

Libros de **Cátedra**

# Radiofármacos en medicina nuclear

Fundamentos y aplicación clínica

Yamil Chain  
Luis Illanes

FACULTAD DE  
CIENCIAS EXACTAS

e  
exactas



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA

# **RADIOFÁRMACOS EN MEDICINA NUCLEAR**

## **FUNDAMENTOS Y APLICACIÓN CLÍNICA**

*Yamil Chain*  
*Luis Illanes*

**FACULTAD DE  
CIENCIAS EXACTAS**



**2015**

# ÍNDICE

CAPÍTULO 1.  
RADIOFÁRMACOS \_\_\_\_\_ 5

Medicina Nuclear en la Actualidad  
Definición de radiofármaco  
Desarrollo de un radiofármaco  
Radionucleídos en Medicina Nuclear  
Características ideales de un radiofármaco  
Vías de administración. Biodistribución  
Mecanismos de localización

CAPÍTULO 2.  
MÉTODOS DE RADIOMARCACIÓN \_\_\_\_\_ 31

Métodos de radiomarcación  
Métodos de radioiodinación  
Marcación con  $^{99m}\text{Tc}$   
Complejos de  $^{99m}\text{Tc}$   
Tecnecio “libre” y “estados reducidos”  
Kits para marcaciones de fármacos con tecnecio

CAPÍTULO 3.  
RADIOFÁRMACOS UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO \_\_\_\_\_ 49

Evaluación del Sistema Nervioso Central  
Radiofármacos para evaluación de la tiroides  
Radiofármacos utilizados en el estudio óseo  
Evaluación de la función pulmonar  
Radiofármacos utilizados en el estudio renal  
Radiofármacos empleados en estudios cardiovasculares  
Radiofármacos para la realización de linfocentelografía  
Radiofármacos para procesos inflamatorios infecciosos  
Otras aplicaciones de los mismos radiofármacos

CAPÍTULO 4.  
RADIOFARMACOS PARA PET \_\_\_\_\_ 124

Emisores de positrones  
Aniquilación del positrón  
Obtención de la imagen  
Factibilidad de uso de los distintos emisores de positrones

Producción de emisores de positrones  
Producción de radiofármacos con emisores de positrones  
Principales radiofármacos del ciclotrón médico  
Síntesis de 18F- fluorodeoxiglucosa (FDG)  
Fundamento de la visualización de tumores con 18F-FDG  
Metabolismo de la glucosa en las células normal y tumoral

## CAPÍTULO 5.

### RADIOFÁRMACOS TERAPÉUTICOS

---

159

Propiedades de los radionucleídos terapéuticos  
Criterios de selección según características físicas  
Criterios de selección según características químicas  
Emisores alfa, electrones Auger y de conversión  
Potenciales emisores beta para radioterapia interna  
Radiofármacos conteniendo 131I, 90Y, 177Lu y 186Re  
Radioinmunoterapia con anticuerpos monoclonales  
Radioinmunoterapia basada en el sistema avidina-biotina  
Radiotrazadores análogos de hormonas  
Terapia paliativa del dolor en metástasis óseas  
Sinovectomía radioisotópica  
90Y- microesferas para el tratamiento de hepatocarcinoma  
Situación de los radiofármacos terapéuticos en nuestro país

# Capítulo 1

## RADIOFÁRMACOS Y MÉTODOS DE RADIOMARCACIÓN

Medicina Nuclear en la Actualidad. Definición de radiofármaco. Desarrollo de un radiofármaco: elección del radionucleído y de la forma química. Radionucleídos en Medicina Nuclear. Características ideales de un radiofármaco. Vías de administración y factores que afectan la biodistribución de una droga. Mecanismos de localización: sustrato no específicos y sustrato específicos

## LA MEDICINA NUCLEAR EN LA ACTUALIDAD

Hace algunas décadas no existían muchas modalidades de imágenes, contándose solamente la Radiología y la Medicina Nuclear. Lo que aportaban las imágenes de medicina nuclear, a partir de la detección de la distribución de un radiofármaco, constituía la mayor información a la que se podía sin recurrir a un procedimiento invasivo o a la disección quirúrgica. De la imagen que se lograba con un radiofármaco se desprendían todos los datos posibles; la ubicación de un órgano, su estructura, tamaño, función etc.

Actualmente el panorama ha cambiado sustancialmente: la exquisita resolución de la TAC, la RM o la ecografía, no puede ni compararse con la que ofrece la medicina nuclear. A modo de ejemplo; hace no mucho tiempo, con un centellograma óseo intentábamos aportar datos sobre una alteración en un hueso, mediante una imagen cuya resolución era aproximadamente de 2 cm.

Hoy, una RM describe hasta el edema entre las trabéculas del hueso, a un nivel milimétrico. Indudablemente para definir las características morfológicas de una estructura, la medicina nuclear ha sido ampliamente superada por los nuevos métodos de diagnóstico.

Sin embargo, las imágenes morfológicas tienen limitaciones para explorar la función normal y patológica de los tejidos. Como ejemplos, patologías degenerativas (enfermedad de Alzheimer) pueden no manifestarse en una alteración morfológica detectable incluso en estadios avanzados de la enfermedad y con gran deterioro de la función. O a la inversa, una estructura puede persistir afectada en su forma, tamaño o densidad, aún después que un tratamiento efectivo de quimioterapia o radioterapia haya eliminado la noxa neoplásica que infiltraba sus tejidos.

A partir de los años 90, se utiliza el nombre “imagen molecular” o “funcional” para denominar los métodos de imágenes que exploran procesos bioquímicos y funciones biológicas, *in vivo*, a nivel celular y molecular. Al igual que en las imágenes estructurales o morfológicas, se emplean energías exploradoras. Estas energías exploradoras (rayos X en la TAC, campos magnéticos y radiofrecuencia en la RM y rayos gamma en la MN) interactúan con moléculas tisulares; en algunos casos se utilizan además sustancias que permiten estudiar una función en particular y que se denominan genéricamente trazadores. Estos trazadores pueden ser endógenos (pertenecen naturalmente al tejido normal o patológico) o exógenos, y son administrados al paciente. Ejemplo de trazadores endógenos son el oxígeno y el flujo de los lípidos orgánicos; *trazadores exógenos son los radiofármacos*. Estos modernos métodos de imágenes moleculares o funcionales, exceden el nivel morfológico y cada vez más, muestran el comportamiento funcional de tejidos normales y patológicos.

La medicina nuclear desde siempre empleó un método basado en la interacción de un radiofármaco con las células vivas, y las imágenes que se obtenían con las primeras cámaras gamma ya aportaban datos funcionales. Pero es a partir de la aparición de nuevas tecnologías, PET y SPECT, y la producción de nuevos radiofármacos, que se entra en una nueva dimensión

que posibilita el acceso al estudio de las funciones celulares, dando un renovado significado a la expresión “imagen molecular”. Y es en el abordaje y la “visualización” de este “espacio” a nivel molecular, donde la medicina nuclear ha cobrado nueva importancia.

## **RADIOFÁRMACOS**

### **DEFINICIÓN Y GENERALIDADES**

Un radiofármaco es un compuesto radiactivo utilizado para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. En Argentina, el 95 % de los radiofármacos utilizados en medicina nuclear son de diagnóstico mientras que aproximadamente un 5 % de usan para terapia. Cuando son utilizados con un propósito diagnóstico, se aprovecha la propiedad emisora de los radioisótopos para detectarlos a distancia; cuando la intención es terapéutica, se aprovecha el efecto deletéreo que la radiación puede tener sobre un tejido.

Los radiofármacos se administran en cantidades de trazas (basta pensar en que una aspirina de 500 mg significan alrededor de  $3 \cdot 10^{-3}$  moles mientras que los radiofármacos se administran en cantidades que rondan los  $10^{-11}$  moles) y en general no producen modificaciones fisiológicas visibles por interacción con biomoléculas específicas del organismo (no tienen efecto farmacológico o tienen mínimo efecto farmacológico). En este sentido, el radiofármaco cloruro de talio ( $^{201}\text{Tl}-\text{TlCl}$ ), utilizado para estudios de perfusión miocárdica, constituye un ejemplo bastante emblemático. El talio es un muy potente veneno neurotóxico y cancerígeno. Ya casi en desuso, era antaño muy utilizado contra roedores. Cualquier persona mayor a 60 años recuerda que su empleo conllevaba muchas veces la muerte de otros animales domésticos por haber tenido contacto con el roedor envenenado con talio, tal era su potencia. Sin

embargo, su uso como radiofármaco no implica el más mínimo riesgo toxicológico para el paciente dado que se administran trazas millones de veces más pequeñas que aquellas dosis tóxicas. Si bien el talio natural está constituido principalmente por  $^{204}\text{Tl}$ , el comportamiento químico y toxicidad del  $^{201}\text{Tl}$  son exactamente los mismos; la diferencia está en las cantidades ínfimas que se emplean en radiofarmacia. Cabe mencionar asimismo el caso del radioyodo,  $^{131}\text{I-NaI}$ . Pacientes alérgicos al yodo (y a veces hasta médicos) reclaman un estudio de alergia antes de consentir la administración de  $^{131}\text{I}$ . Sin embargo, la cantidad de yodo empleada en un estudio de medicina nuclear es infinitamente más pequeña incluso que la cantidad que ciertos médicos emplean para evaluar una eventual hipersensibilidad al yodo con una reacción dérmica. Más aún, es posible que la “prueba de alergia” dé como resultado una reacción dérmica “positiva”, y que aún así, la cantidad ínfima de  $^{131}\text{I}$  administrada en un estudio de medicina nuclear, no tuviera reacción alguna.

Si bien, como se ha comentado y ejemplificado, la sustancia que se administra como radiofármaco no tiene un efecto farmacológico mensurable es posible que presente interacción farmacológica con medicamentos que esté recibiendo el paciente. Muchas veces las medicaciones pueden modificar significativamente el resultado de una práctica de medicina nuclear por interacción con el radiofármaco administrado.

Los radiofármacos deben ser sometidos a los controles de calidad de las sustancias radiactivas y, dado que son administrados a seres humanos, es necesario que sean estériles y apirógenos y que cumplan los controles de una droga convencional. De esta manera, en la producción de radiofármacos se siguen las normativas de la Autoridad Regulatoria Nuclear (ente que regula y fiscaliza toda la actividad nuclear) así como de la Farmacopea Argentina (lista oficial que contiene información sobre medicamentos y drogas útiles en Medicina y Farmacia y que incluye a este tipo de compuestos bajo el nombre de “preparaciones radiofarmacéuticas”).

## CLASIFICACIÓN SEGÚN ESTRUCTURA QUÍMICA

Los radiofármacos pueden clasificarse, según su estructura química, en radionucleídos primarios y compuestos marcados. Los radionucleídos primarios son soluciones de compuestos inorgánicos del radioisótopo. Los compuestos marcados son esencialmente una asociación entre dos componentes: un radionucleído y una molécula que funciona como “vehículo”. Esta última dirige al radiofármaco selectivamente a un tejido específico en respuesta a condiciones fisiológicas o patrones de expresión genética específicos.

Para ilustrar estas dos variantes, consideremos dos radiofármacos del mismo radioisótopo,  $^{131}\text{I}$ - yoduro de sodio y  $^{131}\text{I}$ - metayodobencilguanidina ( $^{131}\text{I}$ -MIBG). En el primer caso, seguido a la administración del radiofármaco, existirá una captación parcial y concentración del yodo en la glándula tiroides. Lo mismo pasaría luego de administrar cualquier otro isótopo de este elemento, fuera estable como el  $^{127}\text{I}$  o radiactivo como el  $^{123}\text{I}$  ó el  $^{124}\text{I}$  en la forma química de yoduro, dado que dicha glándula endócrina utiliza el yodo para la síntesis de las indispensables tiroxina ( $\text{T}_4$ ) y triyodotironina ( $\text{T}_3$ ). Retomando el caso que nos ocupa, al cabo de unas horas de administrado el  $^{131}\text{I}$ , éste se concentra en la glándula tiroides. Si detectamos ese fenómeno con nuestros equipos, podemos obtener una imagen de la glándula que nos dará idea de su ubicación, forma y estructura. Midiendo además cuánto yodo concentró la glándula, tendremos una percepción de la función (definiremos si la función está dentro del rango normal, o está elevada como en el hipertiroidismo, o disminuida como en el hipotiroidismo). De esta manera, el  $^{131}\text{I}$  administrado en la forma química de yoduro será detectado en la glándula tiroides permitiendo mensurar los procesos tiroideos. El radiofármaco se comporta como radionucleído primario y es llamado comúnmente yodo “libre” para diferenciarlo del yodo que administramos asociado indisolublemente a otro componente. Por el contrario, la administración de  $^{131}\text{I}$  en la forma química de metayodobencilguanidina ( $^{131}\text{I}$ -MIBG) no presenta el comportamiento descrito. En este caso la sustancia es captada por la médula suprarrenal, o por un tejido derivado o emparentado con ésta. Es así como el  $^{131}\text{I}$  administrado como parte

de la MIBG permite detectar, caracterizar y mensurar las glándulas suprarrenales con nuestros aparatos. En este último radiofármaco el radionucleído está asociado a una molécula que le sirve de vehículo para dirigirse a un determinado “órgano blanco”. Finalmente, si bien en los dos radiofármacos considerados estaremos detectando  $^{131}\text{I}$ , la “lectura” que hagamos de la distribución y concentración del radioisótopo será muy distinta según cuál haya sido el radiofármaco administrado; si  $^{131}\text{I}$  “libre”, como yoduro de sodio, o  $^{131}\text{I}$  formando parte de un radiocompuesto como la  $^{131}\text{I}$ -MIBG.

## EL CONCEPTO DE “ESPACIO DE DISTRIBUCIÓN”

En este punto es necesario presentar dos conceptos indisolubles cuando se habla de un radiofármaco: la **forma de administración** y el **espacio de distribución**. Un radiofármaco no se dirige estrictamente a un “órgano blanco”. Puede marcar un órgano, o un tejido, o un evento metabólico, o un territorio constituido por varios de los anteriores; a eso le llamamos *espacio de distribución*. A dónde se “dirige” un radiofármaco, cuál será su espacio de distribución, depende obviamente de las características del radiofármaco, pero también y en gran medida de la forma en que se administró. El mismo radiofármaco, administrado oralmente, o por vía intravenosa, o subdérmica, o inhalado etc. puede “marcar” espacios de distribución totalmente distintos, y deberán interpretarse de manera muy diferente los datos detectados.

## FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

Los radiofármacos pueden ser administrados al paciente por diversas vías dependiendo de la función o morfología del órgano que se desee evaluar.

La administración oral, si bien es simple y poco invasiva, puede utilizarse únicamente cuando el radiofármaco puede absorberse a nivel intestinal y llegar

al órgano blanco en la forma química adecuada. Las soluciones de yoduro radiactivo o de  $^{99m}\text{Tc}$ - pertecneciato se administran típicamente por esta vía. Asimismo, la administración oral de radiofármacos es útil para evaluar por ejemplo el vaciado gástrico

La administración parenteral (vía distinta de la digestiva) supone atravesar una o más capas del cuerpo mediante una inyección y es la más frecuente en el caso de radiofármacos. Soluciones salinas isótónicas, soluciones coloidales, suspensiones e incluso elementos formes de la sangre radiomarcados se administran por inyección endovenosa.

La inyección subcutánea es el método de elección en el estudio de las vías linfáticas, dado que provee una vía para que el radiofármaco ingrese a dicho compartimiento previo a su pasaje a la sangre.

La aplicación locorregional de radiofármacos terapéuticos es el método de elección en el caso de enfermedades identificadas y localizadas. Esta estrategia, no sistémica, es de alguna manera una Medicina Nuclear Intervencionista que logra generar una dosis más efectiva en la región afectada.

Merecen mencionarse como ejemplos 1) la administración intracavitaria de coloides marcados; este procedimiento se denomina radiosinoviortesis o radiosinovectomía y se practica en las enfermedades artríticas. 2) las aplicaciones intraluminales en la terapia con radionucleidos para la enfermedad de la arteria coronaria. 3) la aplicación intraarterial de microesferas de vidrio o lipiodol radiomarcado para el tratamiento de tumores localizado y 4) la inyección directa de radiofármacos (anticuerpos monoclonales marcados con  $^{131}\text{I}$  u  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-octreotide) intratumoral.

En las aplicaciones locoregionales, la localización final del radiofármaco dependerá de otras características propias de la molécula portadora, como el tamaño de las partículas o su lipofiliidad, que propician su permanencia en una cavidad, o su unión a determinado tejido.

Finalmente y tal como sucede en los estudios diagnósticos de ventilación pulmonar, la necesidad de que ciertos gases o aerosoles radiactivos alcancen el

compartimiento respiratorio supone la administración del radiofármaco por inhalación.

## CARACTERÍSTICAS IDEALES DE UN RADIOFÁRMACO

Las características “ideales” de los radiofármacos están relacionadas con las formas de detección de los mismos que se emplean en Medicina Nuclear. Un estudio diagnóstico basado en la detección de un radiofármaco no se reduce a una mera detección; si así fuera, nos bastaría un simple contador Geiger Müller, o un sencillo “film monitor” para detectar la radioactividad procedente del radiofármaco que está siendo emitida por el paciente. En la realización de un estudio diagnóstico se pretende obtener, a partir de la detección, una representación lo más exacta posible de la distribución de la radiactividad (y del radiofármaco) dentro del organismo. Muchas veces la detección tiene como resultado la elaboración de una imagen donde verificamos esa distribución. Y si es posible, muchas veces también intentamos medir (cuantificar) esa distribución. La idea es definir la cantidad de radiactividad que hay en cada sitio y de esa manera caracterizar, con precisión numérica, un evento metabólico, un disturbio funcional, etcétera. En una síntesis extrema del concepto, podríamos esquematizar la detección de un radiofármaco con los equipos de medicina nuclear de la siguiente manera: se administra un radiofármaco; el paciente es ahora, transitoriamente un emisor de radiación; la radiación emitida por el paciente interactúa con un cristal de “centelleo” que poseen **todos** los aparatos de medicina nuclear (desde un antiguo centellógrafo, o la clásica Cámara Gama, pasando por el SPECT, hasta los más modernos PET); la interacción de la radiación electromagnética que proviene del paciente con el cristal de centelleo tiene como resultado un fotón de luz visible; ese fotón atraviesa luego un “fototubo” (tubo fotomultiplicador), y en su paso se transforma en una señal de voltaje; esa señal es analizada, ampliada y

digitalizada y se convierte en un dato representativo de la radiactividad proveniente del paciente o eventualmente en un punto de una imagen. Un dato que no puede soslayarse es que el paciente está emitiendo radiación electromagnética hacia todos lados. Para ser capaces de dilucidar de dónde proviene la radiación que analizan los cristales de los equipos y adjudicarla a una ubicación precisa, hay dos posibilidades. Una es anteponer al cristal un “colimador” que sólo permita pasar la radiación proveniente de determinado punto, tal como sucede en la Cámara Gama y el SPECT. Esta forma de trabajo baja notablemente la sensibilidad de la detección ya que no se emplea toda la información que el colimador desecha. La otra posibilidad es emplear radioisótopos emisores de positrones. Los positrones, pocos picosegundos después de ser emitidos, se aniquilan con un electrón del medio dando como resultado la emisión de dos rayos gama de 511 keV a 180°. El empleo de dos detectores opuestos para detectar la radiación electromagnética conlleva la información de la procedencia del positrón siendo innecesaria la colimación “física” con un elemento externo; éste es el método que se emplea en el PET. Este modo de trabajo es extremadamente más sensible, su capacidad de detección es enorme, pero sólo es posible en el caso de radioisótopos emisores de positrones y con una aparatología mucho más compleja.

Dado que los radiofármacos se administran a humanos y que, como se desprende del párrafo anterior, existen varias limitaciones en la detección de la radiación con los equipos actuales, deben poseer características especiales. Las características ideales de un radiofármaco se comentan a continuación:

## FÁCIL DISPONIBILIDAD

El radiofármaco debería ser de fácil producción, de bajo costo y de fácil disponibilidad en el Servicio de Medicina Nuclear. Métodos complicados de producción del radionucleído o de marcación de éste último aumentan el costo del producto final. La distancia geográfica entre el usuario y el proveedor también limita la disponibilidad de los radiofármacos de vida media corta.

## SEMIPERÍODO EFECTIVO DE DESINTEGRACIÓN CORTO

El período de semidesintegración efectivo es el tiempo que debe transcurrir para que la mitad del radiofármaco desaparezca del organismo. Dos fenómenos son responsables de esta desaparición: el decaimiento físico del radionucleído y la eliminación del radiofármaco del organismo por distintas vías de excreción (fecal, urinaria, perspiración, entre otras). Ambos procesos siguen leyes exponenciales caracterizadas por constantes de decaimiento  $\lambda$ :

Constante de decaimiento físico	$\lambda_{\text{físico}} = \ln 2 / T_{1/2 \text{ físico}}$
Constante de decaimiento biológico	$\lambda_{\text{biológico}} = \ln 2 / T_{1/2 \text{ biológico}}$

donde  $T_{1/2 \text{ físico}}$  es el tiempo necesario para que la mitad del radionucleído desaparezca por decaimiento radiactivo y  $T_{1/2 \text{ biológico}}$  el tiempo que debe transcurrir para que la mitad del radiofármaco desaparezca del sistema biológico por excreción.

Un ejemplo de la contundencia de la relación entre tiempo medio biológico y tiempo medio físico puede verse en la comparación de las consecuencias de la liberación y contaminación con  $^{131}\text{I}$  y con  $^{137}\text{Cs}$  en accidentes ocurridos en reactores nucleares (tal como sucedió por ejemplo en Chernobyl y Fukushima). El  $^{137}\text{Cs}$  tiene una larguísima vida media (30,2 años) y una energía muy alta (662 keV) mientras que la vida media y energía del  $^{131}\text{I}$  son menores ( $T_{1/2 \text{ físico}} = 8,0$  días y energía de 360 keV). Biológicamente hablando, sin embargo, el yodo se acumula en el organismo concentrándose en los tejidos tiroideos mientras que el cesio no tiene un órgano que lo acumule y concentre en esa proporción. Es por ello que en lo que hace a lo inmediato el yodo es más peligroso (cabe remarcar que no estamos hablando aquí de un efecto a largo plazo, de la contaminación de una región geográfica o de la continua ingesta de cesio). Pero en lo inmediato, por ejemplo con la población a evacuar, es más importante prever medidas para evitar la contaminación con yodo que con cesio. Dicho sea de paso, la forma de evitar la captación del radioyodo es administrando yodo estable ( $^{127}\text{I}$ ), habitualmente en una solución de lugol. Esta

ingesta excesiva de yodo satura la capacidad tiroidea de concentrar dicho elemento y por ende preserva de la acumulación en los tejidos tiroideos del yodo radiactivo. Esas son las “pastillas de yodo” que se reparten en las catástrofes nucleares.

Considerando que en cualquier sistema biológico la pérdida del radiofármaco se debe al decaimiento físico más la eliminación biológica, se puede escribir la constante de decaimiento efectivo ( $\lambda_{\text{efectivo}} = \ln 2/T_{1/2 \text{ efectivo}}$ ) como:

$$\text{Constante de decaimiento efectivo} \quad \lambda_{\text{efectivo}} = \lambda_{\text{físico}} + \lambda_{\text{biológico}}$$

Reemplazando por las expresiones de las constantes de decaimiento podemos reescribir:

$$T_{1/2 \text{ efectivo}} = (T_{1/2 \text{ físico}} \cdot T_{1/2 \text{ biológico}}) / (T_{1/2 \text{ físico}} + T_{1/2 \text{ biológico}})$$

Como se desprende de la ecuación anterior el período de semidesintegración efectivo es menor que  $T_{1/2 \text{ físico}}$  y que  $T_{1/2 \text{ biológico}}$ . Asimismo, el período de semidesintegración efectivo es aproximadamente igual al  $T_{1/2 \text{ biológico}}$  para largos  $T_{1/2 \text{ físico}}$  y cortos  $T_{1/2 \text{ biológico}}$ . En estos casos el radiofármaco desaparece por excreción antes que por decaimiento. Los radiofármacos con cortos  $T_{1/2 \text{ biológico}}$  son útiles para evaluar el funcionamiento renal, ya que se necesita que el radiofármaco se concentre y se depure (se elimine del riñón) en un tiempo acorde a los que se manejan en los estudios de diagnóstico. El  $T_{1/2 \text{ físico}}$  es irrelevante en estos casos existiendo radiofármacos para evaluar función renal marcados con isótopos de vida corta ( $T_{1/2 \text{ físico}} = 6$  horas) como el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mercaptoacetiltriglicina (MAG3) u otros marcados con  $^{131}\text{I}$  ( $T_{1/2 \text{ físico}} = 8$  días), como el  $^{131}\text{I}$ -yodohipurato ( $^{131}\text{I}$ -Hipuran).

El período de semidesintegración efectivo es aproximadamente igual al  $T_{1/2 \text{ físico}}$  para largos  $T_{1/2 \text{ biológico}}$  y cortos  $T_{1/2 \text{ físico}}$ . En estos casos el radiofármaco desaparece por desintegración del radionucleído antes de que se excrete la mayor parte del radiofármaco, tal cual sucede con la mayoría de los

radionucleídos primarios utilizados para diagnosticar y tratar patologías tiroideas.

En cuanto a los requerimientos para un radiofármaco de diagnóstico, el período de semidesintegración efectivo debe ser relativamente corto y no mayor al tiempo que se requiere para realizar el estudio. Idealmente el  $T_{1/2}$  efectivo debe ser de una vez y media el tiempo de duración del estudio. En cuanto a este último punto se debe considerar el tiempo de espera entre la administración del radiofármaco y la toma de la imagen que depende de la farmacocinética *in vivo* del radiofármaco (a más veloz la acumulación del radiofármaco, más rápido se hará el estudio) y el tiempo de adquisición de la imagen que depende esencialmente de la cantidad de actividad administrada y de la fracción del radiofármaco que se acumula en el órgano blanco.

El período de semidesintegración efectivo ideal de los radiofármacos terapéuticos suele ser mayor. En general se busca una solución de compromiso entre  $T_{1/2}$  efectivo que sean lo suficientemente largos como para que el radiofármaco se concentre en el órgano blanco antes de que el radionucleído decaiga pero no demasiado largos para que no causen innecesaria irradiación a tejidos normales.

El período de semidesintegración efectivo debe ser tenido en cuenta con las particularidades de cada radiofármaco e incluso en el contexto ya que el  $T_{1/2}$  biológico puede variar muchísimo según la condición clínica del paciente. A modo de ejemplo, considérese el caso de estudios de tiroides utilizando yodo radiactivo. Si se administra  $^{131}\text{I}$  a un paciente con su tiroides indemne y normal, alrededor del 75% de la dosis administrada será eliminada (por orina principalmente) en los primeros dos días. De esta manera sólo el 25 % de la dosis administrada será captada (y retenida) en la tiroides mas allá de las 48 horas y decaerá con el  $T_{1/2}$  físico del  $^{131}\text{I}$  (8,0 días). En un paciente hipertiroideo la función tiroidea está muy aumentada y la retención de  $^{131}\text{I}$  a las 48 horas es probablemente del doble (más de 40 ó 50 %). Al revés, un paciente hipotiroideo, puede concentrar quizá un 10 % de  $^{131}\text{I}$  a las 48 horas. Como puede observarse, el período de semidesintegración efectivo varía mucho entre uno y otro paciente. El razonamiento puede complejizarse un poco más,

considerando el caso de un paciente al que se le extrajo la tiroides (tratamiento habitual del cáncer diferenciado de tiroides). Esta situación también se estudia (y se trata) con yodo radiactivo. En estos pacientes sólo los restos quirúrgicos, las metástasis o una recidiva del tumor serán capaces de captar el yodo, no llegando a concentrar más de un 2 ó 3 % del  $^{131}\text{I}$  más allá de las 48 horas. De allí que estas situaciones oncológicas se estudian con dosis de diagnóstico unas 50 veces mayor que la empleada en el diagnóstico de un paciente no tiroidectomizado. Se intenta detectar algo muy pequeño y con mucha menor "captación". El mismo razonamiento vale para las dosis terapéuticas que se utilizan para intentar destruir ese resto o metástasis, que son 1000 veces más grandes que las dosis empleadas como trazadoras; por ejemplo para realizar una Curva de Captación tiroidea de  $^{131}\text{I}$  en un sujeto que tiene la tiroides intacta

Viene al caso una anécdota del ambiente, de hace no muchos años. Se estaba instalando uno de los primeros PET en el país y la ARN exigía una memoria de cálculo completa sobre el servicio. Dicha memoria técnica es un recopilado minucioso, específico para ese servicio, de todos los cálculos que ameritan en función de las dosis con que se trabajará, los blindajes requeridos, las eventuales tasas de exposición, las medidas de radio protección etc. En aquel momento los encargados de confeccionar la memoria de cálculo eran físicos (no físicos médicos) y los que verificaban los cálculos para la ARN, ingenieros. Surgió una discrepancia insalvable que dilató varios meses la aceptación. Estaba justo referida al yodo. Resulta que a los pacientes (ya con la tiroides extirpada) a los que se les administraba una dosis terapéutica muy alta de  $^{131}\text{I}$ , se les calculaba que en esas primeras horas, quien estuviera en su proximidad (médico, técnico, familiar) estaría comprometido por una muy alta tasa de exposición. Allí el físico y los ingenieros de la ARN coincidían. Ahora bien, ese paciente debe regresar a la semana, para realizar un estudio diagnóstico, sin administrar nada nuevo, detectando dónde se había localizado la dosis administrada la semana anterior. En ese caso, los ingenieros eran taxativos. Y razonaban,  $^{131}\text{I}$ , radioisótopo con período biológico largo, decae por el decaimiento físico. A los 8 días, había disminuido sólo a la mitad la enorme dosis administrada, y la exposición seguía siendo muy importante. Al físico no

lo asistía un razonamiento pero si la experiencia de ver que en el servicio cuando el paciente llegaba a la semana de recibida la dosis, a veces casi ni se lograba obtener una buena imagen de lo escasa que era la tasa de actividad detectada. Sus cálculos, tenían un resultado correcto, pero incompleta la fundamentación en el contexto de ese tipo de pacientes. En un paciente recientemente tiroidectomizado la enorme dosis terapéutica que se administra, no tiene dónde concentrarse y “quedarse”. Con suerte, un 2% pueda ser captado por ejemplo por un pequeñísimo resto quirúrgico. Justo para eso es que se administró la dosis; para completar la ablación quirúrgica. La memoria de cálculo iba y venía con la respuesta repetida por ambas partes, “nuestros cálculos son correctos”. Los ingenieros basados en el desconocimiento, el físico sentado en la experiencia que le decía estar en lo cierto sin poder explicar el fenómeno en toda su complejidad biológica. A los físicos médicos no les ocurrirá eso, en la medida que se animen a profundizar en la complejidad de la relación de los tiempos de decaimiento físico y biológico en cada contexto en el que intervengan.

## TIPO DE EMISIÓN RADIATIVA

Las radiaciones particuladas producto de la desintegración de los radioisótopos emisores  $\alpha$  o  $\beta^-$  interactúan en el organismo causando daño biológico y en general no llegan suficientes a interactuar con el cristal del equipo destinado a detectarlas. De esta manera, este tipo de radioisótopos resultan útiles para el desarrollo de radiofármacos terapéuticos pero no para diagnóstico.

La radiación gama producto de radionucleídos que se desintegran por transición isomérica y captura electrónica interactúa mínimamente con el organismo y es capaz de llegar al detector. De aquí que los radioisótopos emisores  $\gamma$  son los elegidos para la formulación de radiofármacos de diagnóstico que serán utilizados en la Cámara Gamma y el SPECT. Existen otros radionucleídos que si bien son emisores de radiación particulada son utilizados para iniciativas de diagnóstico: los radionucleídos emisores  $\beta^+$ . Son

los que se desintegran mediante positrones que se aniquilan con un electrón del medio a los pocos milímetros del lugar de emisión dando lugar a la aparición de dos rayos gama útiles para diagnóstico. Estos radioisótopos son los que se emplean en el PET.

Las particularidades técnicas de los equipos de detección actuales imponen una serie de características ideales a los radioisótopos emisores gama. De esta manera, cuando se emplea emisores gama en la Cámara Gama o el SPECT, se prefiere emisores monoenergéticos y con una energía que se encuentre entre los 30 y los 300 keV. Si la energía es menor de 30 keV, los rayos son absorbidos por los tejidos del paciente y no llegan al detector. Si la energía es demasiado alta no sólo es más difícil colimarla sino que es más probable que “atraviese” el cristal de centelleo sin entregar allí su energía, y por ende sin dar lugar al fotón de luz visible que como se explicó mas arriba será el cual, ampliado y analizado, se transformará en nuestra información. El colimador es un dispositivo destinado a discriminar los fotones que no se dirigen perpendicularmente desde la fuente al detector, habitualmente construido en plomo u otro material absorbente, con septas o tabiques que delimitan los agujeros por los que pasa la radiación perpendicular dejando afuera el resto. Este dispositivo es el primer paso para poder dilucidar cuál es la distribución de la radioactividad (la distribución del radiofármaco) dentro del paciente. Resulta entendible que si la energía es muy alta (mayor de 300 keV) los rayos atravesarán las septas, la colimación no será efectiva, y la resolución de la imagen será pésima. Si bien podría emplearse un colimador de mayor espesor y con septas mucho más gruesas; esto disminuiría la sensibilidad de la detección dado que la mayor parte de la información quedaría afuera (por no interacción con el cristal de centelleo). Con el cristal de centelleo de las cámaras gamma y el SPECT pasa algo similar aunque a la inversa. Energías altas lo atraviesan con facilidad y si se aumenta demasiado el espesor del cristal para que esto no ocurra, se logra una mayor sensibilidad a costa de empeorar la resolución. Si se combinan colimadores y cristales de considerable espesor, la suma los inconvenientes supera los beneficios. No es frecuente que se requiera de esa conjunción. Un caso en que esa combinación es obligada e

inevitable, es cuando se desea detectar con una Cámara Gamma emisores de positrones que se manifiestan con los 511 keV provenientes de la aniquilación. A fin de lograr un equilibrio entre resolución y sensibilidad en la Cámara Gama y el SPECT se busca preferentemente la formulación de radiofármacos de diagnóstico emisores gama moderados de energía rondando los 150 keV. Ésta es una condición compatible con la colimación de la mayoría de los equipos actuales y permite trabajar con cristales de centelleo delgados y de buen rendimiento.

La tecnología de los Tomógrafos de Emisión de Positrones (PET) es distinta. Como se anticipaba al comienzo del capítulo no se requiere la presencia de un colimador delante del cristal de centelleo. Dado que el radionucleido se está manifestando por la emisión de dos rayos de 511 keV producto de la aniquilación, dos detectores opuestos que registren la llegada coincidente (sincrónica) de dichos rayos, ya tendrán delimitada la línea de donde proviene la información; esta “colimación electrónica” o “detección por coincidencia” es por lejos mucho más eficiente dado que no está “descartando” los rayos no perpendiculares como los colimadores físicos. La utilización de múltiples detectores opuestos (un anillo completo) hace que la capacidad de detección del PET sea muchísimas veces superior a la Cámara Gamma o el SPECT. La limitación del PET es obvia: siempre hay que emplear un radionucleido emisor de positrones y por ende siempre se trabaja con fotones de 511 keV; la diferencia o la elección del radiofármaco en este caso se realiza en base a la vida media y la disponibilidad (a título de añadidura, el lector podrá imaginarse que los cristales de centelleo que emplea el PET deben ser de mayor espesor).

## ALTA RELACIÓN DE ACTIVIDAD LESIÓN/ FONDO

Cuando se administra un radiofármaco, éste ocupa un determinado “espacio de distribución”. Detectando y graficando esa distribución, se intenta obtener datos sobre un órgano, sobre una función, entre otros. Dependiendo del radiofármaco empleado y de la forma en que se administró, será la distribución

que se obtenga y las conclusiones que sacaremos. Si el radiofármaco utilizado es por ejemplo un marcador tumoral, la actividad que detectemos será un foco patológico. Lo “activo” o “caliente” será lo anormal que intentamos detectar. Si el radiofármaco es un marcador que se concentra en un tejido u órgano normal, la distribución que se obtiene detectará radioactividad en los tejidos normales, y mostrará una lesión o un tejido patológico como sin actividad o “frío”. Si la intención del estudio radioisotópico fue detectar la ubicación precisa de un elemento (por ejemplo un “ganglio centinela”) la actividad nos marcará ese ganglio, independientemente de que sea normal o patológico. Como vemos, la presencia o ausencia de actividad, o sea la distribución del radiofármaco, no indica siempre lo mismo. Siempre dependerá del radiofármaco empleado y de la forma en que se administró.

Genéricamente se habla de órganos blanco y órganos no blanco. O en un sentido similar, relación lesión/fondo. Y esto puede confundir un poco. Sin duda, que nuestro deseo sería siempre que el radiofármaco se fije en el órgano/ lesión/ proceso que queremos detectar/tratar (manifestándose esa región como lo “activo” o lo “caliente”) y querríamos también que el “fondo” (otros órganos u otros espacios) fuera lo menos activo posible. Este tipo de radiofármacos es preferible en iniciativas de diagnóstico (ya que posibilitan una mayor detectabilidad) y excluyente en el caso de tratamientos (la única alternativa posible para plantear una radioterapia metabólica es la utilización de un radiofármaco que se concentre en el tejido que se pretende destruir). En este tipo de radiocompuestos se pretende que la relación de actividad del radiofármaco en el espacio al cual está destinado (órgano blanco) sobre la actividad en el resto de los órganos (órganos no blanco) sea lo más alta posible. En el caso de radiofármacos de diagnóstico la actividad en los órganos no blanco *empaña* la imagen. En las estrategias terapéuticas que utilizan radiofármacos, la actividad en los órganos no blanco aumenta el daño biológico y disminuye la eficiencia del tratamiento. En cuanto a las implicancias dosimétricas de la localización no selectiva de la radiactividad en uno y otro caso, la inadecuada localización de la marca radiactiva en estrategias de diagnóstico no resulta muy deletérea el organismo puesto que en general se

trata de radiación no particulada que deposita poca energía por unidad de camino recorrido (radiaciones de baja transferencia lineal de energía). Cuando el propósito es terapéutico, lograr una adecuada localización de los radioisótopos emisores de partículas resulta de suma importancia ya que se trata de radiación de alta transferencia lineal de energía, que deposita toda su energía a unos pocos milímetros de su sitio de aparición llevando a la muerte celular.

Por otro lado, muchas veces sólo se cuenta con radiofármacos que marcan procesos normales. Si bien este tipo de radiocompuestos son inadmisibles para terapéutica, pueden utilizarse para diagnóstico, tal como sucede con los radiofármacos que marcan la perfusión del miocardio. En esos casos, lo que se intenta detectar (una isquemia, un infarto) se manifestará como “frío”. Estas no son las mejores condiciones; el entorno normal emite radiaciones que dificultan visualizar nuestra lesión “fría”. No es la mejor situación para detectar, pero esos son muchas veces los radiofármacos con los que se cuenta.

## OTRAS CARACTERÍSTICAS DESEABLES

Es deseable que la administración del radiofármaco no requiera una preparación previa del paciente. Esto no es forzoso, pero realmente reduce la complejidad del estudio, y quita un factor importante de errores, (falsos positivos o falsos negativos) que provienen de la “mala preparación” del paciente.

Otra característica deseable es que el radiofármaco no presente interacción con otras drogas. Como se dijo al principio, dado que se inyectan trazas del radiocompuesto, quizá no sea una interacción en un sentido estricto, pero la presencia de otras drogas puede anular o impedir el objetivo. Para dar un ejemplo más que frecuente, la amiodarona, una droga antiarrítmica muy empleada en cardiología, tiene un altísimo contenido de yodo en su molécula. El yodo que se incorpora en la amiodarona, persiste en el cuerpo durante meses (acumulado en tejidos no tiroideos) y es liberado muy lentamente desde

los lugares donde se deposita. Luego de una corta administración de amiodarona, el aumento del “pool” de yodo es tal, que es imposible realizar un estudio tiroideo con radioyodo, o más trascendente aún, realizar una administración terapéutica de  $^{131}\text{I}$ - NaI en un cáncer de tiroides. El tiempo que el pool de yodo permanece aumentado en el cuerpo depende del lapso en que se administró el antiarrítmico y puede prolongarse a varios meses.

## PERSPECTIVAS

El radiofármaco ideal no existe, alcanzándose en la mayoría de los casos soluciones de compromiso. Algunos radiofármacos de diagnóstico cumplen con la mayor parte de los requisitos antes mencionados y no necesitan ser reemplazados, tal es el caso de muchos de los empleados en los centellogramas óseos. Por otra parte, muchos de los actuales radiofármacos, si bien cumplen la mayoría de las condiciones ideales, van perdiendo su valor diagnóstico.

Los nuevos radiofármacos se encaminan a aumentar la “detectabilidad”: se pretende que el radiofármaco sea capaz de detectar un evento a nivel molecular, en un universo que está en el orden de los picogramos. Aumentar la capacidad diagnóstica no significa que se busca lograr imágenes más parecidas a lo anatómico; sino figuras que “revelen” la actividad metabólica, la perfusión de un tejido, la activación de una neurona, etc. Asimismo se busca poder obtener, a partir de las imágenes moleculares, información en forma de registros, trazados o datos numéricos que permitan cuantificar el proceso fisiológico o patológico en estudio. La tendencia actual busca, por ejemplo, radiomarcas anticuerpos monoclonales contra un tumor, o una sustancia capaz de unirse a un receptor celular; y que el radioisótopo utilizado sea en lo posible emisor de positrones, lo que permitirá su empleo en el PET que como se comentará más adelante implica una altísima detectabilidad.

El otro terreno al que se orientan las actuales investigaciones de nuevos radiofármacos, es al de la radioterapia metabólica: poder irradiar un tumor o

una metástasis con la especificidad que otorga por ejemplo un anticuerpo monoclonal o un receptor celular.

## **MECANISMOS DE LOCALIZACIÓN DE RADIOFÁRMACOS**

El rol del radioisótopo en la entrega selectiva y dirigida del radiofármaco varía de periférica a central. En un extremo, puede ser simplemente un pasajero con poca influencia en la « puntería » de la entrega, tal como sucede en los bioconjugados del tipo anticuerpo monoclonal radiomarcado. En otro extremo, la posibilidad de que el radiofármaco alcance su blanco es intrínseca al radionucleído y depende de sus propiedades químicas. Estos últimos radiofármacos son llamados « radionucleído- esenciales » e incluyen por ejemplo al cobre bis-tiosemicarbazona en el cual la actividad redox del cobre es la clave de la localización específica. Otros radiofármacos yacen en el medio de estas dos situaciones.

Los radiofármacos exhiben un amplio rango de propiedades químicas y físicas que son las que determinarán finalmente su biodistribución en el organismo. Es importante tener en mente que la biodistribución observada en un dado radiofármaco no puede ser explicada en términos de un solo mecanismo sino más bien como la resultante de la interacción entre diferentes mecanismos que incluyen la dilución inicial en la torrente sanguíneo, la posible unión a proteínas plasmáticas, el transporte transmembrana activo o pasivo, la posible metabolización del compuesto y su eliminación y excreción. El radiofármaco también puede experimentar degradación no biológica debido a una falta de estabilidad química o radioquímica, lo que deriva en que la biodistribución observada del compuesto radiomarcado no es necesariamente la del compuesto intacto.

Existen varios mecanismos clave a través de los cuales un radiofármaco puede localizarse. Para su facilidad de estudio, se han agrupado

arbitrariamente en mecanismos « sustrato no- específicos » y « sustrato específicos ». En los primeros el compuesto no participa en ninguna reacción química específica y su localización se basa en procesos fisiológicos sencillos. En este grupo se incluye la localización por difusión simple, transpote activo, bloqueo capilar, secuestro celular, fagocitosis, localización compartimental y adsorción. En los « sustrato específicos », la localización deriva de una reacción química o de una interacción definida que experimenta el compuesto. Típicamente estos mecanismos incluyen a las reacciones antígeno- anticuerpo y a las interacciones ligando- sustrato. La base de estos mecanismos así como algunos ejemplos de cada uno se presentan a continuación.

## MECANISMOS SUSTRATO NO- ESPECÍFICOS

### *Difusión simple*

La difusión simple es el proceso mediante el cual se produce un flujo neto de moléculas a través de una membrana permeable desde un medio donde se encuentran en mayor concentración hacia otro donde se encuentran en menor concentración. Dado que el gradiente de concentración a ambos lados de la membrana es la fuerza impulsora de la reacción, este tipo de transporte no requiere de un aporte externo de energía para ocurrir.

Dado que las membranas biológicas son de naturaleza lipídica y que la difusión simple supone atravesarlas sin mediar la existencia de ningún canal transportador, es necesario que los radiofármacos que se localizan por este mecanismo sean de naturaleza lipofílica y de poco tamaño. Como ejemplos pueden mencionarse los radiofármacos utilizados para estudiar perfusión cerebral  $^{99m}\text{Tc}$ - etilcisteinato dimérico (ECD) y  $^{99m}\text{Tc}$ - hexametilpropilenoaminooxima (HMPAO) que atraviesan la barrera hematoencefálica por difusión simple. Asimismo los agentes de estudio de perfusión cardíaca  $^{99m}\text{Tc}$ - isonitrilos atraviesan por este mecanismo la membrana plasmática del cardiomiocito y dentro de la célula la membrana mitocondrial.

Posteriormente a la difusión, los radiofármacos pueden sufrir modificaciones que impiden difundir nuevamente.

### *Difusión facilitada*

La difusión facilitada es el proceso mediante el cual se produce un flujo neto de moléculas a través de proteínas específicas (“canales transportadores”) ancladas en una membrana permeable desde un medio donde se encuentran en mayor concentración hacia otro donde se encuentran en menor concentración. Este tipo de transporte, al igual que la difusión simple, no requiere de un aporte externo de energía para ocurrir.

Dado que los canales transportadores son específicos para ciertas moléculas endógenas, para que un radiofármaco se localice por este mecanismo es necesario que su estructura química sea igual al de la molécula endógena o muy parecida a ella. El ejemplo típico es la  $^{18}\text{F}$ - 2- fluoro- 2 desoxi- D- glucosa ( $^{18}\text{F}$ - FDG), un análogo de la glucosa, que ingresa a la mayoría de las células del organismo por difusión facilitada a través de los canales de glucosa denominados “GLUT”.

### *Transporte activo*

El transporte activo es el proceso mediante el cual se produce un flujo neto de moléculas a través de una membrana permeable en contra de su gradiente de concentración. Este tipo de transporte requiere de un aporte externo de energía para ocurrir y siempre está mediado por proteínas.

Los radiofármacos que pueden ingresar a la célula por transporte activo son sustancias que poseen un transportador endógeno o que mimetizan a una molécula que lo tiene.

El  $^{131}\text{I}$ - yoduro de sodio ( $^{131}\text{I}$ - NaI) se incorpora a las células del folículo tiroideo por transporte activo a través de un transportador de yoduro y entra a formar parte de la síntesis de hormonas tiroideas. Las características de carga y de masa del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - pertechnetato ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -  $\text{NaTcO}_4$ ) le permiten también

localizarse en la glándula tiroides a través del transportador de yoduro, si bien no se incorpora en la síntesis de hormonas. El  $^{201}\text{Tl}^+$ , análogo del  $\text{K}^+$ , se incorpora a los cardiomiocitos por transporte activo a través de la bomba Na- K ATP- asa. Sumado a que ambos son cationes monovalentes, su tamaño es similar (el radio iónico del  $\text{Tl}^+$  es 149 pm y el del  $\text{K}^+$  es de 151 pm).

### *Bloqueo capilar*

Los capilares (del latín *capillus*, cabellos) son los vasos sanguíneos más pequeños, con un diámetro luminal promedio de sólo 10  $\mu\text{m}$ . El bloqueo capilar es una microembolización intencional del lecho capilar, con partículas en suspensión.

Los radiofármacos que se encuentran formando partículas de diámetros entre 20 y 80  $\mu\text{m}$  son capaces de quedarse atrapados en el lecho precapilar, tal es el caso de las  $^{90}\text{Y}$ - microesferas y los  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - macroagregados de albúmina ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - MAA).

### *Secuestro celular*

El bazo elimina de la sangre las células sanguíneas dañadas y las partículas extrañas, y es asiento de las reacciones inmunológicas frente a antígenos transportados por la sangre.

La administración de glóbulos rojos radiomarcados y alterados resulta en la localización del radiofármaco en dicho órgano linfoide por secuestro celular.

### *Fagocitosis*

Los radiofármacos que forman “suspensiones coloidales”, es decir que se encuentran formando partículas de diámetro menor a 1  $\mu\text{m}$ , pueden circular libremente por el lecho vascular y ser captadas por células fagocíticas del sistema retículoendotelial. El sistema retículo endotelial es un conjunto de

elementos celulares de origen mesenquimatoso, difundidos por todo el cuerpo, pero principalmente en el hígado (células de Kuffer), en el bazo, linfáticos, médula ósea (clasmatocitos). Tienen caracteres reticulares (forman una red) y endoteliales (por dentro de los vasos) Se le atribuyen funciones principalmente fagocitarias, así como relacionadas con la inmunidad, el metabolismo y la formación de pigmentos.

Las suspensiones coloidales radiomarcadas que circulan por los vasos sanguíneos son captadas principalmente por los macrófagos del hígado y en menor medida por los macrófagos del bazo y de la médula ósea roja, tal como sucede con  $^{99m}\text{Tc}$ - azufre coloidal y  $^{99m}\text{Tc}$ - albúmina coloidal.

Merece comentarse como particular el caso de las suspensiones coloidales que son atrapadas en el ganglio centinela. En esta técnica el radiofármaco es administrado localmente, por ejemplo por una inyección subdérmica, en una mama con un tumor. En ese caso, el coloide no circula por sangre, sino que es captado por los capilares linfáticos del lugar y drenado hacia un ganglio de la estación linfática mas próxima (en el ejemplo, habitualmente es la axila). En esta forma de administración, el coloide no es captado por el sistema retículo endotelial sino por un ganglio próximo al sitio de inyección. Hay una pequeña porción (las partículas de menor tamaño) que atraviesa y no “marca” el ganglio centinela y termina en el torrente sanguíneo (llega con la linfa por el Conducto Torácico), para ser atrapada en el hígado o el bazo por el sistema retículo endotelial

### *Localización compartimental*

Este mecanismo de localización se propone para aquellos radiofármacos que una vez introducidos en un compartimiento orgánico (el más común es la sangre) no son capaces de difundir fuera de dicho compartimiento ni sufren transporte activo para salir de éste.

Este mecanismo explica la localización de  $^{99m}\text{Tc}$ - albúmina en el compartimiento sanguíneo (luego de ser inyectado en la sangre) y del  $^{133}\text{Xe}$  en las vías aéreas (luego de ser administrado por inhalación).

## *Adsorción*

La adsorción es la retención de una sustancia en la superficie de un material. Este mecanismo explica, al menos parcialmente, la retención de los radiofármacos del tipo difosfonato en la superficie ósea, tal es el caso del  $^{99m}\text{Tc}$ - metiléndifosfonato ( $^{99m}\text{Tc}$ - MDP)

## MECANISMOS SUSTRATO- ESPECÍFICOS

### *Reacción antígeno- anticuerpo*

La reacción antígeno- anticuerpo es una unión altamente específica, reversible y no covalente. Este tipo de interacción es la base de muchas estrategias de diagnóstico y terapia que buscan aumentar la especificidad del *delivery* de la radiactividad. Involucra la utilización de anticuerpos monoclonales radiomarcados, que se unen específicamente a una molécula de superficie del órgano blanco/ lesión/ tejido que se busca alcanzar, tal es el caso de los anticuerpos anti- CD20 marcados con  $^{90}\text{Y}$  que son específicos para la molécula de superficie CD20 de los linfocitos B.

### *Interacción ligando- receptor*

La interacción entre un receptor de la superficie celular y su ligando es una reacción específica, no covalente y reversible, que en general “dispara” una serie de reacciones bioquímicas en el interior de la célula. Esta interacción se utiliza como base del diseño de radiofármacos de alta especificidad.

La localización de los análogos radiomarcados de somatostatina como el  $^{90}\text{Y}$ - DOTA- Tyr<sup>3</sup>- octreótido ( $^{90}\text{Y}$ - DOTA- TOC) y de noradrenalina como  $^{131}\text{I}$ - meta yodo bencil guanidina ( $^{131}\text{I}$ - MIBG) en los receptores de somatostatina de

la superficie celular y en las vesículas de almacenamiento adrenérgico respectivamente, puede explicarse por este mecanismo.

## Capítulo 2

### MÉTODOS DE RADIOMARCACIÓN

Métodos de radiomarcación: reacciones de intercambio isotópico, dopaje de una molécula biológica, utilización de agentes quelantes y biosíntesis. Factores importantes en la marcación. Radioiodinación: principios. Métodos de radioiodinación: utilización de oxidantes suaves, cloramina T, electrólisis, enzimas, iodógeno. Marcación con  $^{99m}\text{Tc}$ : química del tecnecio. Reducción del pertechnetato, marcado con tecnecio reducido. Formación de complejos de tecnecio por intercambio de ligandos. Complejos de  $^{99m}\text{Tc}$ : estados de oxidación del tecnecio y estructura. Tecnecio “libre” y “estados reducidos” del tecnecio: causas de su presencia en las preparaciones radiofarmacéuticas y modos de minimizarla. Kits para marcaciones de fármacos con tecnecio: componentes básicos y aditivos.

### MÉTODOS DE RADIOMARCACIÓN

El proceso mediante el cual se consigue la unión de átomos o estructuras a una molécula confiriéndole propiedades específicas se llama “marcación”. Se habla de radiomarcación cuando se trata de marcas radiactivas. En lo que sigue se comentarán los métodos principales de radiomarcación de moléculas

para uso clínico: reacciones de intercambio isotópico, introducción de una sonda extraña, radiomarcación utilizando agentes quelantes bifuncionales y biosíntesis.

## **REACCIONES DE INTERCAMBIO ISOTÓPICO**

En las reacciones de intercambio isotópico uno o más átomos de una molécula se reemplazan por un isótopo radiactivo del mismo átomo. Debido a que la molécula original y la molécula marcada son idénticas, no se alteran las propiedades químicas y biológicas de la molécula marcada.

Estas reacciones de marcación son reversibles y se utilizan para marcar compuestos con yodo radiactivo (por ejemplo en la manufactura de hormonas tiroideas radiomarcadas) y para obtener compuestos tritiados.

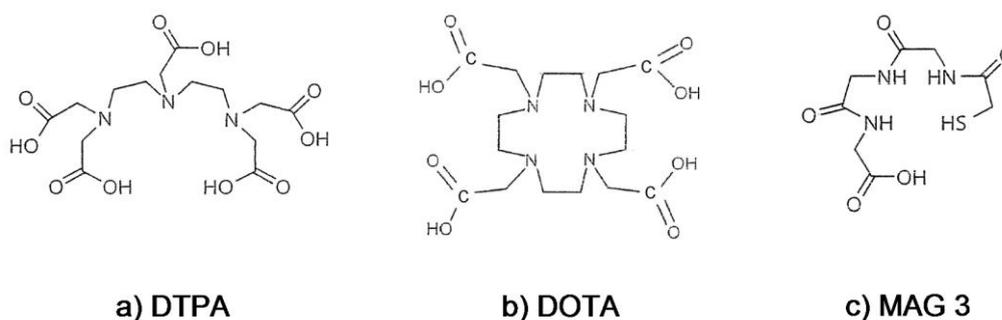
## **INTRODUCCIÓN DE UNA SONDA EXTRAÑA**

En este tipo de estrategia el radionucleido que se utiliza para marcar la molécula es un átomo extraño a la molécula en cuestión, pudiendo alterar las propiedades químicas y biológicas de esta última. Asimismo, la estabilidad *in vivo* de la molécula marcada muchas veces es incierta.

La unión de la sonda extraña a la molécula se logra en algunos casos por sustitución de un átomo o grupos de átomos por la sonda extraña (por ejemplo sustitución nucleofílica de un oxhidrilo nativo por un fluoruro extraño). Sin embargo, la estrategia más común es lograr la unión de la sonda extraña (en general de carácter catiónico) gracias a la donación de pares electrónicos libres de carboxilos, hidroxilos, aminos y sulfhidrilos entre otros que existen en la molécula a marcar. Este fenómeno, conocido como “quelación” es más eficiente cuanto mayor es la capacidad de coordinación del metal y es ampliamente utilizado en la marcación de compuestos con radioisótopos de metales de transición (tal es el caso del tecnecio y el indio).

## UTILIZACIÓN DE AGENTES QUELANTES BIFUNCIONALES

En esta estrategia se utiliza una molécula especial que se une por un lado covalentemente a la macromolécula a marcar y por el otro al radionucleído de interés mediante quelación, funcionando a modo de “puente” entre ambos. Esta molécula especial se denomina “agente quelante bifuncional” ya que posee además de pares electrónicos libres para la quelación del radioisótopo, un segundo grupo funcional reactivo capaz de unirse covalentemente a la macromolécula para formar el llamado “bioconjugado”. La unión covalente ocurre en general entre cadenas laterales de aminoácidos nucleofílicos de las macromoléculas y grupos electrofílicos de los agentes quelantes bifuncionales, tal es el caso de ésteres activados e isotiocianatos entre otros. Entre los agentes quelantes bifuncionales utilizados en radiofarmacia se pueden mencionar el anhídrido cíclico del ácido dietiléntriaminopentaacético (DTPA), el ácido 1, 4, 7, 10- tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''- tetra acético (DOTA) y la mercaptoacetiltriglicina (MAG 3). En la Figura 3.1 se muestran las estructuras químicas del DTPA, DOTA y MAG 3.



**Figura 6.1.** Estructuras químicas de los agentes quelantes bifuncionales DTPA, DOTA y MAG 3.

Este método se utiliza para la preparación de anticuerpos marcados con tecnecio radiactivo y de proteínas marcadas con indio radiactivo.

## **BIOSÍNTESIS**

Para biosintetizar un radiofármaco, se dejan crecer microorganismos en un medio de cultivo que contiene el radionucleido de interés. A medida que el cultivo crece, el radionucleido es incorporado al metabolismo del microorganismo que produce el metabolito marcado que luego se separa químicamente. Radiocompuestos que se obtienen por biosíntesis son la vitamina B12 marcada con radiocobalto y proteínas o ácidos grasos marcados con carbono radiactivo.

## **RADIOMARCACION: FACTORES A CONSIDERAR**

La mayoría de los radiofármacos pueden ser preparados a partir de kits comerciales. Lo más frecuente en los Servicios de Medicina Nuclear de nuestro país es la utilización de fármacos liofilizados, estériles y apirógenos, listos para ser marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ . El liofilizado puede almacenarse durante meses, y el radiofármaco se construye agregando en el momento del estudio, el tecnecio radiactivo proveniente de un generador  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$ . Salvo unos pocos radiofármacos que requieren algún otro paso en el procedimiento, la marcación que se realiza en un Servicio de Medicina Nuclear es habitualmente extremadamente simple. Cuando los procedimientos de marcación exceden las posibilidades del “cuarto caliente” de un Servicio, el radiofármaco se solicita, ya marcado, al laboratorio proveedor. Sin embargo, se deben tener en cuenta en todos los casos, factores que pueden afectar la integridad del radiofármaco marcado.

## **EFICIENCIA EN EL PROCESO DE MARCACIÓN**

La eficiencia de radiomarcación del método elegido debe ser alta, pero si se obtiene un radiofármaco puro y no existe otro método de producción, se toleran eficiencias medianas. Las posibles variantes no son resorte del Servicio de Medicina Nuclear. Los centros asistenciales no cuentan habitualmente con servicios de radiofarmacia y se amoldan a las indicaciones del laboratorio que provee los productos.

## **ESTABILIDAD QUÍMICA DEL RADIOFÁRMACO**

La estabilidad química del radiofármaco depende de los enlaces puestos en juego en la marcación. Los enlaces covalentes tienen alta estabilidad aún en variadas condiciones fisicoquímicas mientras que los enlaces de coordinación tipo quelato tienen una fuerte competencia *in vivo* dado que variadas moléculas de la sangre que pueden actuar como ligandos metálicos (complejando al radionucleído y destruyendo al radiofármaco).

## **DESNATURALIZACIÓN O ALTERACIÓN**

Resulta importante controlar las condiciones fisicoquímicas durante el proceso de marcación a fin de no alterar las propiedades biológicas de la molécula. Como ejemplos puede mencionarse que las proteínas se desnaturalizan por pH, calor y excesiva iodación.

## **EFECTO ISOTÓPICO**

El efecto isotópico se refiere a las diferencias de comportamiento químico (y biológico) debido a diferencias en los pesos isotópicos entre una molécula sin marcar y la misma molécula que ha sido radiomarcada por intercambio

isotópico. Este efecto es más notable en átomos pequeños dado que la diferencia de masa entre los isótopos en relación a la masa atómica es mayor.

El efecto isotópico se observa claramente en los compuestos tritiados, habiéndose descrito incluso diferencias en el comportamiento fisiológico entre el agua tritiada y el agua común en el organismo.

## **ALMACENAMIENTO**

Es importante asegurar condiciones de almacenamiento que no descompongan o degraden al radiofármaco: refrigeración para el caso de proteínas y condiciones de oscuridad para compuestos sensibles a la luz.

## **ACTIVIDAD ESPECÍFICA**

La actividad específica se define como la radiactividad por gramo de material. Si bien en muchos casos es deseable una alta actividad específica del radiofármaco, es posible que dicha condición atente contra la integridad de ciertas moléculas marcadas debido al fenómeno de *radiólisis*.

## **RADIÓLISIS**

En el área de la radiofarmacia el concepto de radiólisis hace referencia a la descomposición del radiofármaco debido al efecto de las radiaciones emitidas por los radionucleídos en ellos presentes.

Se describen dos tipos de radiólisis, según el mecanismo de ruptura de los enlaces químicos del radiofármaco: en la *autorradiólisis* los enlaces químicos se rompen por las radiaciones que emite la propia molécula mientras que en la llamada *radiólisis indirecta* las radiaciones producen la descomposición del solvente en radicales libres (peróxido de hidrógeno, radical peróxido) que son

capaces de oxidar otras moléculas marcadas. La radiólisis indirecta puede ser minimizada controlando el pH de la solución que debe mantenerse cercano a la neutralidad, dado que muchas reacciones de formación de radicales libres ocurren a pH extremos.

De lo expuesto se desprende que mayores actividades específicas traen aparejada más radiólisis. Asimismo, la radiólisis es mayor a más energéticas las radiaciones nucleares y es más duradera cuanto mayor el período de semidesintegración del radionucleído.

Este fenómeno es perjudicial a los fines prácticos ya que produce impurezas radioquímicas en la muestra, determinando la vida útil del radiofármaco.

En la práctica clínica, se observan a veces ejemplos de radiólisis en la  $^{131}\text{I}$ -metayodobencilguanidina ( $^{131}\text{I}$ -MIBG) cuando se emplea como terapéutica para destruir un tumor derivado del tejido adrenal como el feocromocitoma. La alta actividad específica de la dosis terapéutica sumada al largo período de semidesintegración y la alta energía  $\beta$ - del  $^{131}\text{I}$  deriva en radiólisis del radiofármaco. La radiólisis provoca más que meras impurezas radioquímicas, ya que la dosis ya no será lo efectiva que queríamos (el  $^{131}\text{I}$  no se dirigirá solamente al tejido adrenal) y además provocará un daño innecesario en tejidos sanos; el  $^{131}\text{I}$  que quedó "libre" ( $^{131}\text{I}$  en la forma química de yoduro), se dirigirá a la tiroides. Debido a las pequeñas dosis utilizadas, no se observa radiólisis cuando  $^{131}\text{I}$ -MIBG se emplea con fines diagnósticos para visualizar las glándulas suprarrenales.

Asimismo, es frecuente la radiólisis en la 2- $^{18}\text{F}$ - fluoro- 2- desoxi- D- glucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) el radiofármaco más comúnmente utilizado en Tomografía de Emisión de Positrones. Este radiofármaco "se dirige" al espacio de distribución del metabolismo de la glucosa y puesto que la mayoría de los tumores malignos son hipermetabólicos permite localizarlos, evaluarlos etc. resaltándolos del resto de los tejidos. Dado que la radiomarcación de fármaco debe realizarse en forma inmediata a la producción del  $^{18}\text{F}$  en un ciclotrón, los Servicios suelen recibir el radiofármaco ya preparado. El corto período de semidesintegración del  $^{18}\text{F}$  (109, 7 minutos) determina la necesidad de que el laboratorio de producción despache al Servicio  $^{18}\text{F}$ - FDG con una altísima

actividad específica. Cada vez se instalan más PET, alejados del ciclotrón; y paulatinamente las actividades producidas y requeridas son mayores.

Puede ocurrir que estudios PET realizados con  $^{18}\text{F}$ -FDG revelen, además de la esperable distribución que marca el metabolismo de la glucosa, la localización de la marca en el esqueleto. Si bien existen varias situaciones normales y patológicas por las que la  $^{18}\text{F}$ -FDG puede concentrarse en el esqueleto (en realidad se marca la médula ósea roja), es frecuente que esta biodistribución alterada responda a la presencia de  $^{18}\text{F}$  como fluoruro “libre” en la preparación radiofarmacéutica. La gran afinidad del fluoruro por el tejido óseo explica la localización de la marca en el hueso.  $^{18}\text{F}$ -fluoruro puede aparecer por la radiólisis asociada a la producción de elevadas actividades de  $^{18}\text{F}$ , o a la inestabilidad de la molécula, si el tiempo transcurrido entre producción e inyección es de más de 4 horas. Ambos inconvenientes exceden las posibilidades de ser resueltos en la mayoría de los Centros PET que no cuentan con su propia radiofarmacia. Pero el concepto debe tenerse en cuenta y hay formas sencillas de realizar un control de calidad al producto, factibles de realizarse en cualquier Servicio. Una corrida en sílica gel de una gota de material con el solvente adecuado verifica la localización de las distintas especies en distintos puntos de la tira.

## **VIDA ÚTIL O TIEMPO DE CADUCIDAD**

Un radiofármaco tiene una vida útil durante la cual puede ser administrado de manera segura para su propósito.

La pérdida de eficacia de un radiofármaco con el tiempo se debe a la radiólisis (tanto a la autorradiólisis como a la radiólisis indirecta) y a la descomposición química, fenómenos que dependen del radionucleído en cuestión (a través de su período de semidesintegración y de la energía de sus radiaciones características) y de la naturaleza de las uniones químicas en el radiofármaco así como del solvente y de los aditivos de la preparación.

En general la vida útil va de uno a tres períodos de semidesintegración alcanzando hasta seis meses para algunos radiofármacos. Para el caso de radiofármacos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  la vida útil se considera de seis horas aunque en casos particulares va de 0,5 a 18 horas.

## **PURIFICACIÓN Y ANÁLISIS**

Se deben evitar impurezas radionucleídicas (esto es, presencia en la preparación de radionucleídos distintos al deseado) provenientes del blanco de irradiación o de productos de fisión. Este tipo de impurezas suele ser bien eliminada mediante separaciones químicas.

Las impurezas químicas (moléculas distintas a la molécula deseada, exceptuando las especies que se agregan a la preparación con cierto fin) así como las impurezas radioquímicas (aquellas donde el radionucleído deseado se encuentra en una forma química incorrecta) provenientes de marcaciones inadecuadas, también deben eliminarse. Esto se lleva a cabo comúnmente mediante métodos analíticos como cromatografías o extracciones con solventes.

## **MÉTODOS ESPECÍFICOS DE RADIOMARCACIÓN**

En Medicina Nuclear los radionucleídos más utilizados son  $^{99m}\text{Tc}$  y  $^{131}\text{I}$ . Según las estadísticas mundiales, los compuestos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  constituyen más del 80 % de todos los radiofármacos utilizados en medicina nuclear, mientras que los compuestos marcados con  $^{123}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$  y otros nucleídos dan cuenta del resto.

### **MARCACIÓN CON $^{99m}\text{Tc}$**

El  $^{99m}\text{Tc}$  es el radioisótopo más utilizado en Medicina Nuclear, condición que puede entenderse si se tienen en cuenta las características que a continuación se mencionan:

1) Su período de semidesintegración física de 6 horas permite administrar actividades del orden de los mCi sin que esto signifique mucha dosis al paciente.

2) Presenta baja emisión de electrones. Los pocos electrones que emite son resultado de la conversión interna, mecanismo de desintegración que compite con la transición isomérica. En la conversión interna el exceso de energía se transfiere directamente a un electrón orbital.

3) Emite radiación gama monocromática, de 140 keV de energía.

4) Es factible su obtención a partir de un generador. La utilización del generador  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$  permite obtener al  $^{99m}\text{Tc}$  de forma fácil, en un estado estéril y apirógeno.

### *Química del tecnecio*

El tecnecio es un metal de transición (aquellos que van llenando la capa “d” de electrones) perteneciente al grupo VIII B así como el manganeso (Mn) y del renio (Re). Entre otras similitudes químicas entre los tres elementos mencionados se encuentra la formación de oxoaniones donde el elemento tiene un estado de oxidación +7: anión permanganato  $\text{MnO}_4^-$ , anión pertecneiato  $\text{TcO}_4^-$  y anión perrenato  $\text{ReO}_4^-$ .

No existe ningún isótopo estable de tecnecio en la naturaleza. El estado fundamental del  $^{99}\text{Tc}$  tiene un período de semidesintegración de  $2,1 \cdot 10^5$  años.

Dado que es un metal de transición y puede acomodar los electrones de valencia en las capas 4d y 5s, el tecnecio puede presentarse en ocho estados de oxidación (+7 a -1). La estabilidad de un estado de oxidación frente al resto

dependerá del tipo de ligando y del entorno químico. Los estados de oxidación más estables son +7 y +4.

### *Particularidades químicas del $^{99m}\text{Tc}$*

1) Nos interesa la química del tecnecio en soluciones diluídas ya que en el eluído del generador la concentración de  $^{99m}\text{Tc}$  es del orden de  $10^{-9}$  M.

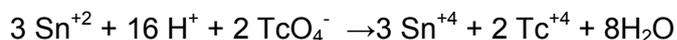
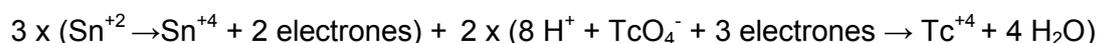
2) Siempre habrá  $^{99}\text{Tc}$  compitiendo con el  $^{99m}\text{Tc}$ . El  $^{99}\text{Tc}$  aparece por decaimiento del 13 % del  $^{99}\text{Mo}$  del generador así como producto de la desintegración del  $^{99m}\text{Tc}$ . La cantidad de  $^{99}\text{Tc}$  se puede minimizar utilizando eluído fresco.

### *Reducción del pertecneiato*

La forma química de tecnecio que se obtiene a partir del generador es  $^{99m}\text{Tc}-\text{NaTcO}_4$ , donde el tecnecio se encuentra con estado de oxidación +7. El ión pertecneiato presenta una geometría sumamente simétrica: su conformación espacial es la de un tetraedro con el átomo de tecnecio en el centro y los cuatro oxígenos en los vértices. Téngase en cuenta que en el pertecneiato todos los oxígenos son equivalentes dado que existe una resonancia de la carga negativa. Este anión se asemeja al permanganato y al perrenato.

El pertecneiato no es una especie reactiva. De hecho, en la preparación de radiofármacos y para asegurar que el  $^{99m}\text{Tc}$  pueda unirse a las especies químicas de interés, es necesario asegurar la reducción del pertecneiato a una especie más reactiva de tecnecio. La especie química más utilizada para reducir al tecnecio es el cloruro estannoso dihidratado ( $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ). Otros compuestos reductores menos utilizados son el citrato estannoso, el tartrato estannoso, el ácido clorhídrico concentrado, el borohidruro de sodio, el ditionito y el sulfato ferroso.

La oxidación- reducción que ocurre al poner en contacto pertechnetato y Sn(II) en medio ácido puede expresarse de la siguiente manera:



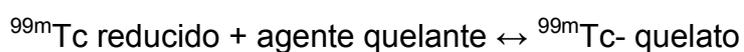
En este caso se ha planteado el caso de la reducción a un estado +4. La reducción a estados +3 o +5 puede conseguirse en otras condiciones fisicoquímicas.

Observando la reacción redox y considerando que la cantidad de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  en el eluido es de alrededor de  $10^{-9}$  M, podría inferirse que se necesitarían cantidades también mínimos de  $\text{Sn}^{+2}$  para reducirlo. Sin embargo, en general se agrega un gran exceso de  $\text{Sn}^{+2}$  para asegurar la reducción completa del pertechnetato. Normalmente, por cada anión pertechnetato que se desea reducir se agregan 1.000.000 de átomos de  $\text{Sn}^{+2}$ .

Cabe destacar que la concentración de  $\text{Sn}^{+2}$  efectiva es mucho menor que la que se agregó originalmente ya que mucho  $\text{Sn}^{+2}$  se pierde como  $\text{SnO}$  coloidal durante el proceso de liofilización de los kits para marcar fármacos. Es por esa razón que es sumamente importante respetar la cantidad máxima de eluato con el que se puede reconstituir el radiofármaco y respetar el tiempo máximo que debe pasar entre la elución del generador y la reconstitución del fármaco liofilizado.

#### *Marcación con tecnecio reducido*

Las especies de tecnecio reducido son reactivas y se combinan con una variedad de agentes quelantes. La reacción que sucede se puede expresar de la siguiente manera:



El estado de oxidación del tecnecio más común es especies del tipo quelato es Tc(V). En muchos complejos no se conoce el estado de oxidación, mientras que en muchos otros sí ( $^{99m}\text{Tc}$  (IV)-DTPA,  $^{99m}\text{Tc}$  (V)- albúmina).

Los agentes quelantes son moléculas con grupos químicos que poseen pares electrónicos libres, capaces de formar enlaces de coordinación con un metal (-COOH, -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH). El término “quelante” proviene del griego *chele* que significa “garra” dado que estas moléculas parecen sujetar (o “agarrar”) el metal entre dos o más de estos grupos. Son agentes quelantes débiles los aniones citrato, tartrato y el EDTA (ácido etiléndiaminotetraacético). Entre los agentes quelantes fuertes se encuentran los isonitrilos y el DTPA (ácido dietiléntri Aminopentaacético).

En general, en las marcaciones con tecnecio se agrega primero un agente quelante débil para estabilizar al tecnecio reducido mientras éste reacciona con el agente quelante fuerte. Si sólo se pusiera el agente quelante fuerte, precipitaría el tecnecio reducido como coloide antes de reaccionar. Basados en este principio, muchos kits para marcar con  $^{99m}\text{Tc}$  están formulados conteniendo tanto agentes quelantes débiles como fuertes junto con el Sn<sup>+2</sup>.

### *Especies de tecnecio presentes en las preparaciones radiofarmacéuticas*

Las preparaciones radiofarmacéuticas pueden contener  $^{99m}\text{Tc}$  en tres formas químicas principales, a saber:

- 1-  $^{99m}\text{Tc}$ -fármaco (la especie deseada)
- 2-  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  (también llamado “tecnecio libre”)
- 3-  $^{99m}\text{Tc}$  hidrolizado (también llamado “estados reducidos del tecnecio”)

En general, la mayor parte de la actividad del  $^{99m}\text{Tc}$  se encuentra como  $^{99m}\text{Tc}$ - fármaco. El tecnecio libre así como los estados reducidos del tecnecio deben ser reducidos al mínimo de modo que no interfieran en el estudio diagnóstico.

El tecnecio libre puede aparecer principalmente por dos razones:

1- Poco agente reductor, especialmente por presencia de oxígeno en el vial, que oxida el  $\text{Sn}^{+2}$  a  $\text{Sn}^{+4}$  reduciendo la cantidad de  $\text{Sn}^{+2}$  disponible para reducir al pertecneciato.

2- Liberación de tecnecio por radiólisis indirecta, especialmente en casos de preparaciones con alta actividad específica en condiciones oxidantes, donde se forman radicales libres que liberan tecnecio.

A fin de minimizar el tecnecio libre en los kits comerciales para marcar con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  se incluye suficiente  $\text{Sn}^{+2}$ , se evita el  $\text{O}_2$ , aire o cualquier oxidante en el vial y se insufla  $\text{N}_2$  para mantener la atmósfera inerte. En algunos kits se agregan antioxidantes para evitar la oxidación del  $\text{Sn}^{+2}$ . A fin de minimizar el tecnecio libre en el Servicio de Medicina Nuclear se debe respetar las actividades máximas a reconstituir que recomienda el fabricante.

El tecnecio reducido puede sufrir hidrólisis en soluciones acuosas. El  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  reducido reacciona con agua para formar varias especies hidrolizadas dependiendo del pH y de otros agentes. La fórmula química de las especies hidrolizadas puede ser  $^{99\text{m}}\text{TcO}_2$ ,  $^{99\text{m}}\text{TcO}^{+2}$  y  $^{99\text{m}}\text{TcOOH}^+$  (nótese que en todos los casos el estado de oxidación del tecnecio es el mismo).

La reacción de hidrólisis compite con la formación de quelatos disminuyendo el rendimiento de marcación del fármaco. Si las especies hidrolizadas están en altas cantidades pueden interferir en el diagnóstico.

El  $\text{Sn}^{+2}$  también puede sufrir hidrólisis entre pH 6 y pH 7 formando coloides insolubles. Estos coloides pueden unirse al  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  y disminuir el rendimiento de marcación.

A fin de evitar la formación de estados reducidos del tecnecio, en los kits comerciales se incluye gran cantidad del agente quelante de modo que se una al  $\text{Tc}^{+4}$  y  $\text{Sn}^{+2}$  evitando que reaccionen con el agua e hidrolicen. En el Servicio de Medicina Nuclear poco se puede hacer para evitar la formación de estas especies indeseadas.

### *Kits para marcar con $^{99m}\text{Tc}$*

Los kits para la formulación de muchos radiofármacos de  $^{99m}\text{Tc}$  han facilitado las prácticas en los Servicios de Medicina Nuclear. Los kits tienen una vida útil durante la cual pueden ser almacenados y utilizados sin problemas.

La preparación de radiofármacos puede ser alcanzada simplemente agregando  $^{99m}\text{Tc}$ -pertenecniato a los kits.

La preparación del kit comienza con una solución madre que contiene la molécula a ser marcada, el  $\text{Sn}^{+2}$  (en general en forma de cloruro estannoso) y el agente quelante, en medio ácido. El siguiente paso incluye el ajuste del pH (entre 5 y 7) y purgado con  $\text{N}_2$ . La solución madre entonces se divide en viales. Dichos viales son sometidos a un proceso de liofilización (congelado y secado en cámara de vacío) con el cual se logra la sublimación de toda el agua convirtiendo lo que antes era una solución en un polvo deshidratado. A la liofilización le sigue otro purgado con  $\text{N}_2$ . Todos estos procedimientos se realizan en flujos laminares.

La cantidad de  $\text{Sn}^{+2}$  en la solución debe ser moderada. No puede ser excesiva por riesgo a que el  $\text{Sn}^{+2}$  hidrolice produciendo  $\text{SnO}_2$  capaz de coprecipitar con  $\text{Tc}^{+4}$ , disminuyendo el rendimiento de marcación. La utilización de quelante en la solución madre tiene como fin evitar que el estaño hidrolice. Por otro lado, la cantidad de  $\text{Sn}^{+2}$  no puede ser muy baja dado que en esas condiciones sería incapaz de reducir todo el  $^{99m}\text{Tc}$ -pertenecniato disminuyendo asimismo el rendimiento de marcación.

Los aditivos y preservantes se agregan a los radiofármacos para preservar su integridad y eficacia. En particular para evitar la degradación de los radiofármacos por radiólisis, crecimiento de bacterias y oxidación.

Los aditivos no deben reaccionar con ningún ingrediente del radiofármaco. Entre los principales aditivos se cuentan antioxidantes (ácido ascórbico, citrato), agentes bactericidas (bencil alcohol 0,9 %) y buffers para mantener el pH adecuado para asegurar la estabilidad y propiedades biológicas de la preparación.

## MARCACIÓN CON YODO RADIOACTIVO

Los radiofármacos de yodo son de amplio uso en Medicina Nuclear. En la Tabla 2.1 se enumeran las características de los radioisótopos de yodo de mayor relevancia en medicina.

	<sup>123</sup> I	<sup>124</sup> I	<sup>125</sup> I	<sup>131</sup> I
Período de semidesintegración (días)	0,55	4,2	60	8
Modo de desintegración	Captura electrónica	Beta (+) y captura electrónica	Captura electrónica	Beta (-)
Principales emisiones (energía en keV, porcentaje)	X (159, 83)	γ (511, 46) X (603, 61)	X (27, 114)	β- (606, 90) γ (365, 82)
Utilidad	Radiofármacos de Diagnóstico	Radiofármacos de Diagnóstico (PET)	Radioinmuno ensayo (RIA)	Radiofármacos de Terapia (y Diagnóstico)

**Tabla 2.1.** Características de los radioisótopos de yodo de utilidad en medicina

El <sup>123</sup>I es el más conveniente para el diagnóstico por su adecuado período de semidesintegración y la energía moderada de la radiación gama. Ejemplos de radiofármacos marcados con <sup>123</sup>I son el <sup>123</sup>I- hipurato de sodio, utilizado para estudios de riñón y el <sup>123</sup>I- yodometiltirosina que permite visualizar tumores de cerebro. Sin embargo, en nuestro país se utiliza <sup>131</sup>I en los estudios de diagnóstico a pesar de todas las desventajas que ello conlleva. La razón por la

cual no se impone el  $^{123}\text{I}$  (y ni se produce) es porque “los usuarios no lo solicitan”. Como es fácil imaginarse, el  $^{131}\text{I}$  es más barato y rentable; es el producto más sencillo de un reactor y encima dura muchos días. El  $^{123}\text{I}$  es un producto del ciclotrón, requiere irradiar un blanco que no es barato y dura escasas horas. En la medida que la decisión de qué isótopo emplear la tome “el mercado” se continuarán violando elementales criterios de radioprotección.

El  $^{124}\text{I}$  es una impureza habitual del  $^{123}\text{I}$  cuando se obtiene por irradiación de un blanco de telurio con partículas alfa. La presencia de este radioisótopo en las preparaciones que incluyen  $^{123}\text{I}$  arruina las imágenes dado que emite radiación electromagnética de alta energía y su período de semidesintegración es largo.

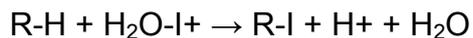
El  $^{131}\text{I}$  sí es adecuado para formular radiofármacos de terapia, por su emisión particulada. Su emisión gamma permite su utilización en estudios de diagnóstico, aunque su período de semidesintegración es innecesariamente largo para este objetivo, la energía gamma resulta en pésimas imágenes y además emite radiación particulada que conlleva una exposición inútil cuando el fin es diagnóstico.

### *Principios de iodinación*

La iodinación de una molécula está gobernada por el estado de oxidación del yodo. En estado oxidado el yodo es capaz de unirse a varias moléculas, mientras que en estado reducido no. Dado que en general el yodo se encuentra como  $\text{NaI}$ , debe ser llevado a un estado de oxidación +1 utilizando agentes oxidantes.

El yodo en estado de oxidación +1 no existe como especie libre, sino que en general se encuentra formando complejos con nucleófilos. Las especies yodinantes en los procesos de yodinación son el ión yodonio ( $\text{H}_2\text{OI}^+$ ) y el ácido hipoyodoso ( $\text{HOI}$ ).

En general las reacciones de yodinación son sustituciones electrofílicas donde un  $\text{H}^+$  es reemplazado por el ión yodonio.



Con este método se marcan proteínas. En general los residuos que se van a yodar son los de tirosina y de histidina (la unión a restos aromáticos es irreversible, a restos alifáticos es reversible).

En general es deseable un átomo de yodo por molécula de proteína.

Se ha logrado iodinar con  $^{125}\text{I}$  o  $^{123}\text{I}$  seroalbúmina, fibrinógeno, insulina, globulina, hormonas, anticuerpos y enzimas. Dadas las indiscutibles ventajas del  $^{123}\text{I}$  como radionucleído de diagnóstico, existe cada vez más desarrollo en la radioiodinación de nuevas moléculas. En nuestro país dicho desarrollo no existe por la decisión de no producir  $^{123}\text{I}$  que se ha comentado previamente.

#### *Métodos de iodinación*

Existen varios métodos de yodinación, de acuerdo a la forma de obtener el yodo oxidado necesario para marcar el fármaco. Entre dichos métodos se encuentra el del oxidante fuerte "cloramina T", la utilización de oxidantes suaves como el nitrito de sodio y el ácido hipocloroso, la obtención de yodo oxidado mediante electrólisis, la utilización de sistemas enzimáticos oxidantes y del iodógeno. Estos métodos no se desarrollan en detalle en el presente texto dado que su utilización en nuestro país es muy limitada.

Luego de radioiodinar es necesario remover el yoduro radiactivo residual (mediante precipitación, columna de intercambio aniónico, filtración o diálisis). Finalmente el compuesto obtenido debe ser esterilizado (por autoclave o filtración, según la naturaleza del radiofármaco).

## Capítulo 3

### RADIOFÁRMACOS DE DIAGNÓSTICO UTILIZADOS EN MEDICINA NUCLEAR

Evaluación del Sistema Nervioso Central:  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD. Radiofármacos para evaluación de la tiroides:  $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{99m}\text{Tc}$ . Radiofármacos utilizados en el estudio óseo: Pirofosfato y Difosfonatos. Evaluación de la función Pulmonar;  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA,  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA,  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnegas. Radiofármacos utilizados en el estudio renal:  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA y  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA. Radiofármacos empleados en estudios Cardiovasculares:  $^{201}\text{Tl}$ ;  $^{99m}\text{Tc}$ -Isonitros;  $^{13}\text{N}$ -Amonio;  $^{18}\text{F}$ -FDG;  $^{82}\text{Rb}$ ;  $^{15}\text{O}$ -agua;  $^{99m}\text{Tc}$ -Glóbulos Rojos marcados.. Radiofármacos para la realización de Linfocentellografía:  $^{99m}\text{Tc}$ -Partículas coloidales. Radiofármacos para el estudio de procesos inflamatorios infecciosos. Otras aplicaciones de los mismos radiofármacos

Los radiofármacos de diagnóstico se utilizan para evaluar la anatomía de un órgano, sistema o aparato, para estudiar el comportamiento fisiológico a nivel de tejidos y para analizar, a través de su metabolismo, ciertos aspectos de la bioquímica del organismo.

En nuestro país, virtualmente más del 90% de los estudios de diagnóstico en cámaras gama y SPECT se realizan con radiofármacos de  $^{99m}\text{Tc}$  seguidos por los estudios de diagnósticos utilizando  $^{131}\text{I}$ . Existen, además, una pequeña porción de estudios realizados con  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{111}\text{In}$  y  $^{67}\text{Ga}$ .

Con el advenimiento del Tomógrafo de Emisión de Positrones (el primero en Argentina se instaló en 2002), comenzaron a realizarse estudios de diagnóstico utilizando radiofármacos de radionucleídos emisores de positrones. Si bien estas últimas iniciativas involucran todavía una mínima parte de estudios los diagnósticos que utilizan radiofármacos, en este libro se le dedicará un capítulo aparte dado su importancia en el diagnóstico de ciertas patologías y su promisorio proyección futura.

La naturaleza química de los radiofármacos de  $^{99m}\text{Tc}$  es amplia e incluye radionucleídos primarios (tal es el caso del  $^{99m}\text{Tc}$ -pertenecinato) y compuestos marcados. Entre estos últimos se pueden encontrar pequeñas moléculas (tal como pirofosfatos o moléculas orgánicas), partículas, coloides, proteínas y células.

Los radioisótopos de yodo tienen la mayor versatilidad sintética dado que pueden marcar sustancias hidrofílicas y lipofílicas por métodos directos e indirectos. Sin embargo, en Argentina los fármacos de radioyodo son en su mayoría radionucleídos primarios (soluciones de yoduro) dado los costos que supone el radiomarcado de moléculas en la planta de producción y en algunos casos el solapamiento de su utilidad diagnóstica con radiofármacos de  $^{99m}\text{Tc}$  de mucha mayor facilidad de obtención. Entre los compuestos marcados con radioyodo se destacan el *o*-Iodohipurato de Sodio (Hipurato) y la *m*-Iodobengilguanidina (MIBG).

El índice de este capítulo enumera los radiofármacos según su finalidad diagnóstica, es decir, según qué aparato, órgano o función se desee indagar con ellos. A pesar de que esta clasificación puede resultar útil para sistematizar el estudio de los radiofármacos, en algún aspecto se torna inadecuada. Ocurre que un mismo radiofármaco permite evaluar fenómenos muy distintos según la vía de administración, el tiempo de espera hasta la obtención de la imagen o el modo de lectura de los datos de la distribución de la radiactividad. Teniendo presente estas nociones, abordaremos ordenadamente los principales radiocompuestos que se emplean en la práctica cotidiana de la medicina nuclear en Argentina.

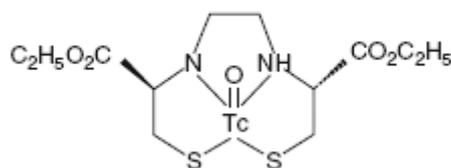
## Evaluación del Sistema Nervioso Central

La posibilidad de que un radiocompuesto permita evaluar el sistema nervioso central (SNC) está relacionada con su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y con su tiempo de permanencia en el encéfalo o la médula espinal. En cuanto al primer punto, para que un radiofármaco se considere “difusible”, es decir capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, debe ser de bajo peso molecular, lipofílico y sin carga neta. Asimismo, el radiocompuesto debe permanecer un tiempo en el sistema nervioso central y con una distribución fija, a fin de obtener una buena imagen diagnóstica. Si bien existen varios radiocompuestos difusibles para evaluación del sistema nervioso central (Alberto, 2011), trataremos el caso del  $^{99m}\text{Tc}$ - etilcisteinato dimérico ( $^{99m}\text{Tc}$ -ECD) por ser el más utilizado en nuestro país.

$^{99m}\text{Tc}$ -ECD ( $^{99m}\text{Tc}$ - etilcisteinato dimérico)

### *Estructura química*

La estructura química del  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD (etilcisteinato dímero) se muestra en la figura 3.1. Como puede observarse, en este radiofármaco el átomo de  $^{99m}\text{Tc}$  se encuentra pentacoordinado con un entorno de pirámide cuadrada.



**Figura 3.1** Estructura química del  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD

### *Estabilidad*

El  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD es menos estable que muchos radiocompuestos, considerándose su tiempo de expiración de 6 horas luego de su preparación a partir del polvo liofilizado. Pasado ese lapso su rendimiento de marcación baja notablemente resultando en una deficiente marcación de la corteza cerebral.

### *Administración*

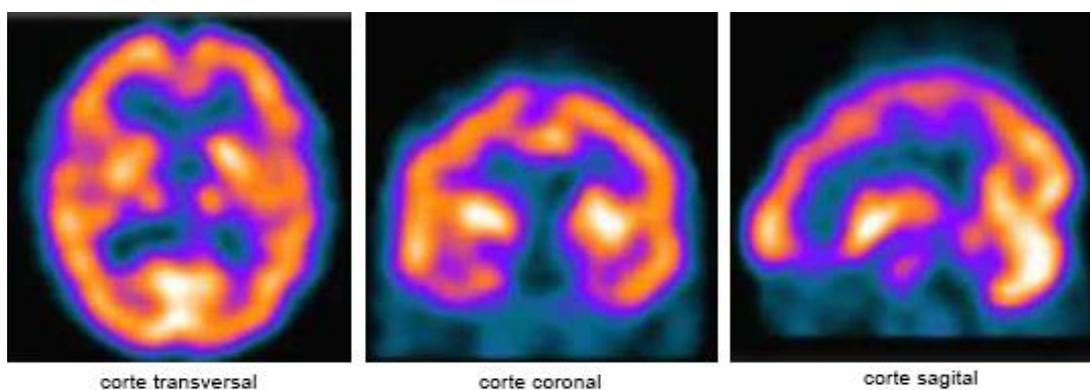
Este radiofármaco se administra por vía intravenosa en rigurosas condiciones ambientales. En particular, es necesario que al momento de la administración del radiocompuesto haya un extremo silencio en la sala y que el paciente esté con los ojos tapados; continuando de esa manera por lo menos unos 10 minutos. El no cumplimiento de estas condiciones (por comodidad, negligencia, ignorancia) resulta en una biodistribución alterada del radiofármaco que se localizará en las regiones más activas del cerebro, tal es el caso de los lóbulos temporales y el lóbulo occipital (asiento del aparato auditivo y de la visión, respectivamente). La captación en estos sitios es tan importante, que termina por enmascarar las alteraciones asociadas a las patologías. Y como se explicará más adelante, si el  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD se distribuyó inicialmente de manera alterada ya no se redistribuirá aunque las condiciones cambien. No valdrá de nada entonces tratar de subsanar el error cometido procurando que en la sala donde está el SPECT las condiciones sean de estricto silencio y oscuridad durante la adquisición. Tampoco dará resultado esperar horas desde la administración hasta la adquisición de la imagen, ya que sólo se verá decaer al  $^{99m}\text{Tc}$ , pero con idéntica distribución. Debe quedar en claro que la distribución del  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD corresponde a las condiciones del cerebro *al momento de la inyección*.

### *Farmacocinética*

La fracción del radiofármaco que no atraviesa la barrera hematoencefálica y continúa en la circulación es eliminada rápidamente del cuerpo por los riñones. Así, a los pocos minutos de la inyección, ya se logra una diferencia significativa de radioactividad entre el cerebro y los tejidos de fondo del resto del cuerpo.

### *Biodistribución*

Como se ha mencionado el  $^{99m}\text{Tc}$ - ECD es capaz de localizarse en el sistema nervioso central. El radiofármaco se fija especialmente a nivel de los somas neuronales siendo su captación en la sustancia gris más de dos veces la que se observa en la sustancia blanca. Cabe aclarar que si bien existen cuerpos de neuronas en todas las porciones del encéfalo así como en la médula espinal, los centellogramas realizados con este tipo de radiofármaco revelan la localización de la marca radiactiva en las regiones del SNC que presentan mayor número de somas. Como ejemplo de lo antedicho, obsérvese en la Figura 3.2 la imagen SPECT obtenida del cerebro de un sujeto normal donde se verifica la distribución uniforme del radiotrazador en toda la corteza cerebral así como en algunos núcleos de la base. El predominio en el área occipital está en relación con la activación del centro de la visión.



**Figura 3.2** Imagen  $^{99m}\text{Tc}$  ECD- SPECT obtenida del cerebro de un sujeto normal en cortes transversal, coronal y sagital

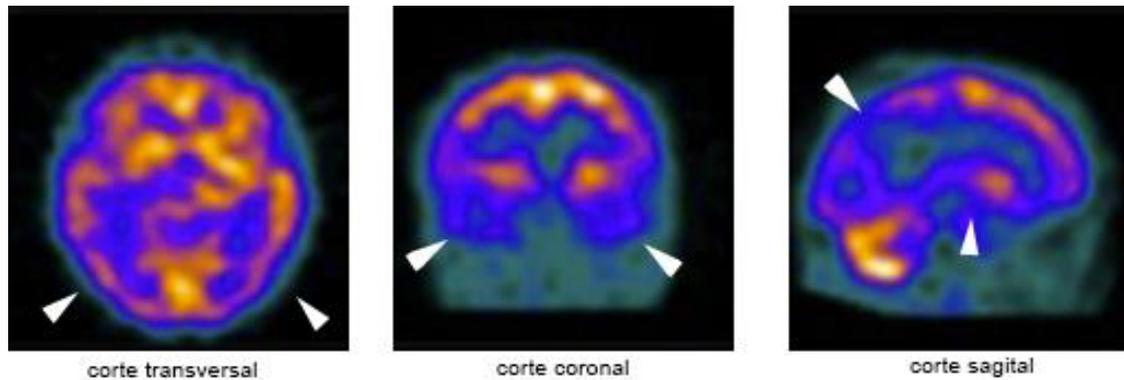
### *Mecanismo de localización*

A los pocos minutos de entrar al torrente sanguíneo el radiofármaco atraviesa la barrera hematoencefálica por difusión pasiva. Una vez en el sistema nervioso central, uno de los grupos éster del  $^{99m}\text{Tc-EDC}$  es hidrolizado enzimáticamente al ácido carboxílico correspondiente, resultando en la formación de un complejo aniónico. El  $^{99m}\text{Tc-EDC}$  adquiere de esta manera carga neta siendo incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica y quedando entonces *atrapado* en el sistema nervioso central. El radiofármaco permanece en esa distribución hasta su desaparición total debido al  $T_{1/2}$  físico del  $^{99m}\text{Tc}$ . De esta manera, el centellograma obtenido debe ser entendido como una muestra de la distribución de actividad que corresponde al momento en que se inyecta el radiofármaco, no la que corresponde al momento de adquisición de la imagen. A fin de fijar el concepto, piense en un individuo sano al cual se le inyecta el radiofármaco y a los 10 minutos fallece. Incluso después de 6 hs el SPECT de cerebro del cadáver podría resultar en una imagen normal dado que lo que se detecta es la distribución del flujo cerebral correspondiente a la actividad cerebral al momento de la inyección. Más allá de este ejemplo poco agradable el concepto tiene enorme importancia práctica y condiciona las rigurosas precauciones a tener en cuenta en el momento de administrar el radiofármaco, tal como se ha comentado.

### *Utilidad diagnóstica*

Como se ha mencionado, la distribución del radiofármaco es reflejo del flujo sanguíneo cerebral regional. La posibilidad de evidenciar con el  $^{99m}\text{Tc-EDC}$  la existencia de enfermedades muy diversas se basa en la alteración del flujo sanguíneo regional cerebral que producen las patologías. Tal es el caso de la enfermedad de Alzheimer que provoca frecuentemente la degeneración de territorios temporales y parietales bilateralmente. (Figura 8.2). La disfunción de esas zonas se manifiesta por un escaso requerimiento de flujo sanguíneo hacia

las mismas, lo que redunda en una imagen del SPECT cerebral con una clara hipocaptación del radiofármaco en dichos sitios.



**Figura 3.3** Imagen  $^{99m}\text{Tc}$  ECD- SPECT obtenida del cerebro de un paciente con Enfermedad del Alzheimer en cortes transversal, coronal y sagital. Las flechas indican hipoflujo (hipofunción) biparietal y bitemporal simétrico

A la inversa, determinadas patologías psiquiátricas en su etapa aguda (un brote psicótico) pueden dar patrones de hiperactividad en determinados núcleos, que se reflejan como sitios de hiperactividad en el SPECT.

El radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD también puede ser de utilidad para detectar focos epilépticos. Un estudio SPECT que obtuviera una imagen del cerebro durante la convulsión, mostraría una hiperactividad neuronal generalizada que involucra todo el órgano. Un SPECT de ese paciente en el período intercrisis (sin convulsiones) puede mostrar lo inverso, una pequeña zona hipofuncionante, que presuntamente podría ser la causa del cuadro. Esto no es así siempre, sólo en algunos casos particulares de la enfermedad; pero si se da el caso, la neurocirugía de ese sitio podría ser la solución de la enfermedad. Obviamente, habría que confirmar que ese sitio, que se mostró hipocaptante en el paciente sin crisis, sea el primero en activarse cuando se inicia la convulsión. Segundos después, todas las neuronas se mostrarán hiperactivas. Se trata entonces de ser capaces de inyectar el material en el instante preciso. Es imaginable la compleja logística que conlleva este propósito; un paciente internado y

monitoreado electroencefalográficamente todo el tiempo, y un equipo preparado para inyectar el radiofármaco en cuestión de segundos. Un par de minutos de atraso en la inyección, nos brindará una inútil imagen de un cerebro todo hiperactivo. Este procedimiento está limitado a centros de altísima complejidad y dedicados a la neurología. Reiterando lo antedicho, lo que se marca con el  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD es *el instante de la administración endovenosa* con lo cual no es necesario que el estudio sea adquirido a continuación de la inyección, cosa por demás difícil en el caso de un paciente en crisis convulsiva. De esta manera, el radiofármaco bien puede ser administrado en una crisis durante la noche, y el estudio realizarse tranquilamente a la mañana siguiente, con el paciente en mejores condiciones clínicas. El fin último de este estudio es confirmar que el sitio que era *frio* en los períodos intercrisis, se torna un foco *caliente* al comenzar la crisis convulsiva.

Finalmente, la compleja logística de efectuar la inyección en el momento preciso en que se gatilla la crisis, implica tener el fármaco ya marcado. El hecho de que puedan pasar horas sin que la crisis epiléptica se desencadene hace necesario muchas veces el descarte del radiofármaco (pasadas las 6 horas de la reconstitución del liofilizado) y el reemplazo por uno recién preparado. De lo contrario, semejante logística no lograría una imagen útil por la pérdida de estabilidad del producto y la consecuente mala marcación.

## EVALUACIÓN DE LA GLÁNDULA TIROIDES

En esta subsección se tratarán los radiofármacos que comúnmente se emplean para el estudio de la glándula tiroides con la cámara gamma o el SPECT. Sin embargo existen otros radiofármacos que también sirven para evaluar tejidos tiroideos; tal es el caso del  $^{124}\text{I}$ , emisor de positrones que requiere un estudio PET para su detección.



### *Estructura química*

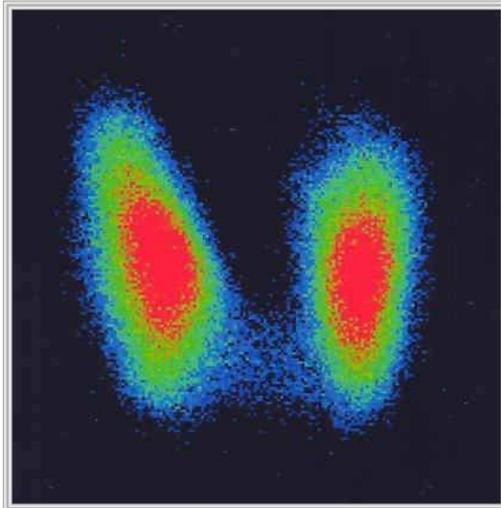
Las dos variantes radioisotópicas del yodo ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ) se utilizan principalmente en la forma química de yoduro de sodio ( $^{131}\text{I-NaI}$  y  $^{123}\text{I-NaI}$ ). El  $^{99\text{m}}\text{Tc-NaTcO}_4$  (perteneciente de sodio) es la forma química en la que el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  se eluye del generador de  $^{99}\text{Mo-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

### *Administración*

Tanto el radioyodo como el tecnecio pueden administrarse por vía oral como intravenosa. La diferencia estará en el tiempo que tardará en comenzar a concentrarse en la tiroides; en el caso del Tecnecio, la ingesta oral promueve una mayor concentración en las glándulas salivares, dado que éstas tienen una oferta mayor del radioisótopo que si se lo hubiera administrado por sangre.

### *Biodistribución*

Los tres radiofármacos  $^{131}\text{I-NaI}$ ,  $^{123}\text{I-NaI}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc-NaTcO}_4$  se localizan principalmente en la glándula tiroides y en menor medida en las glándulas salivales y la mucosa gástrica, considerándose marcadores bastante específicos de la tiroides. La glándula se revela como una imagen en la línea media del cuello con una forma parecida a una mariposa, tal como se muestra en la Figura 3.4.



**Figura 3.4** Centellograma de una tiroides normal

#### *Mecanismo de localización*

La glándula tiroides concentra el yodo circulante a través de un transportador endógeno de yoduro (transporte activo) y lo organifica, haciéndolo pasar a formar parte de las hormonas tiroideas. Las especies  $^{131}\text{I-Nal}$  y  $^{123}\text{I-Nal}$  siguen el camino de cualquier yoduro circulante y por ende su espacio de distribución es el tejido tiroideo. Si bien este tejido está habitualmente ubicado en la glándula tiroides, también puede detectarse en glándulas de ubicación ectópica (sublingual, en la base del cuello pero fuera de la tiroides, entre otras), o en cualquier parte del cuerpo (tal es el caso de la concentración del radioyodo en una metástasis de un carcinoma diferenciado de tiroides).

A pesar de que no se trata de una especie química con la que fisiológicamente trabaje la tiroides, el ión  $^{99\text{m}}\text{Tc-TcO}_4^-$  es capaz de entrar a la glándula a través del transportador de yoduro por sus características de carga y de masa. Sin embargo, no permanece en la glándula ya que no es organificado por la tiroides ni forma parte entonces de las hormonas allí sintetizadas.

## *Utilidad Diagnóstica*

La investigación de la tiroides utilizando radiofármacos incluye dos estudios: la **curva de captación de yodo** y la imagen (**centellograma**) de la glándula. El primero de los estudios se realiza utilizando  $^{131}\text{I-Nal}$  y  $^{123}\text{I-Nal}$  mientras que cualquiera de los tres radiofármacos tratados en esta subsección sirven para obtener imágenes centellográficas de la glándula.

### **Curva de captación de yodo**

Como se dijo, el yodo es un elemento con el que la tiroides elabora sus productos, las hormonas tiroideas. Fisiológicamente la tiroides concentra el yodo en su interior. Si está trabajando normalmente, lo concentrará en una determinada proporción; si está produciendo hormonas por encima de los requerimientos (hipertiroidismo) concentrará una proporción mayor; si está trabajando en menos (hipotiroidismo) la concentración del yodo tendrá valores muy bajos. Si se administra radioyodo ( $^{131}\text{I-Nal}$  o,  $^{123}\text{I-Nal}$ ), se puede evidenciar el grado de captación de la tiroides, en la llamada curva de captación de yodo. La curva no implica, ni necesita, obtener una imagen de la glándula; basta con detectar el número de cuentas radiactivas que concentra la glándula en 24 o 48 horas y comparar esos valores con los de la población normal. Ese simple estudio refleja con bastante fundamento el grado de función tiroidea. En la práctica está cayendo en desuso por la precisión y factibilidad de los dosajes hormonales que miden directamente en sangre los productos de la tiroides: la triyodotironina ( T3) y la tiroxina (T4). Con el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertenecio no se elaboran curvas de captación, pues no es un elemento fisiológico de la tiroides y las detecciones no tendrían el fundamento que le permita extrapolar de esa curva el grado de función tiroidea.

## Centellograma tiroideo

La actividad detectada luego de la administración de  $^{131}\text{I-Nal}$ ,  $^{123}\text{I-Nal}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc-NaTcO}_4$ , permite también obtener una imagen de la distribución de la actividad; aquí necesitamos una aparatología más compleja, una cámara gamma o un SPECT. Esa imagen es un centellograma de tiroides. (Figura 3.4). Distintas situaciones patológicas son reveladas a partir de defectos hipocaptantes o hipercaptantes en el centellograma tiroideo, como se desarrollará a continuación.

## Patologías tumorales tiroideas

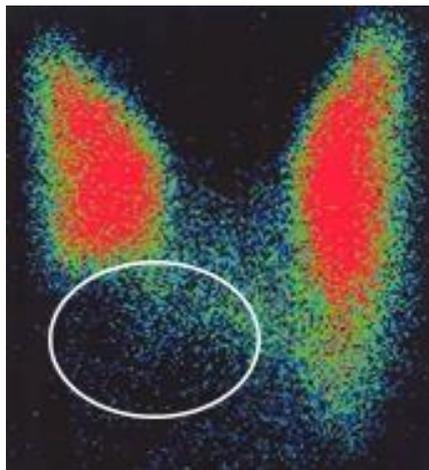
En lo que concierne a las patologías tumorales, tiempo atrás los centellogramas de tiroides se utilizaban para diagnosticar carcinomas tiroideos, a partir de zonas hipocaptantes. Hoy en día dicho diagnóstico se realiza en base a otras técnicas y el estudio con radioyodo mantiene su importancia para detectar las zonas que captan el radiotrazador luego de la extirpación de la glándula.

Los radiofármacos mencionados en el estudio de la tiroides permiten ahondar en conceptos muy importantes en medicina nuclear. ¿Qué es lo que detectamos? ¿Qué es lo que vemos? ¿Qué lectura hacemos de lo que detectamos?

Permitámonos una obviedad. Siempre, siempre, en medicina nuclear, lo que detectamos es la distribución de la radioactividad; detectamos cómo se distribuyó el radioisótopo administrado. Supongamos que obtenemos una imagen que grafique esa detección (o sea un centellograma). Lo que vemos, si pretendemos ser estrictos, deberíamos decir es la presencia y distribución del radiofármaco administrado. Sin embargo, si administramos algunos de los radiofármacos mencionados ( $^{131}\text{I-Nal}$ ,  $^{123}\text{I-Nal}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc-NaTcO}_4$ ) y en la imagen observamos la presencia de actividad en la línea media del cuello con una forma parecida a una mariposa, como en la Figura 3.4, el médico nuclear

dirá que estamos viendo la tiroides. Si la imagen muestra una distribución relativamente uniforme, dirá además que probablemente es una tiroides normal.

Aceptemos provisoriamente la afirmación. Ahora supongamos que en la “mariposa” hay una porción con escasa o nula actividad, una porción “fría” o que capta menos que el resto (Figura 3.5). Razonamos, si esos isótopos se distribuyen en el tejido tiroideo normal, y en esa porción no se concentran, será que allí no hay tiroides normal. Tiempo atrás, cuando no había otros métodos de imágenes para abordar la tiroides (como actualmente la ecografía) una formación *fría* en la tiroides era muy preocupante, susceptible de ser un cáncer. El razonamiento sería: si dentro de la tiroides hay una porción que no se comporta como la tiroides normal bien puede ser un carcinoma.



**Figura 3.5** *Nódulo frío en la base del lóbulo derecho*

Hoy en día, la secuencia diagnóstica es otra; un ecografía puede mostrar una porción con una estructura sospechosa, y una punción con aguja fina (mínimamente invasiva) permite el análisis citológico que confirma o descarta la sospecha sin siquiera hacer un centellograma. Pero a los fines didácticos, es válido seguir con nuestro ejemplo.

Se sospechó entonces la posibilidad de un cáncer de tiroides por la imagen *fría* en el centellograma. Con la confirmación de una punción, o por lo fuerte de la presunción, se procede a la extirpación total de la glándula, (ésa era y sigue

siendo la conducta habitual). Si en el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria extirpada se confirma que se trataba de un carcinoma, el tratamiento acostumbrado es administrar una dosis muy alta, (*terapéutica*) de  $^{131}\text{I}$  para completar la ablación, intentando eliminar todo resto. Habitualmente, al tiempo, (unos 6 meses) se administra otra dosis *trazadora* de radioyodo, y se rastrea todo el cuerpo para detectar si han quedado restos, o si la enfermedad ha recidivado, o si han aparecido metástasis a distancia. Si algo se detecta, se administra una nueva dosis muy alta, *terapéutica* con el fin de destruir dichas formaciones.

Sobre las bases de lo explicado, se presentan ahora algunos interrogantes al lector.

*¿Cualquiera de los radiofármacos mencionados es útil para sacar esas conclusiones sobre el funcionamiento de la glándula tiroides?*

- No. Sólo el radioyodo autoriza esas conclusiones.

El yodo en cualquiera de sus variantes radiactivas, es el elemento con el que fisiológicamente trabaja la tiroides, y es razonable que una formación “fría” sea preocupante, y que al contrario, si concentra el yodo, deducimos que se comporta como la tiroides normal.

Con el  $^{99\text{m}}\text{Tc-NaTcO}_4$  se obtienen muy buenas imágenes en la cámara gamma, es por lejos el radioisótopo más empleado actualmente en el centellograma de tiroides, pero no pueden extrapolarse las mismas conclusiones. El tecnecio, entra a la tiroides simplemente porque se encuentra como un anión; es un ion monovalente, por lo cual también podría concentrarse en un carcinoma. La distribución con  $^{99\text{m}}\text{Tc-NaTcO}_4$ , no tiene ni remotamente el mismo significado que la distribución del radioyodo. Digamos que el centellograma con  $^{99\text{m}}\text{Tc-NaTcO}_4$ , simplemente nos está diciendo que hay tejido presuntamente tiroideo en el cuello.

*¿Cualquiera de los radioisótopos del yodo ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ) es útil para llevar a cabo los procedimientos de diagnóstico y terapéutica descritos más arriba?*

- No, Si bien ambos tienen la misma biodistribución, sólo el  $^{131}\text{I}$  es apto para un uso terapéutico y el  $^{123}\text{I}$  es el adecuado para imágenes diagnósticas.

El  $^{123}\text{I}$  es más apto para imágenes diagnósticas (por su energía de 140 keV, ideal para la cámara gamma) y su relativamente corto período de semidesintegración; pero no tiene valor terapéutico ya que no emite radiación de alta transferencia lineal de energía.

El  $^{131}\text{I}$  es emisor de radiación  $\beta^-$ , deletérea para el tejido, que permite su uso en la radioterapia metabólica (ésta sería la denominación correcta de la dosis terapéutica con radioyodo). Este radioisótopo, con su larga vida media y su radiación particulada, debería limitarse sólo a la radioterapia metabólica. Sin embargo, dado que presenta además emisión gamma (365 keV) posibilita también obtener imágenes (bastante deficientes por su alta energía). En la práctica cotidiana, y en desmedro de la radioprotección, no es así. El  $^{131}\text{I}$ , por su bajo costo y gran disponibilidad, se utiliza para todos los propósitos.

*El diagnóstico del cáncer de tiroides, lo sugirió una formación fría, porque el yodo no se concentraba en ese tejido tiroideo anormal. ¿Cómo puedo entonces pretender detectar la recidiva de ese cáncer, o sus metástasis con el mismo radioyodo? O más aún ¿Cómo puedo proyectar destruir con el  $^{131}\text{I}$  el cáncer de tiroides o sus metástasis?*

- Luego de extirpada la glándula, sin la competencia del tejido normal, eventuales restos, recidivas o metástasis serán los únicos tejidos con capacidad para concentrar yodo.

Para poder comprender ese concepto debemos reformular las preguntas con las reflexiones que nos planteábamos al principio: qué es lo que se detecta, qué es lo que vemos, y qué lectura hacemos de esa detección.

No sólo el tejido tiroideo normal capta el yodo (y el radioyodo): el carcinoma diferenciado de tiroides (el más frecuente) conserva parcialmente esta propiedad. Con un paciente con la glándula intacta, el radioyodo se concentra preponderantemente en el tejido sano y en mucha menor proporción en el cáncer diferenciado. La cámara detecta cuentas radiactivas en el tejido patológico, pero muy pocas, por lo que en la imagen resultante vemos ese tejido como frío. No lo diferenciamos del fondo. La lectura (interpretación) que hacemos del hallazgo frío es que se trata de un tejido anormal, en nuestro ejemplo, presuntamente un carcinoma.

Luego de extirpada la glándula, sin la competencia del tejido normal, eventuales restos, recidivas o metástasis serán los únicos tejidos con capacidad para concentrar yodo. Esas formaciones serán detectadas, las vemos en la imagen que brinda la cámara, y la lectura que haremos ahora de esa concentración del radioyodo es que se trata de un tejido patológico. Por igual razón, la administración de una dosis terapéutica tendrá como destino esos tejidos que antes parecían que no concentraban el radioyodo.

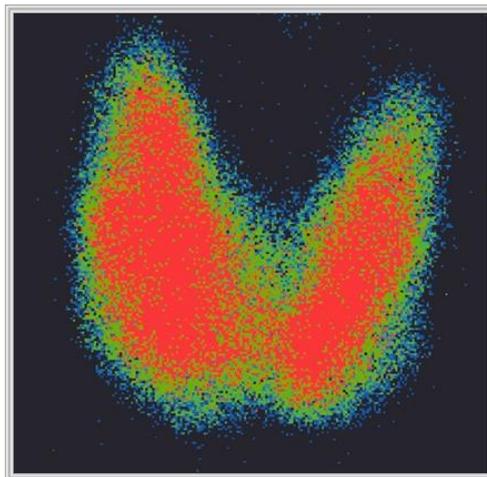
El ejemplo precedente pretende mostrar cómo la distribución detectada, la visualización y la interpretación de los hallazgos no son expresiones absolutas, si no totalmente relativas al contexto. **Y esto es así, para todos los radiofármacos.**

## **Hipertiroidismo**

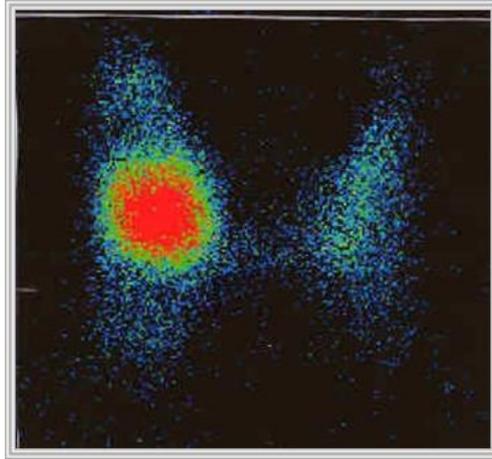
Hay otra situación patológica que se define a partir de la hipercaptación del radioyodo; son las distintas formas del hipertiroidismo. La tiroides trabaja en exceso, patológicamente, en dos enfermedades, el Bocio Difuso Tóxico (o enfermedad de Graves Basedow) o en el Nódulo caliente autónomo

(enfermedad de Plummer). En el bocio difuso toda la glándula se ha vuelto autónoma y secreta en exceso las hormonas, como parte de una patología autoinmune. En la enfermedad de Plummer, solo una porción (un nódulo) deja de responder al control hipofisario y provoca el exceso de triiodotironina (T3) y tiroxina (T4). En esta última enfermedad, el resto de la glándula está indemne, y sí responde a los controles, inhibiendo el trabajo de todo el tejido sano.

Ante un cuadro de hipertiroidismo, que se constata por los dosajes elevados de T4 y T3, es muy importante definir de qué tipo de hipertiroidismo se trata. Las enfermedades tienen distinto pronóstico y tratamiento. Un simple centellograma de tiroides con radioyodo verifica claramente la diferencia. En la enfermedad de Graves Basedow se ve toda la glándula hipercaptante, (Figura 3.6) y en la enfermedad de Plummer sólo un nódulo caliente, y el resto del tejido inhibido y con escasa o nula captación (Figura 3.7)



**Figura 3.6** Centellograma tiroideo. Bocio difuso tóxico



**Figura 3.7** Centellograma tiroideo. Enfermedad de Plummer

El físico especialista en medicina nuclear debe entender en profundidad los conceptos que anteceden. Probablemente su rol mas trascendente corresponda al empleo terapéutico del radioyodo y a la dosimetría que implican las radioterapias metabólicas. En las prácticas diagnósticas, se emplean dosis trazadoras muy pequeñas y resulta aceptable que sean estandarizadas, por ejemplo 50  $\mu\text{Ci}$  de  $^{131}\text{I}$  para realizar un centellograma de tiroides. Pero cuando el objetivo es terapéutico, las dosis se estandarizan como 100, 150, o 200 mCi sin el más mínimo fundamento dosimétrico. Ése es un campo aún bastante inexplorado en la práctica clínica, y la incorporación de los físicos médicos a los servicios tendría que marcar una diferencia. Se ahonda en el tema en el capítulo de usos terapéuticos.

### *Biodistribución alterada*

Ciertas medicaciones pueden modificar significativamente el resultado de los estudios de medicina nuclear que utilizan  $^{131}\text{I-NaI}$ ,  $^{123}\text{I-NaI}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc-NaTcO}_4$  por interacción con nuestro radiofármaco. Un caso muy común en el uso de radioyodo es la previa ingesta de otras medicaciones que poseen un elevadísimo tenor de yodo. La amiodarona, una medicación cardiológica antiarrítmica de uso muy frecuente (y muy efectiva), posee dos átomos de

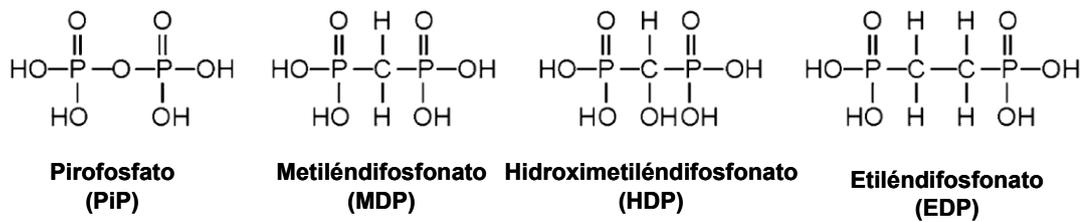
yodo en su molécula. De allí que el pool de yodo del organismo aumente significativamente tras la administración de amiodarona. Ante tanta oferta de yodo (estable), las trazas de  $^{123}\text{I}$  o  $^{131}\text{I}$  que usemos en nuestra la práctica de medicina nuclear, no tendrán posibilidad estadística alguna de *marcar* absolutamente nada ya que los tejidos que concentran yodo ya estarán *saturados* con el yodo estable. Un rastreo de control por cáncer de tiroides posterior a la cirugía, realizado en un paciente que recibe amiodarona, nos haría creer que el paciente está libre de su enfermedad oncológica, cuando podría estar repleto de metástasis que seremos incapaces de detectar o tratar.

## EVALUACIÓN DEL TEJIDO ÓSEO

### 99mTc-PIROFOSFATO y 99mTc-DIFOSFONATOS

#### *Estructura química*

Los pirofosfatos y los difosfonatos son sales de ácidos que contienen fósforo. Los pirofosfatos provienen del ácido inorgánico pirofosfórico o difosfórico ( $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ), que contiene dos átomos de P en su molécula, unidos a átomos de oxígeno. Los difosfonatos son las sales de los ácidos difosfónicos que también poseen dos átomos de P. La diferencia en este caso es que uno de los cuatro enlaces que establece el P es con un carbono, mientras el resto son con átomos de oxígeno. Los difosfonatos utilizados actualmente en la práctica clínica son el MDP (metilendifosfonato), el HDP (hidroxi-metilendifosfonato) y el EDP (etilendifosfonato). Las estructuras químicas del pirofosfato y de los difosfonatos se muestran en la Figura 3.8.



**Figura 3.8** Estructuras químicas del pirofosfato (PiP), metiléndifosfonato (MDP), hidroximetiléndifosfonato (HDP) y etiléndifosfonato (EDP)

### *Administración*

Siendo el centellograma óseo la práctica mas frecuente en un Servicio de Medicina Nuclear, es sin duda la más estandarizada. La dosis trazadora es de alrededor de 20 mCi y el tiempo de espera hasta adquirir la imagen de 2 hs. Con esos parámetros, muy probablemente se obtiene una imagen que permite hacer un diagnóstico válido.

Los radiofármacos se administran en forma endovenosa.

### *Farmacocinética*

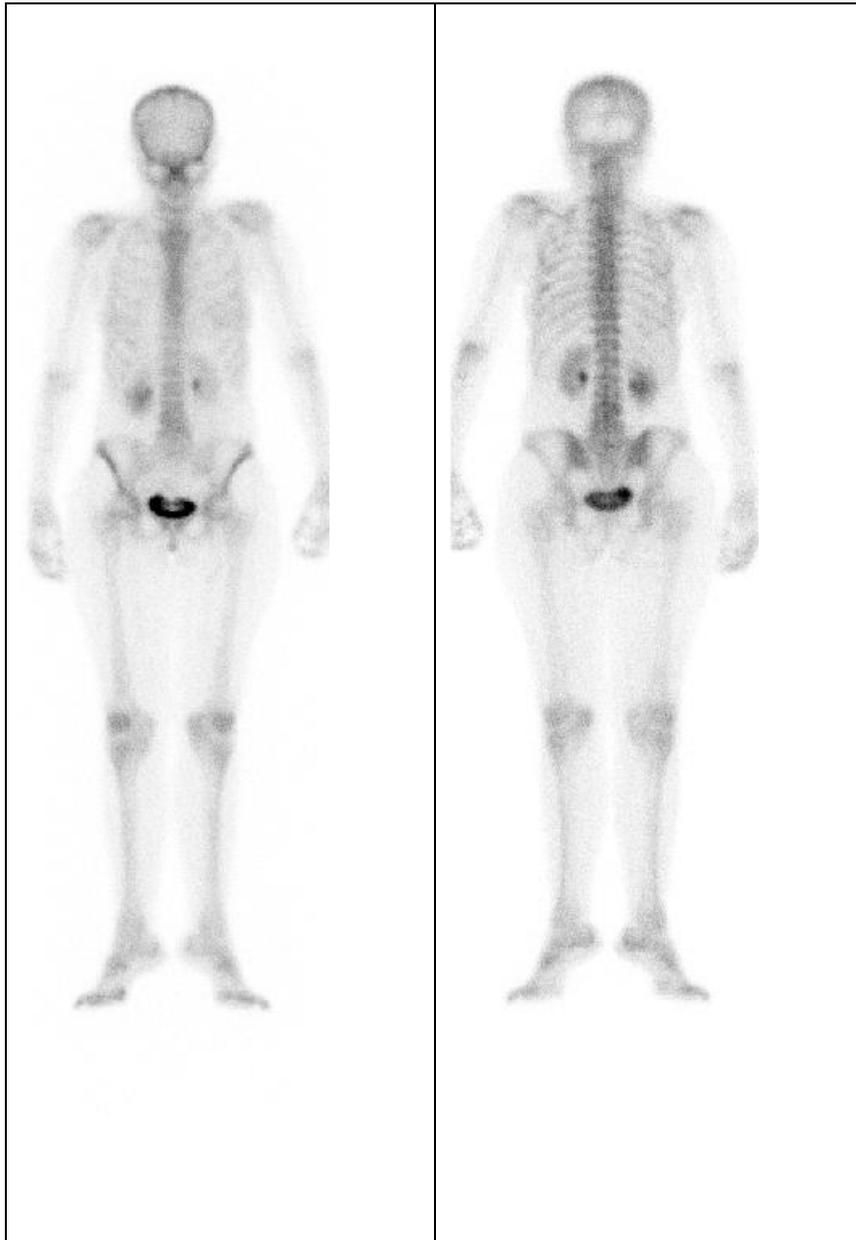
En la centellografía ósea, lo habitual es adquirir la imagen después de las 2 hs de administrado el radiotrazador. Ése es el mínimo tiempo que transcurre para que el radiofármaco se concentre en el hueso y se depure de los tejidos blandos en una proporción suficiente como para obtener una buena relación blanco/fondo. En personas jóvenes o niños el lapso puede ser menor pues el metabolismo es más rápido. En la edad avanzada, el tiempo requerido puede ser mayor.

Esas imágenes obtenidas a las 2 hs post administración, serían por así decirlo el centellograma óseo “propiamente dicho”, o la fase ósea de esa distribución. Si adquirimos la imagen más tempranamente, por ejemplo inmediatamente

luego de la inyección, lo que veremos serán los tejidos blandos, (el material está circulando) y prácticamente nada del hueso. Esta imagen del pool, así se la llama, puede ser de utilidad. Por ejemplo, en un proceso inflamatorio o infeccioso de los tejidos blandos de determinado sitio, el flujo sanguíneo estará muy aumentado en el área, como parte del proceso. El tejido óseo adyacente, tendrá mucha más oferta del radiocompuesto que el resto del esqueleto. Esa porción del hueso adyacente al proceso infeccioso/inflamatorio, podría mostrar mayor captación que el resto, no como reflejo de una patología ósea, sino por la mayor presencia del radiofármaco en su entorno y el aumento del flujo sanguíneo regional.

### *Biodistribución*

Los compuestos de pirofosfato o difosfonatos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ , se acumulan en áreas de osteogénesis activa, lo que los hace aptos para el estudio centellográfico de los huesos. Merece mencionarse que también los dos radiocompuestos se concentran en lesiones necróticas (especialmente del miocardio). Un par de características aventaja a los difosfonatos; son más estables in vivo, y su aclaramiento plasmático y de los tejidos blandos es más rápido (se obtiene antes una mejor relación hueso-fondo y hay menor radioexposición para el paciente). Por estas razones, los complejos  $^{99m}\text{Tc}$ -difosfonatos han sustituido al pirofosfato para la obtención de imágenes óseas. Tras la administración de un radiofármaco, un esqueleto normal muestra una estructura que se visualiza clara y uniforme, con zonas hiperactivas en riñones y vejiga por la eliminación urinaria. (Figura 3.9)



**Figura 3.9** Centellograma óseo de un sujeto normal

### *Mecanismo de localización*

No está del todo claro cómo los difosfonatos se incorporan al hueso a un nivel molecular. Sin embargo se observa que el flujo sanguíneo regional, la actividad osteoblástica y la eficiencia extractiva del hueso son los principales factores que influyen en la captación. Toda situación que incremente alguno o varios de

esos factores se exterioriza como un aumento en la captación ósea del radiofármaco. La mayoría de las noxas que pueden afectar el tejido óseo promueven un aumento reaccional de alguno de esos factores.

### *Utilidad diagnóstica*

La mayoría de las patologías óseas se manifiestan como áreas con un incremento focalizado de la captación del radiofármaco. También existen las lesiones *frías*; un sitio que capta menos y está reflejando una destrucción puntual o ausencia de flujo en ese sitio. Pero hay que resaltar que esos defectos hipocaptantes son hallazgos muy infrecuentes, debido por un lado a la pobre resolución del método centellográfico, y por otro, a la habitualmente presente hiperactividad reaccional, rodeando el sitio e impidiendo su visualización.

Así la mayoría de las veces, lo anormal en el hueso se manifestará como un foco hipercaptante. Un tumor, una metástasis, una infección, una fractura etc. **todos** se detectarán en el centellograma como defectos focalizados *calientes*.  
(Figura 3.10)



**Figura 3.10** Centellograma óseo patológico. Múltiples focos hipercaptantes. (metástasis óseas)

El centellograma óseo es sin duda la práctica mas frecuente en medicina nuclear. Tiene una altísima sensibilidad. En la mayoría de las situaciones en que se solicita un centellograma óseo, si es normal, se presume la normalidad del esqueleto. Sin embargo, dado que la mayoría de las patologías se manifiestan como un foco caliente; el método es sensible pero muy inespecífico. En la práctica cotidiana, la especificidad se busca en el contexto clínico y los antecedentes de cada paciente.

La indicación más común es el seguimiento de pacientes que padecen una enfermedad oncológica que provoque metástasis en los huesos. Cáncer de mama y de próstata son las más frecuentes, si bien no se limita a estas.

Consideremos dos situaciones frecuentes en la práctica clínica para fijar conceptos importantes.

*Es frecuente que en el seguimiento de pacientes con cáncer de mama y próstata se observen múltiples defectos hipercaptantes. ¿Cuál es la interpretación de este hallazgo?*

- Lo que se observa es la hipercaptación reaccional a las metástasis, no las metástasis en sí mismas.

Volvamos a un concepto repetidamente expresado más arriba. Lo que se detecta es la distribución del radiofármaco. Lo que vemos, en este caso serán defectos hipercaptantes focalizados; si se trata de una enfermedad oncológica con múltiples metástasis, serán muchos defectos hipercaptantes. Alguien podrá decir, “es obvio, se interpreta que son las metástasis”. No. Se debe recordar que dijimos que el hueso *reacciona* ante la metástasis aumentando su actividad. De allí que lo que se observa es la hipercaptación reaccional, no la metástasis. Es muy importante entender la diferencia. Por ejemplo, no podríamos tomar el foco hipercaptante como guía para hacer una punción

biopsia. La hipercaptación muestra un área probablemente reaccional a la metástasis, no el lugar exacto donde se aloja la misma.

*Se pide un centellograma óseo, se detectan múltiples focos hipercaptantes que se interpretan como metástasis; se actúa en consecuencia instaurando una quimioterapia. Tras 3 o 4 meses de arduo tratamiento se realiza otro centellograma óseo para verificar el resultado; se adquiere un estudio óseo prácticamente normal; se considera que el tratamiento ha sido efectivo; se celebra; probablemente se continúe un tiempo más con la quimioterapia para afianzar el resultado. ¿Y si hubiera sido al revés? Si se hubiera obtenido un segundo centellograma casi igual al primero, con múltiples defectos. ¿Se concluye que el tratamiento fracasó? ¿Se actuaría en consecuencia cambiando la quimioterapia o tomando otras medidas?*

- Llegar a la conclusión de que el tratamiento fracasó sería un terrible error dado que el hueso puede en esos sitios continuar hipercaptante hasta meses después de eliminadas las metástasis con un tratamiento exitoso.

Lo que vemos es la actividad reaccional del hueso, no las metástasis. Un centellograma para el control evolutivo de la enfermedad o de su tratamiento, no debería nunca realizarse antes de los 6 meses del primero. Lo que vemos es la hipercaptación reaccional que puede persistir. Aunque parezca mentira, no siempre el médico nuclear que informa el estudio tiene la cautela (o cuenta con la posibilidad) de ver estudios anteriores y hacer un control evolutivo. Ve los focos hipercaptantes, sabe que hay una enfermedad de base oncológica, e informa metástasis. Cosa que en el mejor de los casos es inexacta pues siempre, haya o no metástasis presentes, lo que estamos viendo es la reacción del hueso. Queda claro que estamos hablando de centellogramas óseos en los que empleamos como radiofármacos difosfonatos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ . Si estuviéramos realizando un PET utilizando  $^{18}\text{F}$ -FDG, en ese caso sí podríamos estar detectando metástasis y su persistencia implica persistencia de la enfermedad; pero eso lo veremos mas adelante.

Y ya que hablamos de metástasis, e insistimos en que lo que vemos es la reacción del hueso no la metástasis en sí, vale un comentario. Muchas veces, las metástasis son osteolíticas, o sea destruyen el hueso. En un estudio de estructural de imágenes como una TAC, probablemente veamos esa metástasis, incluso si es muy pequeña, como una lesión donde *falta* hueso. Sin embargo en el centellograma, no alcanzamos a ver ese pequeño defecto, (que tendría que manifestarse como un defecto *frío*), pero sí detectamos una importante área hipercaptante reaccional (mucho mas grande que la presunta metástasis) que es lo que nos indica la presencia de patología.

Abordando la cuestión desde otro ángulo, hay un hallazgo que no es infrecuente, y son formaciones donde *falta* hueso; pueden ser defectos congénitos; aparecen incidentalmente en estudios radiológicos (RX o TAC) solicitados por otro motivo, en pacientes no oncológicos. Habitualmente el defecto se encuentra en el extremo de los huesos largos, y nunca dio síntomas. En general de trata de un quiste óseo.



**Figura 3.11** RX de tibia derecha (señalado el defecto). Centellograma óseo normal del área

Su presencia es llamativa y la forma en que habitualmente se juzga su trascendencia es con un centellograma óseo. Si en el centellograma no se visualizan (como un foco hiperactivo) significa que no provoca actividad reaccional en el hueso, lo que implica su probable normalidad. Se lo rotula como un quiste óseo simple, y a lo sumo puede volver a controlárselo tiempo después. (Figura 3.11)

## **Cómo sería una imagen que permita hacer un diagnóstico válido?**

En este apartado se comentan conceptos relativos a la calidad de una imagen de medicina nuclear y a la posibilidad de extraer de dicha imagen información diagnóstica. Los conceptos son presentados con ejemplos referidos al centellograma óseo por ser la práctica más frecuente, pero podemos hacerlos extensivos a prácticamente todos los radiofármacos.

Partamos de entender la imagen de medicina nuclear como expresión de un fenómeno estadístico. La radioactividad es un proceso de carácter aleatorio; también lo son los fenómenos de interacción de la radiación electromagnética con la materia. Debemos aceptar entonces que las imágenes que logremos con los radiofármacos, son una descripción de una realidad, con un grado básico de incertidumbre con el que siempre habrá que lidiar.

La imagen que pretendemos deberá contar con datos estadísticamente significativos. Las cuentas totales que se adquieren y la relación señal/ruido en la imagen, entre otros, son parámetros dependientes de distintas acciones que incluyen el sostenimiento de la calidad del equipo, la adecuada forma de adquisición y el manejo idóneo del radiofármaco. De allí la importancia que adquieren las formas estandarizadas de trabajar.

En la práctica cotidiana, las normas estándar no necesariamente se cumplen. La vorágine del trabajo va promoviendo pequeños cambios que sumados pueden provocar un resultado final indeseable. Una imagen resultante que no sea estadísticamente significativa.

Veamos algunos ejemplos.

### **Ejemplo 1**

Para hacer un centellograma óseo, inyectamos 20 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP. Hagamos una salvedad; *creemos* que inyectamos 20 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ - MDP. Resulta que medimos el frasco con la elución del generador que quedó desde

la mañana y hay 100 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ . Agregamos ese volumen en un frasco de MDP. Un frasco de metilendifosfonato consiente un máximo de 100mCi; si se agrega más, es posible que quede  $^{99m}\text{Tc}$  libre. Del frasco del MDP + 100 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ , podremos extraer 5 dosis trazadoras de 20 mCi para 5 pacientes. Aparentemente todo bien.

Pero... si era la elución de la mañana, y en ese frasco hay 100 mCi, es porque habían quedado 200 mCi y transcurridas 6 horas, la mitad de los átomos pasó de  $^{99m}\text{Tc}$ , a  $^{99}\text{Tc}$  (estable). O sea que en ese volumen que estoy agregando al frasco de MDP, hay el doble de átomos de tecnecio, que los que estoy midiendo. Para la reacción química que une el tecnecio con el MDP, poco importa si es  $^{99m}\text{Tc}$  o  $^{99}\text{Tc}$ . Y si estábamos trabajando en el límite de lo sugerido para el frasco de MDP, sin saberlo estamos poniendo el doble. Esto arruina el estudio? No necesariamente. El MDP y la mayoría de los radiofármacos tienen mucha mas capacidad de unión que la sugerida. Pero si no estamos haciendo un control de calidad del  $^{99m}\text{Tc}$  libre, no podemos asegurar que nuestro producto es el adecuado, y estaremos quizá inyectando 20 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ , pero no indefectiblemente unidos al MDP. Aunque el control de calidad es por demás sencillo, lo mas frecuente es que no se realice. (*“Para qué, si el MDP tolera todo”*). En este ejemplo, estamos usando menos dosis de fármaco marcado que lo que marca la norma estándar; la incerteza aumenta.

## Ejemplo 2

Inyectamos un radiofármaco correctamente marcado y con control de calidad. Por un movimiento del paciente o fragilidad de sus venas, buena parte de la dosis inyectada se extravasa y queda fuera del torrente circulatorio, en el sitio de inyección. (Figura 3.12). Esa parte de la dosis no formará parte del radiofármaco que será ofertado al tejido óseo. Es como si hubiéramos inyectado una dosis quizá mucho menor que la indicada. Si se trata de un estudio de todo el esqueleto, al rastrear el antebrazo, veremos ostensiblemente la inyección *fuera de vena*. Lo que se hace habitualmente es quitarla de la

imagen final, pero esto obviamente no soluciona que trabajamos con una dosis menor. La incerteza aumenta.



**Figura 3.12** Centellograma óseo. Extravasación del radiofármaco en codo derecho

### **Ejemplo 3**

Hay en la tarde 12 pacientes que necesitan un centellograma óseo. Es un número habitual en un centro que trabaja fluidamente. La dosis estandarizada en 20 mCi, es en realidad entre 15 y 25. Preparamos la 12 dosis, cada una con

15 mCi. Se comienza a citar a los pacientes a partir de las 2 horas. Cada estudio tarda unos 20 minutos. Los últimos pacientes, a 4 horas de la inyección, decaimiento mediante, están en el límite de lo aceptable (y quizá por debajo). La incerteza aumenta.

#### **Ejemplo 4**

Consideremos la misma situación que en el ejemplo 3. Si hay en el turno tantos pacientes, lo mas probable es que ni siquiera se respeten las 2 hs *mínimas* de espera. Y el primer estudio comienza a adquirirse a la hora y media. La incerteza...

Y para completar el cuadro, digamos que una imagen resultante plagada de incertezas, puede ser *visualmente* aceptable. La mayoría de los aparatos tienen en su software utilidades para hacerla admisible. Se oculta en la imagen final la inyección *fuera de vena*. Se realiza alguna operación matemática elemental sobre los bits de la imagen, y *parece* que hubiera mas cuentas en un estudio con escasa dosis. Se resta y se quita el *fondo* disimulando que había muchísimo radiofármaco en los tejidos blandos, quizá porque se adquirió la imagen demasiado pronto, quizá porque ese paciente en particular requería mas tiempo (obeso, añoso). Y podríamos seguir, pero las incertezas se disimulan y la imagen final pareciera ser apta para hacer un diagnóstico.

Es una sutileza atribuir a los técnicos las prácticas de *disimulo* de las incertezas de la imagen. Los médicos también se han acostumbrado a las mismas. Las herramientas para hacerlo son parte de los mismos equipos, y termina pareciendo que hacer eso es *procesar* la imagen. Además la formación de los médicos en imágenes, hace foco en la comparación entre una imagen adquirida y lo que se supone un atlas normal. La complejidad de los procesos que conllevan la producción de una imagen, excede ampliamente la formación del médico. No hay profundización alguna en cómo se logra esa imagen; al médico los procesos se le han transparentado, y da por sentado que lograr una

vista estéticamente aceptable, es sinónimo de que es estadísticamente válida como para hacer un diagnóstico.

¿Qué hacer entonces, con tantas situaciones que aumentan la incerteza?

Habría varias posibilidades. La primera es desarrollar técnicas y herramientas que aseguren y hasta obliguen a cumplir con las normas estandarizadas. Incluimos el compromiso de los controles de calidad (verificables), la instrucción de imprimir en forma inequívoca la dosis de cada paciente y el tiempo de la inyección, que esos valores ingresaran a la cámara junto con los datos del paciente, pero no *cargados* manualmente, sino transmitidos desde el mismo actinómetro y que el estudio no pudiera comenzar hasta tanto tiempo después de la inyección, etc.

Sería de esperar que la incorporación de los físicos especialistas a los servicios de medicina nuclear, haga una diferencia. Una idea, que sería bueno explorar, podría ser el desarrollo de un software que evaluara la imagen final, y en función de la incerteza que encuentre, considerar la imagen como válida, o no, para hacer un diagnóstico. Habría que pensar, ante cada tipo de estudio, dónde y qué debería indagarse. Por lo menos como intento ilustrativo sería más que válido.

## EVALUACIÓN DE LOS PULMONES

$^{99m}\text{Tc}$ -Macroagregados de Albúmina,  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA,  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$ -  
Pertechnegas

Cuando mediante un centellograma, la medicina nuclear aborda el estudio del aparato respiratorio, lo hace evaluando específicamente alguna de sus características. No estamos valorando “los pulmones”. Según qué radiofármaco empleemos y cómo lo administramos, obtendremos imágenes de la distribución de la sangre en los pulmones (*perfusión pulmonar*), o de la distribución del aire en los pulmones (*ventilación pulmonar*).

De los radiofármacos enumerados en el título, solo el  $^{99m}\text{Tc}$ -Macroagregados de albúmina ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAA) es el utilizado para el estudio de la perfusión pulmonar; el resto se emplea en la valoración de la ventilación pulmonar.

### *Estructura química*

El  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA consiste en partículas pequeñas, de un rango aproximado de 10 a 40  $\mu\text{m}$ .

El  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA es un radioaerosol; se requiere de un nebulizador (por agitación ultrasónica), que promueva la formación de burbujas muy pequeñas del radiocompuesto que son impulsadas por un flujo de oxígeno y se depositan en la superficie alveolar. El radioaerosol de  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA es la forma actualmente más utilizada para estudios de ventilación pulmonar en nuestro país por su bajo costo y fácil disponibilidad.

El Pertechnegas es un dispositivo que crea una dispersión ultrafina de  $^{99m}\text{Tc}$  encapsulada en partículas de carbón. Se vaporiza una pequeña dosis de  $^{99m}\text{Tc}$  pertecnetato inyectado sobre un crisol de carbono en presencia de argón. El resultado es una nanopartícula de carbono marcada con  $^{99m}\text{Tc}$  reducido suspendido en argón puro, gas que impulsa y distribuye el producto. El sistema se va imponiendo paulatinamente, pero por ahora su costo es muy alto en comparación con el anterior y su disponibilidad escasa.

El  $^{133}\text{Xe}$  es propiamente un gas. Su disponibilidad va paulatinamente disminuyendo y va siendo reemplazado por los dos anteriores.

### *Administración*

El  $^{99m}\text{Tc}$ - MAA se administra por vía endovenosa y los otros tres por inhalación

### *Farmacocinética*

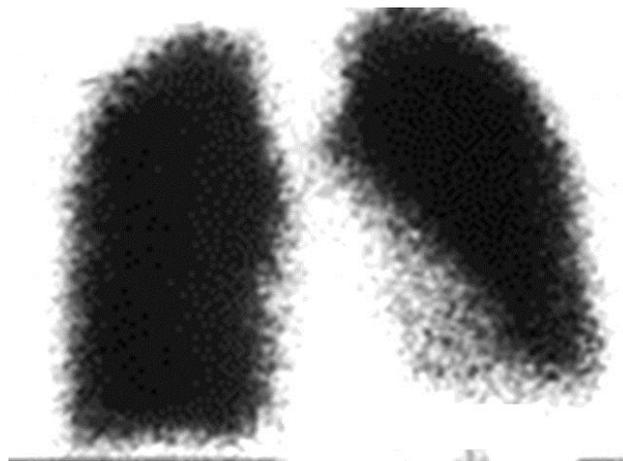
El  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA, luego de localizarse en los alvéolos abandona el pulmón, atravesando la membrana alveolo capilar; su vida media en el pulmón es aproximadamente de 1 hora (Figura 8.13).

El  $^{99m}\text{Tc}$ - pertechnegas abandona el pulmón con una vida media biológica que va de los 2 a los 20 minutos; tiempo escaso pero que permite obtener las imágenes.

En el caso del  $^{133}\text{Xe}$ ; sólo un 15% es absorbido por el cuerpo, siendo eliminado rápidamente; pasados los 3 minutos se ha eliminado prácticamente todo

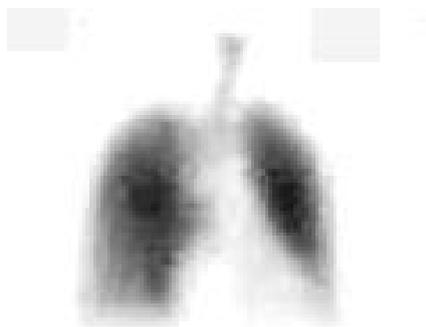
### *Biodistribución*

La distribución del  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA en los pulmones, es función del flujo sanguíneo pulmonar regional. Donde llegan las partículas marcadas, es porque llega sangre. En un sujeto normal se obtiene una imagen de distribución uniforme en ambos campos pulmonares (Figura 3.13)



**Figura 3.13** Centellograma Pulmonar,  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA (perfusión). Distribución uniforme del radiotrazador en ambos campos pulmonares en un sujeto normal

En el caso del  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA indefectiblemente parte de las burbujas (las de mayor tamaño) se depositan, además de los alvéolos, en la vía aérea (traquea/bronquios) estorbando en la imagen. La distribución de  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnegas y del  $^{133}\text{Xe}$  en el pulmón es muy uniforme. Las imágenes del centellograma de ventilación obtenida con cualquiera de los radiofármacos mencionados son similares y en el sujeto normal muestran una distribución uniforme de la actividad (Figura 3.14).



**Figura 3.14** Centellograma Pulmonar  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (ventilación) que muestra una distribución uniforme del aire en ambos campos pulmonares. Nótese la marcación de la vía aérea

#### *Mecanismo de localización*

Tras la inyección en una vena, el  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, se dirige al corazón y llega a la aurícula derecha. De allí pasa al ventrículo derecho, de donde es eyectado por la arteria pulmonar. Nótese que hasta aquí, el recorrido descrito es idéntico al que transita la sangre venosa que llega a oxigenarse a los pulmones. Por su tamaño, las partículas marcadas quedan atrapadas en el sistema de arteriolas y capilares pulmonares, localizándose por bloqueo capilar. Para dar una imagen de la distribución de la perfusión pulmonar, las partículas de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA bloquean aproximadamente 1 de cada 1000 capilares o arteriolas.

Es interesante advertir, que a diferencia de los radiofármacos que venimos estudiando hasta ahora, el  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA no se distribuye por una interacción metabólica con moléculas del organismo, sino por una razón meramente

mecánica del tamaño de las partículas. Dicho sea de paso, una de las características que habrá que controlar en este ligando, es justamente ese tamaño. Si las partículas son muy pequeñas, traspasarán los capilares pulmonares y pasarán a la circulación general; allí seguirán circulando probablemente hasta que las atrape el sistema retículo endotelial, y terminarán distribuyéndose en hígado y bazo. Si son muy grandes, quedarán atrapadas en vasos pulmonares de mayor calibre y su distribución no será representativa de todo el flujo pulmonar.

En el caso de  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA,  $^{133}\text{Xe}$  y  $^{99m}\text{Tc}$ . Pertechnegas si bien los tres radiocompuestos son de naturaleza diferente, el fundamento por el cual nos posibilitan el estudio es similar. El radiofármaco se inhala, se distribuye uniformemente en los alvéolos (localización compartimental) y permanece allí, el tiempo suficiente como para detectarlo y adquirir una imagen.

#### *Utilidad diagnóstica*

Si bien con los centellogramas de perfusión y de ventilación pulmonar pueden obtenerse datos útiles en varias situaciones clínicas o quirúrgicas, ambas prácticas se utilizan casi en exclusividad para el diagnóstico del Trombo Embolismo Pulmonar (TEP). Una gammagrafía de perfusión normal prácticamente excluye la TEP

El TEP consiste en la obstrucción del flujo sanguíneo arterial pulmonar por embolismo (habitualmente de un coágulo) desde sitios distantes. Es una patología grave, no es infrecuente y puede ser mortal. Adecuadamente diagnosticada y tratada el pronóstico es excelente. De allí la importancia de un diagnóstico preciso.

El diagnóstico de TEP se establece con los resultados de ambos centellogramas pulmonares. El estudio de perfusión evidencia la falta de flujo sanguíneo regional. El estudio de ventilación no es indispensable, pero da mas

especificidad a los hallazgos. En etapas tempranas del TEP, la ventilación del sitio no se afecta, por lo que un centellograma de ventilación normal descarta otras patologías bronco-pulmonares que podrían confundirse en el centellograma de perfusión con un TEP (como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Si hay un TEP que obstruye parcial o totalmente la luz de un vaso pulmonar de envergadura, el  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA no podrá llegar al territorio distal a la obstrucción, y en la imagen de la distribución se inscribirá un defecto hipocaptante, *frío*. (Figura 3.15)



**Figura 3.15** Centellograma Pulmonar,  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA (perfusión). Defectos fríos (flechas) en ambos campos pulmonares que evidencian un Trombo Embolismo Pulmonar

Cuanto mayor sean los defectos de perfusión en número y extensión, mayor es la probabilidad que se trate de un TEP. Sin embargo, otras patologías como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), o la Insuficiencia Cardíaca (IC), pueden mostrar una imagen similar. Para poder hacer el diagnóstico diferencial, se acompaña el centellograma pulmonar de perfusión, de un centellograma de ventilación. Como se comentó mas arriba, en el TEP la ventilación no se altera, mientras que en la EPOC o la IC sí.

Con cualquiera de los tres radiofármacos mencionados en el título ( $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA,  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnegas) administrado por *inhalación*, se puede obtener una imagen de la distribución del aire en los pulmones, o sea un centellograma de ventilación. En un paciente con un TEP, (que no fuera portador de otra patología bronco pulmonar) se consigue una distribución uniforme del radiofármaco

## EVALUACIÓN DE LOS RIÑONES

$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA y  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA.

Excede las posibilidades de este texto, abordar en profundidad los complejos mecanismos de la función renal. Pero es imprescindible recordar que en el riñón se llevan a cabo varios procesos, a saber, *filtración glomerular*, *secreción*, *reabsorción* y *excreción*. Estos tienen como resultado la retención de líquidos y solutos siendo además el encargado de eliminar las sustancias tóxicas producto del metabolismo. El riñón es el órgano fundamental para el mantenimiento del volumen de agua corporal, el equilibrio osmótico y ácido-base del organismo.

Es relevante separar los estudios renales en *estáticos* y *dinámicos*. En los estáticos procuramos obtener una imagen de la distribución de la radioactividad en determinado momento. En los dinámicos documentamos como va variando la actividad a lo largo del tiempo en un lapso determinado.

De la forma en que se presentan los estudios de medicina nuclear es importante distinguir la división en *estáticos* y *dinámicos*, de la categorización en *estructurales* y *funcionales*.

Un estudio es *estático* o *dinámico*, según cómo lo adquirimos.

El resultado es *estructural* o *funcional* según cómo interpretamos los datos obtenidos.

La diferencia no es meramente semántica. En muchos textos, incluso en algún manual de la CNEA, se afirma que los estudios estáticos renales son los que

nos dan datos sobre la estructura, y los dinámicos abordan la función. Esto no es así. De un estudio que se adquiere en forma estática, podemos obtener como resultado un valioso dato funcional.

Las aplicaciones renales son un buen pretexto para seguir esclareciendo la idea de los estudios *estructurales* y los estudios *funcionales*. Se supone que cuando hablamos de estructura, nos estamos refiriendo por ejemplo a la ubicación, forma y tamaño (a la morfología) de un órgano o una formación. Lo *funcional*, está definido en la misma palabra.

Por ejemplo, los informes de la TAC describen detalladamente formas y tamaños de la porción del cuerpo estudiada (datos *estructurales* o *morfológicos*), mientras que los estudios de Medicina Nuclear, a través de la concentración y distribución de un radiofármaco en determinado órgano, proveen información sobre el *funcionamiento* del mismo.

Pero dichas características no son un atributo específico y perdurable, propio de las distintas modalidades de Diagnóstico por Imágenes. *Estructural* o *morfológico*, *metabólico* o *funcional*, son, en todo caso, adjetivos que califican a los datos según cómo los interpretamos.

La medicina nuclear es anterior a la mayoría de los actuales métodos de diagnóstico por imágenes. En una época, sólo con los radioisótopos se podía obtener, por ejemplo, una imagen del hígado para calcular su volumen, o verificar con una imagen la ubicación de una *placenta previa!* (hoy esto último sería impensable). Los datos de ubicación, forma tamaño etc se obtenían mas ventajosamente con los radiofármacos. La radiología muchas veces no satisfacía esas necesidades. Muchos tejidos tienen entre sí, mínimas diferencias de absorción de los RX, por lo que quedan englobados en lo que se denomina “partes blandas” y la radiología no es sensible para detectar esas diferencias. La administración oral o endovenosa de medios radio opacos permite lograr el contraste necesario para diferenciar órganos y tejidos. (Por ejemplo, el contraste oral permite diferenciar estómago, intestino, etc; el contraste endovenoso permite distinguir vasos, vesícula, eliminación renal etc.) pero estos procedimientos eran mas complejos y promovían incluso mayor radioexposición que los radioisótopos.

Como vemos, esos estudios de medicina nuclear diríamos que eran *estructurales*, y hoy, los mismos estudios decimos que son *funcionales*. Muchas veces los estudios siguen siendo los mismos; lo que cambia es los datos que pretendo obtener y qué interpreto a partir de ellos.

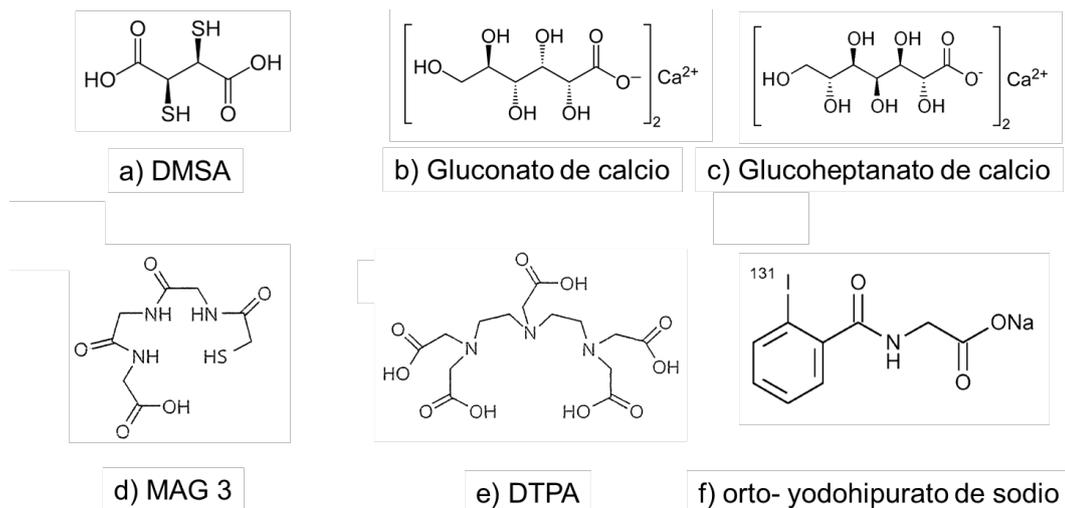
Ejemplificando con los estudios renales; hace años con un centellograma renal, se pretendía indagar la forma, tamaño y ubicación de los órganos. Hoy, con una ecografía se obtienen los mismos datos estructurales del riñón, con mucha más precisión y detalle, con un estudio más simple y sin exposición a la radiación. Pero para la evaluación de la función renal se hace imprescindible lo que puede aportar un estudio de medicina nuclear.

El centellograma renal, un *estudio estático*, nos brindará ese dato *funcional*.

### *Estructura química*

Los radiofármacos mencionados en el título de este párrafo ( $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA y  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA), son los empleados con mayor frecuencia en nuestro medio, pero hay varios más y merecen tenerse en cuenta.

Los radiofármacos con que se realizan estudios estáticos renales son:  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA (2,3-dimercaptosuccínico),  $^{99m}\text{Tc}$ -GCa (gluconato de calcio),  $^{99m}\text{Tc}$ -GHCa (glucoheptanato de calcio) y  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 (mercapto-acetil-triglicina). Los ligandos que se emplean en los estudios dinámicos son  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (Ac. dietilen-triamino-pentacético),  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 (mercapto-acetil-triglicina) y  $^{123}\text{I}$  ó  $^{131}\text{I}$  OIH (orto-iodohipurato de sodio que puede marcarse con  $^{123}\text{I}$  ó  $^{131}\text{I}$ ). Nótese, que el  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 figura entre los aptos para estudios estáticos y dinámicos. En la Figura 3.16 se muestra la estructura química de los ligandos utilizados en los mencionados agentes renales.



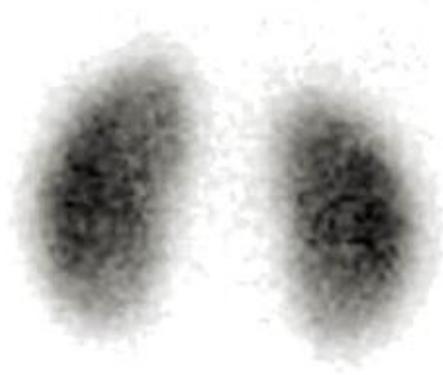
**Figura 3.16** Estructura química de los ligandos utilizados en los agentes renales

### Administración

La Administración es en todos los casos endovenosa

### Biodistribución

Si se inyecta en vena  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA, este radiocompuesto se fijará estrechamente a las proteínas plasmáticas, y luego se concentrará en la corteza renal *funcionante*. Así, la imagen estática que se obtiene de los riñones, es representativa de un órgano que *funciona*. Los riñones normales se visualizan en el centellograma con  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA con una distribución uniforme del radiotrazador. (Figura 3.17)



**Figura 3.17** Centellograma Renal,  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA. Vista posterior, en un sujeto normal, se observa la distribución uniforme del radiofármaco en todo el tejido funcional

#### *Mecanismo de localización*

Los radiofármacos, luego de ser inyectados en el torrente sanguíneo, son concentrados en el parénquima funcional, filtrados, y/o excretados, y eventualmente reabsorbidos.

#### *Utilidad diagnóstica*

### **Centellograma renal**

Una masa ocupante, un tumor, un hematoma, dan una zona fría, dentro del parénquima. Y más importante aún, en la pielonefritis aguda, el proceso infeccioso involucra en forma irregular al riñón, mostrando una hipocaptación en una o varias zonas; como la enfermedad aun no alteró en forma significativa la estructura, los defectos pueden no ser visibles en la ecografía. Esto último hace muy útil al centellograma renal en nefrología pediátrica. (**Figura 3.18**)

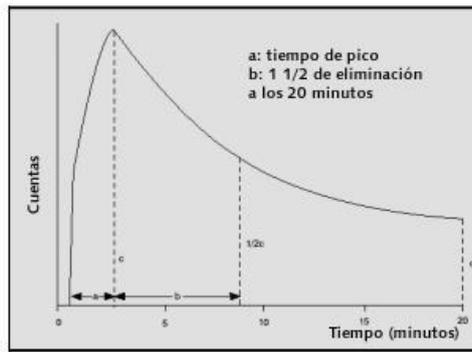


**Figura 3.18** Centellograma Renal  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA. Vista posterior. El polo inferior muestra un defecto frío en una pielonefritis aguda (flecha)

Para ser aptos para adquirir un centellograma (*estudio estático*) los radiofármacos deben tener una significativa captación renal, y un lento tránsito y excreción. El  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA y similares tienen esas características.

### **Radiorrenograma**

Para lograr estudios dinámicos, obviamente se requiere radiocompuestos que sean eliminados rápidamente por el riñón. Los estudios dinámicos renales se cuentan entre los primeros que aportó la medicina nuclear. Es entendible. Para obtener datos de cómo varía la actividad a lo largo del tiempo, no era necesario contar con un sofisticado sistema que elaborara una imagen (como la cámara gamma). Bastaba con contar con detectores que se colocaban sobre el área renal, un radiofármaco que fuera captado y eliminado por los riñones y un sistema que imprimiera la señal. Dichos elementos ya estaban presentes a fines de la década del 50. El resultado es un *Radiorrenograma*. Es simplemente una curva gráfica donde el eje x es el tiempo transcurrido y las ordenadas las cuentas radioactivas registradas en cada momento en el área de cada riñón. Observando la curva vemos como el material llega, se concentra y se depura del órgano. La observación se prolonga entre 20 y 30 minutos. **Se trazan dos curvas, una por cada órgano.** (Figura 3.19) El radiofármaco más empleado en nuestro medio es el  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.



**Figura 3.19** Radiorenograma.  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  La curva muestra la llegada, concentración y depuración del radiofármaco y la forma en que se miden los tiempos (medio y al pico)

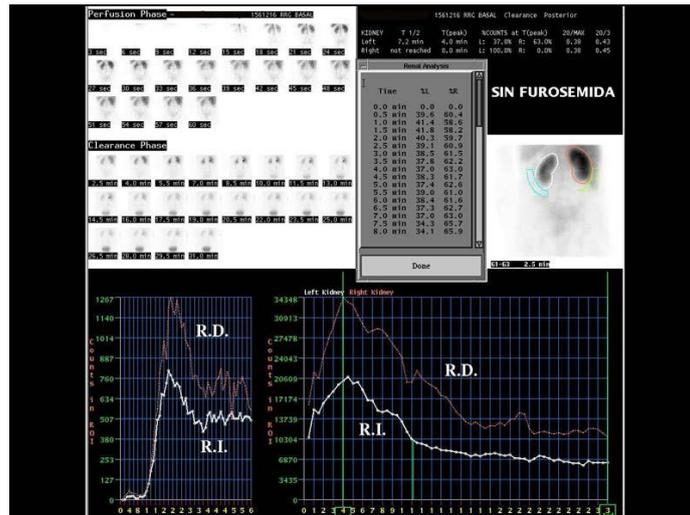
Cada una de las fases de la curva, su pendiente y su duración, son representativas de una función normal, o indicativas de determinada patología. La enfermedad más estudiada con este método fue la hipertensión renovascular. Hace años era la práctica no invasiva de elección para esa patología. Hoy la hipertensión renovascular cuenta con una batería más amplia de estudios para abordarla, y el Radiorenograma no está necesariamente en todas las sistemáticas. También las uropatías obstructivas son una indicación frecuente de este estudio.

Con el *Radiorenograma* puede obtenerse con suma facilidad la evaluación comparativa (relativa) de cuánto funciona cada riñón. Simplemente comparando ambas curvas (previa normalización). Supongamos que ese dato nos dice, por ejemplo, que el riñón derecho trabaja un 92% y el izquierdo un 8%; es imprescindible para poder tomar determinadas decisiones, por ejemplo una extirpación. Merece recalcar que el dato de ese porcentaje no está diciendo si el riñón trabaja normalmente. Está expresando que, en el ejemplo, de la función renal global, el riñón derecho está haciéndose cargo del 92% y el izquierdo solo del 8%. Si la función renal global es normal o suficiente, se desprenderá de otros estudios, no necesariamente radioisotópicos.

Se insiste que el Radiorenograma aporta un dato *relativo* pues habitualmente se denomina a ese dato *clearance relativo*. La denominación no es

necesariamente incorrecta pero llama a confusión. El Clearance es habitualmente entendido como la capacidad de depurar una determinada sustancia; es el volumen de plasma que queda totalmente libre de dicha sustancia a su paso por el riñón en unidad de tiempo. Se mide en ml/min. Ese es el *Clearance absoluto*. La función renal puede estimarse a partir de los valores del Clearance de inulina etc. a través de métodos que no son de medicina nuclear. Si se pretende calcular un Clearance absoluto a partir del Radiorrenograma, habrá que obtener también, como mínimo, muestras de sangre donde también se mida la concentración de actividad. Si no contamos con ese dato de la actividad en sangre, o un equivalente, recordemos, el Clearance que obtenemos en el radiorrenograma es siempre *relativo*, una comparación entre un riñón y otro.

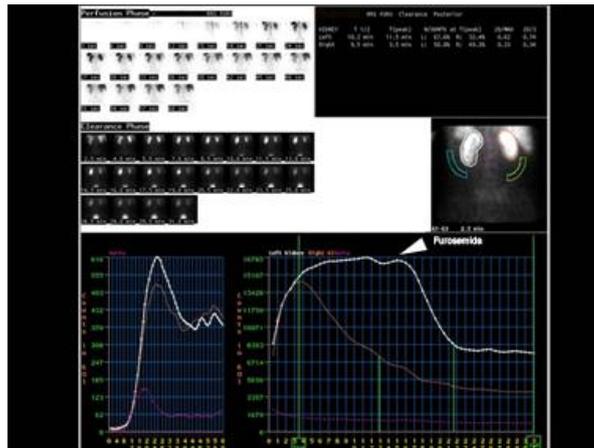
Es cierto que el Radiorrenograma es estrictamente un curva, y no sería imprescindible la obtención de una imagen; pero con la amplia difusión que tuvieron las cámaras gamma en estas décadas, la *imagen* de los riñones pasó a formar parte indisoluble del procedimiento empleado para hacer un Radiorrenograma. Ya no se colocan detectores sobre los riñones para obtener los valores de variación de la actividad en el tiempo. Actualmente, el amplio campo de las cámaras, con sus decenas de detectores, abarca esa región y mucho mas. Sobre esa imagen, el operador “marca” las regiones de interés (ROI por la sigla en inglés). También delimita lo que considera áreas de “fondo” para poder corregir los valores. La máquina obtiene los valores de la actividad correspondientes a cada momento, a lo largo del tiempo que se determinó para el estudio (unos 30 minutos). (**Figura 3.20**)



**Figura 3.20** Pantalla del monitor de una cámara gamma donde se efectuó un Radiorrenograma. En el cuadrante inferior derecho, las curvas de ambos riñones. Cuadrante supero derecho la imagen renal donde se trazan los ROI. Cuadrante supero izquierdo, parte de las 120 imágenes obtenidas. Cuadrante inferior izquierdo, curvas del 1<sup>er</sup> minuto (fase vascular)

Obtener una imagen, posibilita además una interpretación mas precisa y mas específica del radiorrenograma.

Un aditamento que agrega posibilidades diagnósticas al radiorrenograma, es la administración de otros fármacos, antes o durante el estudio, que sensibilicen o potencien los resultados. Entre los mas frecuentes, está el agregado de furosemida, o la administración previa de captopril. La furosemida es un diurético que se agrega para caracterizar con el Radiorrenograma las uropatías obstructivas. (Figura 3.21) El captopril es un inhibidor del sistema renina-angiotensina que sensibiliza los hallazgos en la hipertensión renovascular.



**Figura 3.21** Radiorenograma con el agregado de Furosemida. Nótese como la curva del riñón izquierdo (blanca) cae con el diurético evidenciando que el patrón aparentemente obstructivo se trata de un cuadro funcional no una obstrucción mecánica

## EVALUACIÓN DEL APARATO CARDIOVASCULAR

$^{201}\text{Tl}$ -Cloruro de Talio;  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Isonitritos;  $^{13}\text{N}$ -Amonio;  $^{18}\text{F}$ -FDG;  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -  
Glóbulos Rojos marcados

En cualquier aplicación con radioisótopos con las que se evalúe el sistema cardiovascular deberá especificarse si fue realizada en reposo o esfuerzo (*stress*) farmacológicamente con fármacos vasodilatadores. Estos dos estados posibles de la actividad cardíaca promueven diferentes lecturas de los datos que se obtienen de la detección de los radiofármacos. (El estado de esfuerzo, puede ser producido por el ejercicio o inducido con fármacos vasodilatadores). Una primera forma de clasificar los radiofármacos con los que se evalúa el sistema cardiovascular (imperfecta como toda clasificación), pero que nos sirve a los fines didácticos, es dividirlos en aquellos cuyo espacio de distribución incluye el miocardio, y los que evalúan la función cardíaca pero de una manera indirecta, distribuyéndose en otros espacios. Así tendríamos que separar por

un lado a la mayoría de los mencionados en el título, y por otro los Glóbulos Rojos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ .

## $^{99m}\text{Tc}$ -GLÓBULOS ROJOS

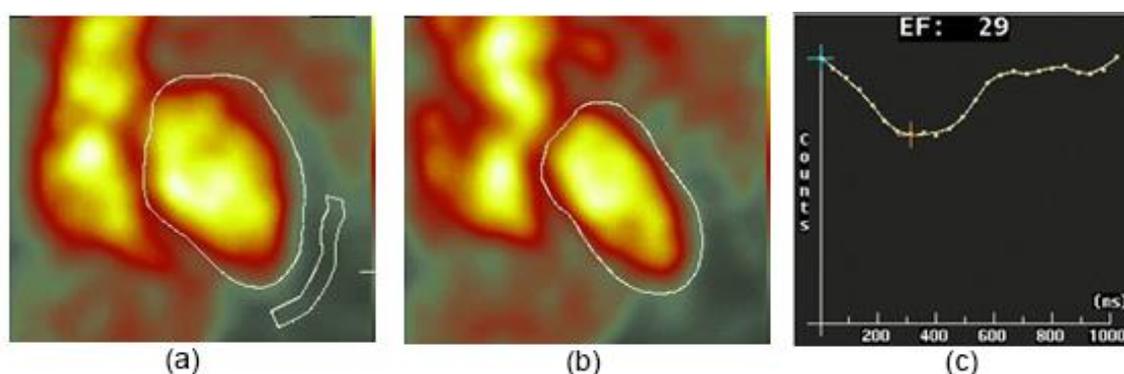
### *Estructura química y administración*

La marcación de los glóbulos rojos (GR), puede hacerse *in vitro*, o *in vivo*. La marcación *in vitro*, implica extraer sangre del paciente, marcar los GR y volver a inyectar los elementos marcados. Tiene la ventaja de una gran eficiencia de marcación (más del 97%) y el inconveniente de ser más compleja y lenta. La marcación *in vivo*, por demás sencilla, consiste en dos inyecciones IV sucesivas. Una primera inyección de cloruro estañoso. Esta sustancia provoca el crenado de un importante número de glóbulos rojos circulantes, y a ese estaño se unirá el  $^{99m}\text{Tc}$  administrado en una segunda inyección. La eficiencia de la marcación no es ideal, pero si suficiente para la práctica cotidiana y es la forma más empleada. Es importante observar que cuanto más reciente sea el eluido de  $^{99m}\text{Tc}$  proveniente del generador, mejor será la marcación. En un eluido que tenga muchas horas de extraído, el Tecnecio predominante, ya no será metaestable, pero igual ocupará sitio en los GR crenados, empobreciendo la marcación.

### *Biodistribución y mecanismo de localización*

Los Glóbulos Rojos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ , permiten llevar a cabo el estudio comúnmente llamado *Ventriculografía* radioisotópica, o también *Radiocardiograma*, o simplemente *Fracción de Eyección del Ventrículo*

*Izquierdo (FEVI)*. Mediante esta práctica, se intenta evaluar la función cardíaca determinando cuanta sangre es capaz de eyectar el ventrículo izquierdo con cada latido. Se considera que la función está conservada si el ventrículo es capaz de eyectar por lo menos el 50 % de la sangre que contiene en su interior. En este estudio, el *espacio de distribución* del radiofármaco, es el pool sanguíneo. No se está marcando ni detectando tejido cardíaco. El volumen de sangre que ocupa las cavidades del corazón, varía con cada momento del ciclo cardíaco. Es mayor al fin de la diástole, y menor al finalizar la sístole. Para observar como varía la actividad, se sincroniza la detección con la señal de un electrocardiograma (ECG); esto nos indicará cuándo las cuentas radiactivas medidas corresponden al fin de diástole o al fin de sístole. La *Fracción de Eyección* es un simple porcentaje que se desprende de esos valores. Esa sincronización, en la jerga nuclear se conoce como *gatillado*. Nótese que para este estudio, no sería imprescindible la adquisición de una imagen. Con aparatología rudimentaria, la práctica daba sus frutos incluso antes que se difundieran las cámaras gamma. Un detector capaz de sincronizarse con un electrocardiograma era suficiente. Actualmente, el estudio se realiza con la cámara, adquiriendo una imagen (sincronizada con el ECG) del pool sanguíneo marcado, y trazando sobre el ventrículo una región de interés (*ROI*). La computadora calcula la FEVI en un instante. (**Figura 3.22**) Desde que se emplea la cámara gamma, (hace ya muchos años) podemos también diferenciar la *Fracción de Eyección* del ventrículo izquierdo y del derecho, dado que ambas cavidades son diferenciables en la imagen.



**Figura 3.22** *Cálculo de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) en una cámara gamma. ROI demarcando el fin de diástole y el fondo (a). ROI sobre la imagen de fin de sístole (b). Curva de la variación de la actividad de donde se desprende el valor de la FEVI (c)*

### *Utilidad diagnóstica*

La Ventriculografía radioisotópica está subutilizada y subvalorada; ha sido dejada paulatinamente de lado, a partir de la incorporación de prácticas de la cardiología nuclear que dan información mas completa y sofisticada. Sin embargo continua vigente en estudios de pacientes no necesariamente cardiopatas en que esta información es vital. Ocurre en numerosos pacientes oncológicos. La quimioterapia, es en muchos casos *cardiotóxica*; es indispensable saber antes de administrarla si la FEVI es suficiente, y monitorear a lo largo del tratamiento que la fracción no disminuya demasiado. El estudio isotópico provee esa información de una manera rápida y económica. Si bien es cierto que los datos de la FEVI pueden actualmente obtenerse también mediante un ecografía, el método isotópico es mas reproducible y menos operador dependiente.

### $^{99m}\text{Tc}$ -ISONITRILOS; $^{13}\text{N}$ - AMONIO; $^{18}\text{F}$ -FDG

El resto de los radiofármacos que mencionamos en el título, tienen como espacio de distribución el miocardio y los datos obtenidos se concretan en imágenes. Todos estos radiocompuestos tienen fundamentos diferentes para fijarse en el corazón, y por ende, la lectura que hagamos de esa distribución será distinta. Estos radiofármacos son también un buen ejemplo para recalcar lo cambiante que será la lectura e interpretación que haremos de los hallazgos según el estado en que se haga la inyección del radiofármaco (en reposo o en esfuerzo) y el momento en que se haga la adquisición de la imagen.

Si bien nos referimos a *adquisición de la imagen* (en singular) hoy prácticamente todos los estudios que se realizan con los radiofármacos que comentaremos en las próximas líneas, son **SPECT**, o sea que se adquieren entre 60 y 120 imágenes, (proyecciones) reconstruyéndose luego vistas en tres planos. En la práctica cotidiana casi no se recurre a estudios *planares* en cardiología nuclear.

Se describe a continuación las particularidades de cada radiofármaco.

### <sup>201</sup>Tl. Cloruro de Talio

El <sup>201</sup>Tl decae por captura electrónica a <sup>201</sup>Hg, con una vida media física de 73 hs. El Talio es un análogo del potasio (K), y tiene una alta tasa de extracción por parte del miocardio, muy variable según las condiciones fisiológicas y metabólicas. Su distribución en el miocardio es proporcional al flujo sanguíneo regional y a la *viabilidad* de la célula miocárdica. El flujo sanguíneo regional se refiere en este caso al flujo coronario; la *viabilidad* de la célula, alude a aquellas que aunque denoten las alteraciones por la falta de flujo, aun están vitales y son capaces de recuperar su función si se revasculariza el territorio.

#### *Administración*

Las dosis habituales de <sup>201</sup>Tl son: 3 mCi administrados en forma IV durante el esfuerzo, 1 mCi IV antes de la imagen tardía, 4 mCi IV antes del estudio en reposo. (La dosis mayor para un estudio de reposo, se fundamenta en la menor tasa de captación del músculo cardíaco en reposo).

### *Biodistribución*

Tras la inyección, la captación del Talio por el miocardio tiene un pico entre el primero y los 10 minutos. De la dosis inyectada, el corazón capta cerca del 1% en estado de reposo, y hasta un 4% en el pico máximo del ejercicio.

En un sujeto normal, si se administra  $^{201}\text{Tl}$ , se obtendrá una imagen con una distribución uniforme del radioisótopo en el miocardio; todos los territorios están perfundidos y todas las células del miocardio son viables. Se verá así, independientemente de que la inyección haya sido hecha en estado de reposo o en el máximo esfuerzo.

Las anomalías se evidenciarán como zonas con menor o nula captación del radiotrazador.

### *Mecanismo de localización*

La captación intracelular del  $^{201}\text{Tl}$  se produce mediante un mecanismo activo por la bomba Na-K-ATPasa, y por medio de un mecanismo pasivo de difusión, dado el pequeño tamaño del catión. Las zonas miocárdicas con adecuado flujo presentan una captación alta y rápida de  $^{201}\text{Tl}$  (proporcional al flujo coronario). Por eso, la imagen obtenida en un sujeto normal es de una distribución uniforme del radionucleído.

### *Utilidad diagnóstica*

El  $^{201}\text{Tl}$  comenzó a utilizarse en la práctica clínica en 1975, y durante décadas hizo un aporte valioso al estudio de la patología coronaria. Su emisión más abundante (X) entre 68 a 80 keV, está muy lejos de ser ideal para la cámara gamma y es muy atenuada por los tejidos blandos. Prácticamente el estudio estaría contraindicado en pacientes de más de 100 kg. Si bien también tiene dos emisiones gamma de 135 y 167 keV, que puede ser aprovechada en

cámaras con múltiples ventanas de energía, no son emisiones muy abundantes. Esas características promovieron su reemplazo en la práctica cotidiana por los fármacos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ . Sin embargo, continúa vigente para la evaluación con el SPECT de la viabilidad de territorios aparentemente no funcionantes, brindando el pronóstico prequirúrgico del beneficio funcional de la revascularización.

En una apretada síntesis, entre las alteraciones que podrían detectarse con el talio tendríamos: una zona con ausencia total del flujo (un infarto, la necrosis del tejido), un territorio con un flujo disminuido o insuficiente pero no ausente (isquemia), una región aparentemente necrótica pero aun viable.

Una de las características más destacables del  $^{201}\text{Tl}$ , es su redistribución. Esto significa que la distribución inicial cambia con el transcurso de las horas. Veamos cómo puede manifestarse este fenómeno en las alteraciones que enumeramos más arriba.

Si tras la inyección del radiotrazador en el pico de máximo esfuerzo, 10 minutos después, obtuviéramos una imagen donde se observan zonas con actividad disminuida o ausente, (zonas hipocaptantes, frías), los defectos podrían corresponder a una ausencia total de flujo (infarto, necrosis) o a una isquemia (déficit relativo del flujo sanguíneo en el esfuerzo).

Si ese patrón se corrige (se redistribuye) en un estudio en reposo, se interpreta que se trata de una isquemia. Si la actividad disminuida o ausente persiste, significa que se trata de un territorio infartado, necrótico (y sin viabilidad).

Dada la particularidad de redistribución que presupone el talio, después de constatar los defectos en el estudio de esfuerzo, podría prescindirse de un segundo estudio en reposo. Basta con adquirir una segunda imagen a las 4 hs de la primera inyección en el esfuerzo, y obtendremos una imagen de la redistribución. Si los defectos fríos se han corregido en la redistribución, la alteración se interpreta como una isquemia, si persisten, se trata de un infarto. Cuando se está investigando la viabilidad, que puede ser más laboriosa de constatar, es frecuente realizar una segunda inyección con una dosis muy pequeña de  $^{201}\text{Tl}$ . Frecuentemente, el defecto aparenta mantenerse fijo (no corregir) en la imagen de la redistribución. Esa pequeña dosis, y la adquisición

de una nueva imagen, que evidencia actividad en un segmento previamente hipocaptante, es indicativa de viabilidad.

Por el contrario, las regiones con flujo deprimido y/o cierto grado de desdiferenciación tisular (menor viabilidad) evidencian una menor captación de  $^{201}\text{Tl}$ , con un pico que se alcanzará más lentamente. Tras la incorporación en el interior del miocito, se inicia un proceso de equilibrio de concentraciones del catión entre su contenido intracelular y el existente en el torrente circulatorio, fenómeno conocido como redistribución, que se considera completa a las 3-4 h. La reinyección de una pequeña dosis de  $^{201}\text{Tl}$  ocasiona la intensificación del fenómeno de redistribución, con lo que se consigue contrastar mejor las zonas normocaptantes con las que presentan defectos de captación. Tanto el estudio de la redistribución tardía como el de la redistribución tras reinyección poseen una alta sensibilidad para el diagnóstico de la viabilidad en el segmento miocárdico disfuncionante.

## $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ISONITRILOS

### *Estructura química*

Los radiofármacos de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  más utilizados actualmente, son los derivados de distintos complejos del Isonitrilo; se trata de ligandos monodentados que forman complejos hexacoordinados  $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{R-NC})_6]^+$ . En este grupo se encuentra el MIBI (metoxi-isobutil-isonitrilo) que se conoce como Hexamibi o Sestamibi.

Además de los  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Isonitriilos, existen otros radiocompuestos similares marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  y que se usan en los mismos propósitos. Los encontrarán en la literatura, como *Tetrofosmin*, *Teboroxime*, *Furifosmin* etc. Tienen dinámicas semejantes y mínimas diferencias en tiempos de lavado y estabilidad. No están muy difundidos en nuestro país.

## *Administración*

Los protocolos para obtener imágenes SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, indican dosis IV de alrededor de 25 mCi (ajustadas al peso), en el pico del ejercicio, para el estudio de esfuerzo, y una dosis similar, a las 24 o 48 hs para el estudio de reposo.

Existen también protocolos que proponen realizar ambos estudios (de esfuerzo y reposo) en el mismo día. En ese caso, las dosis cambian. Se utiliza una dosis menor, alrededor de 8 mCi para el primer estudio (el de esfuerzo). Esta dosis es factible, dada la mayor captación del miocardio en el esfuerzo. En el estudio de reposo, realizado unas horas después, el mismo día, es ineludible una dosis de 25-30 mCi.

Es interesante observar las dosis mayores que se emplean en los estudios con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, en comparación con las de  $^{201}\text{Tl}$ . Por un lado es necesaria una dosis mayor de MIBI, dado la menor captación (2%) respecto al Talio (4%). Por otro lado es aceptable en términos de radioprotección, con una vida media física del  $^{99m}\text{Tc}$  de 6 horas, en correlación con las 73 horas del  $^{201}\text{Tl}$ .

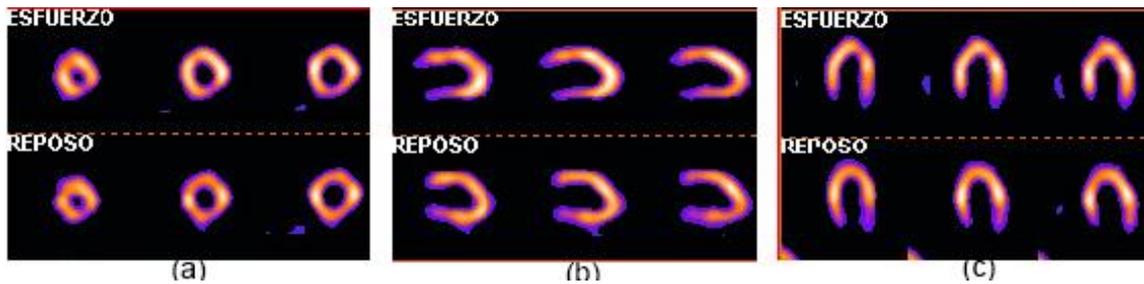
## *Farmacocinética y Biodistribución*

La captación del sestamibi por parte del miocardio es proporcional al flujo sanguíneo regional (flujo coronario).

El MIBI es depurado del torrente sanguíneo por el sistema hepatobiliar, dando lugar a una captación importante en hígado y vesícula. La actividad hepática disminuye en forma significativa a los 30 o 60 minutos post inyección, pasando al intestino.

En un sujeto normal, en esfuerzo o en reposo, la imagen que se obtiene con el MIBI es una distribución homogénea en el miocardio. (**Figura 3.23**)

Una vez captado y retenido en el miocardio, el MIBI, *no presenta prácticamente redistribución.*



**Figura 3.23** Imágenes de un SPECT Cardíaco con  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  esfuerzo (fila superior) y en reposo (fila inferior). Cortes del eje corto (a). Eje largo vertical (b) y eje largo horizontal (c). La distribución uniforme del radiofármaco corresponde a un sujeto normal

### *Mecanismo de localización*

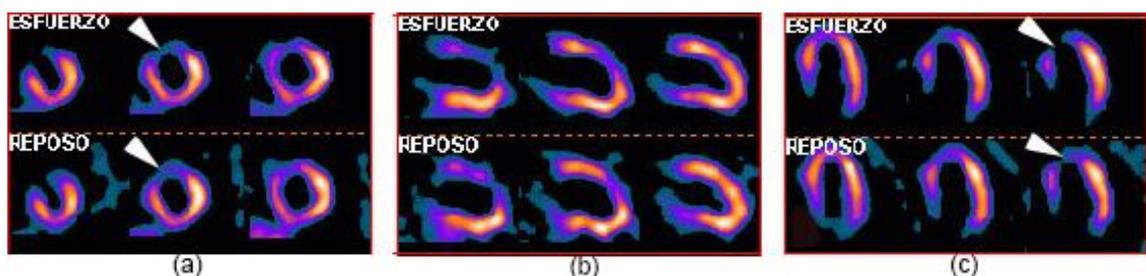
Su característica lipofílica (con carga positiva) promueve su retención en las mitocondrias, resultante del gran potencial transmembrana negativo de las mismas. El miocardio capta menos de un 2% de la dosis inyectada.

### *Utilidad diagnóstica*

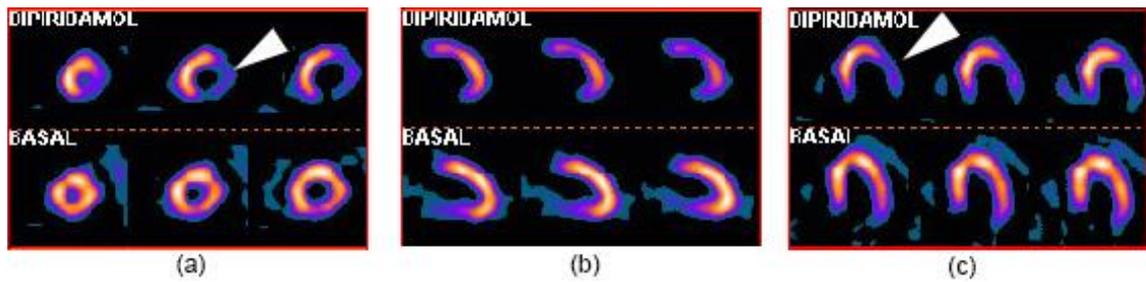
Las anomalías se evidenciarán como zonas con menor o nula captación del radiotrazador. Esto implica que, si inyectamos el  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  en el pico máximo de una prueba de esfuerzo (en bicicleta o cinta ergométrica) o mediante un *stress farmacológico*, la distribución de este radiofármaco será indicativa del estado del flujo sanguíneo regional durante el esfuerzo. No importa si la imagen la adquirimos luego, cuando el paciente ha normalizado sus parámetros cardíacos. No tiene prácticamente redistribución. Una vez retenido en el miocardio, muestra un decaimiento biológico algo mayor que el período de semidesintegración del tecnecio.

Dada su mínima redistribución, para lograr diagnósticos con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, es indispensable la realización de estudios separados de esfuerzo y reposo para diferenciar los defectos que corresponden a isquemia de los tejidos necróticos. Si bien algunos autores lo proponen, en general no se considera muy útil al MIBI para detectar *viabilidad*.

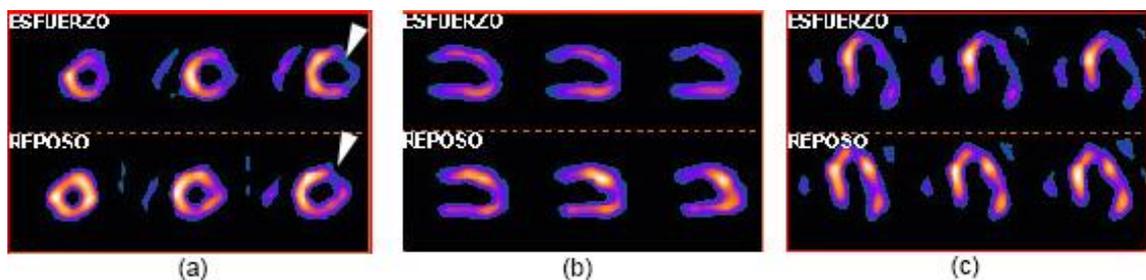
Resulta obvio que si un estudio de esfuerzo muestra una distribución uniforme del radiotrazador y no se insinúa ningún defecto hipocaptante, el paciente se cataloga como normal y ya no es necesario continuar la indagación ni realizar el estudio de reposo. Si el estudio de esfuerzo mostrara un defecto frío, este podría corresponder a una isquemia o un infarto; para diferenciar entre esas posibilidades es indispensable el estudio en reposo. Si en el estudio de reposo el defecto continúa, se rotulará como un territorio necrótico por un infarto. (Figura 3.24). Si en el estudio en reposo el defecto se corrige, se trata de una isquemia pues la falta de perfusión se da solo en el máximo esfuerzo. (Figura 3.25). Este último caso podría tratarse de un miocardio aparentemente necrótico pero aun viable (*aturdido*), pero esto último el MIBI no puede diferenciarlo. La corrección en el estudio de reposo, puede ser solo parcial, indicando la coexistencia de una zona necrótica, donde no corrige y una región isquémica donde el defecto se corrige en el reposo. (Figura 3.26)



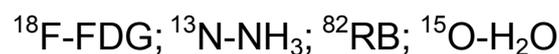
**Figura 3.24** SPECT Cardíaco. Se observa un defecto fijo (no reversible) en región anteroseptal. Nótese que la zona fría (flecha) es igual en reposo y esfuerzo. Cortes del eje corto (a). Cortes del eje largo vertical (b) y del eje largo horizontal (c)



**Figura 3.25** SPECT Cardíaco. Defecto reversible en la pared lateral. Nótese que la zona fría (flecha) en el estudio con Dipiridamol (equivalente al esfuerzo) corrige en el estudio basal (reposo). Cortes del eje corto (a) Cortes del eje largo vertical (b) y del eje largo horizontal (c)



**Figura 3.26** SPECT Cardíaco. Defecto parcialmente reversible en la pared lateral. Nótese que la zona fría (flecha) en el estudio de esfuerzo, corrige pero parcialmente en el estudio de reposo. Cortes del eje corto (a) Cortes del eje largo vertical (b) y del eje largo horizontal (c)



Los radiofármacos que se comentan en esta sección, están marcados con emisores de positrones, por lo que en su detección se utiliza un PET. Las generalidades de la forma de detección con el PET están explicadas en el Capítulo 9, por lo que aquí nos limitaremos a comentar el empleo de estos radiocompuestos en la evaluación de las patologías cardiovasculares.

Los cuatro radiofármacos mencionados muestran diferencias significativas en lo que hace a sus posibilidades de empleo en nuestro medio, derivadas de sus características físicas. Las vemos a continuación.

La  $^{18}\text{F-FDG}$  (Flúor Deoxi Glucosa marcada con  $^{18}\text{F}$ ) puede emplearse en un centro que no cuente con un ciclotrón. El período de semidesintegración del  $^{18}\text{F}$  (110 min.) más largo que el de otros emisores de positrones de utilidad clínica,

hace factible su empleo en sitios relativamente distantes del ciclotrón donde se produce. El rubidio ( $^{82}\text{Rb}$ ) tiene una vida media muy corta (76 segundos) pero es posible su utilización aun sin contar con un ciclotrón en el Servicio, pues puede obtenerse de un generador. El generador tiene unido a su columna de elución, Estroncio ( $^{82}\text{Sr}$ ). El  $^{82}\text{Sr}$  decae a  $^{82}\text{Rb}$  con un período de 25,5 días. Para utilizar  $^{15}\text{O}$ -agua (el  $^{15}\text{O}$  tiene una vida media de 2,04 minutos) o  $^{13}\text{N}$ -amonio (vida media de 10 minutos) es indispensable contar con un ciclotrón en el Servicio. Puede haber alguna excepción circunstancial, como en nuestro país, un centro que está a 20 cuadras del ciclotrón de un laboratorio de radiofármacos, recibe el  $^{13}\text{N}$ -amonio para su empleo en clínica. Pero esto, además de ser una casualidad geográfica, implica una logística y una velocidad para la entrega que en ocasiones es inviable.

En los párrafos siguientes, se describen las características y utilidad de cada uno de los radiofármacos emisores de positrones mencionados.

### $^{13}\text{N}$ -AMONIO

Producto de un ciclotrón, se obtiene por el bombardeo de  $^{16}\text{O}$ -agua vía la reacción  $^{16}\text{O} (p,\alpha)^{13}\text{N}$ . La principal utilidad del  $^{13}\text{N}$ -amonio en cardiología es la evaluación de la perfusión miocárdica.

En el torrente sanguíneo, el  $^{13}\text{N}$ -amoníaco muestra un equilibrio entre el  $\text{NH}_3$  (neutro) y la forma con carga iónica  $\text{NH}_4$ . La molécula neutra  $\text{NH}_3$  difunde fácilmente a través de las membranas siendo rápidamente extraída del plasma. Una vez dentro del miocito, el  $^{13}\text{NH}_3$  se re-equilibra con su forma amonio ( $\text{NH}_4$ ), y esta última queda atrapada en la *glutamina*, a expensas de la enzima glutamil-sintetasa.

El espacio de distribución del  $^{13}\text{N}$ -amoníaco es entonces indicador del flujo miocárdico. Esto podría hacerlo semejante al  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, que comentábamos mas arriba; sin embargo, emplear el PET, implica grandes ventajas; con el  $^{13}\text{N}$ -amonio es posible *cuantificar* el flujo coronario; esto es *medir el flujo coronario*

en ml/g/min de masa miocárdica. Debido a la utilización de radiotrazadores con vida media corta, el método es eficaz para cuantificar de forma dinámica el flujo coronario.

Los estudios cardiológicos con  $^{13}\text{N}$ -amonio y otros emisores de positrones, son realizados en reposo y esfuerzo, pero este último es habitualmente un stress farmacológico. Dado la vida media muy corta de estos radiofármacos, la logística de una prueba de ejercicio en una bicicleta o cinta ergométrica es en general inviable.

En los resultados obtenidos con el  $^{13}\text{N}$ -amonio, (dada su similitud con el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI), si un estudio de esfuerzo muestra una distribución uniforme del radiotrazador y no se insinúa ningún defecto hipocaptante, el paciente se cataloga como normal y ya no es necesario continuar la indagación ni realizar el estudio de reposo. Si el estudio de esfuerzo mostrara un defecto frío, este podría corresponder a una isquemia o un infarto; para diferenciar entre esas posibilidades es indispensable el estudio en reposo. Si en el estudio en reposo el defecto se corrige, se trata de una isquemia (la falta de perfusión se da solo en el máximo esfuerzo). Si en el estudio de reposo el defecto continúa, se rotulará como un territorio necrótico (infarto). Este último caso podría tratarse de un miocardio aparentemente necrótico pero aun viable (*aturdido*), pero esto último el  $^{13}\text{N}$ -amonio no puede diferenciarlo.

## $^{82}\text{Rb}$ - CLORURO DE RUBIDIO

El  $^{82}\text{Rb}$  es un catión monovalente, análogo al potasio, que proviene de un generador por decaimiento del  $^{82}\text{Sr}$ . No es un producto que por el momento tenga difusión en nuestro medio. El  $^{82}\text{Rb}$  es extraído del plasma por la célula miocárdica mediante un mecanismo activo por la bomba Na-K-ATPasa, similar a lo que ocurre con el Talio. Su brevísima vida media (76 seg.) permite efectuar en un corto lapso tanto el estudio de reposo como el de stress farmacológico. El período de semidesintegración tan corto hace casi impracticable lograr el

estado de esfuerzo mediante ejercicio. Los datos obtenidos, son, al igual que con el  $^{13}\text{N}$ -amonio, indicadores del flujo sanguíneo miocárdico.

Un pequeño agregado, simplemente como ejercicio didáctico. Ya que se trata de un generador; el período de la madre ( $^{82}\text{Sr}$ ) es de 25 días; el período del  $^{82}\text{Rb}$  eluido es de 76 segundos. Se comprenderá que la elución, apenas alcanza para adquirir un estudio. Será posible realizar una elución a los 5 minutos de la primera? Se obtendrá actividad suficiente?

### $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$

El  $^{15}\text{O}$ -agua, es como se dijo mas arriba un producto del ciclotrón, con una vida media de 2,07 minutos. El requerimiento de un ciclotrón en el Servicio es ineludible. El  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  es un agente que difunde libremente y tiene una alta extracción por parte del miocardio, siendo un muy buen indicador del flujo; sin embargo, habiendo entrado ya a la célula cardíaca, mantiene una alta concentración en el pool sanguíneo, por lo cual para obtener una imagen del miocardio deben sustraerse las cuentas que corresponden al pool. Esto es factible, pero impracticable en el uso clínico. Para poder restar el pool, debe marcárselo también; se administran por inhalación monóxido de carbono marcado con  $^{15}\text{O}$ . Este  $^{15}\text{CO}$ , se une en forma irreversible a la hemoglobina y permite la delineación del pool y su sustracción digital. Como se comprenderá el procedimiento excede las posibilidades de los protocolos clínicos.

Los tres radiofármacos comentados hasta aquí, ( $^{13}\text{N-NH}_3$ ;  $^{82}\text{Rb}$ ;  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ ), se emplean para evaluar el flujo coronario. Repasemos que elementos llevan a la elección de un *radiotrazador de flujo* para el PET cardiológico.

Desechando el  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  por su inviabilidad práctica, el  $^{13}\text{N}$ -amonio es habitualmente una primera elección, pero requiere de un ciclotrón. El  $^{82}\text{Rb}$  permite prescindir del ciclotrón, sin embargo, tiene un altísimo costo y sus imágenes no son óptimas (la resolución se deteriora por la trayectoria media de 2,6mm del energético positrón del  $^{82}\text{Rb}$ ).

## $^{18}\text{F}$ - FDG

Abordaremos ahora los radiotrazadores utilizados para evaluar el metabolismo cardíaco. Entre ellos encontramos en principio la  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG); también pueden mencionarse algunos ácidos grasos como el palmitato, marcados con  $^{11}\text{C}$ , pero de escasa a nula aplicación en nuestro medio.

Las características de la Flúor Deoxi Glucosa marcada con  $^{18}\text{F}$  son realmente valorables para la práctica clínica. El período de semidesintegración del  $^{18}\text{F}$  (110 min.) más largo que el de otros emisores de positrones de utilidad clínica en Diagnóstico por Imágenes, hace factible su empleo en sitios relativamente distantes del ciclotrón donde se produce. La baja energía del positrón (0,64 MeV), implica menor dosis de radiación para el paciente y permite imágenes de alta resolución, constituyendo el radiofármaco idóneo para la evaluación del metabolismo celular de la glucosa, lo que implica su extenso empleo en Cardiología. (Elgazzar, 2006).

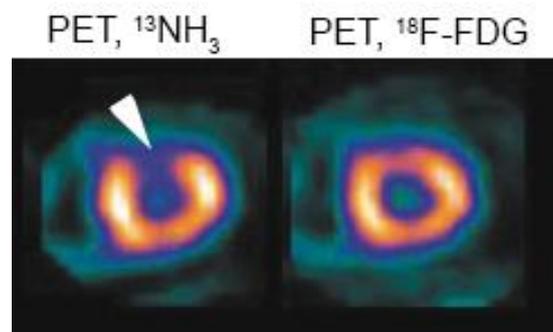
Una de las principales aplicaciones del PET en cardiología, quizá la más conocida y utilizada en la actualidad, se refiere a la valoración de la viabilidad miocárdica. Como consecuencia de la enfermedad coronaria, la zona dañada por el déficit de flujo, experimentará una isquemia o un infarto. El infarto es la necrosis, la muerte celular, la célula es irrecuperable. En la isquemia, la célula se daña por el déficit de perfusión pero existen posibilidades de revertir el fenómeno. A posteriori de una lesión isquémica el miocardio cuenta con varios mecanismos de defensa para disminuir al mínimo el daño ocasionado. Estas respuestas (estados de la célula cardíaca) se denominan *miocardio hibernante*, *miocardio aturdido*. Simplificando al extremo el concepto, la importancia de detectar la viabilidad de un sector del miocardio, radica en diferenciar si está *atontado* pero aun viable, o si ya está necrótico y no funcionando en forma irreversible. Si está aturdido, la reperfusión del sitio tiene un buen pronóstico y es el tratamiento adecuado. Si el tejido está necrótico, la situación es

irreversible; la reperfusión o revascularización son inútiles y hasta contraproducentes.

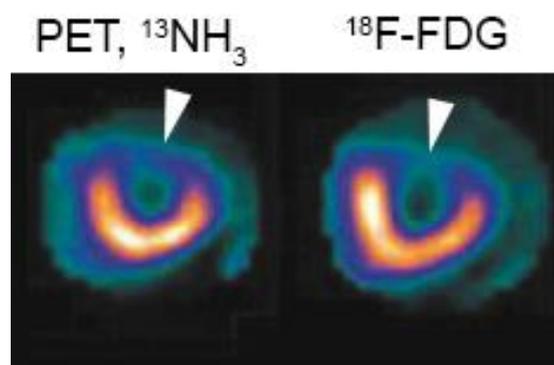
El metabolismo miocárdico y por lo tanto, la determinación de viabilidad, comúnmente se evalúa con  $^{18}\text{F}$ -FDG.

En la enfermedad coronaria, el miocardio exteriorizará el déficit perfusión, en los estudios adquiridos con los marcadores de flujo. Una imagen obtenida con  $^{13}\text{N}$ -amonio mostrará *hipocaptante (fría)* el área afectada. Tanto si se trata de la isquemia de un miocardio *aturdido*, como si se trata de la necrosis irrecuperable de un territorio infartado. Pero si se trata de un miocardio *aturdido* pero aun viable, habrá falta de flujo pero subsiste actividad metabólica. Y en ese sector *aturdido* o *hibernando*, no solo se mantiene la actividad metabólica, sino que se **incrementa** la utilización de glucosa como su principal sustrato metabólico.

Aquí es donde juega un rol preponderante la  $^{18}\text{F}$ -FDG; el área que se mostraba fría en el estudio de flujo, concentra la glucosa marcada, si el miocardio está viable, (Figura 3.27) o permanece fría en el estudio con  $^{18}\text{F}$ -FDG si el territorio es irrecuperable (Figura 3.28). Así, la viabilidad del miocardio se constata al mostrar la falta de coincidencia entre los estudios de flujo ( $^{13}\text{N}$ -amonio) y de metabolismo ( $^{18}\text{F}$ -FDG). O se descarta la viabilidad del territorio si los territorios fríos coinciden en ambos estudios. En la literatura, encontrarán descrito el fenómeno con las palabras en inglés (match, o mismatch).



**Figura 3.27** PET Cardiológico. El estudio con  $^{13}\text{N}$  (de flujo) muestra un defecto frío (flecha) que se corrige en el estudio con  $^{18}\text{F}$ -FDG (metabolismo) indicando que se trata de un territorio que conserva la vitalidad pese al déficit de perfusión (mismatch)



**Figura 3.28** PET Cardiológico. El estudio con  $^{13}\text{NH}_3$  (de flujo) muestra un defecto frío (flecha) que se repite en el estudio con  $^{18}\text{F-FDG}$  (metabolismo) indicando que se trata de un territorio sin vitalidad e irrecuperable (match)

Un último párrafo para puntualizar una variante en los estudios de cardiología nuclear, que involucra a varios de los radioligandos mencionados. Hemos mencionado muchos de ellos como aptos para la evaluación de la irrigación del miocardio (perfusión) y su repercusión metabólica (viabilidad). Debe mencionarse que también permiten evaluar la *función cardíaca*. Lo que describimos al principio de esta sección respecto a la fracción de eyección (FEVI) que inicialmente se realizaba con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Glóbulos Rojos marcados, también puede concretarse con cualquiera de estos marcadores del miocardio. El prerrequisito es sincronizar la obtención de imágenes al electrocardiograma, identificando así las fases del ciclo cardíaco, esta técnica se denomina Gated-SPECT o Gated-PET según que marcadores estemos utilizando.

## EVALUACIÓN DEL SISTEMA LINFÁTICO

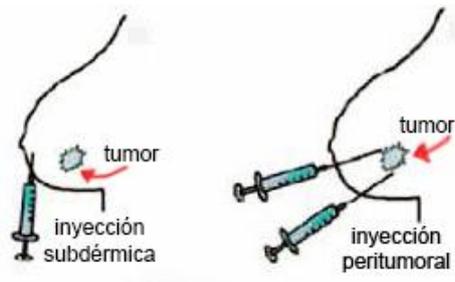
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Partículas coloidales

*Estructura química*

Los radiofármacos para la detección del ganglio centinela son básicamente  $^{99m}\text{Tc}$ -Partículas coloidales. Estas partículas coloidales, son de naturaleza variada. En nuestro medio tenemos disponibles polisacáridos complejos como el Dextrano (con una cadena de longitud aproximada de 70 kilodaltons) y un Coloide de Gelatina de colágeno, que da lugar a partículas en un rango entre 100 y 400 nm. Con menor disponibilidad y difusión, también se ha empleado sulfuro coloidal y antimonio coloidal

### *Administración*

Para detectar el ganglio centinela, el radiofármaco debe ser administrado localmente; esto es en la proximidad del tumor; puede ser peri tumoral, o intradérmico, o subcutáneo por encima de la localización del tumor etc. (Figura 3.29) Hay variantes en la administración, pero siempre son formas locales, es decir no se inyecta en el torrente sanguíneo.

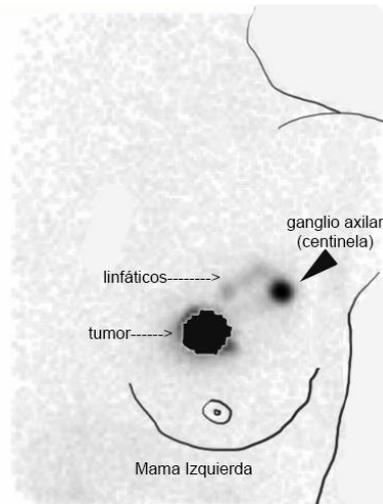


**Figura 3.29** Esquema de la administración del radiofármaco para la detección del Ganglio Centinela. Inyección local, subdérmica sobre el territorio del tumor, o peritumoral

### *Mecanismo de localización y biodistribución*

El radiocompuesto ha sido depositado entonces en el espacio intersticial en las proximidades del tumor; desde allí las partículas migrarán por los capilares linfáticos hasta que al llegar al primer ganglio con que se topen, su tamaño

hará que queden atrapadas, “marcando” de esa manera, el primer ganglio (centinela) al que drena el sitio donde fue administrado. La cámara gamma permite visualizar la actividad que se localiza en el ganglio centinela. (Figura 3.30) Pueden trazarse marcas en la piel, orientando así al cirujano previo a la intervención quirúrgica.



**Figura 3.30** Detección del Ganglio Centinela. Imagen obtenida 2 hs post inyección, en la cámara gamma. Se observa: actividad en el sitio de inyección peritumoral, el trayecto linfático y la concentración en el ganglio centinela. Las líneas dibujadas son al solo efecto de ayudar a descifrar la imagen. Corroborada la presencia del ganglio, este será luego ubicado y extirpado con ayuda del gamma probe

Del párrafo anterior, se desprende que el tamaño de las partículas es decisivo. Si son muy grandes no migrarán, no pasan por los poros del capilar linfático y quedan en el líquido intersticial del sitio donde se inyectaron. Si son muy pequeñas, seguirán de largo; no serán atrapadas por el primer ganglio; terminarán con toda la linfa desembocando por el conducto torácico en el torrente sanguíneo y serán atrapadas por el hígado (por el sistema retículo endotelial). También es posible y frecuente que el rango de las partículas sea demasiado amplio, y ocurre todo junto; queda mucho radiofármaco en el sitio de inyección; se marcan no uno sino muchos ganglios, y además el ligando sigue viaje con la linfa. Esto también invalida la detección del centinela. El objetivo es poder analizar un solo ganglio para predecir el estado de la estación

ganglionar. Pueden analizarse como centinelas 2, o a lo sumo 3 ganglios. Pero si se marcan todos, ya no tiene sentido el procedimiento.

### *Utilidad diagnóstica*

El abordaje del estudio de las vías linfáticas mediante técnicas de medicina nuclear, ha cobrado en los últimos años un gran empuje a partir de su empleo en la detección del llamado *ganglio centinela* (GC).

El concepto del ganglio centinela, y su detección con técnicas radioisotópicas, ha cambiado el paradigma en el diagnóstico y tratamiento de varios cánceres, principalmente, mama y melanoma.

Se parte de la idea de que determinados tumores tienen un ganglio centinela, entendiendo como tal un primer ganglio al que llega el flujo linfático desde el tumor primario. En tumores que diseminen por vía linfática, ese sería el primer sitio en afectarse. Aceptar esto, trae aparejada la admisión de una serie de fundamentos, a saber: el flujo linfático es ordenado y previsible; las células tumorales diseminan secuencialmente; el estado del GC predice el estado del resto de esa estación ganglionar.

Siempre, ante un tumor maligno, es imprescindible determinar si se ha diseminado (*estadificación*). Si se trata de tumores que diseminen y originen metástasis principalmente por vía linfática, debe analizarse la primera estación ganglionar a la que drene el sitio del tumor. Así, en el cáncer de mama, además de tratar el tumor, la sistemática habitual fue extirpar la axila (sitio al que seguramente drenó el flujo linfático del tumor).

La axila, se extirpaba a solo efecto de analizarla anatomopatológicamente y poder *estadificar*, (saber si se había diseminado). El procedimiento era adecuado, pero bastante traumático y con secuelas indeseables. Algo similar ocurría en el melanoma, con el agravante que en los tumores de la piel, es mucho más incierto predecir cuál sería la estación ganglionar a la que drenaría el tumor.

La extirpación de la axila, o de toda una estación ganglionar, era el procedimiento indicado si el sitio estaba comprometido con la enfermedad.

Pero si no había diseminación, la extirpación de toda la axila no tenía ningún beneficio. Entiéndase, era inevitable, para poder analizar todos los ganglios, dado que no se sabía cuál era el centinela, pero no traía aparejado ningún beneficio terapéutico.

Al poder detectar e identificar el ganglio centinela, basta con extirpar solo ese elemento para hacer el análisis anatomopatológico; este es un procedimiento por demás sencillo y sin consecuencias. Si el análisis anatomopatológico del GC muestra que está indemne, se presume que el resto de la estación está indemne, que el tumor no diseminó por vía linfática, y allí acaba esa estadificación. No es necesario extirpar toda la estación. (Barbera, Illanes, 2001)

Antes, de 100 mamas que se operaban, se extirpaban 100 axilas, aunque después se comprobaba que solo 20 estaban enfermas. Las otras 80 se mostraban libres de enfermedad.

Extirpar una axila, o cualquier estación ganglionar que ha sido infiltrada por el cáncer, es un procedimiento adecuado y beneficioso para el pronóstico. En nuestro ejemplo, las 80 que se extirpaban estando sanas, aunque era inevitable para poder analizar los ganglios, no era deseable; si hubiera podido predecirse que la axila estaba indemne, nunca se hubieran extirpado.

Actualmente, solo se extirpan las 20 axilas que fueron detectadas comprometidas en el ganglio centinela. A las restantes 80, solo se les extirpa y analiza el GC, y al comprobarlo indemne se concluye el procedimiento. El ejemplo, en porcentajes bastante reales, se basa en la mama por ser la práctica más frecuente, pero la contundencia de los cambios que promueve la detección del GC puede extrapolarse a cualquier tumor en que se aplica.

La detección del ganglio centinela, es en última instancia, una Linfocentellografía; estamos detectando el espacio de distribución que va desde un tumor primario, por la vía linfática, hasta el primer ganglio

Para la localización del GC y su extirpación quirúrgica, no basta con la imagen que se logra en una cámara gamma demostrando su presencia y orientando en su localización. Se utiliza además una sonda detectora portátil (*gamma probe*). (Figura 3.31). Esta sonda se emplea dentro del quirófano y

mediante una señal (analógica, o auditiva etc) permite la ubicación exacta del radiofármaco en la estación ganglionar para posibilitar su extirpación selectiva.



**Figura 3.31** Sonda detectora portátil (Gamma probe) empleada en el quirófano para la localización y extirpación del ganglio centinela

Hay varios aportes que el físico especialista en medicina nuclear puede hacer en este procedimiento. Uno, muy obvio, es diseñar una estrategia para el control de calidad del radiofármaco. Como se habrá comprendido, en este caso no basta la rutinaria comprobación del tecnecio libre. Es imprescindible verificar el tamaño de las partículas, que por otra parte son de muy variada naturaleza.

Otro punto que requiere la atención del físico es lo relacionado a la radioprotección. La técnica del GC puede realizarse con muy baja dosis de actividad. En la mayoría de las prácticas en que empleamos  $^{99m}\text{Tc}$ , manejamos dosis de 5 a 25 mCi. Aquí podemos usar perfectamente dosis mucho más pequeñas, del orden de los 100 o 200  $\mu\text{Ci}$ . Esto es así pues el espacio de distribución es muy reducido. No necesitamos distribuir un radiofármaco en todo el volumen corporal; ni siquiera en el volumen de un órgano. Simplemente pretendemos que el radiocompuesto vaya desde el sitio de inyección hasta el primer ganglio y allí quede atrapado. Es un recorrido ínfimo de unos pocos centímetros.

Esta es una práctica bastante especial. Si bien la administración y la imagen en la cámara gamma se hacen en un servicio de medicina nuclear que cuenta

con las instalaciones adecuadas, el resto del procedimiento (la detección con el gamma probe) se hace intra quirófano, durante el acto operatorio mismo. Si se trabaja con dosis tan bajas como las mencionadas más arriba, la eventual exposición en el quirófano, horas más tarde, es prácticamente despreciable. Tanto que no requiere de precauciones o monitoreos. El personal involucrado en la cirugía no está bajo las normativas del trabajo con radiaciones ionizantes. Pero lamentablemente esto no siempre es así. Si bien se usan dosis pequeñas, no son tan mínimas como las mencionadas arriba. Una de las razones por las que se termina usando dosis más altas es la insuficiente calibración de los gamma probe. Para poder detectar el GC con exquisita precisión, (los ganglios miden menos de 10 mm) el aparato debe poder diferenciar claramente (aun con actividades bajísimas) la radiación gamma de 140 keV proveniente del tecnecio (que está en el ganglio marcado) de la radiación secundaria (Compton) proveniente de la interacción de los rayos gamma del tecnecio con los tejidos de alrededor. Tanto el vigilar la radioprotección como la calibración y control de los equipos son resorte del físico.

Por último, un comentario. La técnica del GC permite seguir ejemplificando cómo la vía de administración y el tiempo al que se hace la adquisición de la imagen, determina qué *espacio de distribución* detectaremos. Cualquiera de los radiofármacos mencionados, inyectados en sangre (en lugar de localmente) serán captados por el hígado y el bazo, no por el ganglio centinela y son esos los órganos que se verán en la imagen. Eventualmente si hay partículas muy grandes, muchas quedan atrapadas en el sistema de arteriolas y capilares pulmonares y en la imagen también serían visibles los pulmones. El fármaco administrado en forma local, (*la forma adecuada para detectar el GC*), durante el primer tiempo marcará simplemente el sitio de inyección. Solo se verá por ejemplo, un punto caliente en la mama. La migración y captación por parte del ganglio puede tardar hasta 2 horas, y recién entonces lo que veremos será el ganglio centinela.

## OTRAS APLICACIONES DE LOS MISMOS RADIOFÁRMACOS

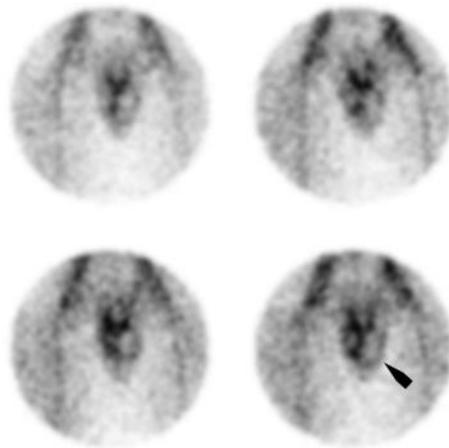
En esta última sección, se mencionan otras aplicaciones en las que se emplean los radiofármacos referidos en este capítulo. Ocurre que al ordenar y clasificar los radiocompuestos por los órganos o procesos en los que se utilizan con mas frecuencia, quedan excluidas y sin comentarse algunas aplicaciones. Sólo comentaremos aquellas en que puede resaltarse características que ayuden a comprender mas en profundidad la idea de los radiofármacos y su espacio de distribución.

### *EL $^{99m}\text{Tc}$ -Macroagregado de Albúmina y la Flebografía Radioisotópica*

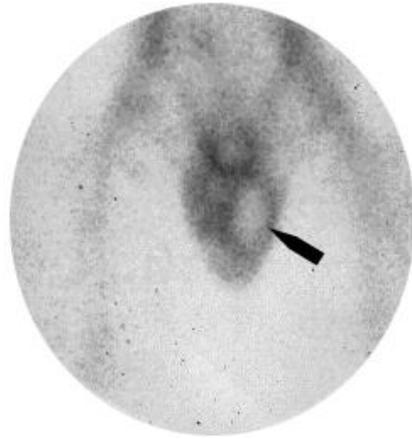
Este radioligando del que nos ocupamos al hablar del centellograma pulmonar, se puede utilizar también para detectar una trombosis venosa en los miembros. Si recordamos que la indicación mas frecuente del centellograma de pulmón es el Trombo Embolismo Pulmonar (TEP), detectar la posibilidad de una trombosis venosa profunda en los miembros no es un dato menor. La trombosis venosa de un miembro es la causa más frecuente del TEP; si la detectamos estamos reforzando el diagnóstico. Para efectuar la Flebografía Radioisotópica, basta con inyectar el radiofármaco destinado al centellograma de pulmón en una vena del pie (en caso de miembros inferiores). Se inyecta bajo la cámara, y se realiza una *adquisición dinámica* del ascenso del material por el sistema venoso. El estudio no dura mas de un minuto. Una obstrucción, o la alteración del recorrido por venas colaterales quedan claramente evidenciados. Luego se continúa con la adquisición de las vistas de la perfusión pulmonar. Este radiofármaco, sirve para este cometido (visualizar el trayecto venoso) simplemente porque el tamaño de las partículas les impide salir del torrente sanguíneo y su destino es quedar atrapadas en la micro circulación pulmonar.

*<sup>99m</sup>Tc-pertecnetato o <sup>99m</sup>Tc-DTPA en la Angiografía y Centellograma del Testículo*

Tanto el eluido del generador (<sup>99m</sup>Tc-pertecnetato) como el <sup>99m</sup>Tc-DTPA (el mismo que empleamos en el Radiorrenograma) son útiles para diagnosticar la *torsión del testículo*. Esta alteración implica la interrupción del flujo sanguíneo a un testículo; es aguda y dolorosa y de no resolverse en las primeras horas, conlleva la pérdida del mismo. El diagnóstico consiste en diferenciar la torsión, de la epididimitis, una patología inflamatoria. La torsión es una urgencia quirúrgica, la epididimitis se trata clínicamente. Cualquiera de los dos radiofármacos mencionados, se inyecta y durante unos minutos marca el pool sanguíneo. Una adquisición dinámica de 2 minutos y una adquisición estática inmediata de la región testicular brinda los datos necesarios. La fase dinámica (Angiografía radioisotópica) puede mostrar el déficit del lado afectado en la torsión, (Figura 3.32) y mas seguro aun, si el defecto en la fase estática (Figura 3.33) muestra que a ese testículo no llega el flujo. En el caso de la epididimitis, no hay un déficit en la fase dinámica, y hay un aumento notorio del flujo (por la inflamación) en la fase estática.



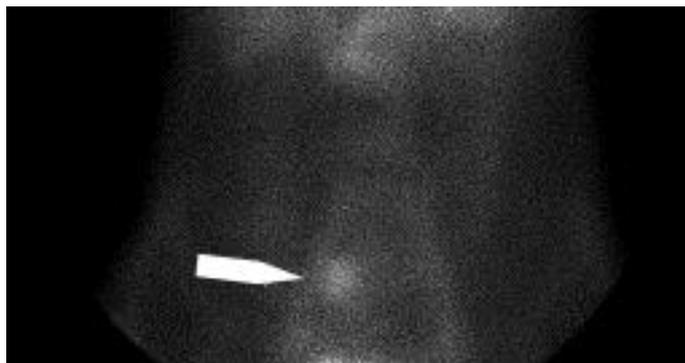
**Figura 3.32** Adquisición dinámica, (angiografía radioisotópica) de la región testicular, tras la inyección de <sup>99m</sup>Tc-DTPA. Se observa el flujo sanguíneo en las ilíacas y una zona fría en la topografía del testículo izquierdo. Falta de flujo por torsión testicular. (flecha)



**Figura 3.33** *Adquisición estática planar de la región testicular, tras la inyección de  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ . Se observa una zona hipocaptante atribuible al déficit sanguíneo en la topografía del testículo derecho, ocasionado por torsión del testículo. (flecha)*

#### *$^{99m}\text{Tc}$ -Glóbulos Rojos marcados. Detección de una Hemorragia Digestiva baja*

Los Glóbulos Rojos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ , los mismos que describimos para realizar la FEVI, son muy adecuados para la detección de una hemorragia digestiva baja. Dado que son marcadores estables del pool sanguíneo, así como permiten evaluar el volumen sanguíneo en la FEVI, también permiten observar el árbol vascular. En un sujeto normal, los grandes vasos del abdomen se observan durante horas luego de la marcación de los Glóbulos Rojos. Si existe una hemorragia digestiva, esto es, sangre que se extravasa y se pierde hacia la luz intestinal, en imágenes secuenciales del abdomen, se observa un acúmulo creciente a lo largo de las horas (o minutos según la envergadura de la hemorragia). Dicho acúmulo no se corresponde con el árbol vascular y revela o permite presumir el sitio de la hemorragia para su abordaje quirúrgico. (Figura 3.34). El procedimiento se indica cuando se sospecha hemorragias de las porciones bajas (intestinales) del tubo digestivo. Una hemorragia gástrica, por ejemplo, es mas detectable por endoscopia.

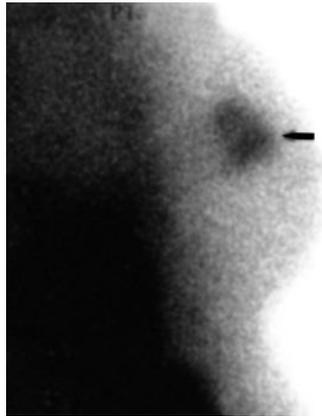


**Figura 3.34** Vista estática, anterior, del abdomen inferior. Glóbulos Rojos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ . Se observan los grandes vasos (ilíacas) y un acúmulo creciente (flecha) atribuible a sangre que se extravasa hacia la luz del intestino. Hemorragia Digestiva baja

#### $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI en la detección del Carcinoma Oculto de Mama

Hablamos del  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI en relación a la marcación cardíaca. Como dijimos, en realidad, este radiofármaco es inespecíficamente un marcador de tejidos perfundidos y metabólicos. En ese sentido, podría ser un marcador inespecífico de los tumores. Tan inespecífico que no resultaría útil. Pero hay una entidad, infrecuente pero muy importante donde está indicado. Se trata del Carcinoma Oculto de Mama. Se llama así, a una entidad donde la paciente debuta con un ganglio axilar patológico, qué, al extirparse, evidencia ser una metástasis de un adenocarcinoma. (Barbera, Illanes, 2003) Lo mas probable es que se trate de un cáncer de la mama de ese mismo lado que dio una metástasis en la axila. Ahora bien, se hacen los estudios habituales, mamografía, ecografía, y en ninguno se puede detectar un cáncer en esa mama. Cualquier decisión terapéutica se vuelve problemática y sin fundamentos. Obviamente ya se extirpó el ganglio; pero, y el tumor primitivo? Queda sin tratamiento? Cómo extirpar algo que no puede detectarse? Sacar toda la mama, podría ser una opción, pero muy cuestionable. Es improbable, pero no imposible que el tumor esté en otra glándula (es un *adeno*-carcinoma), no es obligatorio que sea de una mama. Aquí es donde el  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI juega un importante rol; la mama es

muy fácil de explorar por lo superficial, y hasta tumores muy pequeños pueden ser detectados con este marcador.( **Figura 3.35**) Y no solo los detecta; al confirmar la presencia del tumor que escapó a los otros métodos, el MIBI también permitirá su extirpación mediante la cirugía radioguiada. Esto es, con la ayuda del mismo gamma probe que se emplea en el ganglio centinela, se extrae todo el tejido de esa mama que capta el trazador.



**Figura 3.35** Centellograma de mama derecha, vista lateral. Radiofármaco  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ . Se observa un acúmulo hipercaptante (flecha) que corresponde a un carcinoma oculto. Su detección permite su posterior extirpación por cirugía radioguiada con el gamma probe

## Capítulo 4

### Radiofármacos para Tomografía de Emisión de Positrones

Emisores de Positrones. Aniquilación del positrón. Obtención de la imagen. Factibilidad de uso de los distintos emisores de positrones. Producción de emisores de positrones: ciclotrones. Producción de Radiofármacos marcados con emisores de positrones: módulos de síntesis. Principales radiofármacos del ciclotrón médico. Compuestos marcados con  $^{11}\text{C}$  y con  $^{18}\text{F}$ . Síntesis de  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxiglucosa (FDG). Fundamento de la visualización de tumores con  $^{18}\text{F}$ -FDG. Metabolismo de la glucosa en una célula normal y en una célula tumoral.

#### *Introducción*

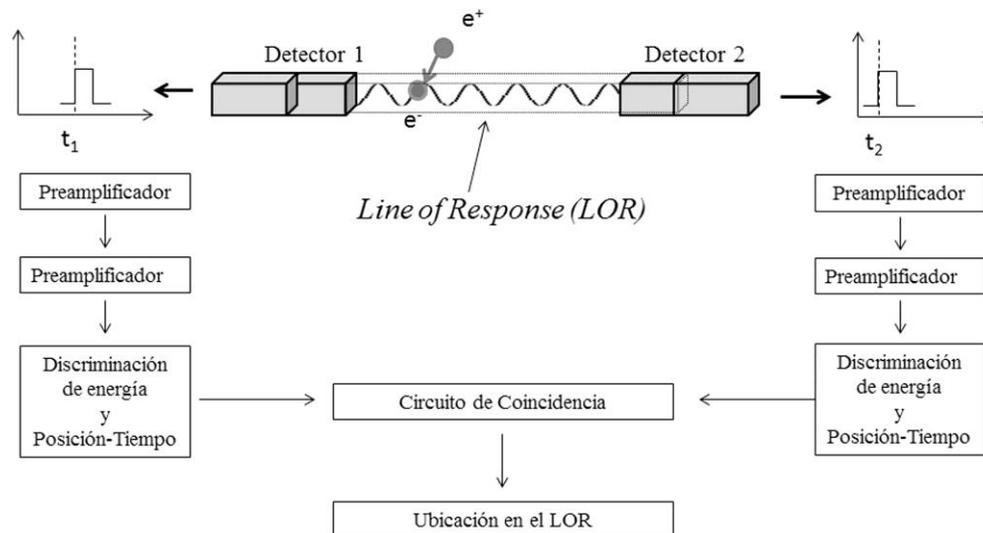
El positrón ( $\beta^+$ ) es la antipartícula del electrón, esto es, se trata de una partícula de masa y espín igual al electrón, con carga eléctrica de igual magnitud y de sentido contrario. La emisión de un  $\beta^+$  desde el núcleo es secundaria a la conversión de un protón en un neutrón. La Tomografía por Emisión de Positrones o PET (del inglés, Positron Emission Tomography) es la técnica de medicina nuclear que permite obtener imágenes tomográficas de la distribución de isótopos emisores de positrones dentro del organismo humano (Seemann, 2004: 241-246). La formación de la imagen en el PET sostiene el mismo paradigma que toda la medicina nuclear. Esto es, se administra al paciente un isótopo radioactivo que se concentra en una región del organismo

para que, a partir de la emisión de energía del proceso de desintegración pueda ser detectado desde el exterior, dando fe de esa forma de procesos fisiológicos o metabólicos.

## **TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES**

La posibilidad de que la localización de un radionucleído emisor de positrones pueda ser conocida desde el exterior tiene que ver con que el positrón emitido, luego de llegar al equilibrio térmico, puede aniquilarse con un electrón del medio que lo rodea produciendo principalmente dos rayos  $\gamma$  de 511 keV que salen en direcciones opuestas. Debido a este principio físico, la geometría de detección se establece a partir de, al menos, un par de detectores enfrentados en relación al cuerpo del paciente. Esa geometría recibe el nombre de detección por coincidencia. (Figura 4.1) La inferencia de que se ha producido un evento de aniquilación requiere de una electrónica capaz de asignar una coordenada temporal a cada uno de los fotones que inciden sobre el sistema y ubicar aquellos pares que lo hacen con una diferencia de tiempo entre sí igual o menor a un intervalo temporal que recibe el nombre de ventana temporal ( $\tau$ ). La ventana temporal es un intervalo de tiempo tan pequeño (del orden de los  $6 \cdot 10^{-10}$  nanosegundos) que permite concluir que ambos fotones provienen de un mismo proceso de aniquilación motivo por el cual se denomina a este proceso colimación electrónica. La colimación electrónica ubica la línea de incidencia de los fotones sin necesidad de interponer ningún elemento estructural delante de los cristales. Esto es básico; en el PET no se requiere un colimador como en la cámara gamma o el SPECT. La posición del evento estará en algún punto de la línea que une ambos cristales a la que se denomina LOR (del inglés, Line of Response). Los dos fotones producidos en una aniquilación inciden en los cristales de módulos opuestos los que a su salida producen señales eléctricas que son analizadas

por el AAP (Analizador de Altura de Pulso). Si las mismas incidieron con una diferencia temporal  $\leq \tau$ , el contador registra un evento de información.



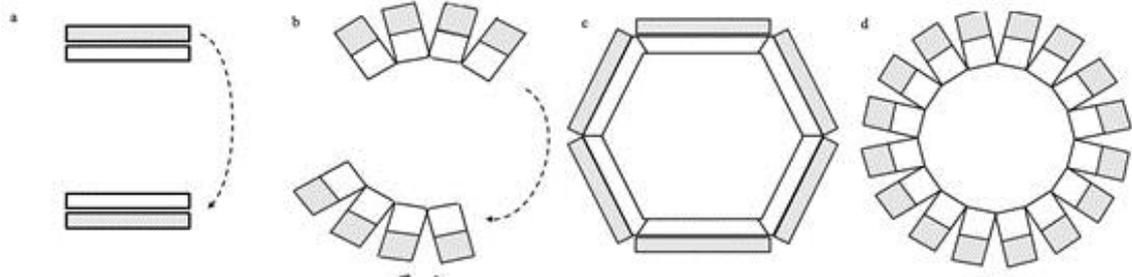
**Figura 4.1:** Esquema de la detección por coincidencia.

Resumiendo y a los efectos de la determinación de las coordenadas de un punto de aniquilación de un par positrón-electrón, el equipo considera a dos fotones incidentes en detectores opuestos, como provenientes de una misma interacción si se cumplen las siguientes condiciones:

- 1) Inciden con una diferencia de tiempo comprendida en lo que se conoce como ventana temporal o ventana de coincidencia y
- 2) La línea de respuesta o LOR determinada entre cristales opuestos está comprendida dentro de una angulación aceptable y
- 3) La energía depositada en el detector está incluida dentro de la ventana de energía prefijada.

Si bien la geometría básica implica un par de detectores opuestos, los equipos actuales poseen un anillo completo de detectores enfrentados. La **Figura 4.2** grafica la evolución tecnológica desde los primeros detectores de coincidencia hasta el esquema de configuración actual. Puede inferirse de los esquemas que antes de contar con el anillo completo, el sistema debía girar

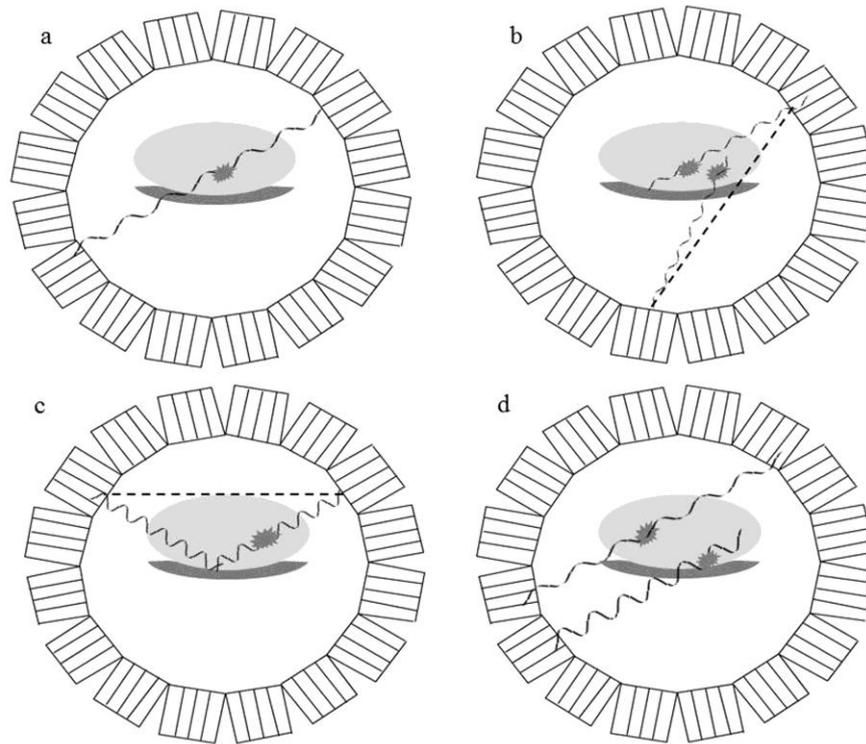
alrededor del cuerpo del paciente para confeccionar todas las proyecciones del estudio tomográfico.



**Figura 4.2.** Disposición geométrica de cristales y grupos de sistemas electrónicos de detección (fototubos). a: Sistema doble cabezal. b: Sistema de anillos parciales. c: Sistema hexagonal. d: Sistema de anillo completo

La detección y todo el procesamiento posterior darán lugar a la obtención de una imagen de la cual se pretende obtener información válida de la distribución del radioisótopo. En el PET se detectan eventos de coincidencia; cuanto más eventos seamos capaces de detectar, la imagen tendrá mayor valor estadístico. La calidad de la imagen resultante está ligada fuertemente no sólo a la cantidad de eventos con que se ha generado sino que también a la calidad de los mismos, tal cual se comentará en los párrafos que siguen.

Los eventos que contribuyen a la señal (información relevante para la formación de la imagen) son los denominados eventos verdaderos (EV). Los EV responden a la detección de fotones por cristales opuestos provenientes de un proceso de aniquilación que no sufrieron interacciones previamente a su arribo al cristal. En la **Figura 4.3.a** se esquematiza la situación ideal de los eventos verdaderos.



**Figura 4.3.** Esquema de las situaciones posibles. *a: Eventos Verdaderos. b: Eventos Random. c: Eventos Dispersados. d: Eventos Múltiples.*

Un segundo tipo de eventos son los eventos random (ER) que se producen por la incidencia en un par de detectores opuestos de dos fotones provenientes de procesos de aniquilación diferentes pero que inciden dentro de la ventana temporal del equipo (Figura 9.3.b)).

Los eventos dispersados (ED) corresponden a fotones que si bien provienen de un mismo evento de aniquilación, han sufrido un proceso de interacción previo a su arribo al cristal. Esta situación aporta ruido a la imagen y disminuye su contraste debido a que los circuitos de posición malinterpretan las coordenadas del punto de aniquilación. La contribución de ED a la imagen puede disminuirse con la utilización de equipos con buena resolución energética de manera tal que se pueda trabajar con una ventana de adquisición menor sin por eso perder demasiada información de los EV. Otra estrategia para disminuir la presencia de ED es interponer una barrera física entre anillos sucesivos del escáner; para esto se emplean septas interplanares (no se deben confundir con un colimador como el de las cámaras gamma o el SPECT) de

modo que sólo pueden alcanzar el detector los rayos paralelos a las septas. Rayos en otra dirección, como los dispersos no pasan ese filtro físico. Obviamente disminuye también el conteo de rayos coincidentes y válidos pero no paralelos a la septa.

Por último, los eventos múltiples (EM) son eventos donde un par surgido de una aniquilación llega a cristales opuestos en la misma ventana temporal en la que incide otro fotón que no proviene directamente de una aniquilación, sino de una interacción secundaria. En ese caso hay tres fotones que inciden en la misma ventana temporal por lo que ante la imposibilidad del equipo de discriminar cuál es el par verdadero, desecha todos los eventos.

La coexistencia de los diferentes eventos, tiene gran incidencia en la imagen que se adquiere y en la validez de la información que obtenemos. Una implicancia directa está en la dosis empleada. En los sistemas como la cámara gamma o el SPECT, dentro de ciertos límites, la dosis no tiene un valor tan trascendente para la imagen resultante. Incluso, es frecuente ver que para poder realizar más rápido un estudio SPECT, se aumente la dosis empleada más allá de lo que recomiendan las sistemáticas. Este accionar es impensable en los estudios PET dado que los ER aumentan en forma cuadrática con la dosis y con ellos, el ruido estadístico, dando lugar a una pésima imagen: borrosa y con un contraste pobre e irremediable.

Para terminar esta apretada síntesis de los fundamentos del PET, hay un par de conceptos que deben subrayarse: la posibilidad de cuantificar que brinda este método, y la indispensable necesidad de corrección de atenuación de la imagen adquirida.

La trascendencia del PET surge de la enorme detectabilidad que se logra con este instrumento. En última instancia, como decíamos más arriba, el paradigma del método es el mismo en toda la medicina nuclear, detectar la distribución de un radiofármaco. Pero la detección por coincidencia, con anillos completos de detectores, no puede ni compararse con los anteriores métodos (cámara gamma, SPECT) que interponen colimadores físicos para poder indagar la procedencia de los fotones y lograr elaborar una imagen de la distribución. Semejante capacidad de detección, como la que denota el PET,

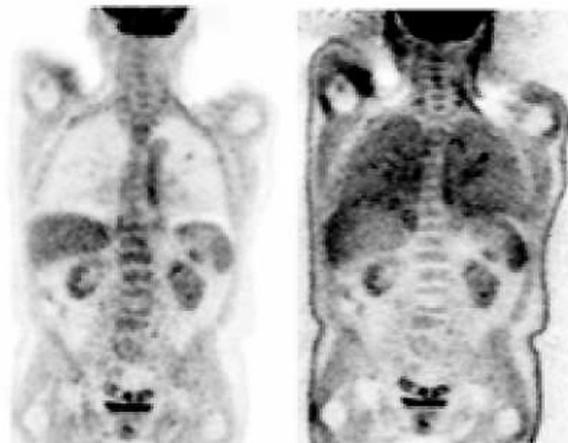
hace posible además una persistente aspiración de la Medicina Nuclear, que es la de cuantificar. No es lo mismo decir que aquí parece haber más actividad que allá, que poder ponerle a esa aseveración un valor, verificable y reproducible. El objetivo central de la cuantificación de una imagen de Medicina Nuclear es la obtención de información de la intensidad y eventualmente del tamaño de un proceso fisiológico o metabólico en una región considerada de interés diagnóstico. Cuantificar permite objetivar y controlar cambios evolutivos, entre otros. La información sobre la intensidad puede ser autorreferencial y dar un valor del cociente captación de fármaco/volumen de tejido, puede surgir de la comparación estadística con imágenes análogas obtenidas de pacientes considerados normales o puede ser fruto de comparaciones intra- e inter-paciente a lo largo del tiempo. Los métodos estrictamente cuantitativos implican estudios dinámicos, y requieren el análisis complejo de datos, y por ahora no forman parte de las sistemáticas clínicas habituales. Lo más frecuente en la práctica cotidiana de la Medicina Nuclear es el empleo de métodos semicuantitativos, de los cuales el más utilizado es el SUV (del inglés, Standardized Uptake Value). El SUV es una medida semi-cuantitativa, obtenida a partir de la imagen de concentración del radiofármaco normalizada por la actividad inyectada y el peso del paciente. La expresión del SUV es la siguiente

$$SUV = \frac{\text{Cuentas(ROI en la lesión)} \times \text{Factor de Normalización (KBq/cuentas)}}{\text{Actividad inyectada / Kg de peso} \times \text{Peso del Paciente}}$$

El factor de normalización se obtiene al momento de la calibración del equipo, determinando el número de cuentas que lee el aparato para distintas actividades de una fuente. De allí que el producto de ese factor y de las cuentas de la ROI da idea de la actividad inyectada que está localizada en el área de interés.

Si la distribución de la radioactividad fuera uniforme, el SUV valdría 1. Cuanto más hipercaptante sea el área que contiene una región de interés (ROI), mayor será el SUV. Más adelante hablaremos y daremos ejemplos del empleo específico del SUV en la práctica cotidiana.

Con respecto al fenómeno de la atenuación, éste es, junto con la radiación dispersa, el factor de mayor incidencia en la degradación de la calidad de las imágenes de Medicina Nuclear y debe ser necesariamente corregido, de lo contrario, los diagnósticos se verían profundamente dificultados y la cuantificación de las imágenes sería inadmisibile (Ostertag,1989). Recordemos que los estudios de Medicina Nuclear, son siempre estudios “de emisión” donde el emisor de la radiación es el propio paciente a quien se le administró el radiofármaco. Desde el paciente son emitidos hacia los detectores los fotones que darán origen a la imagen del estudio. La atenuación que ocasionan los propios tejidos incide obviamente más en los fotones provenientes de regiones profundas, y ocasiona una sobre estimación de las estructuras periféricas en desmedro de las internas (Kinahan,1998). Obsérvese en la **Figura 4.4** imágenes de cuerpo entero (corte coronal, vista anterior) de un estudio PET con 2- <sup>18</sup>F- fluoro- 2- desoxi- D- glucosa (<sup>18</sup>F- FDG) con y sin corrección por atenuación.



**Figura 4.4.** Corte coronal de un estudio de cuerpo entero (vista anterior). Izquierda, corregido por atenuación. Derecha, sin corregir

Excede a las posibilidades de estos párrafos ahondar en las formas de corrección de la atenuación. Baste con señalar que para la corrección se suele recurrir a la información de otra fuente de radiación externa conocida, que, a la par del estudio de emisión, realizará un estudio de trasmisión, de donde se obtendrán los coeficientes de atenuación de cada punto, para intentar corregir

el fenómeno. Lo que se pretende recalcar al mencionar la atenuación, es que cuando se juzga cómo se distribuyó en el cuerpo el radiofármaco administrado, no se está evaluando directamente esa distribución sino que en realidad se la está valorando a través de una imagen atenuada o corregida. Si bien esto no invalida necesariamente las conclusiones que de la imagen se extraigan, siempre se debe tener en cuenta el fenómeno que se interpone entre nuestra observación y la verdadera distribución del emisor de positrones en el organismo.

## **Radionucleídos Emisores de Positrones**

Los radiofármacos empleados en el PET tienen los mismos requisitos que los pretendidos en todas las aplicaciones de Medicina Nuclear. Sin embargo, su factibilidad de utilización está enteramente relacionada a la radiomarcación. Al igual que con los emisores de fotones únicos, estos radioisótopos deben unirse a alguna molécula, a través de la cual podremos detectar determinado proceso metabólico. En la cámara gamma y el SPECT, los métodos de radiomarcación son por demás sencillos; habitualmente consisten en el agregado del eluido del generador de  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  conteniendo una forma química del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  a un frasco con el fármaco liofilizado. Con los emisores de positrones las marcaciones son más complejas y requieren procedimientos de radiofarmacia que exceden a los servicios de Medicina Nuclear estándar. Los procesos de marcación de moléculas biológicas con emisores de positrones suelen ser reacciones químicas sucesivas que se encuentran muy automatizadas y que se realizan en dispositivos llamados “módulos de síntesis”. Lo común es que se reciba el radiofármaco ya preparado y a lo sumo deben fraccionarse las dosis para los distintos pacientes.

En la **Tabla 4.1** se listan los radionucleídos más utilizados para marcar trazadores PET, su período de semidesintegración y el modo de producción.

Radionucleído	Período de semidesintegración (minutos)	Método de producción
$^{11}\text{C}$	20,3	Ciclotrón
$^{13}\text{N}$	10,0	Ciclotrón
$^{15}\text{O}$	2,1	Ciclotrón
$^{18}\text{F}$	109,7	Ciclotrón
$^{68}\text{Ga}$	68	Generador $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$

**Tabla 4.1.** Radionucleídos emisores de positrones factibles de ser utilizados para Tomografía de Emisión de Positrones

### Factibilidad de uso de los distintos emisores de positrones

Los emisores de positrones en general son de bajo número atómico. El hecho de que átomos tan comunes en la naturaleza como el carbono, el oxígeno y el nitrógeno tengan isótopos emisores de positrones ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{O}$ ) permite marcar casi cualquier molécula biológica importante (glucosa, ácidos grasos, dióxido de carbono) conservando la estructura química intacta. La limitación de la utilización de estos radioisótopos aflora de su período de semidesintegración ultracorto, como se comentará más adelante. El radioisótopo más utilizado para estudios PET es el  $^{18}\text{F}$ , dado que sus características químicas le permiten reemplazar a grupos  $-\text{OH}$  (muy frecuentes en sistemas biológicos) y tiene un adecuado período de semidesintegración. Para el desarrollo de nuevos radiofármacos para PET es necesario que el período de semidesintegración del emisor de positrones sea compatible con la puesta a punto del proceso de radiomarcación del fármaco. Si el semiperíodo del radioisótopo emisor de positrones es muy corto, se hace casi imposible el desarrollo de síntesis de nuevos compuestos. En estos casos se utilizan los radionucleídos bajo formas químicas muy sencillas, tal es el caso del  $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ .

Por ahora, en nuestro medio, los isótopos emisores de positrones empleados en clínica son producto de un ciclotrón. La mayoría de los centros no cuentan con una instalación de esa magnitud y el radioisótopo debe tener un período de semidesintegración que le permita llegar desde el laboratorio que lo provee hasta el hospital o la clínica donde será empleado. Esta limitación hace del  $^{18}\text{F}$  el radioisótopo más utilizado en iniciativas de Tomografía de Emisión de Positrones

El período de semidesintegración del  $^{18}\text{F}$ , más largo que el de otros emisores de positrones de utilidad clínica en Diagnóstico por Imágenes hace factible su empleo en sitios relativamente distantes del ciclotrón donde se produce. Un centro de salud ubicado a 6 horas del ciclotrón está en el límite para el empleo del principal radiofármaco PET, la  $^{18}\text{F}$ -FDG: considerando que un diagnóstico con este radiofármaco requiere una dosis de 5 mCi, habría que enviar no menos de 100 mCi para realizar un solo estudio. Los blindajes necesarios y las normas de radioprotección respecto al traslado de esa cantidad de radiactividad (entre otras cuestiones) lo hacen casi impracticable (basta pensar que se debe blindar un rayo gamma de 511 keV). En el caso de  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{O}$ , su muy corta vida media física, sólo los hace aptos para los pocos centros que cuentan con un ciclotrón propio.

Una alternativa a la dependencia de un laboratorio con un ciclotrón en las proximidades del PET, es emplear generadores cuyo producto sea un emisor de positrones. Comercialmente disponible en el mundo, se encuentra el generador de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ . El  $^{68}\text{Ga}$  tiene una aceptable capacidad para marcar moléculas de interés en el diagnóstico clínico. Cabe mencionar al radiofármaco  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE (ver capítulo 10 para más detalles), un análogo de somatostatina útil para el diagnóstico de tumores neuroendócrinos gastroentero-pancreáticos metastásicos. El generador de  $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$  es por ahora es una variante muy costosa en nuestro ámbito y puede encontrarse exclusivamente en los laboratorios que comercializan los radiofármacos, los cuales envían a los Servicios de Medicina Nuclear los compuestos radiomarcados listos para usar.

En la **Tabla 4.2** se listan los radiofármacos más frecuentemente utilizados para estudios PET junto con su utilidad diagnóstica.

Radiofármaco	Utilidad diagnóstica
2- <sup>18</sup> F- fluoro- 2- desoxi-D- glucosa ( <sup>18</sup> F- FDG)	Evaluación del metabolismo de cerebro y corazón. Estudio de tumores
<sup>18</sup> F- fluoruro de sodio ( <sup>18</sup> F- NaF)	Estudios óseos
<sup>18</sup> F-dihidroxifenilalanina ( <sup>18</sup> F-DOPA) <sup>18</sup> F-Fallypride <sup>18</sup> F- desmetoxifallypride ( <sup>18</sup> F-DMFP)	Evaluación de enfermedades cerebrales relacionadas con el sistema dopaminérgico
3'- <sup>18</sup> F-fluoro-3'-desoxi-L-timidina ( <sup>18</sup> F-FLT)	Caracterización de tumores
<sup>18</sup> F- colina ( <sup>18</sup> F- Ch)	Compuesto específico para el cáncer de próstata, el hepatocarcinoma y algunos tumores cerebrales
<sup>15</sup> O- H <sub>2</sub> O	Estudio de la perfusión de miocardio y cerebro
<sup>18</sup> F- cloruro de amonio ( <sup>13</sup> N- NH <sub>4</sub> Cl)	Estudio de la perfusión de miocardio

**Tabla 4.2.** *Radiofármacos más frecuentes en Tomografía de Emisión de Positrones y su utilidad diagnóstica*

Así, en un servicio de Medicina Nuclear que cuenta con un PET, se pueden recibir diversos productos marcados con <sup>18</sup>F; lo habitual es la <sup>18</sup>F-FDG, por lejos el radiofármaco más común en PET (en Argentina se estima que el 95 % de los centros PET utilizan <sup>18</sup>F- FDG) utilizado en oncología, cardiología y neurología. En nuestro país el <sup>18</sup>F- FDG es el único radiofármaco emisor de positrones autorizado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). En mucha menor proporción, también puede disponerse de otros productos marcados con <sup>18</sup>F tal es el caso del <sup>18</sup>F-NaF, <sup>13</sup>N-NH<sub>4</sub>Cl, <sup>18</sup>F- fluorocolina y <sup>18</sup>F- fluorodopa. La utilización de estos radiocompuestos depende de permisos especiales, para cada caso particular, que otorga la Autoridad Regulatoria Nuclear.

El  $^{18}\text{F}$ -fluoruro de sodio ( $^{18}\text{F}$ -NaF) es retenido en el hueso por intercambio con los  $-\text{OH}$  de la hidroxiapatita y queda en la matriz ósea hasta que el hueso se remodela. Su utilidad diagnóstica es la misma que el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -metiléndifosfonato ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP): el radiofármaco se localiza en sitios de formación ósea activa. El hecho de que el  $^{18}\text{F}$ -NaF no se ligue a proteínas plasmáticas y que se una rápidamente al hueso conduce a la posibilidad de realizar imágenes 15-30 minutos después de la administración del radiofármaco, lo que constituye una clara ventaja respecto al  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP para el cual el tiempo de espera óptimo es de alrededor de 2 horas. Otras ventajas del  $^{18}\text{F}$ -NaF derivan de su condición de emisor de positrones, ya que permite lograr imágenes del esqueleto con una sensibilidad y especificidad impensables en el centellograma óseo adquirido en una cámara gamma (ventajas de la detección por coincidencia). Sin embargo, su utilización está limitada por su costo ya que se produce en un ciclotrón.

Otros productos marcados con  $^{18}\text{F}$  que merecen mencionarse son los destinados a neuroimágenes. La dopamina es un neurotransmisor que desempeña un papel importante en la mediación del movimiento, la cognición y la emoción. Los receptores de dopamina participan en la fisiopatología de enfermedades neuropsiquiátricas, tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la esquizofrenia. Cinco subtipos de receptores de dopamina, D1 al D5, se han caracterizado bien farmacológica y bioquímicamente. El sistema dopaminérgico puede ser evaluado a través de los radiofármacos  $^{18}\text{F}$ -DOPA,  $^{18}\text{F}$ -Fallypride y  $^{18}\text{F}$ -DMFP. Mientras  $^{18}\text{F}$ -dihidroxifenilalanina ( $^{18}\text{F}$ -DOPA) permite evaluar la síntesis de dopamina a nivel presináptico (el radiofármaco es un análogo a L-DOPA, el precursor inmediato de dopamina), los compuestos  $^{18}\text{F}$ -Fallypride y  $^{18}\text{F}$ -desmetoxifallypride ( $^{18}\text{F}$ -DMFP) permiten evaluar y cuantificar los receptores D2 a nivel post sináptico dado que se unen a dicho receptor con alta afinidad. La 3'- $^{18}\text{F}$ -fluoro-3'-desoxi-L-timidina ( $^{18}\text{F}$ -FLT) es un análogo de la timidina y se utiliza como marcador de proliferación celular. Su empleo en oncología presenta ventajas importantes al ser marcador de proliferación y no de metabolismo como es el caso de la  $^{18}\text{F}$ -FDG.

## 2- <sup>18</sup>F- FLUORO- 2- DESOXI- D- GLUCOSA

Las aplicaciones clínicas del PET no se limitan al empleo de la 2- <sup>18</sup>F- fluoro- 2- desoxi- D- glucosa (<sup>18</sup>F- FDG), pero este radiofármaco es por lejos el más utilizado en nuestro medio. La comprensión en profundidad de los fundamentos de la aplicación de <sup>18</sup>F- FDG en Tomografía de Emisión de Positrones nos permitirá aproximarnos a la temática de todas las aplicaciones clínicas del PET. (Delbeke, 2006)

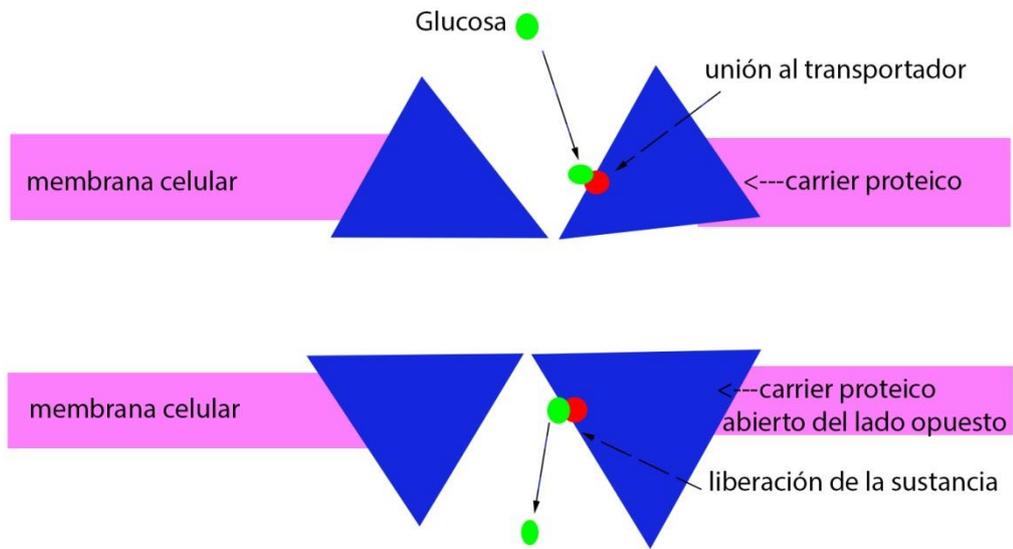
Las características del <sup>18</sup>F son realmente valorables para la práctica clínica. Además de su adecuado período de semidesintegración (ya comentado), la baja energía del positrón (0,64 MeV) implica menor dosis de radiación para el paciente y permite imágenes de alta resolución. A su potencial se agrega la capacidad para marcar la glucosa, constituyendo el radiofármaco idóneo para la evaluación del metabolismo celular de la glucosa, lo que implica su extenso empleo en Oncología, Cardiología y Neurología. (Elgazzar, 2006)

La glucosa es un componente esencial de los organismos vivos, de cuya disponibilidad depende en gran parte la producción de energía en los procesos metabólicos. La glucosa no puede atravesar libremente los poros de la membrana celular dado que su peso molecular (180 uma), excede el peso (100 uma) que deben tener los sustratos para poder difundir libremente dentro de la célula.

La indispensable captación de la glucosa por parte de la célula humana, tiene lugar por dos mecanismos; la difusión facilitada (en la mayoría de las células) y el transporte activo (en el epitelio gastrointestinal y en el epitelio de los tubulos renales).

La "difusión facilitada", (**Figura 4.4**) es el pasaje de una sustancia a través de una membrana biológica, a favor de su gradiente de concentración y mediado por un transportador (o "carrier"), en general proteico. Actualmente se postula

que la sustancia a ser transportada entra en el canal y allí se une al transportador. La unión implica un cambio en la conformación del transportador, de lo que deriva que el canal se abra ahora del lado opuesto, la sustancia se libera, y ya ha atravesado la membrana. Si bien este mecanismo permite el transporte en cualquier dirección, el pasaje neto de la sustancia ocurre en la dirección del gradiente de concentración.



**Figura 4.4.** Esquema de la difusión facilitada

A diferencia de la difusión simple, donde la tasa de transporte se incrementa en proporción al gradiente de concentración, en la difusión facilitada por transportadores, los sitios de unión se saturan ante la alta concentración de un ligando, y el transporte no aumenta más allá de ese punto. Además, existe la “inhibición competitiva”; esto es, la presencia de un segundo ligando, que también se una al transportador, influirá obviamente en la tasa de transporte.

En cuanto al transporte de glucosa a través de carriers proteicos, se han identificado hasta ahora 12 isoformas de transportadores que facilitan y regulan el traspaso de la glucosa a través de la membrana celular. Los más observados son los llamados GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3, GLUT-4, GLUT-5, y el GLUT-7. Si bien comparten la topología transmembrana, difieren en su localización en los distintos tejidos, en sus propiedades cinéticas, en su especificidad para la glucosa y en la regulación que efectúan en los diferentes estados de desbalance de la glucosa. A modo de ejemplo, el GLUT-1 es el más esparcido

en todos los tejidos. El GLUT-2 tiene baja afinidad por la glucosa y se encuentra en intestino, riñón, hígado, páncreas y cerebro. El GLUT-3 posee alta afinidad por la glucosa y está presente en el cerebro; asegura el ingreso de glucosa a las neuronas aún en condiciones de baja concentración extracelular. GLUT-4 es un transportador con una muy alta expresión en tejido graso, en músculo esquelético y corazón.

Cabe recalcar que la insulina puede aumentar la tasa de difusión facilitada, siendo éste el principal mecanismo por el que la insulina controla la glucosa en el cuerpo. A modo de ejemplo considérese que en estados hiperglucémicos, en respuesta a la insulina el transporte de glucosa puede aumentar más de 30 veces, a expensas del transportador GLUT-4.

La glucosa debe ser transportada, en contra de su gradiente de concentración, en la mucosa gastrointestinal y en el epitelio de los túbulos renales. En este caso se trata de un mecanismo de transporte activo primario, en el cual el gradiente electroquímico de  $\text{Na}^+$  provee la energía que permite la absorción de glucosa en contra de su gradiente de concentración. Las isoformas descritas como transportadoras de sodio/glucosa, son los SGLT-1 y SGLT-2; los cuales difieren entre sí en su afinidad por la glucosa.

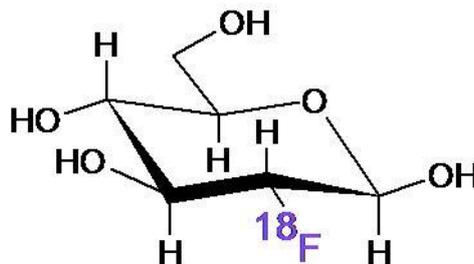
Al ingresar a la célula la glucosa se combina inmediatamente con un grupo fosfato. Esta fosforilación, promovida por la enzima glucoquinasa en el hígado o hexoquinasa en el resto de los tejidos, da lugar a la glucosa-6-fosfato y es prácticamente irreversible. Abreviando los conceptos al extremo, puede decirse que la glucosa-6-fosfato tiene tres rumbos posibles, dependiendo del tejido, de las necesidades metabólicas y de la presencia de las enzimas que habiliten ese rumbo. La glucosa-6-fosfato puede seguir el camino de la glucólisis, una serie de reacciones químicas citosólicas que liberan energía y resultan en dos moléculas de piruvato. Otra opción es que la glucosa-6-fosfato pase a formar parte de las reservas de glucógeno. La tercera y más improbable posibilidad es que la glucosa-6-fosfato vuelva a convertirse en glucosa, desfosforilación catalizada por la enzima glucosa-6-fosfatasa la cual está presente en las células del hígado, intestino o epitelio de los túbulos renales y es escasa o nula en el resto de los tejidos. De allí que en la mayoría de los tejidos la glucosa

queda atrapada en las células como glucosa-6-fosfato pudiendo seguir solamente dos caminos posibles, la glucólisis para liberar energía o la formación de glucógeno para almacenarla.

Normalmente, la glucosa es filtrada y reabsorbida en los riñones. La molécula es libremente filtrada por los glomérulos y 3'-<sup>18</sup>F-fluoro-3'-desoxi-L-timidina es reabsorbida por las nefronas mediante transporte activo (SGLT1 y SGLT2). Una vez reabsorbida en la nefrona es devuelta al plasma por difusión facilitada. A título de comentario, solo cuando el nivel plasmático de glucosa es muy alto (como en los pacientes diabéticos) y se sobrepasa la capacidad de reabsorción de las nefronas, se derrama glucosa en la orina.

#### *Estructura química y síntesis*

La 2-<sup>18</sup>F-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-FDG) es un análogo de la glucosa en el que se ha sustituido el grupo hidroxilo del carbono 2 por un átomo de flúor. En la **Figura 4.5** se presenta la estructura química de la <sup>18</sup>F-FDG.



**Figura 4.5.** Estructura química de 2-<sup>18</sup>F-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-FDG)

La síntesis de <sup>18</sup>F-FDG incluye la separación del <sup>18</sup>F del blanco de activación y su introducción en fase orgánica, la fluorinación mediante sustitución nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2) del azúcar precursor manosa triflato, la hidrólisis de los grupos acetatos que protegen al resto de los carbonos y la separación de <sup>18</sup>F-FDG de la mezcla de reacción. Esta secuencia de reacciones químicas

se realizan en módulos de síntesis, dura unos 30 minutos y rinde  $^{18}\text{F}$ - FDG con una pureza radioquímica superior al 99%. Los módulos de síntesis son los sistemas mejor automatizados de toda la tecnología de radioisótopos y en ellos se introducen los reactivos y se suceden las reacciones una tras otra. El avance de la síntesis se controla por computadora. Finalmente la  $^{18}\text{F}$ - FDG se dispensa en viales en condiciones asépticas.

### *Captación y bioquímica celular*

Como análogo que es de la glucosa, la  $^{18}\text{F}$ - FDG entra a la célula por los mismos mecanismos que ésta, y es también fosforilada, dando lugar a la  $^{18}\text{F}$ - FDG-6-fosfato. Y es aquí, con el análogo fosforilado, donde el comportamiento difiere ya que la segunda enzima de la vía glicolítica no puede actuar sobre la  $^{18}\text{F}$ - FDG-6-fosfato dado que no tiene grupo  $-\text{OH}$  en el carbono 2. Como se comentó más arriba, en la mayoría de los tejidos es muy escasa la fosfatasa que podría revertir la fosforilación. Es así que la  $^{18}\text{F}$ - FDG-6-fosfato queda atrapada en el citoplasma de la célula (normal o patológica). La  $^{18}\text{F}$ - FDG se comporta como un sustrato metabólico y su captación y retención en un tejido u órgano, variará en función del grado de glucólisis del sitio.

A diferencia de la glucosa, la  $^{18}\text{F}$ - FDG es un sustrato inadecuado para los co-transportadores sodio-glucosa de los riñones. Sólo la mitad de la  $^{18}\text{F}$ - FDG filtrada en los glomérulos es recaptada en la nefrona, por lo que gran parte es excretada por la orina. Este hecho es beneficioso para la obtención de la imagen en el estudio PET. Que haya excreción urinaria significa que la  $^{18}\text{F}$ - FDG disminuirá en plasma más rápidamente que la glucosa y permite obtener una adecuada relación lesión/fondo más tempranamente que la que se lograría si se marcara glucosa.

### *Bases de la captación de FDG en las células cancerosas*

Las células neoplásicas tienen un metabolismo alterado comparándolas con las células normales. Utilizan más glucosa que la célula normal. El mecanismo subyacente y las razones que explican la elevación del metabolismo de la glucosa en el cáncer son multifactoriales y no tan simples como puede parecer a simple vista. (Miles, 2008). Estos factores incluyen, pero no se limitan a componentes del tumor (por ejemplo su grado de diferenciación histológica) y alteraciones bioquímicas. La alta tasa de proliferación celular y la elevada síntesis de proteínas y ADN, requieren un aumento de la glucólisis que se revela en una alta captación de glucosa. Habitualmente la célula atípica tiene una sobreexpresión de los elementos de transporte (GLUT-1, GLUT-3, GLUT-5) que juegan un rol en el indispensable aumento de captación de glucosa. También se evidencia una sobreproducción de la hexoquinasa que promueve la fosforilación de la glucosa, origina su “atrapamiento” en el citosol y constituye el primer paso de la glucólisis.

La capacidad glucolítica de un tumor tiene habitualmente una relación lineal con su grado de malignidad. La  $^{18}\text{F}$ - FDG comportándose de manera análoga a la glucosa será captada en mayor proporción en las células tumorales que en las células normales; pero al no poder continuar con la glucólisis ni poder recorrer el camino inverso desfosforilándose, quedará atrapada en el citoplasma de la célula neoplásica. Su nivel de captación es un índice del grado de malignidad. La sensibilidad del método y la alta especificidad permiten monitorear la enfermedad oncológica en todos sus estadios, así como evaluar la respuesta a los tratamientos instaurados.

### *Particularidades de la biodistribución de la FDG*

Como se ha comentado, la  $^{18}\text{F}$ - FDG tiende a concentrarse preponderantemente en las células neoplásicas como reflejo de la mayor demanda energética de las mismas y queda atrapada en el citosol como  $^{18}\text{F}$ -

FDG -6-fosfato por no poder continuar con la glucólisis ni formar glucógeno. Sin embargo éste no es el único principio que rige su distribución en los tejidos. La  $^{18}\text{F}$ - FDG no sólo se acumula en las células malignas.

La biodistribución de la  $^{18}\text{F}$ - FDG depende de diversos factores fisiológicos, como el nivel de glucosa en sangre o el diferente requerimiento que puedan tener los distintos tejidos normales bajo ciertas condiciones. Es indispensable tener en cuenta dichos factores para poder lograr imágenes con una relación lesión/fondo que permitan realizar diagnósticos.

### *Condiciones basales para realizar un estudio PET con $^{18}\text{F}$ -FDG*

Es imprescindible medir la concentración plasmática de glucosa antes de inyectar la  $^{18}\text{F}$ - FDG. Altos niveles de glucemia compiten con la  $^{18}\text{F}$ - FDG por los sitios de glucólisis aumentada. En los estudios PET realizados con el propósito de una detección oncológica, el ayuno de varias horas (4 a 6 horas) es imprescindible para evitar la inhibición competitiva y para estandarizar y optimizar el procedimiento. En general se considera que hasta una glucemia de 1,30 g/l es un valor aceptable; de 1,30 hasta 2 g/l, es decisión del médico efectuar o no el estudio y deberá dejarse una constancia de dicho valor para tener en cuenta los eventuales falsos negativos que deriven de ese estudio. Con una glucemia mayor de 2 g/l el estudio ya no es confiable; la inhibición competitiva de la captación  $^{18}\text{F}$ - FDG por la gran oferta de glucosa dará lugar a una pésima relación lesión/fondo.

La hiperglucemia tiene un enorme impacto en la interpretación visual de un PET oncológico aumentando significativamente los falsos negativos. Pero influye aún más en las posibilidades de cuantificar la información.

El ayuno no sólo posibilita una mejor relación lesión/fondo porque disminuye la inhibición competitiva. La elevada oferta de glucosa plasmática después de una ingesta de comida estimula la producción de insulina por parte de las células beta del páncreas y de esta forma se incrementa también la concentración de GLUT-4 en las células de músculo esquelético, de musculo cardiaco y de tejido

adiposo, desviando la mayor parte de la glucosa (y la  $^{18}\text{F}$ - FDG) a esos tejidos. Esto ocasiona una menor disponibilidad del radiofármaco para que sea captado por la célula neoplásica, y la relación lesión/fondo es malísima.

En pacientes no diabéticos que concurrieran con hiperglucemia por un ayuno inadecuado, el estudio deberá suspenderse o realizarse cuando la glucemia se normalice (obviamente sin emplear insulina).

Además del ayuno, se requiere concurrir al estudio habiendo evitado el ejercicio y el “stress” así como no padecer frío antes y durante la práctica. El ejercicio previo, genera necesidad de renovación de los reservorios de glucógeno y promueve el direccionamiento de la glucosa (y de la  $^{18}\text{F}$ - FDG) hacia otros itinerarios. El stress, incluso el imperceptible como el que deviene de concurrir al estudio conduciendo un vehículo, suscita una actividad muscular no deseada y la correspondiente “marcación” de esos músculos; la más común es la marcación de grupos musculares del cuello y la espalda que dificultan o confunden la detección de cadenas ganglionares. Otra digresión frecuente, es la ingesta de infusiones sin azúcar, que se interpretan como “sólo agua” y que por ende no violarían la indicación de ayuno. Sin embargo, habitualmente, promueven un aumento del peristaltismo intestinal, (esto implica actividad de los músculos lisos que rodean al intestino), y ello se refleja en captación de la  $^{18}\text{F}$ - FDG en la topografía del abdomen. El frío, promueve el desvío de la glucosa (y la  $^{18}\text{F}$ - FDG) hacia la grasa parda que requiere energía para promover el aumento de la temperatura corporal.

### *Estudios PET con $^{18}\text{F}$ - FDG en pacientes diabéticos*

Los pacientes diabéticos son un ejemplo de lo expuesto en los párrafos anteriores. Si tienen bien controlada su glucemia y concurren luego de unas horas de ayuno con un nivel aceptable de azúcar en sangre, no se diferencian de los pacientes no diabéticos. Pero en caso de que presenten una glucemia elevada, la perspectiva de administrar insulina para bajar la glucosa a valores convenientes, es una decisión opinable. La insulina suministrada promoverá el

ingreso a todas las células tanto de la glucosa como de la  $^{18}\text{F}$ - FDG, dando lugar a una distribución del radiofármaco preponderante en músculo, corazón y otros tejidos, además de la que pueda ingresar a las células cancerosas. La relación lesión/fondo es muy mala, pese a que el nivel de azúcar en sangre se haya normalizado.

En caso de intentar la corrección de la hiperglucemia con insulina en pacientes diabéticos, la administración  $^{18}\text{F}$ - FDG deberá posponerse al menos una hora y media. Hay guías que sugieren que medie un lapso de 4 horas entre la administración de insulina y la inyección de  $^{18}\text{F}$ - FDG. (Boellaard, 2010).

### *Estudios PET con $^{18}\text{F}$ - FDG en pacientes obesos*

El franco sobrepeso influye negativamente en la calidad de las imágenes del PET, y en la posibilidad de establecer un diagnóstico fidedigno y reproducible (que varios observadores independientes lleguen a la misma conclusión). El paciente obeso, evidencia habitualmente problemas metabólicos (resistencia a la insulina, diabetes) y la consiguiente hiperglucemia. Pero al margen de esas alteraciones, el propio sobrepeso y el aumento del volumen corporal, generan además un aumento de la dispersión (*scatter*) y las falsas coincidencias (*random*), en desmedro de la calidad y la relación señal/ruido.

El mayor peso corporal conlleva aumentar la dosis del radiofármaco para alcanzar una determinada tasa de cuentas (coincidencias reales). A mayor dosis, mayor tasa de cuentas, pero también mayor cantidad de *scatter* y *random*. Y a partir de un determinado valor de dosis, la capacidad del equipo ya no permite aumentar el número de coincidencias detectadas, y solo aumentan *random* y *scatter*.

Además de aumentar la dosis, el otro procedimiento posible para mejorar la calidad de la imagen en el paciente obeso, es optimizar el tiempo de adquisición del estudio. Cuanto mayor es el tiempo recogiendo emisiones, mejor la estadística.

Conjuntamente con el problema del *random* y *scatter*, el sobrepeso implica mayor atenuación de la información que emite el paciente. Dependiendo del método con el cual el equipo corrige la atenuación (TAC, fuente de  $^{137}\text{Cs}$ , etc) deberán optimizarse los parámetros de corrección para el paciente obeso. En la corrección con fuente de cesio deberá prolongarse el tiempo del estudio de transmisión; en la corrección mediante TAC, se contemplará la dosis con que se trabaja.

Si bien el tema de la degradación de la imagen del PET en los pacientes obesos continúa siendo fuente de trabajos, presentaciones y propuestas, la disyuntiva si aumentar la dosis o el tiempo de adquisición, en pos de optimizar la imagen, está decantando sin duda a favor de incrementar el tiempo. No se trata sólo de una cuestión de radioprotección. Trabajos muy bien diseñados (Masuda 2009), sugieren que el único camino para mantener la calidad de la imagen es en realidad prolongar el *escaneo*. El incremento de la dosis no mejora la situación, ni siquiera en los modernos aparatos, que por su alta *performance* toleran más actividad.

Será responsabilidad del físico médico diseñar la forma de precisar para un determinado equipo, hasta cuánto puede aumentarse la dosis/kg, cuál es el tiempo óptimo de adquisición y cuáles las variaciones que deberán introducirse en la corrección de atenuación que ejecuta el equipo. Los valores estandarizados que figuran en los manuales están calculados en contextos ideales y no contemplan las condiciones de nuestro aparato, su sensibilidad, la resolución y uniformidad reales.

#### *Preparación del paciente para realizar un estudio PET con $^{18}\text{F}$ -FDG*

La preparación del paciente en los estudios PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG variará según se trate de imágenes para diagnóstico oncológico o estudios cardiológicos. Respecto a la aplicación del PET con  $^{18}\text{F}$ FDG en neurología, la preparación sugerida, no difiere sustancialmente de la empleada en oncología. (Ponzo, 2008)

En las imágenes oncológicas, el objetivo del protocolo será reducir la captación de  $^{18}\text{F}$ - FDG en las células normales. Las recomendaciones incluyen las horas de ayuno, la ineludible constatación y eventual corrección de la glucemia así como evitar desde el día anterior el ejercicio y el stress.

En las imágenes cardiológicas el objetivo es incrementar la captación cardíaca de la  $^{18}\text{F}$ - FDG. (Crugnale, 2007). La captación de glucosa (o de  $^{18}\text{F}$ - FDG) es indicativa de viabilidad de la célula miocárdica. El corazón puede utilizar glucosa o ácidos grasos libres para abastecerse de energía. Hay dos estrategias para incrementar la captación de  $^{18}\text{F}$ - FDG: incrementar el nivel de insulina sérica o disminuir el nivel de ácidos grasos. En pacientes **no** diabéticos, el aumento de la insulina sérica se logra de manera fisiológica; en un paciente en ayunas, se administra una sobrecarga oral de glucosa; esto produce una elevación de la secreción de insulina. Aproximadamente a la hora de administrada la sobrecarga de glucosa, la insulina aún está alta, y la glucemia se ha normalizado; es el momento de inyectar la  $^{18}\text{F}$ - FDG.

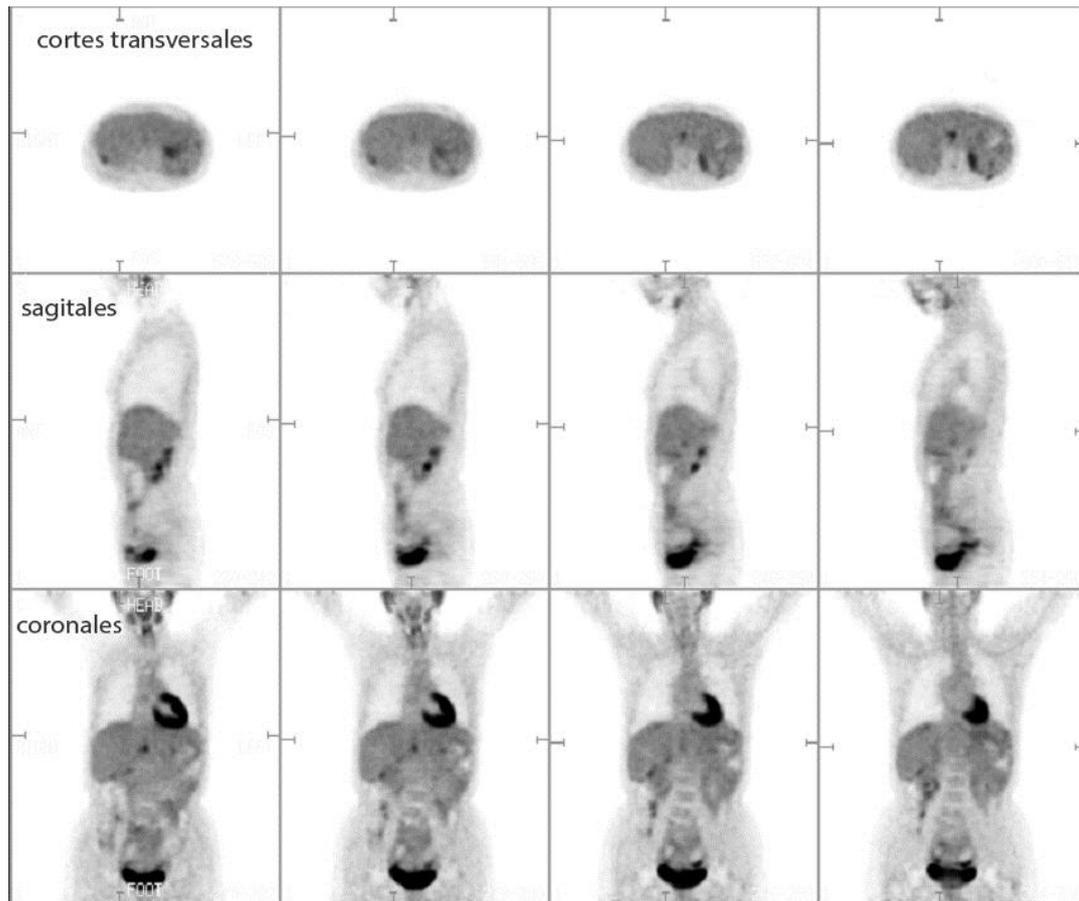
Lamentablemente muchos de los pacientes con problemas cardíacos son diabéticos. En ellos, no se obtendría un aumento fisiológico de la insulina en respuesta a la administración de glucosa. Se hace necesario administrar simultáneamente glucosa e insulina; constatando en forma seriada, cuando la glucemia llega al rango normal, (mientras la insulina permanece aún alta), se dan las condiciones para inyectar la  $^{18}\text{F}$ - FDG.

Respecto a la táctica de bajar los ácidos grasos libres, esto en parte se logra por uno de los efectos de la insulina; pero además hay protocolos que intentan bajarlos más efectivamente mediante fármacos derivados del ácido nicotínico.

# ANÁLISIS DE IMÁGENES DE TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES Y SU IMPLICANCIA CLÍNICA

## *LA IMAGEN DE TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES*

El resultado final de la adquisición de un estudio PET y del proceso de reconstrucción tomográfica (incluyendo la corrección de atenuación), es una imagen tridimensional, donde cada elemento de volumen o *voxel* representa la concentración de actividad en ese punto del tejido. La forma habitual de visualizar los datos es mostrar el volumen como una serie de imágenes de cortes transversales en base a una escala de grises o de una escala de colores definida; cada nivel de gris, o cada nivel de color, representa una particular concentración de actividad. (Phelps, 2006). En los aparatos actuales el espesor de los cortes es lo suficientemente fino como para permitir la reorientación de los datos, evidenciando cortes en planos coronales y sagitales, o en cualquier otra orientación arbitraria. La forma habitual de mostrar los estudios clínicos es mediante los cortes coronales en los PET de cuerpo entero o los cortes transversales en los PET de cerebro. También es común (en la pantalla de los monitores), mostrar simultáneamente las imágenes de los cortes transversales, coronales y sagitales (tal como se muestra en la **Figura 4.6**; mediante el cursor se puede vincular un punto en cada una de los tres planos, lo que permite navegar con más facilidad el conjunto de datos 3-D. (Saha, 2005)



**Figura 4.6.** Cortes transversales, sagitales y coronales vistos en el monitor del PET

Es tarea del Especialista en Física Médica calibrar con la mayor precisión posible el sistema, de manera tal que sea posible convertir la densidad de cuentas de la imagen en un dato de concentración de actividad. Independientemente de la forma establecida por cada fabricante para calibrar su equipo, debemos asimilar conceptualmente qué es lo que debemos hacer. En una forzada síntesis: deberíamos tomar una radiactividad conocida (y confiable), es decir una actividad medida en un activímetro bien calibrado y controlado. Esa actividad, por ejemplo, 5 mCi de  $^{18}\text{F}$  se agrega en un fantoma cilíndrico de acrílico lleno de agua (es intrascendente si está como  $^{18}\text{F}$ - FDG o como  $^{18}\text{F}$  en forma de fluoruro). De ese fantoma adquirimos un estudio, y las cuentas que obtenemos en la imagen serán representativas de esos 5 mCi. Si en lugar de obtener sólo un estudio, programamos la máquina para que continúe adquiriendo estudios, con actividades decrecientes, mientras el  $^{18}\text{F}$  va decayendo, tendremos al cabo de 11 o 12 horas, muchas adquisiciones, de

actividades conocidas y cuentas adquiridas. Para el PET es más que sencillo calcular el valor de actividad con que realizó cada una de las innumerables adquisiciones sucesivas, con solo calcular el decaimiento de los 5 mCi iniciales. Con las tablas que se arman con esos valores (y se graban en la computadora del PET), ahora sí, estaríamos en condiciones de medir las cuentas en un punto de la imagen y poder presumir que corresponden a tal actividad.

### **La valoración visual**

El análisis de la imagen comienza con la observación y la detección visual de un foco hipercaptante del radiofármaco. La valoración visual del mismo, es la comparación de la captación de  $^{18}\text{F}$ - FDG en el tumor, respecto del tejido circundante. Es un método sencillo pero tremendamente subjetivo. No es apto para ningún ensayo clínico ni para situaciones en que se requiera una cuantificación objetiva y reproducible.

### **La posibilidad de *cuantificar* en el PET**

Una de las principales ventajas del PET respecto a otras modalidades de imágenes, es que éste puede determinar con precisión la concentración de actividad de un radiotrazador dentro de un volumen. Si como radiotrazador se utiliza la  $^{18}\text{F}$ - FDG, ese dato de concentración de actividad, será representativo de la actividad metabólica en ese sitio, y nos permitirá por ejemplo, clasificar una lesión como presumiblemente maligna, planificar la radioterapia, controlar la respuesta a un tratamiento oncológico, detectar una recidiva tumoral, etc. (Coleman, 2006)

Ahora bien, la imagen PET de la cual intentaremos obtener ese valioso dato de concentración de actividad del radiofármaco, no posee estrictamente esa información. La imagen 3-D es un volumen, y los *voxel* que lo constituyen, poseen la información de la densidad de cuentas que fueron detectadas y que permitieron reconstruir tomográficamente ese volumen. No tenemos el dato de

la concentración de actividad real en el punto que dió origen a esta densidad de cuentas que nos evidencia la imagen. (Jadvar, 2009)

### **El cuantificador SUV**

En la práctica clínica diaria, el diagnóstico con los estudios PET con  $^{18}\text{F}$ - FDG se realiza en principio con la inspección visual, pero es indudable que el análisis **semi-cuantitativo** de los focos detectados es un complemento que permite objetivar los hallazgos. En la tarea cotidiana de un Servicio PET, no se utilizan métodos **cuantitativos**; éstos solo son posibles sobre un campo de vista limitado, consumen mucho más tiempo, y el análisis de los datos es más complicado. (Mankoff, 2006)

El cuantificador **SUV** ya ha sido abordado y definido más arriba. Para tratar sobre sus implicancias en la aplicación clínica, recordemos que es un índice que alude a la concentración de actividad en una región determinada, normalizada por la actividad inyectada, y teniendo en consideración el volumen de distribución.

Es muy importante hacerse una idea del alcance que tiene esta cuantificación. Por su eficacia en la práctica clínica, el PET con  $^{18}\text{F}$ - FDG juega hoy un *rol* en todas las etapas de una enfermedad oncológica. No sólo en el momento del diagnóstico y la *estadificación*. También en el control de la respuesta terapéutica (Shankar, 2006) y hasta en la planificación de la radioterapia. Asimismo se lo emplea para diferenciar recidivas de otros defectos como necrosis post terapia o procesos inflamatorios. Y en muchas de esas decisiones no basta con la inspección visual que detecta un defecto. Cuando se evalúa por ejemplo la respuesta inicial a una quimioterapia luego de uno o dos ciclos, la decisión de continuar con el mismo medicamento antineoplásico o reemplazarlo o combinarlo con otras drogas, se toma muchas veces con la ayuda del SUV que emerge del PET. Aunque el defecto continúe detectándose, si el valor del SUV del tumor, aunque siga siendo patológico, ha disminuido significativamente se persevera en la misma línea de tratamiento, a veces

tolerando incluso otros efectos adversos secundarios. Si el SUV no descendió o si es más elevado, se discontinúa el tratamiento y se elige otra opción. Lo descrito es simplemente un ejemplo, pero nótese la trascendencia que tiene ese dato numérico y lo ineludible de poder asegurar su reproductibilidad. Sólo la estricta estandarización del procedimiento, la precisa calibración del equipo y el continuo control de calidad, pueden fortalecer las posibilidades del método y evitar que semejantes decisiones se tomen por un resultado aleatorio.

El SUV obtenido a partir de un estudio PET, se compara habitualmente con un determinado valor (*de corte*) a partir del cual un foco se caracteriza como presuntamente maligno. En focos que denotan un SUV de menor valor, se presume que la hiperactividad del foco, es debido a otras causas, por ejemplo un proceso inflamatorio.

Un valor de corte de 2,5 es utilizado en la mayoría de los centros PET. En cualquier sistemática diagnóstica en que se toma un valor de corte, se está *negociando* entre sensibilidad y especificidad. Es inteligible que si yo se elige para el SUV un valor de corte muy alto, por ejemplo 10, probablemente todos los focos que rotule como neoplásicos lo serán. Serán focos francamente hipermetabólicos. Pero también es obvio que habrán quedado por debajo del rango, y los consideraríamos negativos, muchos focos no tan hiperactivos pero que también son oncológicos. A la inversa, si nos fijamos un valor de corte muy bajo, es probable que diagnosticamos como cáncer a la casi totalidad, pero también habremos tildado de malignos, procesos benignos con una discreta hiperactividad metabólica. En ese sentido, el valor bastante universal de 2,5 se considera un buen equilibrio. Dado que el mayor uso que actualmente se le da al SUV es la evaluación comparativa (ver si aumentó o disminuyó, para decidir un cambio en la conducta terapéutica), quizá el valor de corte no tiene una implicancia *tan* significativa. Sin embargo, el valor del SUV tomado como dato único (no comparándolo con el SUV de otro estudio sino con el valor de corte) tiene aún mucha vigencia; por ejemplo se estima que el pronóstico o la sobrevida de una enfermedad están estrechamente relacionado con el valor del SUV.

Ahora bien, resulta que la mayoría de los trabajos y estudios de los que se desprendieron esos valores que se toman como referencia fueron realizados a partir de estudios con sistemáticas que pueden diferir de las actuales; ello no invalida el uso, pero merece reflexionarse sobre el tema en pro del rigor metodológico. En el último tiempo, muchos centros han optado por desestimar el valor de corte 2,5. Para evaluar la eventual hiperactividad de un foco se manejan con el SUV extraído de otra área del mismo estudio. Por ejemplo se compara con el SUV medido en el pool del mediastino, para juzgar un nódulo pulmonar mayor de 1 cm. En el mismo sentido, se presta atención al SUV obtenido en el hígado como referencia para tener un umbral de positividad. Por ejemplo en la evaluación de los linfomas, y en estudios multicéntricos que buscan establecer consensos, (Barrington, 2010) se han propuesto escalas que caracterizan un hallazgo según su grado de captación en puntos que sean: 1 (no captación respecto al fondo), 2 (captación igual o ligeramente superior a mediastino), 3 (actividad entre mediastino e hígado), 4 (captación moderadamente mayor que hígado) y 5 (captación marcadamente mayor que hígado).

Se recomienda frecuentemente que los estudios sean realizados en el mismo centro para disminuir las variaciones dependientes del método de trabajo, pero ello es impracticable. Son muy frecuentes los cambios involuntarios del lugar donde se realiza el PET dado que la obra social o el sistema de medicina prepaga derivan al paciente a otro Servicio, o los cambios voluntarios, pues el paciente o su médico quieren una *segunda opinión*.

### **Errores más frecuentes**

Hay varios factores que merecen tenerse en cuenta en referencia al SUV. No se trata de consideraciones metodológicas, sino directamente de errores que se cometen. Pero son tan frecuentes que merecen enumerarse y describirse al comienzo.

### 1- Relojes mal sincronizados

El lapso que transcurrió entre que se midió la actividad de la  $^{18}\text{F}$ - FDG y el instante en que el equipo detecta la coincidencia proveniente de un foco, es tiempo en que el  $^{18}\text{F}$  decayó y que debe ser estrictamente considerado para calcular el SUV. Es muy frecuente que el reloj del activímetro donde se mide la dosis a inyectar (o el reloj del operador) no coinciden exactamente con el reloj interno del PET en base al cual se calcula el decaimiento. Diferencias de unos pocos minutos entre los relojes, aunque intrascendentes en términos operativos, conllevan errores significativos al calcular el SUV.

### 2- Calibración cruzada inválida

En algún momento, al calibrar los equipos, se han medido en el activímetro, por ejemplo, 5 mCi de  $^{18}\text{F}$ - FDG. Colocados en un fantoma, se adquirió en el PET un estudio dinámico, de varias horas. Con esos datos, el equipo generó y guardó tablas con la información de que cantidad de cuentas detecta en función de las diferentes actividades, (los 5 mCi iniciales fueron decayendo con las horas y los *escaneos* sucesivos detectaron cuentas de actividades diferentes). En esas condiciones, el activímetro y el PET, están hablando el mismo lenguaje. Si medimos 3 mCi en el activímetro e introducimos esa información, el PET está al tanto que eso va a corresponder a tantas cuentas (por sus tablas). Con ese dato, podrá calcular que actividad tiene un tumor donde se detecta tal cantidad de cuentas y calculará el SUV. Ahora bien, la calibración “cruzada” de ambos equipos, ¿Sigue siendo válida? ¿Se controla diariamente la *estabilidad* del activímetro? ¿Se examina con frecuencia que las tablas que generó el PET siguen siendo válidas?

Es fácil percatarse que cualquier variación en el PET, (sensibilidad, ganancia etc.) influye en los valores que se detecten y la comparación con tablas realizadas en otras condiciones, da resultados incorrectos de cuentas-actividad. Basta con adquirir un PET a un fantoma cilíndrico, con escasa actividad (la que sobra del día de trabajo), y en las imágenes obtenidas, calcular el SUV. Tratándose de un cilindro uniforme, el SUV, en cualquier punto

debe fluctuar mínimamente alrededor de 1. Si es así, las tablas siguen siendo válidas. Esta es solo una forma sencilla. Cada equipo puede resolver el control de distintas maneras. ¡Pero debe hacerse!

### *3- Falla al medir la actividad residual*

Supóngase que se midieron en el activímetro 5 mCi y se inyectaron al paciente. Medir la actividad residual en la jeringa (o en el sistema de inyección empleado) y restársela a la actividad inicial para precisarla, es ineludible. Omitir o falsear el dato por la vorágine del trabajo ocasiona un error significativo que induce falsos negativos (el SUV obtenido arroja un valor menor que el real).

### *4- Poca precisión al medir la glucemia*

La glucosa plasmática compite con la  $^{18}\text{F}$ - FDG para entrar a la célula y para ser fosforilada por la hexoquinasa. A mayor glucosa en plasma, menor será la posibilidad de captar  $^{18}\text{F}$ - FDG y menor será el SUV que se calcule. Todo eso redundará en una disminución de la capacidad de detectar patología y un significativo aumento de los falsos negativos. No medir la glucemia, aceptando la palabra del paciente sobre su ayuno o su no ser diabético, es insostenible. Medir la glucemia con algún impreciso método colorimétrico, puede arrojar una aproximación al nivel de azúcar en sangre, pero se necesita un valor certero, para poder rotular el estudio como válido, dudoso o inviable y valorar (o incluso intentar corregir) el SUV que se obtenga.

### *5- Infiltración para-venosa de la $^{18}\text{F}$ - FDG*

Que una pequeña porción de la dosis empleada quede alrededor del sitio de inyección, por reflujo, por lesión de la vena etc. es frecuente. Indudablemente esa actividad no ha sido inyectada. O por lo menos no está jugando un rol en el sistema *compartimental* de captación de la  $^{18}\text{F}$ - FDG. Los métodos para corregir ese factor son tema debatible. (Miyashita, 2007). Pero no comprobar

rutinariamente la existencia de una eventual infiltración, implica que el SUV que se obtendrá será erróneo y lo daremos por válido.

### **Consideraciones metodológicas acerca de la cuantificación con el SUV**

Definido el SUV, enfatizada su importancia en la práctica clínica y enumerados los errores más comunes, cabe comentar varias consideraciones metodológicas que hacen a la reproductibilidad de este parámetro. Queda claro que la cuantificación del metabolismo de la glucosa a través del PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG no depende solamente de las propiedades biológicas de la patología que se está investigando. Hay varios aspectos metodológicos, que conciernen a la preparación del paciente y la adquisición de la imagen, que son decisivos en el SUV que se obtendrá y se desarrollan a continuación.

#### *1- El nivel de glucosa en sangre*

Ya se comentó más arriba la necesidad del ayuno para asegurarse una glucemia que permita una relación lesión/fondo adecuada para realizar un diagnóstico. Pero si la glucosa elevada incide en la posibilidad de detectar un sitio patológico, influye más aún en la cuantificación de ese defecto. Quizá una discreta hiperglucemia permite efectuar de todos modos una detección visual, pero con seguridad va a influir contundentemente en el SUV. En igual sentido, todas las formas ya descritas para intentar corregir la glucemia (la administración de insulina, el tiempo a esperar hasta inyectar la  $^{18}\text{F}$ -FDG una vez corregida etc.) son determinantes del resultado. A modo de ejemplo, corregir la glucemia de un paciente diabético con insulina intravenosa y al cabo de una hora inyectar la  $^{18}\text{F}$ -FDG, arroja resultados significativamente distintos ( $p < 0.01$ ) que si se espera 80 minutos para administrar el radiofármaco. Independientemente de qué protocolo se decida adoptar, es muy importante consignar qué método se empleó. No sólo en estudios multicéntricos; en un mismo servicio, debería emplearse siempre la misma fórmula en el mismo

paciente, de otra forma es imposible efectuar una evaluación comparativa que se basara en el SUV.

Merece mencionarse que la corrección de la glucemia mediante hipoglucemiantes orales como la metformina, alteran la biodistribución del trazador y promueven una importante fijación del radiofármaco en intestino delgado y grueso; eso obviamente dificulta la detección de lesiones en esa topografía, pero no se ha estudiado la influencia concreta que tiene sobre la cuantificación.

Es siempre de buena práctica registrar en el informe la glucemia que presentaba el paciente, y en caso de haberla corregido, detallar el método empleado. Eso permite evaluar la posibilidad de falsos negativos, juzgar el SUV obtenido y efectuar futuras comparaciones con **rigor metodológico**.

## *2- El período de captación*

Habitualmente, la adquisición del estudio PET se realiza alrededor de los 60 minutos de inyectado el radiofármaco. Esto es así, porque en ese lapso, la actividad de la  $^{18}\text{F}$ - FDG comienza a ser constante en los tejidos normales y continúa en aumento en los tejidos malignos. O sea que a partir de ese momento, ya puede considerarse factible la detección visual de los focos patológicos. Es también frecuente, y se considera casi indistinto, comenzar la adquisición a los 90 minutos. A lo sumo, la dosis administrada deberá ser ligeramente mayor. En la práctica diaria, dependiendo de la rapidez de adquisición de información de los equipos, se combinan muchas veces ambos protocolos para optimizar el rendimiento del material.

Ahora bien, hay tumores malignos que continúan concentrando el radiofármaco hasta 4 o 5 horas post inyección. Es decir que el SUV que se obtenga irá en aumento; cuanto más tiempo esperemos para hacer la adquisición, será mayor el SUV obtenido. Si el objetivo del estudio es monitorear la respuesta a un tratamiento, es indispensable fijarse un muy estrecho margen para el período de captación (55 a 65 minutos); si no respetamos ese acotado margen, podemos considerar que el SUV aumentó o

disminuyó, y tomar la trascendente decisión de continuar o interrumpir una línea de quimioterapia, cuando simplemente estamos viendo el reflejo de un diferente tiempo de captación.

Una acotación a este tema. Dado que el aumento de la concentración de actividad es muy raro en los tejidos normales luego de la primera hora, se ha propuesto la utilidad de realizar dos adquisiciones en el mismo paciente (a los 45 y 90 minutos), para mejorar la detección y diferenciación de los focos. Se supone que sólo los tejidos malignos darían un SUV significativamente mayor en el segundo escaneo. Obviamente es una modalidad inviable para adoptar en la práctica cotidiana, pero se ha ensayado en algunas patologías en particular.

### *3- La influencia de la hidratación y los diuréticos*

Una buena hidratación previa, sumada a la práctica frecuente de administrar 500 ml de solución salina intravenosa, mejora la excreción de la  $^{18}\text{F}$ - FDG y la relación lesión/fondo. Esto puede ser acentuado con el agregado de un diurético. Forzar la diuresis con furosemida es frecuente cuando la zona de interés se centra en la pelvis o los riñones: se mejora la calidad de la imagen y se disminuye la exposición del paciente. Pero merece considerarse que el valor del SUV (medio) obtenido en un tumor, será menor tras el empleo del diurético. Es fundamental (a riesgo de ser reiterativo) que estudios comparativos sean efectuados en los mismos contextos, por lo cual deben quedar explícitamente consignadas las condiciones de hidratación y el eventual empleo de furosemida.

## Capítulo 5

### RADIOFÁRMACOS UTILIZADOS EN MEDICINA NUCLEAR CON FINALIDAD TERAPÉUTICA

Propiedades de los radionucleídos terapéuticos. Criterios de selección según características físicas y químicas. Emisores alfa, electrones Auger y de conversión. Potenciales emisores beta para radioterapia interna. Radiofármacos conteniendo  $^{131}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  y  $^{186}\text{Re}$ . Estrategias para asegurar especificidad en el delivery de radiofármacos. Terapia tumoral: Radioinmunoterapia (RIT) con anticuerpos monoclonales y RIT basada en el sistema avidina-biotina. Radiotrazadores análogos de hormonas: análogos de somatostatina y noradrenalina. Terapia paliativa del dolor en metástasis óseas. Sinovectomía radioisotópica. Otras terapias:  $^{90}\text{Y}$ -microesferas para el tratamiento de hepatocarcinoma. Situación de los radiofármacos terapéuticos en nuestro país

#### *Introducción*

Para poder referirnos a la Radioterapia Metabólica (RTM), debemos cambiar completamente el paradigma que aplicamos en las prácticas diagnósticas con radioisótopos. La RTM es una forma de radioterapia sistémica, basada en la captación selectiva de un radiofármaco por una molécula target. A diferencia de la Radioterapia Externa, se emplean fuentes abiertas de radioactividad. También se la conoce como Radioterapia Molecular, o Terapia Radionucleídica Sistémica. Hay muchos ejemplos de los procesos metabólicos de captación de un radiofármaco que se emplean en RTM; algunas muestras son: el  $^{131}\text{I}$  que

es captado e incorporado a la tiroides; el  $^{89}\text{Sr}$  en forma de cloruro, que es captado por la matriz mineral ósea y selectivamente concentrado en zonas de actividad osteoblástica.

En los estudios diagnósticos, por definición, procuramos evitar todo cambio fisiológico o efecto farmacológico tras la administración del radiofármaco que empleamos. Esperamos que el radiocompuesto *marque* un órgano, un evento, un proceso metabólico, pero sin modificar el fenómeno que intentamos detectar. En el mismo sentido, procuramos que la dosis de radiación sea la mas pequeña posible minimizando el riesgo de la exposición sin sacrificar la información ni el beneficio. (Stabin, 2008)

En el empleo terapéutico de los radiofármacos, axiomáticamente, proyectamos destruir un tejido maligno o hiperfuncionante, e intentamos administrar la máxima dosis al tejido patológico, y lo mínimo posible a los tejidos sanos. El fundamento de la utilización de radionucleídos para terapéutica se basa en la muerte de las células del tejido patológico, en general por daño en el ADN.

En la medicina nuclear diagnóstica, con bajísimas dosis, pretendemos resguardarnos de los efectos estocásticos de las radiaciones ionizantes; en la Radioterapia Metabólica, empleando altas dosis, deseamos *optimizar* el efecto determinístico. Este cambio en el paradigma, intervendrá en los criterios de selección de los radiofármacos y en las características físicas y químicas que buscaremos que tengan los mismos.

## **Propiedades de los radionucleídos terapéuticos**

### **Criterios de selección según características físicas**

#### **1- Período de semidesintegración**

El período de semidesintegración está íntimamente ligado a la respuesta biológica a la radiación; un radionucleído de vida media física muy corta, no

será capaz de entregar la dosis necesaria para lograr el efecto buscado en el corto lapso de su decaimiento. Así como la Radioterapia Externa proporciona dosis altas fraccionadas, la RTM aporta dosis continuas decrecientes. Esto implica necesariamente radioisótopos de vidas medias más largas que las buscadas en las prácticas nucleares diagnósticas.

Los períodos de semidesintegración de un radionucleído útil en RTM deben ser suficientemente largos como para que el radionucleído llegue al órgano blanco antes de decaer y suficientemente cortos para que la dosis absorbida en tejidos sanos sea baja.

## 2- Tipo de emisión

Las propiedades físicas del núcleo, son fundamentales para la decisión del empleo terapéutico de un radioisótopo. Tres tipos principales de decaimiento son útiles para aplicaciones terapéuticas. Estos son los emisores de partículas beta, emisores de partículas alfa y emisores de electrones Auger.

Los electrones Auger, las partículas alfa y las beta difieren considerablemente en masa, energía y alcance; estos factores contribuyen a los diferentes efectos biológicos que ellos producen y sus respectivos potenciales de uso terapéutico.

Los emisores de partículas  $\beta^-$  se han utilizado clásicamente en los radiofármacos terapéuticos. Estas partículas, de baja transferencia lineal de energía (LET por la sigla en inglés), actúan indirectamente a través de la generación de los radicales libres. El rango o alcance de las partículas  $\beta^-$  se refleja en sus requerimientos de biodistribución, que no son tan restrictivos como en los emisores de electrones Auger, dado que un radionucleído emisor  $\beta^-$ , aún distribuido inhomogéneamente en un tumor, puede irradiar uniformemente al mismo.

La respuesta radiobiológica a la radiación depende esencialmente del *alcance de la radiación en los tejidos*. Ese alcance puede variar de 2-500 nm para los electrones Auger. Para las partículas alfa el rango es aproximadamente 40-100  $\mu\text{m}$ . En las partículas beta varía de 0.05-12 mm.

Los radionucleídos emisores de partículas  $\alpha$  tales como el astato ( $^{211}\text{At}$ ) y el bismuto ( $^{212}\text{Bi}$ ) y de electrones Auger como el indio ( $^{111}\text{In}$ ) están presentes en muchos de los radiofármacos terapéuticos en desarrollo. En ambos casos se trata de radiación de alta LET que es más eficiente para matar células tumorales. Sin embargo, son radiaciones poco penetrantes cuya eficiencia depende de que los radionucleídos sean transportados a través de la membrana celular y se localicen en el núcleo o en la proximidad del mismo.

Los Auger son electrones de muy baja energía con alcances subcelulares ( $\mu\text{m}$ ).

Las partículas alfa, exhiben una elevada transferencia lineal de energía actuando directamente para destruir *targets* celulares tales como el ADN. La respuesta radiobiológica a la radiación depende esencialmente del *alcance de la radiación en los tejidos*. Ese alcance puede variar de 2-500 nm para los electrones Auger. Para las partículas alfa el rango es aproximadamente 40-100  $\mu\text{m}$ . En las partículas beta varía de 0.05-12 mm.

### 3- Energía y abundancia de las radiaciones

Idealmente se busca que el radionucleído para terapia tenga, además de la emisión  $\beta^-$ , emisión gama. Si bien esta última emisión contribuirá poco a la eficacia terapéutica, si la energía de la radiación gama está en un intervalo útil desde el punto de vista diagnóstico, puede ser provechosa para lograr imágenes centellográficas y para la determinación de la localización *in vivo* del radiofármaco.

## Criterios de selección según características químicas

### 1- Pureza radioquímica

Para poder emplearse en RTM, el radioisótopo debe poseer propiedades químicas que le permitan marcar el vector que lo transporte a un objetivo biológico determinado. Esta propiedad es en realidad tan imprescindible en los procedimientos diagnósticos como terapéuticos; pero en la radioterapia

metabólica aspiramos a una estabilidad aún mayor en el radiocompuesto, para garantizar la entrega de la dosis en el blanco. En la RTM, si el radioisótopo queda libre, la consecuencia no será una imagen deficiente y con contraste pobre, sino el daño, eventualmente irreversible, de un tejido sano.

Es por esto que en el caso de los radiofármacos terapéuticos resulta vital controlar la pureza radioquímica de la preparación ya que los radionucleídos libres tienen un tropismo marcado a distintos órganos: el  $^{90}\text{Y}$  se dirige a hueso, el  $^{186}\text{Re}$  a todo el cuerpo y el  $^{153}\text{Sm}$  a hígado y hueso.

## 2- Biodistribución

En cuanto a la biodistribución, se espera que sea alta y homogénea en el órgano blanco y que tenga rápida eliminación de los tejidos normales.

### Potenciales emisores beta (-) para terapia

Radio-nucleído	Semi período	E máx $\beta$ (keV)	E $\gamma$ (keV, %)	Alcance máximo en tejidos (mm)	Método de producción
$^{131}\text{I}$	8 días	606	365, 82	2,3	Reactor-fisión
$^{188}\text{Re}$	17 horas	2118	155, 15	10,4	Generador
$^{67}\text{Cu}$	2,6 días	575	185, 49	2,1	Reactor
$^{177}\text{Lu}$	6,7 días	500	208, 11	1,8	Reactor
$^{153}\text{Sm}$	1,95 días	807	103, 28	4,0	Reactor
$^{90}\text{Y}$	2,7 días	2284	-	11,3	Reactor
$^{186}\text{Re}$	3,8 días	1077	137, 9	4,8	Reactor
$^{89}\text{Sr}$	50,7 días	1492	-	8,0	Reactor
$^{32}\text{P}$	14,3 días	1710	-	8,2	Reactor

**Tabla 5.1** Características de los radioisótopos empleados en RTM

Los candidatos emisores  $\beta(-)$  pueden ser arbitrariamente divididos en dos clases:

1- Aquellos que emiten energía beta (-) baja o intermedia (hasta aproximadamente 1000 keV) y más del 10% de emisión gama. La ventaja de los radionucleídos de este grupo es que, dada su emisión gama. Se pueden ensayar previo al tratamiento, la biodistribución del radiofármaco, utilizando bajas dosis.

2- Aquellos con una energía máxima beta (-) mayor a 1000 keV y poca (menor al 10 %) o nada de emisión gama.

La mencionada clasificación es arbitraria ya que muchos radionucleídos de la segunda categoría permiten obtener imágenes con dosis altas.

El alcance de los emisores beta (-) condiciona su utilidad terapéutica: mientras que el  $^{131}\text{I}$ ,  $^{186}\text{Re}$  y  $^{177}\text{Lu}$  son apropiados para el tratamiento de pequeños tumores (aproximadamente de 1 mm), el  $^{90}\text{Y}$  y  $^{188}\text{Re}$  son útiles para el tratamiento de tumores más grandes (menores o iguales a 1 cm).

De los radionucleídos listados en la tabla los más utilizados son el  $^{131}\text{I}$  y el  $^{90}\text{Y}$ . Este último radioisótopo se ha hecho importante debido a la alta energía de la partícula beta (-) emitida, su semiperíodo adecuado y su disponibilidad (en un reactor nuclear a partir de la reacción  $^{89}\text{Y} (n, \gamma) ^{90}\text{Y}$ ). Debido a que es inadecuado para tomar imágenes, los datos de biodistribución se obtienen utilizando  $^{111}\text{In}$  (análogo emisor  $\gamma$ ), aunque la cinética del radiofármaco con  $^{111}\text{In}$  no es exactamente igual a la del  $^{90}\text{Y}$ .

Los radionucleídos emisores beta (-) que se encuentran en las iniciativas de desarrollo son especialmente el  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{67}\text{Cu}$  y  $^{177}\text{Lu}$ . El  $^{188}\text{Re}$  se considera el radionucleído de terapia ideal tanto por sus características físicas como químicas. En cuanto a su desintegración, su semiperíodo de 17 horas no requiere la hospitalización de los pacientes luego del tratamiento, la emisión de partículas beta (-) con energía máxima de 2118 keV lo hace adecuado para terapia y la emisión de radiación gama de 155 keV (15 %) permiten su utilización para la obtención de imágenes (para evaluar biodistribución y dosimetría). Asimismo puede producirse a partir de  $^{188}\text{W}$  en un generador y su

química es parecida a la del tecnecio, con lo cual se pueden adaptar algunas metodologías de radiomarcación desarrolladas para el  $^{99m}\text{Tc}$ .

<b>Radiofármaco</b>	<b>Utilidad terapéutica</b>
$^{131}\text{I}$ - NaI	Patologías tiroideas (hipertiroidismo, carcinoma de tiroides)
$^{32}\text{P}$ - $\text{Na}_3\text{PO}_4$ $^{89}\text{Sr}$ - $\text{SrCl}_2$ $^{153}\text{Sm}$ - EDTMP	Tratamiento paliativo del dolor provocado por metástasis ósea
$^{90}\text{Y}$ - microesferas	Cáncer de hígado
Radioinmunoterapia con $^{90}\text{Y}$ - antiCD20 y $^{131}\text{I}$ - antiCD20	Linfoma no- Hodking
$^{90}\text{Y}$ - DOTA TOC	Tumores neuroendócrinos
$^{90}\text{Y}$ , $^{186}\text{Re}$ - agregados de hidroxapatita o hidróxido férrico	Radiosinovectomía

### Terapia paliativa del dolor en metástasis óseas

El tratamiento del dolor en las metástasis óseas ha sido una de las primeras aplicaciones de los radiofármacos empleados en terapia.

La radioterapia externa ha demostrado ser efectiva en el alivio del dolor pero su aplicación está limitada al tratamiento localizado o cuando hay pocos sitios comprometidos con metástasis, dado que un tratamiento extenso produce efectos adversos. Por otra parte su aplicación en tórax y abdomen se encuentra limitada debido a la cercanía de órganos altamente sensibles a las radiaciones que podrían afectarse. (Kowlasky, RJ, 2004)

Las metástasis en el hueso son más frecuentes en los cánceres de mama, próstata y pulmón. Dado que las metástasis están habitualmente diseminadas, la radioterapia sistémica con radiofármacos es la mejor elección que provee

alivio duradero del dolor y con mínimos efectos adversos; si bien pueden presentarse alteraciones reversibles de la fórmula sanguínea.

Para que un radiofármaco terapéutico pueda ser utilizado para el tratamiento paliativo del dolor óseo producido por metástasis es necesario que posea alta afinidad por el tejido óseo afectado y permanencia en el mismo. El mecanismo de localización de los radiofármacos utilizados es inespecífico y está dado por la adsorción de los mismos en la superficie ósea (en el caso de fosfatos y fosfonatos) y por el reemplazo de  $\text{Ca}^{+2}$  del hueso por cationes divalentes (en el caso del  $^{89}\text{Sr}^{+2}$ ).

El mecanismo de acción de todos los radiofármacos que mencionaremos a continuación está vinculado a su afinidad por el tejido óseo, siendo dicha afinidad mayor en las regiones con actividad osteoblástica aumentada, como lo son las zonas circundantes a las metástasis óseas. Merece recalcar que donde se concentra el radiofármaco no es en la lesión propiamente dicha, si no en el recambio óseo aumentado que rodea la metástasis. Dicho sitio puede ser identificado y localizado por los radiofármacos de diagnóstico mediante un centellograma realizado con  $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$  como se explicó en capítulos anteriores.

El  $^{32}\text{P}$ -Fosfato de Sodio (estrictamente se trata de  $^{32}\text{P}$ - ortofosfato de sodio), fue uno de los primeros agentes empleados para el tratamiento del dolor en las metástasis óseas. Es una solución incolora de pH 5.0-6,0 que se puede administrar en forma oral o parenteral. Su efecto se hace notorio entre la primera y segunda semana post administración. Tiene un alto porcentaje de efectividad, (entre 60 y 90 %) pero casi inevitablemente produce depresión de la médula ósea roja. Al estar involucrado en muchos procesos metabólicos (en particular se incorpora a la estructura del ARN y el ADN), sobre todo en el sistema hematopoyético, su toxicidad es alta. Por ello, fue paulatinamente reemplazado por el  $^{89}\text{Sr}$ -Cloruro de Estroncio, que con una eficacia similar respecto al alivio del dolor, provoca menos mielosupresión.

El uso de  $^{89}\text{Sr}$ -Cloruro de estroncio ( $^{89}\text{Sr-SrCl}_2$ ), se comenzó a difundir a comienzo de la década de los 90. Se suministra como solución inyectable. Al momento de la administración los pacientes deben tener un recuento de

plaquetas de al menos  $60.000/\text{mm}^3$  y de leucocitos de al menos  $2400/\text{mm}^3$ , por la mielotoxicidad. Dado que el efecto tóxico sobre la médula ósea es aditivo al de la quimioterapia se recomienda alejar de la misma la administración del  $^{89}\text{Sr}$ . La dosis recomendada es de 40 a  $60 \mu\text{Ci}/\text{kg}$  de peso. No hay evidencia de que haya una relación dosis-respuesta por encima de ese rango. Aproximadamente el 70% de la dosis es retenida en el esqueleto mientras que el resto se elimina por vía renal (2/3) y fecal (1/3). El alivio del dolor ocurre entre la primera y tercera semana post administración y el efecto persiste entre 4 y 6 meses. La dosis puede repetirse pero no antes de los 3 meses. Cabe destacar que la emisión gamma del  $^{89}\text{Sr}$  es muy poco abundante (0,009%) por lo cual su medición en el calibrador de dosis está basada en el efecto bremsstrahlung, y es muy dependiente de la geometría.

El  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  ( $^{153}\text{Sm}$ -etilendiaminotetrametilenfosfonato) es en la actualidad el radiofármaco que más se utiliza en Argentina para el alivio del dolor en las metástasis óseas. Se provee como una solución incolora o ámbar que se administra en forma intravenosa. Tiene una estabilidad de 48 horas congelado o de 8 horas al descongelarse. El pH debe estar entre 7,0 y 8,5. La emisión gama de 103 keV del  $^{153}\text{Sm}$  permite obtener imágenes de la biodistribución del radiofármaco en el paciente. Esta información es útil para corroborar la localización del fármaco en las metástasis y para los cálculos de dosimetría interna, práctica esta última que lamentablemente no es habitual en nuestro medio. Dado el corto período de semidesintegración del  $^{153}\text{Sm}$  en comparación con otros radioisótopos que se emplean en terapia la administración de este radiofármaco produce una dosis de radiación intensa, durante un tiempo de irradiación muy corto. Se ha postulado que este factor se manifiesta en un alivio más rápido del dolor que los otros radiofármacos, y un daño menor a la médula ósea. El efecto analgésico es comparativamente menos prolongado que con el  $^{89}\text{Sr}$ .

Merecen mencionarse radiofármacos en desarrollo útiles para el alivio del dolor en las metástasis óseas, tal es el caso de  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ ,  $^{186}\text{Re-HEDP}$ ,  $^{188}\text{Re-HEDP}$  y  $^{117\text{m}}\text{Sn-DTPA}$ . Si bien dichos radiofármacos no se utilizan en la actualidad, su desarrollo se sustenta en potenciales ventajas respecto a los

radiofármacos en uso. El  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP “promete” una irradiación más focalizada en las metástasis ocasionando menos daño al hueso sano. Entre las ventajas del  $^{186}\text{Re}$ -HEDP (1-hidroxi-etilideno-1,1-difosfonato) y del  $^{188}\text{Re}$ -HEDP se cuenta la facilidad de radiomarcación (el renio marca con facilidad los fosfonatos) así los cortos períodos de semidesintegración que posibilitarían la administración de dosis altas y repeticiones frecuentes. Una ventaja adicional del  $^{188}\text{Re}$ -HEDP son las características ideales del  $^{188}\text{Re}$ . El uso de estos radiofármacos aún no se ha difundido en la práctica clínica. En cuanto al  $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA, el radioisótopo se obtiene por una reacción de dispersión elástica neutrónica sobre  $^{117}\text{Sn}$ . El  $^{117\text{m}}\text{Sn}$ , con un semiperíodo de 13,6 días, se desintegra por transición isomérica emitiendo radiación gama de 159 keV (86 %) y produciendo electrones Auger (0,6- 24 keV) y de conversión interna (127- 152 keV). En función de esas energías bajas el alcance medio en tejidos es de 0,2-0,3 mm, resultando en una relación de dosis entre hueso y médula ósea que se estima es de 9 a 1. Este aspecto es muy útil a fin de minimizar el daño a la médula, aportando simultáneamente una alta dosis de radiación a las metástasis.

## Tratamiento de tumores neuroendócrinos

Bajo el concepto de *tumores neuroendócrinos* se enmarca un grupo heterogéneo de tumores, no muy frecuentes, que comparten propiedades histológico-funcionales. Todos derivan de la *cresta neural* y tienen la capacidad de sintetizar péptidos neurotransmisores y hormonas, además de almacenar catecolaminas. En base a las características moleculares de estos tumores se han definido “blancos moleculares” para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de este grupo de patologías. (BANZO I, 2008),(KLIMSTRA DS, 2010). De allí que los radiofármacos utilizados en tumores neuroendócrinos sean análogos de la somatostatina o análogos de noradrenalina.

### *Análogos de somatostatina*

La somatostatina, un péptido de 14 aminoácidos, se sintetiza en el hipotálamo y en el páncreas. Este péptido actúa como neurotransmisor en el Sistema Nervioso Central y como hormona en el resto del cuerpo. En general sus efectos son inhibitorios actuando sobre la liberación de hormona de crecimiento por la hipófisis, sobre la liberación de ciertas hormonas a nivel pancreático y gastrointestinal y sobre la proliferación de ciertas células. Su corta vida media biológica, de 2 a 3 minutos, imposibilita en la práctica la marcación de esta molécula.

La mayor parte de los tumores neuroendócrinos sobreexpresan receptores de somatostatina en sus membranas (la concentración de los receptores llega a ser centenares de veces mayor que las células normales), característica que se utiliza para detectar y tratar estos tumores con análogos de somatostatina, Los péptidos son moléculas pequeñas y fáciles de sintetizar y en general son rápidamente depurados de la circulación. El primer péptido de síntesis análogo de somatostatina fue el octreótido (cuya estructura se muestra, junto con la de la somatostatina y otros análogos, en la **Figura 5.1**) y se desarrolló como tratamiento de los síntomas de los tumores neuroendócrinos. Este fármaco suprime la hipersecreción de diversas sustancias en las enfermedades neuroendócrinas ya que se une a los receptores pero no desencadena las reacciones bioquímicas propias de la somatostatina endógena.

En lo que respecta a la Medicina Nuclear, ya con la marcación del octreótido se logró en 1976 la obtención de una imagen *in vivo* de los receptores de somatostatina. El octreótido comenzó entonces a utilizarse, radiomarcado con  $^{123}\text{I}$ , para el diagnóstico de tumores neuroendócrinos. Estas iniciativas resultaban en imágenes de alta calidad dadas las características energéticas de ese radioyodo. Sin embargo, el hecho de que el  $^{123}\text{I}$  se liberara demasiado rápido y terminara concentrándose en hígado e intestino provocaba, además de una radioexposición inútil de esos órganos, la imposibilidad de distinguir tumores neuroendócrinos en dichas localizaciones (que muchas veces son

asiento de estas patologías). En vista de la limitación en el diagnóstico que imponía la falta de estabilidad del  $^{123}\text{I}$ -octreótido, se logró unir covalentemente el octreótido al DTPA, lo cual posibilitó su marcación con  $^{111}\text{In}$ . El  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreótido reemplazó al  $^{123}\text{I}$ -octreótido en los estudios diagnósticos, con la ventaja de que su principal vía de eliminación es la renal.

Ala- Gly- Cys*- Lys- Asn- Phe- Phe- Trp- Lys- Thr- Phe- Thr- Ser- Cys*	<b>Somatostatina</b>
(D)Phe- Cys*- Phe- (D)Trp- Lys- Thr- Cys*-Thr-OH	<b>Octreótido (OC)</b>
(D)Phe- Cys*- Tyr- (D)Trp- Lys- Thr- Cys*-Thr-OH	<b>Tyr<sup>3</sup>- octreótido (TOC)</b>
(D)Phe- Cys*- Tyr- (D)Trp- Lys- Thr- Cys*-Thr-COOH	<b>Tyr<sup>3</sup>- octreotato (TATE)</b>

**Figura 5.1** Estructura de la somatostatina y sus análogos de uso frecuente. Todos los péptidos son cíclicos a través de los residuos marcados con asteriscos

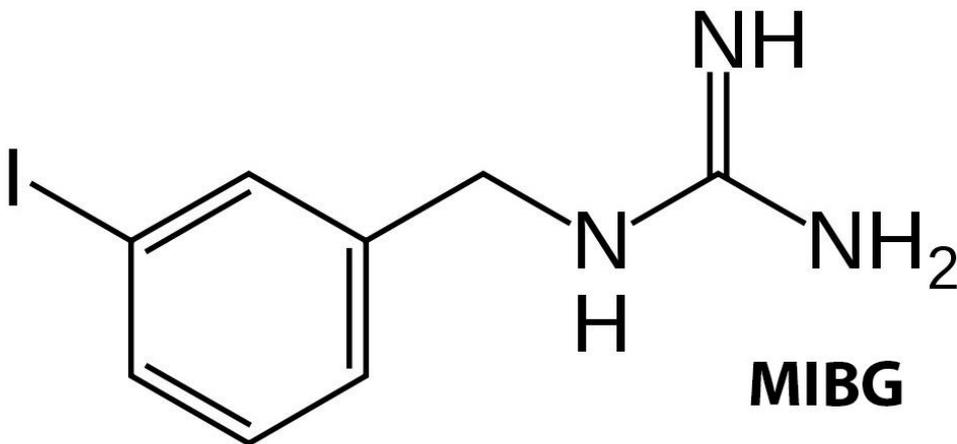
El hecho de que el octreótido presentara una degradación demasiado rápida por las proteasas del plasma y de los tejidos derivó en la síntesis de nuevos análogos de somatostatina con mayores tiempos de vida media *in vivo*. Los análogos de somatostatina más utilizados en la actualidad son Tyr<sup>3</sup>- octreótido (TOC) y Tyr<sup>3</sup>- octreotato (TATE), ambos con un residuo de tirosina en la posición 3 en reemplazo de la fenilalanina del octreótido. En el TATE se suma el reemplazo del grupo alcohol del carbono terminal del octreótido por un carboxilo, modificación que se introdujo a fin de mejorar la estabilidad de la marcación con radioyodo.

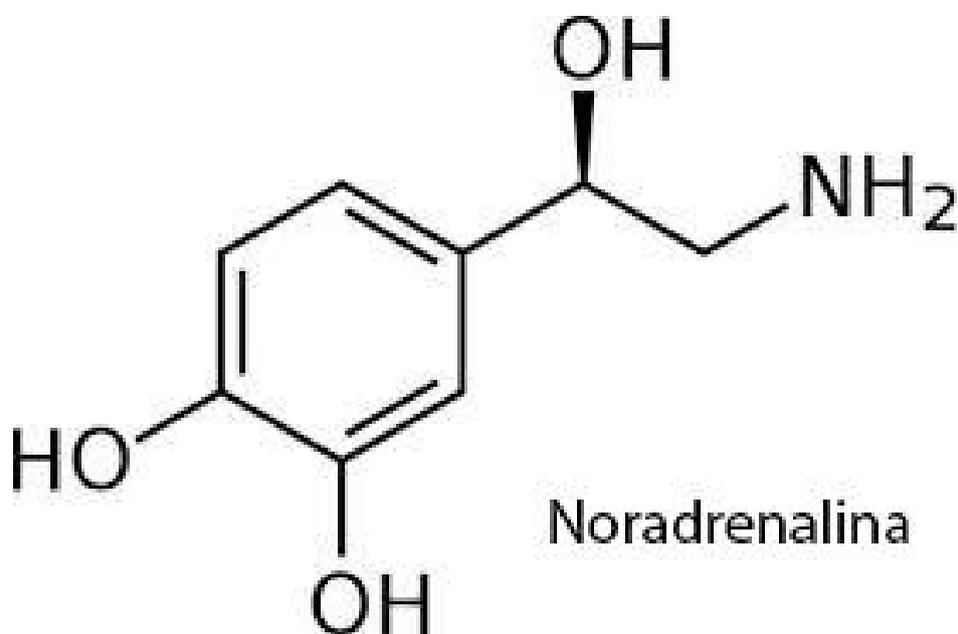
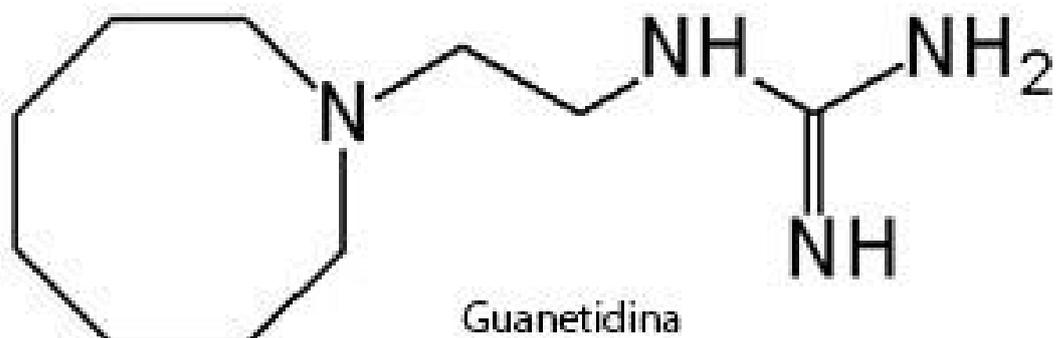
A fines de radiomarcación, TOC y TATE se unen a quelantes bifuncionales, en general DTPA y DOTA. La utilización de DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''- tetra acético) permite radiomarcarse los análogos con emisores de partículas  $\beta^-$  como el  $^{177}\text{Lu}$  y el  $^{90}\text{Y}$  resultando en radiofármacos terapéuticos de gran estabilidad y con alta afinidad por los receptores de somatostatina que se expresan en los tumores neuroendócrinos. El primer tratamiento de tumores neuroendócrinos con un análogo de somatostatina radiomarcado se realizó en 1998 con el radiofármaco  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC. En el año 2000 se comenzó a usar el  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE,

radiofármaco en el cual la diferencia en el carbono terminal se traduce en un incremento de las características hidrofílicas y en una mayor captación tumoral.

### *Análogos de noradrenalina*

Los tumores neuroendócrinos capaces de producir y almacenar catecolaminas pueden ser detectados y tratados con análogos de la noradrenalina marcados con radioyodo. La meta-iodo-bencil-guanidina (MIBG) es un compuesto estructuralmente análogo a la guanetidina y la noradrenalina (**Figura 5.2**) que es bien captado por las vesículas de almacenamiento adrenérgico, probablemente de la misma forma que es captado el neurotransmisor. La figura siguiente grafica las estructuras de las tres. Los tumores neuroendócrinos que se pueden diagnosticar y tratar con MIBG radiomarcada con yodo son el feocromocitoma, el neuroblastoma, el paraganglioma, el tumor carcinoide y el carcinoma medular de tiroides.





**Figura 5.2** Vista comparativa de la MIBG, guanetidina y noradrenalina

La MIBG puede marcarse con  $^{131}\text{I}$  ó con  $^{123}\text{I}$ . Esto la convierte en un trazador de la captación de aminas simpaticomiméticas que puede utilizarse para obtener imágenes o tratar tumores derivados de la cresta neural que sean capaces de producir y almacenar catecolaminas. A los fines diagnósticos, el radionucleído de elección para marcar la MIBG es el  $^{123}\text{I}$ . Su moderada energía fotónica, su corta vida media y la posibilidad de obtener un SPECT con una baja dosis de radiación para el paciente (no tiene emisión  $\beta^-$ ) lo hacen ideal

para ese propósito. El  $^{131}\text{I}$  es por otra parte el único apto para la terapéutica, por su emisión  $\beta^-$  y su período de semidesintegración de 8,04 días. En nuestro medio, habitualmente sólo se dispone de  $^{131}\text{I}$ -MIBG tanto para diagnóstico como para tratamiento. Vale comentar que el empleo diagnóstico del  $^{131}\text{I}$  tiene como ventaja que pueden obtenerse imágenes muy tardías (hasta a la semana), lo que da mucho más tiempo para que el radiofármaco se concentre en el sitio en estudio y aumente las posibilidades diagnósticas.

La Radioterapia Metabólica con  $^{131}\text{I}$ -MIBG tiene como objetivo destruir y/o inhibir la secreción de los tumores neuroendócrinos que acumulan MIBG. Frecuentemente la respuesta terapéutica es sólo parcial pero igual se logra un éxito objetivable en el frenado de las secreciones anormales y la estabilización de la enfermedad. Muchas veces estas enfermedades, tal es el caso del carcinoma medular de tiroides, tienen sobrevividas muy prolongadas (15 a 20 años) las cuales se benefician con un buen efecto antisecretor y la repetición del tratamiento cada 4 o 5 años. En el tumor carcinoide de intestino con metástasis hepáticas, enfermedad de complicada sintomatología, el uso del  $^{131}\text{I}$ -MIBG es paliativo logrando la desaparición de la sintomatología por varios meses. En este último caso se está explorando el uso de  $^{131}\text{I}$ -MIBG en combinación con el  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC si el tumor también tiene receptores de somatostatina.

Asimismo se ha investigado, pero hasta ahora con resultados poco alentadores, el empleo de  $^{125}\text{I}$ -MIBG. La expectativa está centrada en que los electrones de conversión y Auger, con una baja energía (y una alta transferencia lineal de energía en la zona celular) servirían para eliminar restos pequeños con intención curativa.

En todas las prácticas clínicas mencionadas en este apartado es imprescindible tener en cuenta la interacción con otros fármacos que pueden alterar la biodistribución de la MIBG. Es muy común que los medicamentos en cuestión estén presentes en el organismo del paciente, pues tratan muchas veces perturbaciones asociadas a estos tumores como son la hipertensión o patologías cardiovasculares, tal es el caso de la reserpina, el labetalol y los antagonistas del calcio. Otros medicamentos no están directamente

relacionados con alteraciones secundarias al tumor pero igualmente son de uso muy frecuente, como los antidepresivos tricíclicos, o los simpaticomiméticos (la efedrina).

Todos los protocolos de utilización del  $^{131}\text{I}$ -MIBG indican *bloquear la tiroides* con lugol (una solución de yodo molecular y yoduro de potasio) previamente a la administración del radiofármaco de modo de evitar que el radioyodo que quede libre (por desprendimiento del radiocompuesto) vaya inevitablemente a dicha glándula endócrina. El fundamento de este procedimiento es que el yodo estable del lugol satura la capacidad de la tiroides de concentrar ese elemento y la preserva de irradiarse innecesariamente.

### *Tratamiento de Linfoma no Hodgkin*

Durante varios años, la expectativa de marcar compuestos aptos para identificar, localizar o tratar neoplasmas estuvo puesta en los anticuerpos monoclonales: su exquisita especificidad justifica el interés. El empleo de los AcMo tuvo limitaciones iniciales pues los anticuerpos disponibles eran de origen murino. La respuesta inmune que generaban en el paciente ceñía la terapia a una aplicación única. Los desarrollos tecnológicos han posibilitado AcMo humanizados que se pueden administrar repetidamente. Actualmente, el mayor empleo de los AcMo en terapias biológicas es en el tratamiento oncológico en combinación con agentes quimioterápicos; o sea lo más frecuente es el uso de los AcMo *sin marcar*.

La radioinmunoterapia (RIT) utiliza anticuerpos radiomarcados para el tratamiento de tumores que no pueden ser fácilmente resecados. En general involucra la utilización de AcMo cuya especificidad depende del blanco donde se quiere entregar la dosis. En todos los casos resulta imprescindible que la unión entre el anticuerpo y el radionucleído sea estable, caso contrario se pasa de un estado de especificidad total a la falta de la misma ya que los radionucleídos libres tienen un tropismo marcado por ciertos órganos.

Si bien existen numerosos estudios clínicos sobre diferentes anticuerpos monoclonales radiomarcados para tratamiento de tumores, la mayoría de los radiobioconjugados “se quedan” en los ensayos clínicos y no llegan a la población general. El ejemplo mejor establecido de una estrategia de radioinmunoterapia lo constituye el tratamiento de linfoma no- Hodgkin con anticuerpos monoclonales radiomarcados.

Los AcMo *radiomarcados* que se emplean actualmente en RIT o que están en fases de investigación pueden clasificarse según el blanco contra el que están dirigidos:

1) Contra receptores específicos que se sobre-expresan en la membrana de las células tumorales.

El ejemplo más emblemático de este grupo lo constituyen los anticuerpos monoclonales anti- CD20 para el tratamiento del Linfoma No Hodgkin (LNH). El CD20 es un antígeno específico de linfocitos B (normales o tumorales). El fundamento de esta RIT es que el 95 % de las células de un LNH son linfocitos B. Naturalmente, un efecto colateral de esta RIT es la disminución de los glóbulos blancos y síntomas febriles por unión del radiofármaco a los linfocitos B normales. La radioinmunoterapia para LNH se realiza con los radiofármacos <sup>131</sup>I-tositumomab (Bexxar®) y el <sup>90</sup>Y-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®). Estos dos anticuerpos anti- CD20 fueron los primeros radiobioconjugados aprobados para RIT y los resultados han sido muy buenos; probablemente debido a que los linfomas son muy radiosensibles.

Otro ejemplo, aún no aprobado para su uso en la clínica, es el <sup>90</sup>Y-Epatuzumab, anticuerpo anti- CD22, para el tratamiento del linfoma indolente agresivo.

2) Contra antígenos específicos asociados al tumor,.

Como ejemplo puede mencionarse el <sup>90</sup>Y-Laberuzumab, anticuerpo anti-antígeno carcino embrionario (CEA) para el tratamiento de tumores sólidos metastáticos inoperables. Este radiofármaco aún no está aprobado para su uso clínico.

La farmacocinética lenta y la baja relación tumor/tejido sano que se obtiene en el empleo de los AcMo puede mejorarse con el sistema de RIT en tres

pasos, también llamado de avidina-biotina. La avidina, una proteína tetramérica grande (con un peso molecular de 65.000 Da) es capaz de unir cuatro moléculas de biotina ( de peso molecular 244 Da) con altísima afinidad. El fundamento de esta estrategia es llegar a la lesión con un anticuerpo monoclonal específico unido a biotina, administrar luego avidina (que se une con alta afinidad a biotina, es decir, al sitio de la lesión) y finalmente administrar el radionucleído emisor  $\beta^-$  unido a biotina, de modo que también se una a la avidina localizada en la lesión.

El esquema de la RIT basada en el sistema avidina- biotina consiste en la administración separada de 3 productos. El primer día se administra el AcMo *biotinilado*, específico contra el antígeno que se expresa en la lesión que se quiere tratar. El segundo día se administra avidina y el tercer día se aplica el conjugado  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-biotina cuya administración puede ser intravenosa o locorreional mediante un catéter colocado en la cavidad quirúrgica reseca. Comercialmente el sistema se conoce como PAGRIT®. El blanco en el que principalmente se ha aplicado es la molécula de matriz extracelular *tenascina* sobreexpresada en gliomas de alto grado.

La técnica de avidina- biotina, mejora significativamente el rendimiento de la radioinmunoterapia. Además de aumentar notoriamente la relación tumor/fondo, incrementa la dosis entregada al tumor ya que cada molécula de avidina puede unir más de un conjugado  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-biotina. Asimismo, la rápida farmacocinética de la biotina radiomarcada disminuye la dosis en los órganos no blanco (se pueden administrar altas dosis de  $^{90}\text{Y}$  sin producir radiotoxicidad medular significativa).

Aun en fase de estudios clínicos hay un nuevo derivado de la biotina conjugado con DOTA llamado r-BHD radiomarcado con  $^{90}\text{Y}$  y  $^{177}\text{Lu}$  que se empleó en pacientes con melanoma metastático. También se ensayan derivados de la biotina marcados con  $^{188}\text{Re}$ , pero tienen menor estabilidad y se eliminación es hepatobiliar características que limitarían su utilización a aplicaciones locoregionales.

## *Tratamiento de hepatocarcinoma*

La baja tolerancia del tejido hepático sano a la radiación ha sido una limitante en el desarrollo de la radioterapia externa de los tumores hepáticos. Un tratamiento alternativo, dadas las características de irrigación sanguínea del hígado, lo constituye la embolización, es decir el bloqueo del flujo sanguíneo por inyección de alguna sustancia. (Ho S, 2001) Existen distintas alternativas: la embolización del lecho tumoral, la quimioembolización y la radioembolización.

El hígado presenta una irrigación diferente a la de otros órganos ya que recibe sangre de la arteria hepática y de la vena porta. Por el contrario, los tumores o metástasis que se desarrollan en el hígado habitualmente sólo son irrigados por la arteria hepática y sus ramas. La expectativa de la *embolización del lecho tumoral* es que, bloqueando el flujo de la arteria hepática o sus ramas, se prive de sangre al tumor mientras que el resto del órgano puede continuar recibiendo sangre por vía portal. La técnica está indicada en tumores que por su gran tamaño u otra razón se consideran inextirpables y se ha empleado incluso coadyuvando a la ablación quirúrgica.

En la *quimioembolización* a la par de la embolización del lecho tumoral se deposita en el sitio una alta concentración de un agente quimioterápico (inalcanzable por otra vía) que queda atrapado en el lugar dada la interrupción del flujo sanguíneo.

La *radioembolización* consiste en depositar una sustancia radiactiva en el sitio de bloqueo a la par de la embolización del lecho tumoral. Las primeras iniciativas en este sentido se realizaron con  $^{131}\text{I}$ - lipiodol, un clásico agente de contraste radiológico yodado radiomarcado. En la actualidad la técnica consiste en depositar las microesferas marcadas con  $^{90}\text{Y}$  en las proximidades del tumor mediante un catéter en la arteria hepática o sus ramas. El tamaño de las esferas oscila entre 20 y 40 micras lo cual implica que queden atrapadas en el lecho precapilar. La expectativa, y mediante la precisa cateterización, es que queden atrapadas dentro del sistema vascular tumoral, implantadas de manera permanente y que no pasen a la circulación venosa. Esta radioembolización,

también llamada Radioterapia Interna Selectiva (la sigla en inglés es SIRT) es más bien una forma de braquiterapia intraarterial. La mayor eficacia ha sido comprobada en el hepatocarcinoma pero se están desarrollando numerosos trabajos que buscan probar el método en tumores metastáticos.

Las características de emisión del  $^{90}\text{Y}$  son casi ideales para la Radioterapia Interna Selectiva del hígado. El  $^{90}\text{Y}$  tiene un bajo poder de penetración (su rango medio, en tejidos, es de 2,5 mm) y correctamente depositado hace que la mayor parte de la radiación emitida actúe en el tejido tumoral y de modo reducido en el tejido hepático normal adyacente. Por este procedimiento se pueden administrar dosis locales extremadamente altas, entre 100 y 1000 Gy.

El sistema mesentérico y el lecho arterial hepático tienen variaciones considerables. Es por esa razón que antes de proceder a la radioembolización del lecho tumoral es imprescindible realizar dos estudios: una angiografía y un simulacro de terapia con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA. La utilidad y el detalle de estos procedimientos se comentan a continuación.

La angiografía se establece la anatomía arterial del hígado y debe ser realizada con una cateterización selectiva del sitio.

Los macroagregados de albúmina marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (utilizados clásicamente para evaluar perfusión pulmonar) tienen un tamaño similar al de las microesferas. El simulacro de terapia se realiza inyectando el radiofármaco  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA a través del catéter colocado en la misma posición desde la que se piensa infundir las microesferas. Esta gammagrafía con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA permite:

a) Detectar la implantación accidental en el área duodeno pancreática. La propagación no deseada de las microesferas hacia otros sitios viscerales extrahepáticos, como estómago, duodeno o páncreas puede llevar a un grave daño por radiación incluyendo posible perforación y pancreatitis, entre otros. Para evitar la propagación distópica, en ocasiones se tiene que llevar a cabo una embolización (previa) de arterias como la gastroduodenal, la hepática derecha, ramas pancreático duodenales o la cística.

b) Estimar qué cantidad del radiofármaco pasa a través del hígado y llega a los pulmones. Se llama cortocircuito o shunt arteriovenoso hepático- pulmonar a la fracción de radiofármaco inyectado en la arteria hepática que llega a la

vena pulmonar. Un shunt arteriovenoso hepático- pulmonar mayor de 20 % es una contraindicación absoluta para el procedimiento. Si el porcentaje del shunt es >10%, la dosis a administrar deberá reducirse entre un 20 y 40%.

c) Estudiar la distribución relativa de los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA (y por lo tanto de las microesferas) entre el tumor y el tejido hepático no tumoral.

La dosis a administrar en la radioembolización puede calcularse en base a tres modelos: el *empírico*, el de *superficie corporal* y el de *partición*.

El modelo empírico parte de tomar como válidos los márgenes de seguridad de dosis que se han publicado en la literatura, que podrían resumirse así: se administran 2,0, 2,5 ó 3,0 GBq según el porcentaje del hígado afectado por el tumor sea éste, menor al 25%, entre un 25 y 50% o más del 50% respectivamente.

El método de la superficie corporal es el que se emplea con mayor frecuencia. La dosis a administrar se calcula en función de la superficie corporal y la extensión del tumor dentro del hígado según la siguiente fórmula :

$$\text{Dosis en GBq} = (\text{Sup Corp} - 0,2) + (\% \text{hígado afectado} / 100)$$

En la práctica, y con esta fórmula, los pacientes reciben entre 1,3 y 2,5 GBq de  $^{90}\text{Y}$  para una irradiación hepática total

En el método basado en el modelo de partición, la dosis se decide en función de no exceder las dosis seguras para el hígado normal y el pulmón. Para poder calcular con mínima rigurosidad, el método sólo puede aplicarse en los casos en que la masa tumoral ocupa un área bien delimitada como ocurre en el hepatocarcinoma; en general quedan excluidas las metástasis que suelen ser múltiples y diseminadas.

Sobrepasa el objetivo de este libro abordar el tema de la dosimetría interna, pero la descripción de los métodos precedentes, ameritan un comentario al respecto.

Todas las aplicaciones con radioisótopos fueron evolucionando de prácticas rudimentarias originales a las técnicas avanzadas actuales. Sin embargo, en el terreno de las radioterapias metabólicas, aún se continúa con usos cada vez más insostenibles. Es habitual que las dosis de radioisótopos administradas en terapéutica sean estándar. Con obvias variaciones según el contexto clínico, el

cálculo de la dosis es para un paciente promedio. Es ilustrativo comparar esta forma de utilizar la radioterapia metabólica con la planificación y cálculo de dosis de la radioterapia externa. Consentir utilizar dosis estándar, es equivalente a emplear en radioterapia externa haces de idéntica geometría y tiempos de exposición iguales en pacientes diferentes.

La dosimetría interna ha ido evolucionando, desde los originales cálculos de dosis de un radioisótopo que suponían un individuo promedio, a la actual aspiración de una dosimetría que implique un cálculo de dosis específico para cada paciente. Esta evolución transitó varias etapas, comenzando y orientándose con las normativas y protocolos recopilados en el “MIRD Committee” (sigla en inglés de Medical Internal Radiation Dose); aparecieron los fantomas antropomórficos físicos, con insertos simulando órganos: luego con los avances en informática, los fantomas computacionales, basados en software que remeda al fantoma antropomórfico. Más recientemente aparecen los “voxel” donde el fantoma computacional se sustenta en datos morfológicos específicos de un paciente, provenientes de una Tomografía Axial Computada o una Resonancia Magnética. Y finalmente síntesis diversas de los fantomas descriptos, a los que se denomina híbridos.

El manejo de estos programas y su comprensión en profundidad que permita adaptarlos a las necesidades de un Servicio en particular, excede la formación del médico. Este nuevo espacio requiere del Físico Médico. En nuestro país, la Dosimetría Interna personalizada en las radioterapias metabólicas aún no se ha difundido. Los cálculos dosimétricos forman parte de las recomendaciones de trabajo, pero no aparecen explícitamente en las normativas obligatorias. Es todavía un terreno que hay que transitar, y buscar formas prácticas y asequibles de realizarla.

### *Sinovectomía radioisotópica*

Se denomina *membrana sinovial* o *sinovial*, al tejido conectivo que cubre por dentro las articulaciones móviles. Las células que forman la membrana sinovial son los sinoviocitos cuya principal función es producir el líquido sinovial que lubrica y posibilita el movimiento de los huesos articulados. Una población de los sinoviocitos, similares a los macrófagos, tienen además la capacidad de eliminar restos celulares y tisulares de la cavidad articular mediante fagocitosis. La sinovitis es el proceso inflamatorio que afecta a la membrana sinovial, habitualmente como parte de enfermedades reumáticas inflamatorias (artritis reumatoidea, artropatía psoriásica, espondilitis anquilosante) o como parte de otras patologías (depósito de microcristales, artrosis, infecciones, etc). La sinovitis, provoca el engrosamiento y la tumefacción sinovial, y en consecuencia dolor, tumefacción e inmovilidad de la articulación.

Además de los tratamientos sistémicos, suelen emplearse procedimientos locales para tratar la sinovitis, como el lavado de la articulación con suero salino (de dudosa eficacia), la inyección local de corticoides y la inyección de agentes químicos como el ácido ósmico o metrotexato, que provocan una sinoviólisis química. También existe el tratamiento quirúrgico llamado sinovectomía a cielo abierto.

Una alternativa a los tratamientos locales es la *Sinovectomía Radioisotópica*, (SR) también llamada *Sinoviortesis Radioisotópica*. Consiste en la inyección intraarticular de una suspensión coloidal de partículas marcadas con un radioisótopo. El objetivo es ejercer un efecto local sobre la membrana sinovial que inhiba el proceso inflamatorio. Esto disminuiría el dolor y la tumefacción, mejorando la movilidad articular. Obviamente se intenta respetar el cartílago y el hueso adyacente.

El procedimiento y el concepto en que se fundamenta no son nuevos. Se describió por primera vez en los años 50. En estas décadas se fueron empleando distintos radioisótopos, entre ellos  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{224}\text{Ra}$ ,  $^{32}\text{P}$  y  $^{153}\text{Sm}$ . Actualmente se utilizan  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{169}\text{Er}$  y  $^{186}\text{Re}$ .

Las características ideales para los radiofármacos empleados en la SR se resumen a continuación:

- Se prefiere emisores  $\beta$ ; cuya energía sea suficiente para penetrar y destruir la membrana sinovial pero no tan grande como para dañar el cartílago, el hueso o la piel adyacentes.

- El radioisótopo debe estar unido a partículas lo suficientemente pequeñas para ser fagocitadas por los sinoviocitos, pero no tan diminutas como para poder migrar fuera de la articulación. El tamaño ideal es 5 a 19  $\mu\text{m}$ .

- Las partículas deben ser biodegradables; si no, al ser fagocitadas permanecerían como un cuerpo extraño y promoverían la formación de tejido de granulación, causando un efecto contrario al buscado.

- La elección del nucleído debe tener en cuenta el espesor medio de la membrana sinovial y el tamaño de la articulación que se va a tratar.

De los radioisótopos que se utilizan actualmente, los coloides con  $^{90}\text{Y}$  se emplean en la rodilla. En las articulaciones medianas (cadera, hombro, muñeca, tobillos) se prefiere el sulfuro coloidal con  $^{186}\text{Re}$ . El citrato de  $^{169}\text{Er}$  se utiliza en articulaciones pequeñas (metacarpofalángicas, metatarsfalángicas, interfalángicas). Las características de los mencionados radiofármacos se resumen en la **Tabla 5.2**.

<b>Radioisótopos</b>	$^{90}\text{Y}$	$^{186}\text{Re}$	$^{169}\text{Er}$
<b>T1/2 (en días)</b>	2,7	3,7	9,5
<b>Emisión</b>	$\beta$	$\beta$ y $\gamma$	$\beta$
<b>Energía <math>\beta</math> (MeV)</b>	2,27 (máximo) 0,935 (media)	1,07 (máximo) 0,349 (media)	0,34 (máximo) 0,009 (media)
<b>Alcance (en mm)</b>	11 (máximo) 3,6 (media)	3,7 (máximo)	1,2 (máximo) 0,3 (media)
<b>Compuesto</b>	Silicato/citrato	sulfuro	citrato

**Tabla 5.2** Radiofármacos utilizados actualmente en radiosinovectomía

Se emplean en general dosis y volúmenes estándar, dependiendo del radioisótopo y la articulación. Existen varias guías de procedimiento, internacionalmente aceptadas. A modo de referencia, podemos resumir que:

- en la rodilla se emplean los coloides de  $^{90}\text{Y}$  con una actividad aproximada de 5mCi
- el sulfuro coloidal con  $^{186}\text{Re}$  ajusta su dosis entre 2 y 5 mCi y su volumen de 1 a 3 ml, según se inyecte en cadera, hombro, codo, muñeca o tobillo.
- el citrato de  $^{169}\text{Er}$  varía su dosis entre 20 y 40 mCi y su volumen entre 1 y 0,5 ml, según se inyecte en articulaciones metacarpo y metatarso falángicas, o interfalángicas.

Al concluir el procedimiento es muy frecuente realizar un centellograma para valorar la distribución del radionucleído en la articulación. Esto es posible con el  $^{186}\text{Re}$  que tiene también una emisión gama. En el caso del  $^{90}\text{Y}$  que es un emisor  $\beta^-$  puro, se logra una imagen gammagráfica inyectando con la misma aguja con que se introdujo en la cavidad articular, una mínima actividad de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfuro coloidal.

### Situación de los radiofármacos terapéuticos en nuestro país

Los radiofármacos que la ANMAT acepta para su utilización son la solución de  $^{131}\text{I}^- \text{NaI}$ ,  $^{32}\text{P}^- \text{Na}_3\text{PO}_4$  y  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ . Se encuentran en revisión anticuerpos marcados con  $^{90}\text{Y}$  y otros radiofármacos de  $^{90}\text{Y}$ .

## BIBLIOGRAFÍA

Alberto R., Abram U. (2011). “ $^{99m}\text{Tc}$ : Labeling Chemistry and Labeled Compounds”. En Vertes A., et al. (Editors) *Handbook of Nuclear Chemistry*. (pp 2084-2087). New York. Springer Science

BANZO I, QUIRCE R, MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ I, et. al. “La PET/TAC con  $^{18}\text{F}$ -FDG en la evaluación de la respuesta de los tumores del estroma gastrointestinal al tratamiento con imatinib”. *REVISTA ESPAÑOLA DE MEDICINA NUCLEAR*, 2008; 7(3):168-175.

Barbera L, Illanes L, et all. 2001 “Ganglio Centinela en cáncer de mama. Abordaje multidisciplinario; análisis crítico de la curva de aprendizaje; resultados obtenidos con un radiofármaco no utilizado anteriormente” *REVISTA ESPAÑOLA DE MEDICINA NUCLEAR* 20, 4 (269-275)

Barbera L, Illanes L, et all. 2003 “Carcinoma oculto de mama. Detección y cirugía radioguiada con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI” *REVISTA ESPAÑOLA DE MEDICINA NUCLEAR* Volume 22, Issue 1, Pages 6-12

Barrington SF., Qian W., Somer EJ., Franceschetto A., Bagni B., Brun E., et al. (2010) “Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma”. *EUROPEAN JOURNAL ON MEDICAL MOLECULAR IMAGING*, 37:1824–1833

Boellaard R., O’Doherty M. J., Weber W. A., Mottaghy F. M., Lonsdale M. N., Stroobants S. G. (2010) “FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0”. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. (37), 181–200

Colleman (2006) “Clinical Chapters”. En Workman R.B., Coleman R.E. (Editors). *PET/CT Essentials for Clinical Practice*. (pp 33-236). New York. Springer Science

Crugnale S.E. (2007). "Patient Preparation and Stress Protocols for Cardiac PET and Integrated PET/CT Imaging". En Di Carli M., Lipton M. (Editors). *Cardiac PET and PET/CT Imaging*. (pp 125-134) New York. Springer Science

Delbeke D. (2006) "Incremental Value of Imaging Structure and Function". En Valk P., Delbeke D., Bailey D., Townsend D., and Maisey M. (Eds) *Positron Emission Tomography, Clinical Practice*. (pp. 17-26) London . Springer-Verlag

Elgazzar H., (2006), "Basis of  $^{18}\text{F}$ -FDG Positron Emission Tomography Imaging" en Elgazzar, A. H., (Ed.) "*The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine. Second Edition.*" (pp 50-67). Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Ho S, Lau JW, Leung TW. "Intrahepatic (90)Y-microspheres for hepatocellular carcinoma". *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE*, 2001; 42:1587-9

Jadvar H., Alavi A., Gambhir S. (2009). " $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake in Lung, Breast, and Colon Cancers: Molecular Biology Correlates and Disease Characterization". *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE* 50.(11) 1820-1827.

Kinahan P., Townsend D., Beyer T., et al. (1998). "Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner". *Medical Physics* (25). 2046-2053

KLIMSTRA DS, MODLIN IR, COPPOLA D, et. al. "The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. A Review of Nomenclature, Grading and Staging Systems". *Pancreas*. 2010; 39(6): 707-712

Kowlasky, RJ, Falen SW.; Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine, 2<sup>nd</sup> edition, APhA, 2004.

Mankoff M. (2006). "Quantitative Analysis in Nuclear Oncologic Imaging". En Zaidi H.,(Editor) *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. (pp 494-536). New York, Springer Science

Masuda Y., Kondo C., Matsuo Y., et al. (2009). "Comparison of Imaging Protocols for  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in Overweight Patients: Optimizing Scan

Duration Versus Administered Dose”. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE*, 50 (6), 844–848

Miles KA, Williams RE. (2008). “ Warburg revisited: imaging tumor blood flow and Metabolism”. *CANCER IMAGING* . (8) 81–86

Miyashita K., Takahashi N., et al. ( 2007). “SUV correction for injection errors in FDG-PET examination”. *ANNALS OF NUCLEAR MEDICINE*, 21 :607–613

Ostertag H., Kiibler W., Doll J., et al.(1989). “Measured Attenuation Correction Methods”. *EEC workshop on accuracy determination in PET*, January 19-20th. Pisa, Italy

Phelps M. (2006). “IMAGE ANALYSIS”. En Phelps M. (Ed). *PET PHYSICS, INSTRUMENTATION, AND SCANNERS*. (pp 93-100). New York. Springer Science

Ponzo F., (2008). “Patient Preparation and Scanning Considerations for PET and PET/CT” . En Kramer E., Ko J., et al. (Eds). *Positron emission tomography-computed tomography : a disease-oriented approach*. (pp 33-38). New York. Informa Healthcare USA, Inc.

Saha G. B. (2005). “Image Reconstruction, Storage and Display”. En Gopal B. Saha, *Basics of PET imaging*. (pp 59-80). New York, Springer Science Business Media, Inc.

Seemann M., Nekolla S., Ziegler S., et al.(2004) “PET/CT: Fundamental Principles”. *EUROPEAN JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH* ( 9) 241-246.

Shankar L., Hoffman J., Bacharach S., et al (2006). “Consensus Recommendations for the Use of <sup>18</sup>F-FDG PET as an Indicator of Therapeutic Response in Patients in National Cancer Institute Trials”. *NCI PET GUIDELINES* (1059-1066)

Shuang Liu., Simon P. Robinson., et al (2005). “Radiolabeled Integrin  $\alpha_v\beta_3$  Antagonists as Radiopharmaceuticals for Tumor Radiotherapy”. *TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY* 252: (193–216). Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Stabin, M G. et al. (2008). En Michael G. Stabin, PhD “*Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry*”, New York, 2008 Springer Science

## LOS AUTORES

**YAMIL CHAIN.** Doctora (Área Ciencias Biológicas) y bioquímica, Facultad de Ciencias Exactas (FCE), Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Profesora Adjunta de Técnicas en Radioanálisis, Departamento de Ciencias Biológicas. Investigadora Asistente del CONICET.

**LUIS ILLANES.** Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Especialista en Medicina Nuclear. Especialista en Isótopos Radiactivos. Especialista en Endocrinología. Profesor Adjunto de Física de la Medicina Nuclear, carrera de Física Médica, FCE, UNLP. Miembro del Consejo Asesor de Aplicaciones de Radioisótopos y Radiaciones Ionizantes (CAAR) de la Autoridad Regulatoria.

Libros de **Cátedra**

ISBN: en trámite

FACULTAD DE  
CIENCIAS EXACTAS

**e**  
exactas



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA