

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES: LOS NUEVOS PARADIGMAS

Fred Alonso López-Durán*, Efraín Zamora-Romo,
José Luis Alonso-Morales** y Guillermo Mendoza-Vásques

Unidad PET-Ciclotrón, Facultad de Medicina, UNAM. Ciudad
Universitaria, Av. Universidad # 3000, Coyoacán 04510, México, D.F.
E-mail: *fred@correo.unam.mx, **jlamorales@yahoo.com

RESUMEN

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una sofisticada técnica empleada en medicina nuclear para el diagnóstico no invasivo de distintas enfermedades. En el PET están fusionadas varias tecnologías para la generación de información cuantitativa, espacial y funcional de los procesos biológicos a través de la obtención de imágenes de los eventos moleculares y celulares tomadas directamente de los organismos vivos, empleando radiofármacos PET.

Palabras Clave: Ciclotrón, imagen molecular, PET, radiofármaco PET, tomografía por emisión de positrones.

ABSTRACT

Positron Emission Tomography (PET) is a sophisticated technique used in nuclear medicine for non-invasive diagnostic of several diseases. Several technologies that generate quantitative, spatial and functional information about biological processes are fused in PET. Such information is obtained through images of molecular and cellular events which are directly taken from living organisms by using radiochemicals PET.

Key Words: Cyclotron, molecular imaging, PET, radiopharmaceutical PET, positron emission tomography.

INTRODUCCIÓN

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una nueva modalidad de diagnóstico por imagen que sin lugar a dudas ha llegado a ser una poderosa herramienta científica y clínica para el monitoreo de los procesos bioquímicos en el cuerpo humano principalmente. Este logro va de la mano, en gran medida, gracias a los avances en la instrumentación, así como en la química sintética. Las aplicaciones del estudio PET en el diagnóstico e investigación de las enfermedades permite el estudio de la cuantificación *in vivo* del metabolismo del tejido local, su bioquímica, así como su farmacología y consiste en la detección, visualización y cuantificación de la distribución radiactiva del radionúclido emisor de positrones, los cuales son retenidos de forma selectiva como trazadores, en los sistemas biológicos en estudio.

La intención de este artículo está encaminada a difundir los

conceptos básicos de las distintas aplicaciones de una idea conceptual y multidisciplinaria como es el caso de la Tomografía por Emisión de Positrones.

Historia

Para que el estudio PET llegara a ser una realidad más que una visión, tuvo que pasar por un largo periodo de tiempo, desde los primeros intentos para la obtención de las primeras imágenes empleando emisores de positrones, hasta convertirse en la herramienta clínicamente útil que es hoy en día. La historia del desarrollo del PET es rica e interesante, en donde investigadores de distintas disciplinas incluyendo físicos, matemáticos, químicos, médicos y biólogos, han jugado un papel muy importante en distintas épocas¹. Un aspecto fundamental de la historia del estudio PET comienza con el descubrimiento teórico y experimental del positrón. La existencia y propiedades del positrón fueron predichas en 1927 por un físico francés P.A.M. Dirac² (Figura 1a) Posteriormente, en 1932, C.D. Anderson (Figura 1b), fue el primero en detectar los positrones en los rayos cósmicos³.

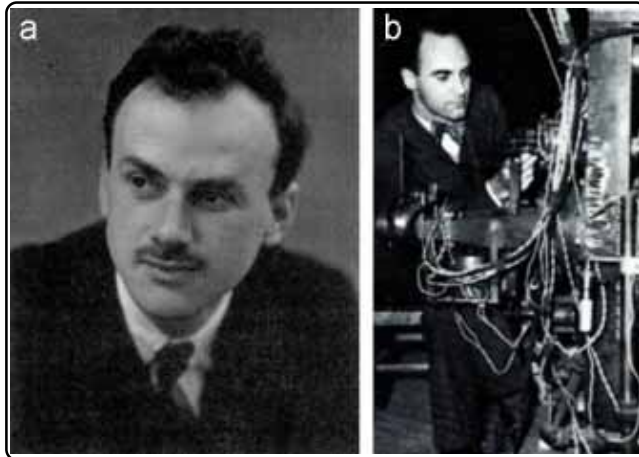


Figura 1. a) Fotografía del físico P. A. M. Dirac quien fuera descubridor del positrón. b) C. D. Anderson fue el primero en detectar los positrones en los rayos cósmicos.

El positrón es una partícula subatómica que posee la misma masa del electrón pero con carga eléctrica opuesta, la cual es la antimateria del electrón. El positrón posee una característica básica y fundamental, que al encontrarse con el electrón se aniquila y el resultado es la generación de dos fotones que viajan en direcciones opuestas. Muchos investigadores demostraron la ventaja de la imagen por positrones empleando técnicas de detección⁴⁻⁹. En la Figura 2 se muestra una representación esquemática de la detección por coincidencia de los rayos gamma generados en la reacción de aniquilación de los positrones y su utilidad en la generación de la imagen PET. Por consiguiente, estas propiedades causaron curiosidad en los investigadores para buscarles una aplicación.

Casi a finales del año 1950 fue posible aplicar las propiedades de la aniquilación de los positrones en la detección de los cánceres cerebrales, así como de otras enfermedades con la ayuda de sistemas de detección muy simples. En la Figura 3 se encuentra el primer instrumento para la generación de imágenes tomográficas y su creador el Dr. Brownell, quien fue el pionero en esta área⁴⁻⁵. A pesar del hecho de que la instrumentación y la generación de imágenes empleadas no eran muy sofisticadas, las imágenes obtenidas con este equipo eran sensiblemente mejores que las obtenidas por otros instrumentos de imagen disponibles hasta entonces. Los múltiples detectores que rodeaban la cabeza del paciente fueron diseñados para la medición del flujo sanguíneo cerebral regional. Hacia finales de 1960, se desarrolló una nueva versión del tomógrafo en el que se logró incrementar la sensibilidad y se tuvo la posibilidad de obtener imágenes tridimensionales y grandes logros fueron alcanzados en los primeros estudios con radiofármacos emisores de positrones⁶⁻¹¹. El desarrollo de modernos equipos PET requirió del desarrollo de técnicas matemáticas necesarias para la reconstrucción de las imágenes tomográficas.

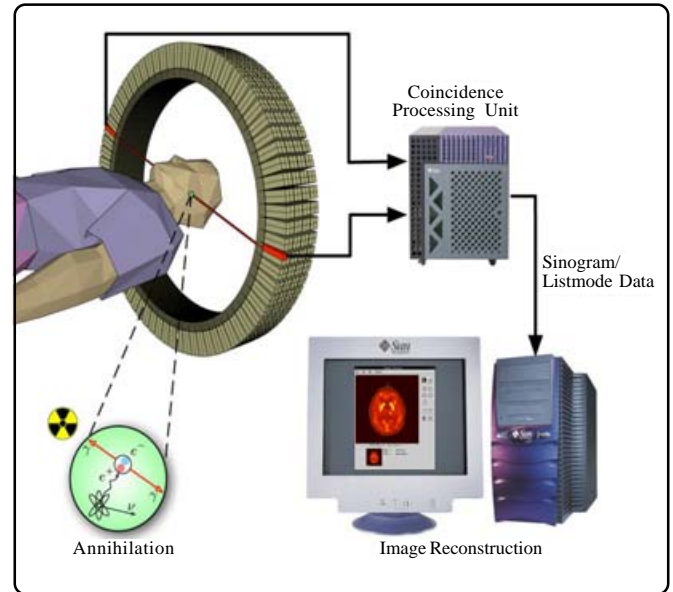


Figura 2. Representación esquemática de la detección por coincidencia de los rayos gamma producidos en la reacción de aniquilación de radionúclidos emisores de positrones y su correspondiente reconstrucción para la generación de la imagen PET.

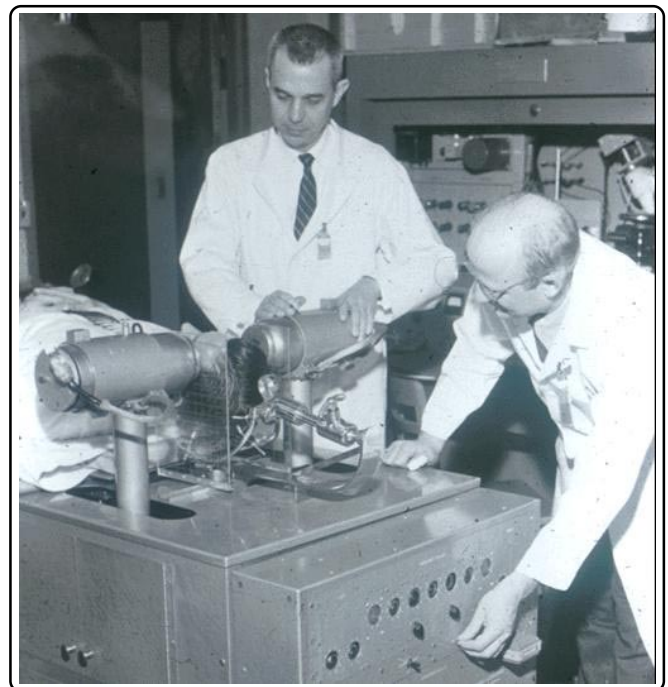


Figura 3. Primer Instrumento para la generación de imágenes clínicas.

No obstante que los logros alcanzados hasta entonces eran muy alentadores, los sistemas de detección generaban resultados con muy baja resolución porque los métodos de reconstrucción empleados no eran los adecuados. No fue sino hasta principios del año de 1967 cuando se comenzaron a estudiar los procesos para la reconstrucción de las imágenes

tomográficas. Los avances del PET se dieron lentamente hasta antes del desarrollo de técnicas más avanzadas en la reconstrucción de imágenes que acompañaron el desarrollo de la tomografía computarizada, la cual empleaba los rayos X. En 1979, Godfrey Hounsfield y Alan Cormack fueron galardonados con el premio Nobel de medicina por su contribución en el desarrollo de la tomografía computarizada¹²⁻¹³.

La versión más moderna del equipo PET finalmente llegó a ser una realidad y fue llevada a cabo por el Quím. Michael Phelps a mediados de 1975. Aunque esta nueva modalidad, hasta entonces considerada como joven, tenía un nuevo reto, el cual se centraba ahora en la disponibilidad de generar en grandes cantidades los radionúclidos emisores de positrones necesarios para la producción de los radiofármacos PET¹⁴.

La tomografía por emisión de positrones (PET) se ha desarrollado como una herramienta de imagen en la cuantificación de la perfusión miocárdica y en la búsqueda de tejido viable en pacientes con enfermedad arterial coronaria avanzada; sin embargo, debido a su alto costo y poca disponibilidad en algunos países, el PET no es una técnica de fácil reproducción a diferencia de la Tomografía Computarizada de Simple Emisión de Positrón (SPECT).

Debido al rápido crecimiento de esta modalidad de imagen en el campo de la oncología, la disponibilidad de instrumentación PET en muchos departamentos de imagen está abriendo una nueva oportunidad para su aplicación en la cardiología.

En los primeros equipos PET el uso de fuentes de radiación externas (Ge^{68}) para la adquisición de las imágenes de transmisión, que se utilizaban para la corrección por atenuación, hacían significativamente prolongado el tiempo de adquisición de los estudios PET (60 minutos por estudio en promedio). En los equipos actuales la corrección por atenuación se hace utilizando equipos de tomografía computarizada (CT), disminuyendo considerablemente el tiempo de adquisición de los estudios (14-21 minutos en promedio).

Townsend y Cherry, fueron los primeros en realizar la combinación de ambas modalidades en 2001¹⁵. El PET-CT fue rápidamente aceptado en la práctica oncológica, ya que no aporta únicamente mediciones eficientes de la atenuación, también combina la integración de información metabólica y morfológica para la detección, fase de estadio del tumor y control de la terapia. La combinación de ambos estudios dentro de la cardiología es altamente útil para la evaluación de la calcificación coronaria, angiografía coronaria no invasiva y la definición de tejidos cardiacos y vasculares¹⁶.

Las nuevas cámaras PET-CT utilizan pequeños cristales, los cuales aportan una excelente resolución espacial. En las imágenes cardiacas, esto juega un papel importante en la

minimización de efectos de volumen parcial, mejorando la resolución espacial de 7.0 a 4.5 mm, resultando un incremento de aproximadamente el 30% en la recuperación de cuentas; esto basado en el promedio de espesor de la pared ventricular que es de aproximadamente 10 mm. Por lo tanto, el uso de equipos PET-CT de alta resolución permite la posibilidad de realizar mediciones de la distribución regional del radiotrazador dentro del miocardio y la cuantificación de mediciones fisiológicas como el flujo sanguíneo y el metabolismo cardiaco¹⁷.

Tomografía computarizada multicorte

Con la introducción de los equipos de tomografía computarizada hace 30 años fue posible la adquisición de imágenes cardiacas. Esta tecnología fue introducida primero, para medir la calcificación intracoronaria regional como un rápido marcador de la Enfermedad Arterial Coronaria (EAC). Sin embargo, a través de múltiples estudios se ha investigado la validación de este tipo de imágenes en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad arterial coronaria.

La introducción de la tomografía espiral en 1989 representó el primer paso en la adquisición de imágenes tomográficas cardiacas¹⁸. En 1998 se introdujo en el mercado el primer tomógrafo multicorte incrementando de manera exponencial la resolución espacial y temporal de este tipo de equipos. La resolución temporal de estos sistemas está determinado por el tamaño del corte, el tiempo de rotación del *gantry* y el *pitch*, que se define como la distancia que existe entre la cama de posicionamiento del paciente y el colimador del haz de rayos X¹⁹. Actualmente los equipos de CT más recomendados para la adquisición de imágenes cardiacas son los de 16 y 64 cortes. Los equipos de 64 cortes aportan una resolución espacial de 0-4 mm, con un tiempo de rotación de 0.33 s, y esto hace posible la adquisición de imágenes de angiografía coronaria no invasiva que es una de las más útiles y promisorias aplicaciones de la CT en estudios cardiacos. La resolución espacial de los equipos CT se define como el tiempo requerido para adquirir los datos necesarios y reconstruir una imagen cardiaca que es de aproximadamente 100 ms o menos. La resolución temporal depende primeramente de tiempo en que el *scanner* completa una rotación del *gantry* pero puede ser modificado utilizando técnicas de reconstrucción parcial. Con estas técnicas de reconstrucción los datos adquiridos sólo requieren de 240°. Para la óptima utilización de algoritmos de reconstrucción se extraen datos en geometría paralela a 180° para su adquisición y reconstrucción, mejorando la resolución espacial con la mitad del tiempo de rotación del *gantry*²⁰.

El efecto de la atenuación es mayor para el PET que para el SPECT debido a la detección de coincidencia que utilizan (un par de fotones asociados a una aniquilación de pares que atraviesan los tejidos incrementando la probabilidad de atenuación). La corrección por atenuación en el PET hace posible la interpretación de los estudios.

Las imágenes de CT en el tórax requieren sólo de pocos segundos utilizando equipos multicorte. La instrumentación del CT y la baja dosis recibida pueden generar imágenes con buena resolución espacial minimizando la dosis de exposición del paciente. Sin embargo, debido a que los factores de atenuación para 511 keV (energía del radionúclido emisor de positrones) tienen que ser extrapolados a la relativa baja energía de los rayos X, debiendo utilizarse factores de conversión para diferentes densidades de tejidos (pulmón, corazón, cerebro, hueso).

Esta nueva modalidad de diagnóstico por imagen ha ido puliéndose día a día hasta alcanzar límites jamás imaginados en el área de la oncología (*i.e.*: detección del cáncer), cardiología (*i.e.*: valoración de tejido sano postinfarto) y neurología (*i.e.*: enfermedades neurodegenerativas, tal es el caso del mal de Parkinson y Alzheimer). Actualmente, el estudio PET es el medio de diagnóstico de vanguardia que emplea las propiedades especiales de la aniquilación de los positrones creando así, con la ayuda de un software, imágenes tridimensionales de la biodistribución de un radiofármaco en el organismo.

El PET actualmente es considerada como una avanzada técnica de diagnóstico por imagen de uso en medicina nuclear en la que se emplean radiofármacos PET, los cuales son administrados al sujeto de diagnóstico en cantidades traza, por lo que esta pequeñísima cantidad administrada (en algunos casos picogramos) no provoca ningún daño secundario al paciente, haciendo de esta técnica un método de diagnóstico seguro, eficaz y de bajo costo.

GENERALIDADES

Ciclotrones para la producción de radionúclidos emisores de positrones

Algunos científicos comenzaron a crear elementos radiactivos artificiales, “radioisótopos” o “radionúclidos”. En 1934, Irene Joliot-Curie y Frederic Joliet fueron los primeros en describir la producción de la radiactividad en forma artificial empleando fuentes radiactivas naturales al bombardear blancos. No obstante, el uso de fuentes naturales hasta entonces tenía aplicaciones limitadas. La invención del ciclotrón hecha por el premio Nobel Ernest Lawrence en el año de 1930 (Figura 4a), marcó el inicio de una nueva era, ya que permitió la producción de grandes cantidades de varios radioisótopos de vida media corta²¹.

Entre los primeros radionúclidos emisores de positrones se encuentran el carbono-11 (¹¹C) y nitrógeno-13 (¹³N) los cuales se emplearon con la finalidad de iniciar investigaciones básicas en aplicaciones biológicas y químicas. Desafortunadamente, los distintos logros científicos que se habían alcanzado hasta entonces fueron detenidos como consecuencia de la Segunda Guerra Mundial. Después de la guerra, algunos radionúclidos de vida media larga fueron producidos en reactores nucleares,

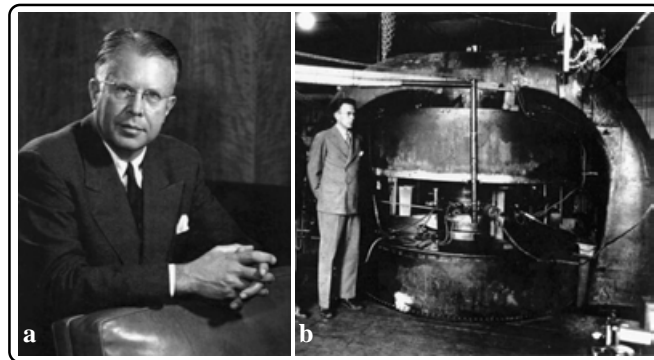


Figura 4. a) Ernest Lawrence. b) Primer acelerador de partículas.

(*i.e.*: ³H, ¹⁴C, ³²P), aunque el interés por el incremento en la producción de los radionúclidos emisores de positrones de vida media corta fue ganando terreno día a día¹⁶.

Desde la invención del acelerador de partículas tipo ciclotrón (Figura 4b), los aceleradores han jugado un papel importante en la producción de distintos radionúclidos de vida media corta, útiles para numerosas aplicaciones, así como en la producción de grandes cantidades de radionúclidos (> 10 000 mCi para el caso del fluor-18).

Los radionúclidos artificiales, como los que se emplean en la técnica PET son producidos a través de reacciones nucleares. Las reacciones nucleares suceden cuando un núcleo interactúa con una partícula incidente, usualmente otro nucleón o un núcleo para generar un núcleo distinto. Un ejemplo es como el que sucede con la producción del flúor-18. La reacción ocurre cuando un protón de alta energía interactúa con un núcleo de oxígeno en un blanco de agua enriquecida. El oxígeno-18 (¹⁸O) captura el protón para formar al fluoruro-19, el cual está en un estado excitado. Ésto espontáneamente emite un neutrón, produciendo al fluoruro-18. La reacción es como sigue:



Esta reacción puede reescribirse como ¹⁸O (p,n) ¹⁸F y es un ejemplo de una reacción nuclear protón-neutrón (p,n). Así, el núcleo de oxígeno-18 (¹⁸O) consiste de ocho protones y diez neutrones. En esta reacción un protón es adicionado al núcleo y un neutrón es emitido, dejando al fluoruro-18, el cual posee nueve protones y nueve neutrones. Ningún protón o neutrón es creado o destruido en esta reacción.

Como ya se mencionó, el positrón es la antimateria equivalente del electrón ordinario. Es bien conocido el hecho de que cada tipo de partícula subatómica posee su propia antimateria. Los protones tienen sus antiprotones, los electrones tienen sus antielectrones (positrones) y los neutrinos sus antineutrinos. El positrón tiene la misma masa que el electrón (9.11×10^{-31} Kg o 0.511 MeV/c²). Sin embargo, siendo antimateria, la carga del

positrón es positiva, opuesta a aquélla del electrón. Actualmente, existen cuatro radioisótopos emisores de positrones o radionúclidos PET los cuales son considerados trazadores biológicos, y son producidos de forma rutinaria con la ayuda de un acelerador de partículas tipo ciclotrón. Las aplicaciones clínicas han sido estudiadas extensivamente, estos radionúclidos son el “flúor-18”, “carbono-11”, “nitrógeno-13” y “oxígeno-15” (^{18}F , ^{11}C , ^{13}N y ^{15}O) cuyas vidas medias ($T_{1/2}$) son: 110, 20, 10 y 2 min, respectivamente. Algunas propiedades físicas de interés de estos radioisótopos emisores de positrones de vida media corta se encuentran en la Tabla I y en la Tabla II con sus principales reacciones nucleares para su producción.

Las vidas medias cortas de los radionúclidos PET presentan ciertas ventajas y desventajas. Las ventajas principales para el paciente incluyen: una dosis baja, absorbida en el tejido, además de una baja tasa de exposición de la radiación lo que permite la posibilidad de realizar varios estudios en un mismo día. La mayor desventaja es que la mayoría de los radionúclidos PET tienen que producirse localmente.

La razón principal por lo que estos isótopos son tan comunes, es debido a que pueden sustituirse con relativa facilidad en las

biomoléculas de interés. El carbono-11, nitrógeno-13 y oxígeno-15 son elementos de la vida, el cuerpo humano está constituido casi al 100% por estos elementos. La sustitución del carbono-11 por el carbono no radiactivo, es decir por el elemento natural el carbono-12 (^{12}C), no altera de forma significativa el tiempo de reacción o los mecanismos de una molécula. Una situación similar ocurre con el nitrógeno-13 y el oxígeno-15. El fluor-18 (^{18}F) puede ser sustituido por un grupo hidroxilo en una molécula o situado en una posición donde su presencia no altere significativamente el comportamiento biológico de la molécula.

Cuando un núcleo decae, el positrón emitido disminuye a energías térmicas, la interacción de esta partícula con un electrón produce por aniquilación dos rayos gamma de 511 keV emitidos a 180° aproximadamente uno del otro, esta característica especial permite cuantificar distintos procesos fisiológicos llevándose a cabo *in vivo* con la ayuda de detectores situados fuera del cuerpo, un fenómeno conocido como detección en coincidencia. En la Figura 2 se ejemplifica este fenómeno y su utilidad para la generación de imágenes PET. En la actualidad el uso de los tomógrafos o cámaras PET (Figura 5) permiten realizar una exploración del cuerpo entero en periodos de tiempo muy cortos

Radionúclido	$t_{1/2}$	Decaimiento (min.)	Energía Máxima (MeV)	Actividad específica (Ci/ μmol)	
				Teórica	Práctica
Flúor-18	109.70	β^+ (97%) EC* (3%)	0.635	1.710×10^3	5-100 [^{18}F]-F ⁻
Carbono-11	20.24	β^+ (99%)	0.96	9.220×10^3	2-50
Nitrógeno-13	9.96	β^+ (99%)	1.19	18.9×10^3	
Oxígeno-15	2.07	β^+ (100%)	1.72	9.173×10^3	

* EC, del vocablo del inglés: Electrón Capture (captura de electrones).

Tabla I. Propiedades físicas de los radioisótopos emisores de positrones de vida media corta empleados comúnmente en la radioquímica PET

Radioisótopo	Reacción nuclear	Material blanco	Forma química del precursor
^{15}O	$^{15}\text{N}(\text{p},\text{a})^{15}\text{O}$	$^{15}\text{N} + ^{16}\text{O}_2$ (2.5%)	$^{15}\text{O}] \text{O}_2$
^{13}N	$^{16}\text{O}(\text{p},\text{a})^{13}\text{N}$	5 mM etanol en agua estéril	$^{13}\text{N}] \text{NH}_4^+$
^{11}C	$^{14}\text{N}(\text{p},\text{a})^{11}\text{C}$	$^{14}\text{N}_2 + ^{16}\text{O}_2$ (1%)	$^{11}\text{C}] \text{CO}_2$
^{18}F	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	$\text{H}_2^{18}\text{O}^{\text{a}}$	$^{18}\text{F}] \text{F}^-$
^{18}F	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}_2$	$^{18}\text{F}] \text{F}_2^{\text{b}}$

^a Empleando una resina de intercambio, el material blanco es separado del isótopo generado después de la irradiación y reciclado.

^b Generado en 2 pasos. Después de la irradiación del $^{18}\text{O}_2$, el gas blanco es recuperado criogénicamente dejando al ^{18}F fluoruro en las paredes del cuerpo del blanco y liberado posteriormente por una segunda irradiación en la presencia de pequeñas cantidades de $^{19}\text{F}_2$ (~100 μmol) en argón.

Tabla II. Principales reacciones nucleares para la producción de los cuatro principales radionúclidos emisores de positrones.



Figura 5. Tomógrafo PET (ECAT EXACT HR+, Siemens).

(30 minutos).

Durante los últimos 35 años grandes avances en la química sintética y en la instrumentación PET se han fusionado, haciendo del PET una poderosa herramienta de investigación en el estudio de las transformaciones bioquímicas y en el movimiento de las drogas en el cerebro humano y otras partes del cuerpo.

Debido al reducido periodo de semidesintegración ($T_{1/2}$) de los radionúclidos emisores de positrones empleados para el marcaje de los distintos radiofármacos utilizados en el estudio PET, éstos generalmente son producidos mediante un acelerador de partículas tipo ciclotrón como el que se muestra en la Figura 6, el cual por razones estratégicas puede instalarse junto a un laboratorio de radiofarmacia y así realizarse en línea las correspondientes síntesis y controles de calidad de los radiofármacos PET producidos y/o bien el acelerador puede estar situado de tal forma que los radiofármacos PET sintetizados en los laboratorios de radiofarmacia puedan transportarse a otros centros PET. Un ejemplo es la 2- ^{18}F -fluoro-2-desoxi-D-glucosa o simplemente ^{18}F -FDG, la cual puede sintetizarse en una Unidad de Radiofarmacia Central y posteriormente distribuirse regionalmente a los distintos centros equipados con una cámara PET o bien con una gammacámara de coincidencia.

Debido a que en un centro PET el mayor costo se debe al ciclotrón, a los laboratorios de síntesis y control de calidad, la existencia de los mencionados centros PET satélites ha permitido hacer de la técnica PET un procedimiento de diagnóstico cada día más difundido no sólo por la mayor disponibilidad de la técnica, sino también por el favorable costo-beneficio que su aplicación ha venido demostrando en la aplicación de un sistema global de salud.

APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS RADIOFÁRMACOS PET

Una vez que el radionúclido PET ha sido producido, es empleado



Figura 6. Vista panorámica del acelerador de partículas tipo ciclotrón (RDS 111 de 11 MeV).

en la síntesis de moléculas de interés biológico. Este proceso puede ser simple o complejo, dependiendo del trazador. Las síntesis de dichos compuestos son generalmente realizadas con la ayuda de módulos de síntesis automatizados. Debido a que los radionúclidos PET son usualmente preparados con actividades específicas altas, las síntesis radioquímicas deberán desarrollarse y efectuarse en forma remota y preferentemente en una celda caliente para reducir la exposición a la radiación.

El número de radiofármacos PET sintetizados hasta la fecha es muy elevado y la gran mayoría de ellos son utilizados en estudios de investigación. En la Tabla III se muestra tan sólo una pequeña selección de algunos radiofármacos PET, así como su correspondiente aplicación. No obstante, a pesar de la gran gama de posibilidades de diagnóstico por imagen aplicando ciertos radiofármacos PET, tan sólo un reducido número de ellos han sido ampliamente empleados¹⁶⁻¹⁸.

La principal aplicación de la medicina práctica es mejorar la calidad de vida del paciente. Este éxito puede ser alcanzado en conjunto con la utilización de los radiofármacos PET los cuales son diseñados para generar información en relación del estado actual de la enfermedad. Los radiofármacos son empleados generalmente para la evaluación del diagnóstico preliminar, en la evaluación de la terapia (radioterapia y/o quimioterapia, etc.) o para determinar la agresividad de la enfermedad, entre otras cosas. Actualmente, el uso del estudio PET- ^{18}F -FDG, o PET-CT- ^{18}F -FDG abarca más del 90% de las exploraciones en el diagnóstico de cáncer, debido a esto se le conoce como el estándar de oro en la medicina nuclear por su uso como trazador del metabolismo de la glucosa en los tumores.

Oncología

Quizás una de las áreas que más se ha beneficiado de esta nueva modalidad de imagen ha sido el área de la oncología.

A mediados de 1950 Michael Ter-Pogossian demostró que el uso del agua marcada con el oxígeno-15 (^{15}O), un radionúclido

Radiofármaco	Aplicación
[¹¹ C]-acetato	Metabolismo b-oxidativo
[¹¹ C]-carfentanil	Receptores opiáceos
[¹¹ C]-cocaína y análogos	Transportador de dopamina
[¹¹ C]-colina	Síntesis acetilcolina
[¹¹ C]-deprenilo	Sustrato MAO-B
[¹¹ C]-flumazenil	Receptores benzodiazepínicos
[¹¹ C]-harmina	Sustrato MAO-A
[¹¹ C]-hidroxiefedrina	Innervación miocárdica
[¹¹ C]-MDL-100,907	Receptores serotoninérgicos 5HT2A
[¹¹ C]-metilfenidato	Transportador de dopamina
L-metil- ¹¹ C-metionina	Metabolismo aminoácidos
[¹¹ C]-metil-L-triptófano	Síntesis serotonina
[¹¹ C]-nicotina	Receptores nicotínicos
N-[¹¹ C]—metilespiperona	Receptores dopaminérgicos D2
[¹¹ C]-NMPB	Receptores muscarínicos
[¹¹ C]-palmitato	Metabolismo b-oxidativo
[¹¹ C]-raclopride	Receptores dopaminérgicos D2
R-[¹¹ C]-rolipram	Fosfodiesterasa-4 (PDE4).
[¹¹ C]-SCH23390	Receptores dopaminérgicos D1
[¹¹ C]-timidina	Proliferación
L-1-[¹¹ C]-tirosina	Metabolismo aminoácidos
[¹¹ C]-WAY 100635	Receptores serotoninérgicos 5HT1A
[¹³ N]-amonio	Flujo sanguíneo
[¹⁵ O]-agua	Flujo sanguíneo
[¹⁵ O]-butanol	Flujo sanguíneo
[¹⁵ O]-CO	Pool vascular
[¹⁵ O]-CO ₂	Flujo sanguíneo
[¹⁵ O]-O ₂	Consumo de oxígeno
[¹⁸ F]-fluoroestradiol	Receptores estrogénicos
[¹⁸ F]-altanserina	Receptores serotoninérgicos 5HT2A
[¹⁸ F]-epibatidina	Receptores nicotínicos
[¹⁸ F]-FDG	Metabolismo glicídico
[¹⁸ F]-FHBG	Expresión génica
2-[¹⁸ F]-fluoro-tirosina	Metabolismo aminoácidos
3-[¹⁸ F]-fluoro-a-metiltirosina	Metabolismo aminoácidos
N-[¹⁸ F]-fluoroetilespiperona	Receptores D2; Expresión génica
6-[¹⁸ F]-FDOPA	Metabolismo dopaminérgico
[¹⁸ F]-fluoromisonidazol	Hipoxia tumoral/isquemia
[¹⁸ F]-fluorouracilo	Evaluación terapia antitumoral
[¹⁸ F]-fluoruro de sodio	Metabolismo óseo
[¹⁸ F]-Fluoxetina	Recaptación serotonina
[¹⁸ F]-FP-TZTP	Receptores muscarínicos
[¹⁸ F]-FTHA	Metabolismo beta oxidativo
[¹⁸ F]-halotano	Biodistribución anestésico
[¹⁸ F]-fluorotimidina	Proliferación

Tabla III. Algunos radiofármacos marcados con emisores de positrones y sus aplicaciones.

emisor de positrones de vida media ultra corta ($T_{1/2} = 2.0$ minutos), podría ser empleado en la medición del flujo cerebral sanguíneo y en otros órganos aun cuando el PET no se había desarrollado¹⁹⁻²⁰.

Posteriormente, este trazador se empleó con gran éxito en la medición tanto del flujo como del volumen sanguíneo cerebral y del corazón²¹⁻²². El uso del CO₂ marcado con el oxígeno-15, fue aplicado satisfactoriamente en ciertos estudios preliminares y generó posteriormente las bases para la medición tanto del flujo como del metabolismo regional del oxígeno y otras aplicaciones clínicas relevantes²³⁻²⁶. De nueva cuenta este trabajo experimental motivó a los científicos de distintas universidades en la construcción de ciclotrones para las investigaciones médicas.

Un caso excepcional sin lugar a dudas sucede con el flúor-18 ($T_{1/2} = 109$ minutos) el cual debido a su vida media mayor, permite realizar síntesis complejas, adicionalmente los radiofármacos marcados con este radionúclido pueden transportarse a centros PET satélites ubicados a distancias considerables. En la Figura 7 se muestran dos estudios PET empleando este trazador. En el primer estudio (Figura 7a) se observa una biodistribución normal del radiofármaco con diagnóstico negativo en la proliferación celular de cáncer y en el segundo estudio (Figura 7b) se observa un estudio positivo en la proliferación celular de cáncer con múltiples metástasis en el pulmón.

El estudio PET sin lugar a dudas no podría haber tenido el impacto a nivel mundial alcanzado sin el desarrollo de los radiofármacos PET. El éxito de la síntesis de la 2-[¹⁸F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa, o simplemente, [¹⁸F]-FDG marcó el inicio de muchos logros que posteriormente se concretarían en la producción de radiofármacos PET para otras aplicaciones clínicas relevantes. La vida media del [¹⁸F]-flúor permitió la generación de valores precisos del metabolismo energético por el cerebro, corazón y otros órganos²⁷⁻³¹.

Actualmente la 2-[¹⁸F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa es el único radiofármaco PET empleado de forma rutinaria. Desde las primeras aplicaciones de este trazador en la clínica práctica para el diagnóstico de distintas neoplasias, en la evaluación de la viabilidad miocárdica³²⁻³⁵ y en la evaluación de tumores cerebrales³⁶⁻³⁸ recurrentes demostró ser de gran valor en la medicina nuclear. Gracias al desarrollo del escáner con la capacidad de generar imágenes de alta calidad de una manera simple y rápida, la tecnología PET ha jugado un papel muy trascendente en el campo de la oncología nuclear.

El flúor-18 es considerado un radioisótopo ideal para las imágenes PET debido a la baja energía del positrón (0.64 MeV), el cual no sólo limita la tasa de dosis al paciente, sino que además, resulta con un rango corto de alcance de la partícula en el interior del tejido, en consecuencia se obtienen imágenes de alta resolución.

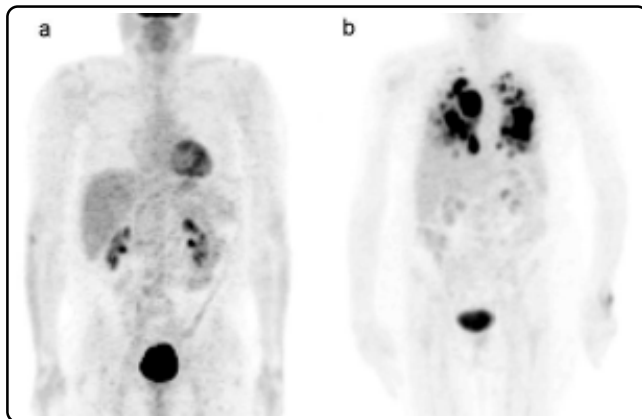


Figura 7. Estudios PET de cuerpo completo empleando al radiofármaco $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$. a) Estudio normal y diagnóstico negativo en la proliferación celular de cáncer y b) estudio con diagnóstico positivo en la proliferación celular de cáncer con múltiples metástasis localizados en pulmón.

En los estudios PET- $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$, se observa un incremento en la glucólisis de las células tumorales, con un incremento en el metabolismo de la glucosa y la producción de lactato y un decremento en las rutas oxidativas. El mecanismo simplificado de captación de $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ por las células es bien conocido: debido a que esta molécula es un análogo de la glucosa, el $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ entra en la membrana celular empleando los mismos transportadores como glucosa (GLUT); posteriormente es fosforilada a $[^{18}\text{F}]\text{-FDG-6-fosfato}$ por la enzima hexoquinasa. Este metabolito no es un sustrato para las enzimas posteriores y en consecuencia es capturado y acumulado en el interior de la célula, en proporción al metabolismo de la glucosa. Tal acumulación del radiotrazador fosforilado crea un gradiente entre el tumor y los tejidos que lo rodean, altamente favorable para la detección de las neoplasias.

En las células tumorales, en las que existe una glucólisis elevada, el aumento del transporte de la glucosa y $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$, contribuye a la acumulación intracelular del trazador. Primero: El incremento de la glucólisis resulta de dos fenómenos Pasteur, *i. e.*, pérdida de la retroalimentación (feedback) disminuyendo la producción de ATP a través de la inhibición de varias enzimas claves de la glucólisis. Segundo: una reorientación de las rutas de la pentosa hacia la síntesis de nucleótidos necesarios para la producción de energía. Un incremento en el número de moléculas transportadoras de glucosa (GLUT), en particular GLUT-1, presentes en la superficie de la membrana, es responsable del transporte de glucosa hacia las células tumorales. El gen que codifica para GLUT-1 y para una extensión del gen para GLUT-3, están sobreexpresados en las células cancerígenas, en paralelo con la sobreexpresión de varios proto-oncogenes involucrados en la proliferación celular. Aquí, la sobreexpresión de GLUT-1 se detiene alrededor de las transformaciones malignas, pero su relación con la proliferación es sólo indirecta. La contribución relativa de la glucólisis y transporte varía marcadamente de

acuerdo al tipo de tumor. Adicionalmente, muchos parámetros influyen en el grado de captación del $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ por las células tumorales. La proliferación tumoral, hipoxia, inflamación y la cantidad de glucosa presente en sangre entre otros factores, modifican en gran medida la captación del $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$, en donde la aportación específica de estos factores en muchas ocasiones es difícil de evaluar en cada tipo de lesión tumoral⁵⁻¹⁰. El éxito del $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ cuyo poder de diagnóstico es sensiblemente de gran utilidad en la caracterización y estadio de una amplia variedad de tipos de cáncer, ha rejuvenecido a la medicina nuclear de nuestro país y creado nuevas demandas y oportunidades.

Un gran número de radiofármacos PET marcados con el flúor-18 han sido propuestos³⁹, o están bajo investigación para una mejor caracterización tumoral a través de la imagen molecular. Los radiofármacos marcados con este radionúclido presentan la opción más atractiva, principalmente por la amplia disponibilidad del radionúclido y la producción automatizada de los radiofármacos. Esta nueva clase de radiofármacos puede dividirse en trazadores generales, *i. e.*, evaluación de los aspectos inespecíficos del metabolismo tumoral, como la síntesis de proteínas, transporte de aminoácidos (aa), síntesis de ácidos nucleicos y trazadores específicos para receptores de expresión de genes.

El carbono-11 (^{11}C) tiene una vida media de 20.24 minutos y ha sido empleado para la síntesis de numerosos compuestos entre los que destaca la preparación de algunos aminoácidos. La aplicación de la $[^{11}\text{C}]\text{-Metionina}$ ha sido de gran apoyo en el diagnóstico de tumores cerebrales de bajo grado, como es el caso de los gliomas. Actualmente es el segundo radiofármaco más usado a nivel mundial después de la $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$. En la Figura 8 se muestra un estudio de un astrocitoma de bajo grado. En el estudio del lado izquierdo, el cual fue obtenido mediante resonancia magnética demuestra una masa de baja intensidad en el área temporal profunda derecha. En el estudio PET- $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ realizado al mismo paciente muestra una lesión hipometabólica difusa, la cual es generalmente encontrada en los casos de los gliomas de bajo grado. Aun en este caso, la administración de la $[^{11}\text{C}]\text{-Metionina}$ claramente ejemplifica el grado de la lesión tumoral en el cerebro⁴⁰⁻⁴¹.

Cardiología

Las imágenes del corazón han probado ser muy valiosas en el diagnóstico clínico, tanto para la comprensión de la fisiología del corazón como en pacientes sanos, así como en las enfermedades. Los procedimientos más comúnmente empleados con la ayuda de la tomografía por emisión de positrones (PET) son la cuantificación de la perfusión cardiaca. Esta técnica es empleada para evaluar la posibilidad de la enfermedad arterial coronaria y el progreso o eficacia de alguna terapia específica. Las imágenes metabólicas son llevadas a cabo con un análogo de la glucosa, la 2- $[^{18}\text{F}]\text{-fluoro-2-desoxi-D-glucosa}$ o simplemente $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$, este radiofármaco puede distinguir entre tejido isquémico de un

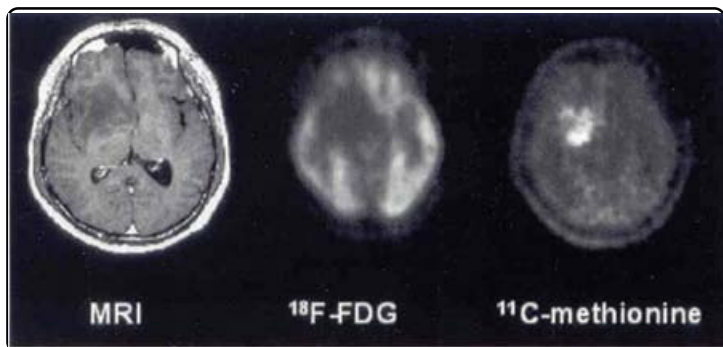


Figura 8. Astrocitoma de bajo grado. La imagen por resonancia magnética demuestra una masa de baja intensidad en el área temporal. Estudio PET-[¹⁸F]-FDG muestra una lesión hipometabólica difusa, la cual es generalmente encontrada en los casos de los gliomas de bajo grado. En el estudio empleando a la [¹¹C]-Metionina claramente es ejemplificado el grado de la lesión tumoral en el cerebro.

tejido infartado y de tejido no viable. Recientemente, se han empleado radiotrazadores específicos para evaluar el papel simpático y parasimpático, así como los receptores muscarínicos y cómo difieren éstos en la salud y en la enfermedad.

Otro radiofármaco PET que es empleado extensamente para el estudio del corazón es el [¹³N]-Amonio, que está marcado con el radionúclido emisor de positrones nitrógeno-13 con una vida media de 9.96 minutos ($T_{1/2} = 9.96$ minutos), que es empleado en estudios de perfusión y viabilidad miocárdica. Este trazador es utilizado como trazador del flujo sanguíneo de una forma análoga al Tl-201 que es empleado en SPECT⁴².

Y finalmente el oxígeno-15 que se emplea para estudios de perfusión miocárdica, aunque desafortunadamente no se ha utilizado ampliamente, debido a su vida media muy corta (2 min.).

CONCLUSIONES

El futuro de la imagenología PET es promisorio debido a su impacto social y económico. Nuevas tecnologías han sido desarrolladas con resultados realmente sorprendentes, uno de ellos es la fusión de imágenes, en donde las imágenes metabólicas obtenidas en un estudio convencional mediante el PET son combinadas con las imágenes anatómicas obtenidas con la ayuda de la tomografía computarizada proporcionando información relevante. No obstante, quizás la necesidad más importante para las futuras aplicaciones del estudio PET, es sin duda el desarrollo de nuevos radiofármacos PET que permitan estudiar la complejidad del metabolismo del ser humano.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece a la Coordinación de la Investigación Científica de la UNAM por las facilidades y recursos otorgados para la ejecución de las actividades de diagnóstico, investigación y desarrollo realizadas en la Unidad PET-Ciclotrón y también al personal de la Unidad PET-Ciclotrón.

REFERENCIAS

1. Brownell, L.G. A history of positron imaging. Conmemoración del 50 Aniversario del Hospital General de Massachussets, USA (1999).
2. Dirac, P.A.M. Theory of electrons and positrons. Nobel Lecture. December 12 (1933).
3. Anderson, C.D. The production and properties of positrons. Nobel Lecture. December 12 (1936).
4. Sweet, W.H. The use of nuclear disintegration in the diagnosis and treatment of brain tumor. *New England Journal of Medicine* **245**, 875-878 (1951).
5. Brownell, G.L. & Sweet, W.H. Localization of brain tumors with positron emitters. *Nucleonics* **11**, 40-45 (1953).
6. Brownell, G.L. *et al.* New developments in positron scintigraphy and the application of cyclotron-produced positron emitters. in *Proceeding of the Symposium on Medical Radioisotope Scintigraphy* (Salzburg 6-15 August 1968, Vienna, IAEA) págs. 163-176.
7. Brownell, G.L. & Burnham, C.A. MGH positron camera. in *Nerem 1972 Record* **2**, 117 (1972).
8. Burnham, C.A. & Brownell, G.L. A multi-crystal positron camera. *IEEE Transactions on Nuclear Science* **NS-19**, 201-205 (1972).
9. Brownell, G.L., Burnham, C.A., Hoop, B.Jr. & Bohning, D.E. Quantitative dynamic studies using short-lived radioisotopes and positron detection. in *Proceedings of the Symposium on Dynamic Studies with Radioisotopes in Medicine*, Rotterdam (August 31-September 4, 1970, IAEA, Vienna, 1971) págs. 161-172.
10. Chesler, D.A. Positron tomography and three-dimensional reconstruction technique. in *Tomographic Imaging in Nuclear Medicine* (ed. Freedman, G.S.) 176-183 (The Society of Nuclear Medicine, New York, 1973).
11. Chesler, D.A., Hoop, B.Jr. & Brownell, G.L. Transverse section imaging of myocardium with ¹³NH₄. *Journal of Nuclear Medicine* **14**, 623 (1973).
12. Hounsfield, G.N. Computerized transverse axial scanning (tomography). Part I: Description of system. Part II: Clinical applications. *British Journal of Radiology* **46**, 1016-1022 (1973).
13. Cormack, A.M. Reconstruction of densities from their projections, with applications in radiological physics. *Physics in Medicine and Biology* **18**, 195-207 (1973).
14. Phelps, M.E., Hoffman, E.J., Mullani, N.A. & Ter-Pogossian, M.M. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J. Nucl. Med.* **16**, 210-224 (1975).
15. Lawrence, E.O. The medical cyclotron of the Crocker Radiation Laboratory. *Science* **90**, 407-408 (1939).
16. Wolf, A.P. & Redvanly, C.S. Carbon-11 and radiopharmaceuticals. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **28**, 29-48 (1977).
17. Wolf, A. P. Fluorine-18 chemistry and its application to positron emission tomography. *J. Fluorine Chem.* **23(5)**, 412 (1983).
18. Elsinga, P.H. Radiopharmaceutical chemistry for positron emission tomography. *Methods* **27**, 208-217 (2002).
19. Ter-Pogossian, M.M. & Powers, W.E. The use of radioactive oxygen-15 in the determination of oxygen content in malignant neoplasms. *Radioisotopes in Scientific Research*, Pergamon Press: London (1958).
20. Ter-Pogossian, M.M., Eichling, J.O., Davis, D.O. & Welch, N.J.

- The measure in vivo of regional cerebral oxygen utilization by means of oxyhemoglobin labeled with radioactive oxygen-15. *Journal of Clinical Investigation* **49**, 381-391 (1970).
21. Valk, P.E., Bailey, D.L., Townsend, D.W. et al. Positron emission Tomography Basic Science and Clinical Practice (Springer, Cap. 8, 2003). pág. 22.
 22. Parodi, O., Schelberth, H.R., Schwaiger, M. et al. Cardiac emission computed tomography: underestimation of regional tracer concentrations due to wall motion abnormalities. *J. Comp. Assist. Tomogr.* **8**, 1083-1092 (1984).
 23. Parodi, O., Schelberth, H.R., Schwaiger, M. et al. Cardiac emission computed tomography: underestimation of regional tracer concentrations due to wall motion abnormalities. *J. Comp. Assist. Tomogr.* **8**, 1083-1092 (1984).
 24. Kalender, W.A., Seissler, W., Klotz, E. & Vock P. Spiral volumetric CT whit single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology* **176**, 181-183 (1990).
 25. Particular requirements for the safety of x-ray equipment for computed tomography. in Medical Electrical Equipment. Part 2-44 (Geneva, Switzerland, Internacional Electrotechnical Commission, 1999).
 26. Leschka, S., Alkadhi, H., Plass, A. et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur. Herat. J.* **26**, 1482-1487 (2005).
 27. Kinahan, P.E., Townsed, D.W., Beyer, T. et al. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med. Phys.* **25**, 2046-2053 (1998).
 28. Valentín, J. Annals of the ICRP: Publication 80 (Stockholm, Sweden, Pergamon, 1998).
 29. Ahluwalia, B.D., Hales, C.A., Brownell, G.L. & Kazemi, H. Study of regional lung function using cyclotron produced $C^{15}O_2$ (RSNA and AAPM, Chicago, November, 1973).
 30. Brownell, G.L. et al. Transverse section imaging of radionuclide distribution in the heart, lung and brain. in Workshop on Reconstruction Tomography, 1976, Publ. Reconstruction Tomography in Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine. (eds. Ter-Pogossian, M.M., Phelps, M.E. & Brownell, G.L.) 293-307 (University Park Press, Baltimore, 1977).
 31. Boucher, C.A., Beller, G.A., Ahluwalia, B., Block, P.C. & Brownell, G.L. Inhalation imaging with oxygen-labeled carbon dioxide for detection and quantification of left-to-right shunts. *Circulation Suppl* **2**, 145 (1976).
 32. Ter-Pogossian, M.M., Phelps, M.E., Hoffman, E.J. & Mullani, N.A. A positron emission transaxial tomography for nuclear medicine Imaging (PETT). *Radiology* **114**, 89-98 (1975).
 33. Benoit, P. et al. Comparison of ^{18}F -FDG and ^{11}C -Methionine for PET-Guided Stereotactic Brain Biopsy. *J. Nucl. Med.* **45**, 1293-1298 (2004).
 34. June, K.C. et al. Usefulness of ^{11}C -Methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo. Or isometabolic on ^{18}F -FDG PET. *European J. of Nucl. Med.* **29(2)**, 176-182 (2002).
 35. Muzik, O. et al. Automated region definition for cardiac nitrogen-13-ammonia PET imaging. *J. Nucl. Med.* **34**, 83-91 (1993).
 36. Reivich, M. et al. The [^{18}F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circular Research* **44**, 127-137 (1979).
 37. Phelps, M.E. et al. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (^{18}F) 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method. *Annals of Neurology* **6**, 371-388 (1979).
 38. Sokoloff, L. et al. The [^{14}C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *Journal of Neurochemistry* **28**, 897-916 (1977).
 39. Ido, T. et al. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. ^{18}F -labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and C-14-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *The Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **14**, 175-182 (1978).
 40. Brownell, G.L., Chesler, D.A. & Pizer, S.M. Scintigraphic data imaging. in Instrumentation in Nuclear Medicine (eds. Hine & Sorenson) Chapter 5 (1974).
 41. Subramanyam, S., Alpert, N.M., Hoop, B.Jr., Brownell, G.L. & Taveras, J.M. A model for regional cerebral oxygen distribution during continuous inhalation of $^{15}O_2$, ^{11}CO , and $C^{15}O_2$. *Journal of Nuclear Medicine* **19**, 48-53 (1978).
 42. Raichle, M.E., Martin, W.R.W, Herscovitch, P., Mintun, M.A. & Markham, J. Brain blood flow measured with intravenous $H_2^{15}O$. II. Implementation and validation. *Journal of Nuclear Medicine* **24**, 790-798 (1973).