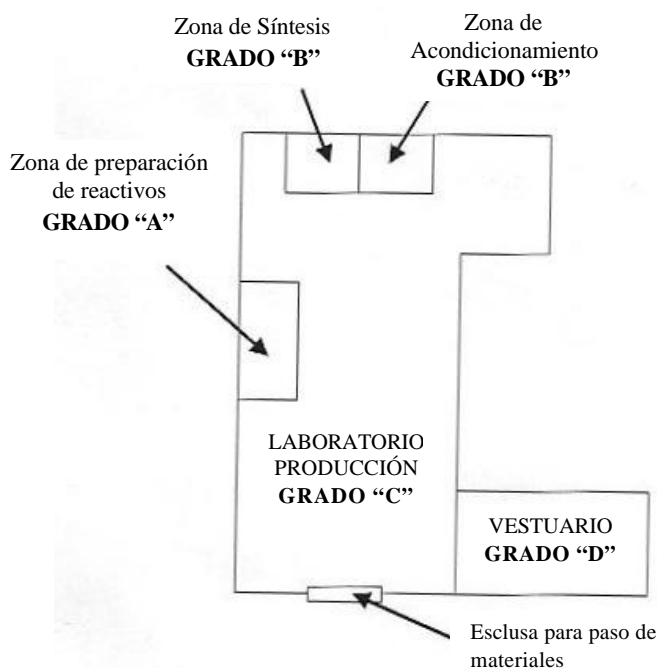


Tabla 3. Grados de limpieza del aire según las Normas de Correcta Fabricación (GMP)

GRADO	Nº máximo permitido de partículas/m ³			
	EN REPOSO		FUNCIONANDO	
	≥ 0.5 µm	≥ 5 µm	≥ 0.5 µm	≥ 5 µm
A	3500	0	3500	0
B	3500	0	350000	2000
C	350000	2000	3500000	20000
D	3500000	20000	Sin definir	Sin definir

Síntesis de Radiofármacos PET

En la actualidad la mayoría de los estudios PET se realizan con la 2-[¹⁸F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG). Para realizar la síntesis de la FDG, se sigue una modificación del procedimiento descrito por Hamacher et al (Hamacher, 1986), que consiste en la sustitución nucleofílica con transferencia de fase catalizada del 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-trifluorometanosulfonyl-β-D-manopiranososa con [¹⁸F] fluoruro. El fluoruro procedente del ciclotrón, se adsorbe sobre una resina de intercambio aniónico y después se eluye con una disolución de carbonato de potasio que posteriormente se evapora a sequedad. Las propiedades nucleofílicas del [¹⁸F] fluoruro se potencian mediante la adición del catalizador de transferencia de fase Kryptofix 222 [4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo (8,8,8) hexacosano]. La hidrólisis en medio alcalino del compuesto acetilado produce 2[¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (Figura 7).



Zona de síntesis y acondicionamiento



Zona de preparación de reactivos

Figura 6. Sala limpia de una instalación PET

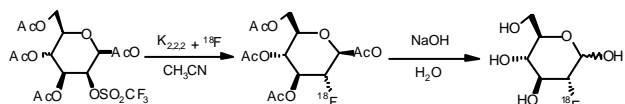


Figura 7. Síntesis de la FDG

Garantía y control de calidad

El reducido período de semidesintegración de los radiofármacos emisores de positrones hace que el resultado de determinadas pruebas de control de calidad se conozca después de la

administración de estos radiofármacos a los pacientes (ensayo de esterilidad, ensayo de endotoxinas bacterianas). Esto hace que la validación del proceso de producción sea crucial para garantizar la obtención de compuestos con la calidad y pureza requeridas (Cantero, 2002).

La garantía de calidad es un concepto muy amplio que abarca todas las actividades organizadas con el objetivo de garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida. Se debe implantar un sistema de gestión de la calidad que incluya no sólo los controles de calidad analíticos en el producto terminado, sino todo el proceso de producción del radiofármaco (Peñuelas, 2001). La garantía de calidad incluye cinco aspectos esenciales (Salazar, 1993):

- Las normas de correcta fabricación
- Las buenas prácticas de laboratorio
- El sistema de control de calidad
- El sistema de documentación
- La autoinspección

RADIOFÁRMACOS PET EMPLEADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Para su aplicación in vivo, las características ideales que debe presentar un radiofármaco PET son (Peñuelas, 2001):

- Fácil penetración en el tejido diana
- Baja absorción inespecífica
- Elevada afinidad por su sitio de unión
- Disociación suficientemente lenta del lugar de unión como para detectar dicha unión tras la eliminación del compuesto unido inespecíficamente y del presente en el "pool" vascular.
- Metabolización escasa para facilitar el modelado matemático

La PET permite estudiar, visualizar y cuantificar múltiples procesos bioquímicos y fisiológicos tales como el metabolismo glicídico, la tasa de síntesis proteica, la proliferación celular, la actividad enzimática, la tasa de consumo de oxígeno, el metabolismo beta-oxidativo, el pH intracelular, el flujo sanguíneo, la transmisión de señales e incluso la expresión génica y su regulación. Además, es posible analizar la densidad de receptores de una zona concreta, la cinética de la unión receptor-ligando o enzima-sustrato, la afinidad de un compuesto por un receptor determinado, o el efecto de un fármaco en cualquiera de los procesos fisiológicos previamente referidos.

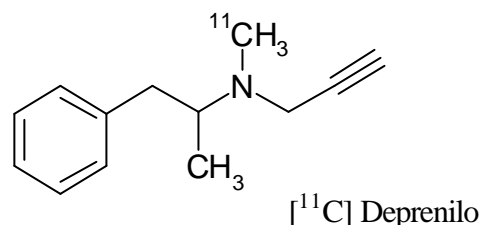
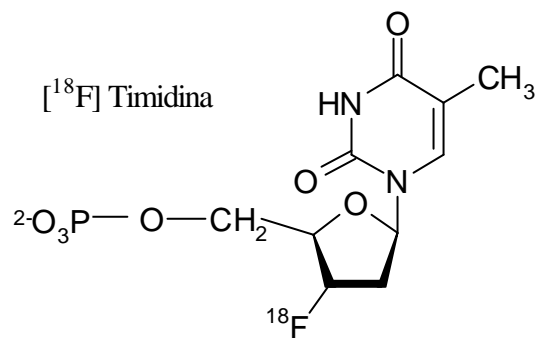
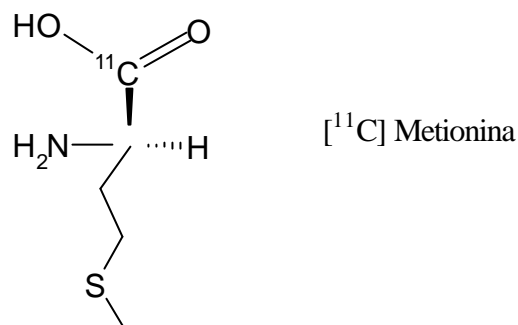
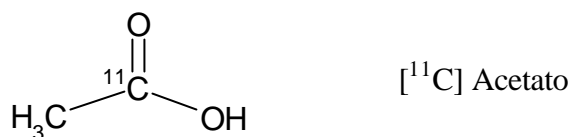
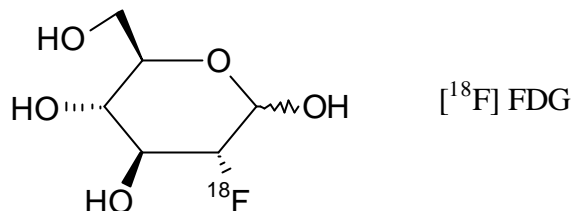
Los radiofármacos PET pueden clasificarse en tres grandes grupos (Peñuelas, 2001):

- Sustratos de vías metabólicas
- Ligandos que interactúan selectivamente en un proceso de neurotransmisión
- Radiofármacos para la medida del flujo sanguíneo regional

1. Sustratos de vías metabólicas

Metabolismo glicídico: 2-[¹⁸F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG)

La FDG es sin duda el radiofármaco PET más importante (Figura 8). Esto se debe no sólo a su aplicación al estudio de patologías muy diversas, sino también a sus características metabólicas y a la rapidez de su síntesis.



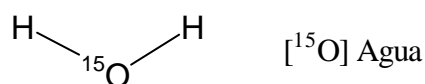
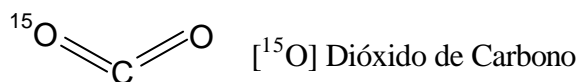
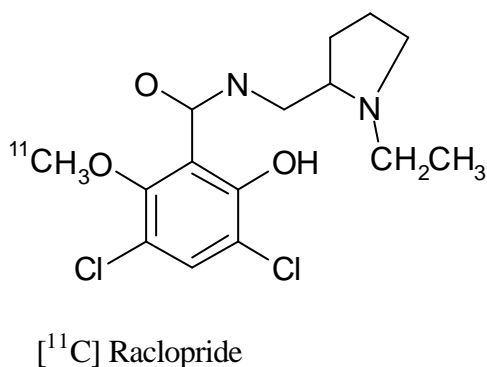
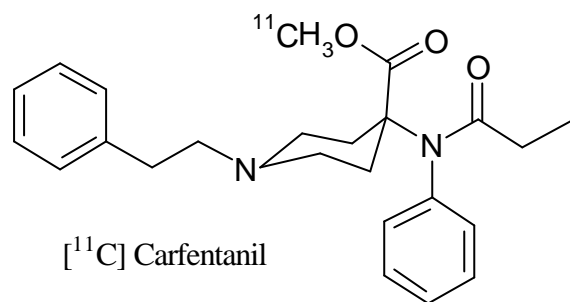


Figura 8. Radiofármacos emisores de positrones empleados en la práctica clínica

El fundamento metabólico para el uso de la FDG es el siguiente: Tanto la glucosa como la FDG atraviesan la barrera hematoencefálica y entran fácilmente en las células. Tras su entrada en la célula, ambos compuestos inician la vía glicolítica, con la fosforilación en el carbono 6 por la enzima hexoquinasa. El siguiente paso de la vía glicolítica es la isomerización por acción de la enzima fosfoglucoisomerasa para formar fructosa-6-fosfato. Puesto que tanto la glucosa-6-fosfato, como la fructosa-6-fosfato existen predominantemente en su forma cíclica, la reacción requiere la apertura del anillo, seguidamente la isomerización y finalmente el cierre del nuevo anillo de furanosa formado. La intervención del grupo hidroxilo en C2 es fundamental para que pueda llevarse a cabo la isomerización, por lo que la 2-FDG-6-P no es un sustrato adecuado para la fosfoglucoisomerasa, y por ello la FDG sufre atrapamiento metabólico en la célula. La

conversión a FDG-6-P impide su difusión atravesando la membrana celular, por lo que el resultado final es el acúmulo progresivo del derivado fosforilado en el interior de la célula.

A pesar de la amplia utilización de la FDG como radiofármaco principal en el estudio de la patología tumoral, debe quedar claro que este radiofármaco no es un marcador de proliferación celular, sino del metabolismo glicídico. El acúmulo de FDG en las células tumorales es consecuencia de un incremento del metabolismo glicídico en estas, debido a tres factores:

- El incremento en el número de transportadores de membrana para la glucosa (Aloj, 1999) (GLUT 1 a GLUT 9), originado por un incremento de la expresión de sus genes.
- El aumento de la actividad de varias enzimas de la vía glicolítica (Smith 1998) (hexoquinasa, fosfofructoquinasa y piruvato deshidrogenasa), tanto por modificaciones alostéricas como por un incremento de la expresión de sus genes.
- La degradación de la glucosa en las células tumorales tiene lugar mediante una vía anaeróbica, en la que el rendimiento energético es de únicamente 2 moléculas de ATP por molécula de glucosa, mientras que en la oxidación aeróbica se obtienen 38 ATP. El motivo de que la célula tumoral prefiera el metabolismo anaeróbico se debe fundamentalmente a la mayor velocidad de la fermentación frente al catabolismo oxidativo (casi 100 veces mayor). Por ello, siempre que el aporte del sustrato energético sea suficiente, la célula tumoral en crecimiento compensa el menor rendimiento energético del proceso anaeróbico con su mayor velocidad, de modo que el consumo de glucosa es muy elevado.

Metabolismo de los ácidos grasos (beta-oxidación)

El estudio del metabolismo oxidativo miocárdico es de gran interés clínico porque permite identificar el miocardio viable. En condiciones fisiológicas existe una estrecha relación entre la perfusión, el metabolismo miocárdico y la función contráctil cardíaca. A pesar de que el corazón es capaz de metabolizar diversos sustratos, tiene clara preferencia por los ácidos grasos, aunque en determinadas circunstancias puede producirse una disminución de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos en beneficio de un incremento del catabolismo de la glucosa. Los radiofármacos más utilizados para el estudio del metabolismo oxidativo cardíaco son ácidos grasos marcados con carbono-11, como el ¹¹C-palmitato y el ¹¹C-acetato (Figura 8) (Bergmann 1996) (Buxton, 1989).

Proliferación celular: medida de la síntesis de DNA

Los radiofármacos ideales para visualizar proliferación celular mediante PET son análogos de las bases del DNA, cuya incorporación a este es una medida directa de la proliferación celular. Puesto que se quiere estudiar la replicación (biosíntesis del DNA) y no la síntesis de RNA se debe elegir la base que es diferente entre ambos ácidos nucleicos (timina). Entre los radiofármacos utilizados destaca la ^{11}C -timidina (Goethals, 1996), pero la dificultad de su síntesis y su rápido catabolismo dificultan su aplicación clínica. La introducción de otros análogos de la timidina marcados con flúor (fluoro-timidina), que no son degradados tan rápidamente in vivo ha supuesto un avance considerable en este campo (Shields, 1996) (Figura 8).

Síntesis de proteínas

Los aminoácidos no sólo se utilizan para la síntesis de proteínas, sino que además son los precursores de muchos compuestos nitrogenados, como por ejemplo nucleótidos, coenzimas, el grupo hemo, hormonas o neurotransmisores. Por tanto, el destino final de un aminoácido va a depender de muchos factores, y sus productos de degradación o de biosíntesis van a ser muy diversos. La mayor parte de los estudios PET con aminoácidos marcados se centran en su incorporación a la proteínas en el cerebro o en tejidos tumorales (Jager, 2001). Respecto a su aplicación clínica principal, la dinámica de incorporación diferencial a los tejidos de la L-[metil- ^{11}C]metionina puede ser de utilidad para analizar cualitativamente diferencias metabólicas entre distintos tejidos, o para identificar transformaciones tumorales (Figura 8).

2. Ligandos que interactúan selectivamente en un proceso de neurotransmisión

La evaluación cuantitativa, semicuantitativa o simplemente el análisis visual de la unión de un ligando a un receptor, es quizás la aplicación más clara de la PET en el análisis farmacológico in vivo. Los estudios de unión a receptores se pueden clasificar en tres grandes grupos:

- Determinación de la interacción del fármaco con un receptor, de tal modo que la utilización como radiotrazador del propio fármaco marcado no produce alteración alguna en los parámetros bioquímicos que se quiere determinar (Ito, 1998).
- En otros casos se procede a la co-administración del radiotrazador con el fármaco de interés para determinar, mediante la competición entre ambos, si el compuesto frío es capaz de disminuir la unión del marcado, lo que implicaría la unión de aquel al receptor con mayor afinidad que éste (Nyberg, 1999).
- Determinación de manera indirecta de los cambios en la concentración de un

neurotransmisor endógeno en respuesta a un fármaco.

Así por ejemplo, con ^{11}C -raclopride se han estudiado receptores dopaminérgicos D2, y con ^{11}C -carfentanil receptores opiáceos (Figura 8).

Para demostrar la actividad enzimática in vivo mediante PET se pueden utilizar dos aproximaciones experimentales distintas. La primera se basa en la utilización de un sustrato marcado cuyo producto sufre atrapamiento metabólico en el lugar de la catálisis, mientras que la segunda implica la utilización de un inhibidor marcado que se une a la enzima con una tasa de disociación lenta. Entre los enzimas utilizados como dianas se incluye la monoamino oxidasa y como sustrato el ^{11}C -deprenilo (figura 8).

3. Radiofármacos para la medida del flujo sanguíneo regional

Entre los trazadores difusibles, esto es, que son lavados del tejido por difusión simple, cabe destacar el H_2^{15}O , radiofármaco aplicado para la determinación y cuantificación del flujo sanguíneo, bien sea para el análisis de la perfusión de una lesión tumoral (Dimitrakopoulou-Strauss, 1998) o para estudios de activación cerebral en respuesta a un estímulo (Da-Silva, 1999) o a un tratamiento farmacológico (Ito, 1999). Otros radiofármacos usados para medida del flujo sanguíneo son el C^{15}O_2 y el $^{13}\text{NH}_3$ (Figura 8).

DETECCIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DEL RADIOFÁRMACO EN EL ORGANISMO

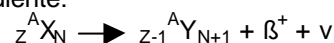
Como ya hemos mencionado en la introducción, para la detección de la distribución del radiofármaco en el organismo del paciente se necesita un tomógrafo (Figura 9).



Figura 9. Tomógrafo PET ADVANCE de General Electric

Desintegración y aniquilación

La desintegración de un radionucléido emisor de positrones ocurre según el esquema general siguiente:



En donde, A es número másico; Z es número atómico, y N es número de neutrones. La emisión del positrón (β^+) conlleva la estabilización del nucleido generado, ya que éste está más cerca de la línea de estabilidad. La emisión concomitante de un neutrino (ν) en cada desintegración hace que la energía de emisión del positrón sea variable, por lo que se habla de energía máxima y energía media de emisión del positrón para cada radionucleído. Tras la emisión del positrón, éste recorre una distancia (que será mayor cuanto mayor sea la energía de emisión del mismo) antes de chocar con un electrón y producirse la aniquilación. En este fenómeno, la masa de ambas partículas se transforma en energía según la ecuación $E = m c^2$ y se generan dos fotones gamma de 511 KeV en direcciones mutuamente perpendiculares (Figura 10). La distancia recorrida por el positrón hasta su aniquilación es de unos pocos mm y ocurre en un tiempo muy corto desde la desintegración (en torno a 10^{-9} segundos).

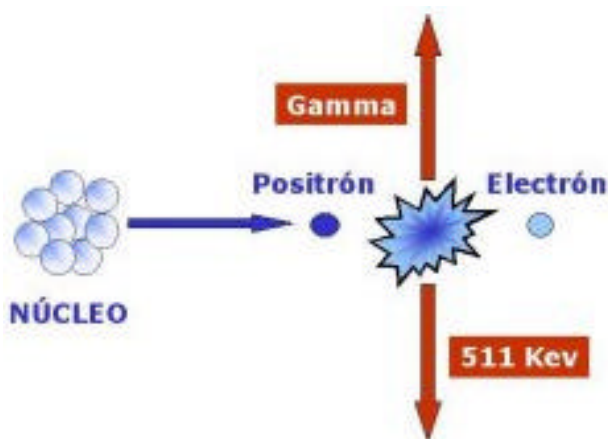


Figura 10. Desintegración de un radionucleido emisor de positrones y aniquilación del positrón

Sistema de detección

El tomógrafo PET permite la detección de los fotones producidos en la aniquilación de los positrones gracias a un sistema de múltiples bloques detectores con una disposición en anillo, que rodean al paciente en los 360°.

Los bloques detectores (Figura 4), contienen cristales de óxido de germanato de bismuto (BGO) acoplados a un tubo fotomultiplicador. El BGO es un material centelleador, el cual emite luz cuando sobre él inciden los fotones de 511 KeV resultantes del proceso de aniquilación. Estos fotones luminosos inciden sobre un cátodo fotoemisor y generan numerosos electrones por cada fotón. Después en el tubo fotomultiplicador se incrementa el número de electrones generados y finalmente se recoge esta señal eléctrica en el ánodo.

En la PET interesa detectar los dos fotones de 511 KeV producidos en la aniquilación del positrón y determinar su línea de emisión, ya que son emitidos en oposición (180°). Por ello los

detectores se disponen en oposición y además existe un dispositivo electrónico que determina si los fotones se detectan simultáneamente (en coincidencia) denominado colimación electrónica. Este sistema permite determinar aquellas detecciones que ocurren simultáneamente y que por tanto se supone que proceden del mismo evento de aniquilación.

Parámetros importantes relacionados con la detección de la distribución del radiofármaco

En la realización de un estudio PET pueden distinguirse tres etapas: adquisición, procesado y reconstrucción, y finalmente el análisis y presentación de las imágenes (Gámez, 2000).

La resolución espacial, es la capacidad de distinguir dos puntos activos muy próximos, su pérdida proporciona imágenes borrosas. En la actualidad la resolución espacial de los tomógrafos es de 6-10 mm. Hay dos factores que afectan negativamente a la resolución: Por una parte hay que tener en cuenta que donde ocurre la emisión del positrón no ocurre la aniquilación, pues el positrón recorre una pequeña distancia antes de encontrar a un electrón (rango), que depende de la energía máxima de emisión del positrón, por ejemplo para el ^{18}F es de 2.3 mm y para el ^{15}O es de 8 mm. Por otra parte, en la aniquilación, el positrón y el electrón no están en reposo, esto hace que para que se cumpla el principio de conservación de la cantidad de movimiento, los fotones emitidos no salgan formando 180°.

La sensibilidad indica la capacidad de detección de rayos gamma, y viene expresada por la fracción de rayos gamma detectados de entre todos los que se han emitido.

En el procesado de la señal es necesario realizar una serie de correcciones que tienen en cuenta factores como:

- Atenuación: los fotones que provienen de los tejidos más profundos sufren mayor interacción con la materia que los de la superficie, por lo que el centro de la imagen siempre mostraría menos actividad. Para evitar este fenómeno se realiza un estudio de transmisión mediante la exposición del paciente a fuentes de ^{68}Ge .
- Coincidencias accidentales: dos detectores en oposición pueden recibir un fotón al mismo tiempo sin que provengan del mismo evento de aniquilación debido al azar.
- Coincidencias debidas a dispersión: dos detectores en oposición pueden recibir un fotón al mismo tiempo sin que provengan del mismo evento de aniquilación debido a dispersiones en el paciente o en el propio detector.

Referencias

- Aloj L, Caraco C, Jagoda E, Eckelman WC, Neuman RD. Glut-1 and hexokinase expresión: relationship with 2-floro-2-deoxy-D-glucose uptake in A431 and T47D cells in culture. *Cancer Res*, 59(18): 4709-14, 1999
- Bergmann SR, Weinheimer CJ, Markham J, Herrero P. Quantitation of myocardial fatty acid metabolism using PET. *J Nucl Med*, 37(10): 1723-30, 1996
- Buxton DB, Nienaber CA, Luxen A, et al. Noninvasive quantitation of regional myocardial oxygen consumption in vivo with ¹¹C-acetate and dynamic positron emission tomography. *Circulation*, 79: 134-142, 1989
- Cantero M, Iglesias R, Aguilar J, Sau P, Tadio E, Narrillos M. Validación del proceso de fabricación de 2-[¹⁸F]-fluoro-2-desoxi-D-Glucosa en Centro Andaluz de Diagnóstico PET. *Rev. Esp. Med. Nuclear*, 21: 235, 2002
- Cassey M, Nutt R. A multislice two-dimensional BGO detector system for PET. *I.E.E.E. Trans Nucl Sci*, NS-33: 760-763, 1986
- Da-Silva EA, Muller RA, Chugani DC, Shah J, Shah A, Watson C, et al. Brain activation during intermittent photic stimulation: a [¹⁵O]-water PET study on photosensitive epilepsy. *Epilepsia*, 40(supl 4): 17-22, 1999
- Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schlag P, Hohenberger P, Irngartinger G, Oberdorfer F, et al. Intravenous and intra-arterial oxygen-15-labeled water and fluorine-18-labeled fluorouracil in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *J Nucl Med*, 39(3): 465-73, 1998
- Gámez C, Cantero M. Tomografía por emisión de positrones. *Revista Oficial Colegio Médicos de Málaga*, 71: 20-26, 2000
- Goethals P, Mameire N, can-Eijkeren M, Kesteloot D, Thierens H, Dams R. [Methyl-carbon-11] thymidine for in vivo measurement of cell proliferation. *J Nucl Med*, 37(6): 1048-52, 1996
- Hamacher K, Coenen HH, Stocklin G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[¹⁸F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med*, 27: 235, 1986
- Ido T, Wan CN, Casella JS. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs: ¹⁸F labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-manose and ¹⁴C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Labeled Compds Radiopharmacol*, 14: 175-183, 1978
- Ito H, Nyberg S, Halldin C, Lundkvist C, Farde L. PET imaging of central 5-HT_{2A} receptors with carbon-11-MDL 100,907. *J Nucl Med*, 39(1): 208-14, 1998
- Ito H, Kinoshita T, Tamura Y, Yokoyama I, Iida H. Effect of intravenous dipyrindamole on cerebral blood flow in humans. *Stroke*, 30: 1616-20, 1999
- Jager PL, Vaalburg W, Pruijm J, de-Vries EG, Langen KJ, Piers DA. Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. *J Nucl Med* 42(3): 432-45, 2001
- Nester OH, Huang CY. Bismuth germanate: a high-z gamma-ray and charged particle detector. *I.E.E.E. Nucl Sci. NS-22-68*, 1975
- NCF. Normas de correcta fabricación: medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios. Normas sobre medicamentos de la Unión Europea, Vol. 4. Comisión Europea. Dirección General III; 1999.
- Norma ISO 14644-1 1999 (E). Cleanroom and associated controlled environments. Part 1: Classification of air cleanliness.
- Nutt R. The history of positron emission tomography. *Mol Imag Biol*, 4: 11-26, 2002
- Nyberg S, Eriksoon B, Oxenstierna G, Halldin C, Farde L. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D₂ and 5-HT_{2A} receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 156(6): 869-75, 1999
- Padgett HC, Schmidt DG, Luxen A, Bida GT, Satyamurthy N, Barrio JR. Computer controlled radiochemical synthesis: a chemistry process control unit for the automated production of radiopharmaceuticals. *Appl Radiat Isot*, 40: 433-445, 1989
- Peñuelas I. Radiofármacos PET: Fundamentos. *Radiofarmacia en Internet*, Julio: 86-89, 1997
- Peñuelas I. Radiofármacos PET. *Rev Esp Med Nuclear*, 20: 477-498, 2001
- Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA, Ter-Pogossian M. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J Nucl Med*, 16: 210-215, 1975
- Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in human with [¹⁸F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol*, 6: 371-388, 1979
- Robertson JS, Marr RB, Rosenblum M, Radeka V, Yamamoto YL. 32-Crystal positron transverse section detector. En: Freedman GS, Ed. *Tomographic imaging in nuclear medicine*. The Society of Nuclear Medicine, New York 1973, 142:153
- Salazar R. Normas de correcta fabricación (GMP) de medicamentos y normas de buenas prácticas de laboratorio (GCLP y GLP). Faulí i Trillo (Eds). En: *Tratado de Farmacia Galénica*. Luzán 5, SA de ediciones, Madrid 1993.
- Shields AF, Grierson JR, Kozawa SM, Zheng M. Development of labelled thymidine analogs for imaging tumor proliferation. *Nucl Med Biol*, 23(1): 17-22, 1996
- Smith TA. FDG uptake, tumor characteristics and response to therapy: a review. *Nucl Med Commun*, 19(2): 97-105, 1998

Sweet W H. The use of nuclear disintegration in diagnosis and treatment of brain tumors. N Engl J Med, 245: 875-878, 1951

Wrenn FR, Good ML, Handler P. The use of positron emitting radioisotopes for localization of brain tumors. Science, 113: 525-527, 1951