



TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES: LOS NUEVOS PARADIGMAS

Fred Alonso López Durán *, Efraín Zamora Romo, José Luis Alonso Morales
Unidad PET–Ciclotrón, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de
México
Ciudad Universitaria, Av. Universidad # 3000, Coyoacán 04510, México, D.F.,
fred@correo.unam.mx

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 directamente de los organismos vivos, empleando radiofarmacos PET.

Abstract

Positron Emission Tomography (PET) is a sophisticated technical used in nuclear medicine for non-invasive diagnostic of several diseases. In PET are fused several technologies to generate quantitative, spatial and functional information about biological processes through of imagines of molecular and cellular events directly from living organisms by using radiopharmaceuticals PET.



1. 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. 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 bajo el 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

El estudio PET para llegar a ser una realidad mejor que una visión tuvo que pasar un largo periodo de tiempo, desde los primeros intentos para la obtención de las primeras imágenes empleando emisores de positrones hasta convertirse en una herramienta clínicamente útil que es hoy en día. La historia del desarrollo del PET es rica y excitante en donde investigadores de distintas disciplinas incluyendo físicos, matemáticos, químicos, médicos y biólogos, han jugado un papel muy importante en distintas épocas. **[1]** 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. Dirac. **[2] Figura 1a**. Posteriormente, en 1932 C. D. Anderson, **Figura 1b**, fue el primero en detectar los positrones en los rayos cósmicos. **[3]**.



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, la cual es su aniquilación con el electrón, como producto de este fenómeno se generan dos fotones los cuales viajan en direcciones opuestas. Muchos investigadores demostraron la ventaja de la imagen por positrones empleando técnicas de detección. [4-9] En la **Figura 2** se muestra una representación esquemática de la detección por coincidencia de los rayos gamma generados en la reacción de la aniquilación de los positrones y su utilidad en la generación de la imagen PET. De esta manera, estas propiedades notables sembraron la curiosidad de distintos investigadores para encontrar alguna 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 área. [4-5] 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 implementó la posibilidad de obtener imágenes tridimensionales y grandes logros fueron alcanzados en los primeros estudios con radiofarmacos emisores de positrones. [6-11] El desarrollo de modernos equipos PET requirió el desarrollo de técnicas matemáticas necesarias para la reconstrucción de las imágenes tomográficas.

No obstante que los logros alcanzados hasta entonces eran muy alentadores los sistemas de detección generaban resultados con muy baja resolución por que los métodos de reconstrucción empleados no eran adecuados. No fue sino hasta principios



del año de 1967 cuando se comenzó a estudiar los procesos para la reconstrucción de las imágenes tomográficas. Los avances del PET procedieron lentamente hasta antes del desarrollo de las técnicas avanzadas para la reconstrucción de imágenes que acompañaron el desarrollo de la tomografía computada, 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 computada. [12-13]

La versión más moderna del equipo PET finalmente llegó a ser una realidad y fue implementada por un químico zagal de nombre Michael Phelps a mediados de 1975. Aunque esta nueva modalidad hasta entonces considerada como joven tenía un nuevo reto, la cual se centraba ahora en la disponibilidad de generar en grandes cantidades los radionúclidos emisores de positrones necesarios para la producción de los radiofármacos PET. [14]

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.

Las aplicaciones del estudio PET en conjunto con el uso de compuestos marcados con isótopos emisores de positrones (radiofármacos PET) ha tenido durante los últimos años un gran impacto a nivel mundial en el área de la medicina, la cual sigue expandiéndose rápidamente y posee actualmente un mayor impacto a favor de los pacientes a quienes aqueja una enfermedad oncológica, cardiológica o neurológica. Así, los estudios PET han permitido mejorar el tratamiento de los enfermos y por ende su calidad de vida.



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.

2. GENERALIDADES

Ciclotrones para la producción de radionuclidos emisores de positrones

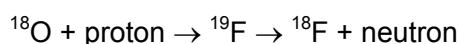
Algunos científicos comenzaron a crear elementos radiactivos artificiales, “radioisótopos” o “radionúclidos”. En 1934, Irene Joliet-Curie y Frederic Jolie fueron los primeros en describir la producción de la radiactividad en forma artificial empleando fuentes radiactivas naturales al bombardear blancos. No obstante, el uso de fuentes naturales hasta entonces tenía aplicaciones limitadas. La invención del ciclotrón hecha por el premio Nóbel Ernest Lawrence en el año de 1930, ver **Figura 4**, marco el inicio de una nueva era ya que permitió la producción de grandes cantidades de varios radioisótopos de vida media corta. [15]

Entre los primeros radionuclidos emisores de positrones se encuentran el carbono-11 (^{11}C) y nitrógeno-13 (^{13}N) 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, (i.e.: ^3H , ^{14}C , ^{32}P) aunque el interés por el incremento en la producción de los radionúclidos emisores de positrones de vida media corta fue ganando terreno día a día. [16]



Desde la invención del acelerador de partículas tipo ciclotrón, 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 simple ejemplo sucede con la producción del flúor-18. La reacción sucede cuando un protón de alta energía interactúa con un núcleo de oxígeno en un blanco de agua enriquecida. El oxígeno-18 (^{18}O) captura el protón para formar al fluoruro-19 el cual está en un estado excitado. Esto espontáneamente emite un neutrón, produciendo al fluoruro-18. La reacción es como sigue:



Esta reacción puede describirse como $^{18}\text{O} (p,n) ^{18}\text{F}$ y es un ejemplo de una reacción nuclear protón-neutrón (p,n). Así, el núcleo de oxígeno-18 (^{18}O) 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.

El positrón es la antimateria equivalente del electrón ordinario. Es bien conocido el hecho 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 positron tiene la misma masa que el electrón ($9.11 \times 10^{-31} \text{ Kg}$ o $0.511 \text{ MeV}/c^2$). Sin embargo, siendo antimateria, la carga del positron es positiva, opuesta a aquella 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** 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 absorbida a tejido baja 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 tiene 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, fenómeno conocido como detección en coincidencia. En la **Figura 1** 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 (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 herramienta de investigación poderosa 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 período 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 solo por la mayor disponibilidad de la técnica, sino también por el favorable costo-beneficio que su aplicación ha venido demostrado en la aplicación de un sistema global de salud.



3. APLICACIONES CLINICAS DE LOS RADIOFARMACOS PET

Una vez que el radionúclido PET ha sido producido, es empleado 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 radionuclidos PET son usualmente preparados con actividades específicas altas la síntesis radioquímicas deberán desarrollarse 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 solo 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 solo un reducido número de ellos han sido ampliamente empleados. [16-18]

La principal aplicación de la medicina práctica es mejorar su 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 y su uso como trazador del metabolismo de la glucosa por 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 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 desarrollado. [19-20] Posteriormente, este trazador se empleó con gran éxito en la medición tanto del flujo como del volumen sanguíneo cerebral y del corazón. [21-22] El uso del CO_2 marcado con el oxígeno-15, fué aplicado satisfactoriamente en ciertos estudios preliminares y generó posteriormente las bases para la medición del flujo para la medición del metabolismo regional del oxígeno y otras aplicaciones clínicas relevantes. [23-26] De nueva cuenta este trabajo experimental motivó a los científicos de distintas universidades en la construcción de ciclotrones dedicados para 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 distancia 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 a 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- ^{18}F -fluoro-2-desoxi-D-glucosa, o simplemente, ^{18}F -FDG marco el inicio de muchos logros que posteriormente se concretarían en la producción de radiofármacos PET para otras aplicaciones clínicas relevantes. La vida media del ^{18}F -fluor permitió la



generación de valores precisos del metabolismo energético por el cerebro, corazón y otros órganos. [27-31]

Actualmente la 2-[¹⁸F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa es el único radiofarmaco PET empleado de forma rutinaria. Desde las primeras aplicaciones de este trazador en la clínica practica en el diagnóstico de distintas neoplasias, en la evaluación de la viabilidad miocárdica y en la evaluación de tumores cerebrales recurrentes demostró un gran valor en la medicina nuclear. Gracias al desarrollo de los escáneres con la capacidad 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 fluor-18 es considerado un radioisótopo ideal para las imágenes PET debido a su baja energía del positrón (0.64 MeV), el cual no solo limita la tasa de dosis al paciente sino que además resulta en un rango corto de alcance de la partícula en el interior del tejido, en consecuencia generando imágenes de alta resolución. La vida media física ($T_{1/2} = 110$ min aproximadamente) de este radionúclido permite la síntesis de radiofarmacos PET con rendimientos químicos elevados, el transporte desde el sitio de su producción a los llamados centros PET satélites y desarrollar estudios de protocolos de investigación que pueden tomar hasta horas, el cual permite la realización de estudios dinámicos y la evaluación de procesos metabólicos lentos.

En los estudios PET-[¹⁸F]-FDG, se observa un incremento en la glucólisis en 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 [¹⁸F]-FDG por las células es bien conocido: debido a que esta molécula es un análogo de la glucosa, el [¹⁸F]-FDG entra en la membrana celular empleando los mismos transportadores como glucosa (GLUT); posteriormente es fosforilada a [¹⁸F]-FDG-6-fosfato por la enzima hexoquinasa. Este metabolito no es un sustrato para las enzimas posteriores y en consecuencia es capturada y acumulada 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}F]-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 para 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 un lesser extent el gen para GLUT-3, están sobrepresados en las células cancerígenas, en paralelo con la sobreexpresión de varios proto-oncogenes involucrados en la proliferación celular. Además, la sobreexpresión de GLUT-1 stands alrededor de los características de las transformaciones malignas, pero su relación con la proliferación es solo indirecta. (XYZ) La contribución relativa de la glicólisis y transporte varía marcadamente de acuerdo al tipo del tumor. Adicionalmente, muchos parámetros influyen el grado de captación del [^{18}F]-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}F]-FDG, en donde la aportación específica de estos factores en muchas ocasiones es difícil de evaluar en cada tipo de lesión tumoral. [5-10] El éxito del [^{18}F]-FDG cuyo poder 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 a nuestro país y creado nuevas demandas y oportunidades.

Un gran número de radiofarmacos PET marcados con el fluor-18 han sido propuestos, o están bajo investigación para una menor caracterización tumoral a traves de la imagen molecular. Los radiofarmacos marcado con este radionúclido presentan la más atractiva opción, principalmente debido a la amplia disponibilidad del radionúclido y la



producción automatizada de los radiofarmacos. Esta nueva clase de radiofarmacos puede dividirse en trazadores generales, *i.e.*, evaluación de los aspectos inespecíficos del metabolismo tumoral, tal es como 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}C]-Metionina ha sido de gran apoyo en el diagnóstico de tumores cerebrales de bajo grado como es el caso de los gliomas. Debido a las grandes aplicaciones diagnósticas que han surgido de este aminoácido actualmente es el segundo radiofármaco más usado a nivel mundial después de la [^{18}F]-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}F -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}C]-Metionina claramente ejemplifica el grado de la lesión tumoral en el cerebro en este caso. [32-33]

Cardiología

Las imágenes del corazón han probado ser muy valiosas en el diagnóstico clínico así como para la comprensión de la fisiología del corazón tanto 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}F -fluoro-2-desoxi-D-glucosa o simplemente [^{18}F]-FDG, este radiofarmaco puede distinguir



entre tejido isquémico de un tejido infartado y de tejido no viable. Recientemente, radiotrazadores específicos han sido empleados para evaluar el papel simpático, parasimpático así como los receptores muscarínicos y como difieren estos en la salud y en la enfermedad.

Varios radiofarmacos PET han sido empleados extensivamente para estudiar el corazón. Uno de estos es el [^{13}N]-Amonio, el cual esta marcado con el radionúclido emisor de positrones nitrógeno-13 con una vida media de 9.96 minutos ($T_{1/2} = 9.96$ minutos) ha sido empleado extensivamente en estudios de perfusión miocárdica y viabilidad miocárdica. Este trazador es utilizado como trazador del flujo sanguíneo de una forma análoga al TI-201 que es empleado en SPECT. [34]

El agua marcada con oxígeno-15 ha sido empleada también para este propósito, aunque desafortunadamente no se ha utilizado ampliamente. El consumo de oxígeno miocárdico por el corazón es medido con la ayuda del [^{11}C]-acetato. De nueva cuenta esta determinación debe ser realizada en conjunto con una medición de la perfusión para de esta forma generar un mayor poder diagnóstico. El metabolismo de los ácidos grasos puede ser determinado con la ayuda del [^{11}C]-palmitato.

CONCLUSIONES

El futuro de la imagenología PET es promisorio debido a su impacto social y económico brillante. 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, sin lugar a dudas es el desarrollo de nuevos radiofármacos PET que permitan comprender la complejidad del ser humano. El verdadero reto ha comenzado.



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, al personal de la Unidad PET-Ciclotrón.

REFERENCIAS

1. Brownell, L. Gordon, "A history of positron imaging", Artículo presentado en la conmemoración del 50^o aniversario del Hospital General de Massachussets, USA (1999).
2. P. A. M. Dirac.
3. C. D. Anderson.
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., Burnham, C. A., Wilensky, S., Aronow, S., Kazemi, H., and Strieder, D., "New developments in positron scintigraphy and the application of cyclotron-produced positron emitters" *Proceeding of the Symposium on Medical Radioisotope Scintigraphy*, Salzburg 6-15 August 1968. Vienna. IAEA. pp. 163-176
7. Brownell, G. L., and Burnham, C. A., "MGH positron camera" in NEREM 1972 RECORD, **2**, 117, (1972).
8. BURNHAM, C.A. and G.L. BROWNELL, "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., and BOHNING, D. E., "Quantitative dynamic studies using short-lived radioisotopes and positron detection", *Proceedings of*



the Symposium on Dynamic Studies with Radioisotopes in Medicine, Rotterdam. August 31 - September 4, 1970. IAEA. pp. 161-172, Vienna. 1971.

10. CHESLER, D.A., "Positron tomography and three-dimensional reconstruction technique" *Tomographic Imaging in Nuclear Medicine*, ed. Freedman GS. The Society of Nuclear Medicine: New York. 1973, pp. 176-183.

11. Chesler, D.A., Hoop, B. Jr., and Brownell, G. L., "Transverse section imaging of myocardium with $^{13}\text{NH}_4$ ", *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, Ernest 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., and W.E. POWERS, "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., J.O. EICHLING, D.O. DAVIS, and N.J. WELCH. "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. AHLUWALIA, B.D., C.A. HALES, G.L. BROWNELL, and H. KAZEMI, "Study of regional lung function using cyclotron produced $C^{15}O_2$ " RSNA and AAPM, Chicago November 1973.
22. BROWNELL, G.L., C.A. BURNHAM, D.A. CHESLER, J.A. CORREIA, J.E. CORRELL, B. HOOP JR., J. PARKER, and R. SUBRAMANYAM, "Transverse section imaging of radionuclide distribution in the heart, lung and brain", *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. University Park Press. Baltimore. 1977. pp. 293-307.
23. BOUCHER, C.A., G.A. BELLER, B. AHLUWALIA, P.C. BLOCK, and G.L. BROWNELL, "Inhalation imaging with oxygen-labeled carbon dioxide for detection and quantification of left-to-right shunts" *Circulation*, **Suppl 2**, 145 (1976).
24. BROWNELL, G.L., D.A. CHESLER, and S.M. PIZER, "Scintigraphic data imaging" *Instrumentation in Nuclear Medicine*, Eds. Hine and Sorenson (1974), Chapter 5.
25. SUBRAMANYAM, S., N.M. ALPERT, B. HOOP JR., G.L. BROWNELL, and J.M. TAVERAS. "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).
26. RAICHLE M.E., MARTIN W.R.W, HERSCOVITCH P., MINTUN M.A., and MARKHAM J., "Brain blood flow measured with intravenous $H_2^{15}O$. II. Implementation and validation", *Journal of Nuclear Medicine*; **24**, 790-798, (1973).
27. IDO, T., C-N. WAN, V. CASELLA, J.S. FOWLER, A.P. WOLF, M. REIVICH, and D.E. KUHL, "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* **1978**; 14:175-182.
28. REIVICH, M., D. KUHL, A. WOLF, J. GREENBERG, M. PHELPS, T. IDO, V. CASELLA, J. FOWLER, E. HOFFMAN, A. ALAVI, P. SOM, and L. SOKOLOFF, "The [^{18}F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man", *Circular Research* **1979**, 44:127-137..
29. PHELPS, M.E., S.C. HUANG, E.J. HOFFMAN, C. SELIN, L. SOKOLOFF, and D.E. KUHL. "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* **1979**; 6:371-388.

30. SOKOLOFF, L., M. REIVICH, C. KENNEDY, M.H. DES ROSIERS, C.S. PATLAK, K.D. PETTIGREW, D. SAKURADA, and M. SHINOHARA. "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* **1977**; 28:897-916.

31. TER-POGOSSIAN, M.M., M.E. PHELPS, E.J. HOFFMAN, and N.A. MULLANI. "A positron emission transaxial tomograph for nuclear medicine Imaging (PETT)", *Radiology* **1975**; 114:89-98.

32. Pirotte, Benoit, *et al.*, "Comparison of ^{18}F -FDG and ^{11}C -Methionine for PET-Guided Stereotactic Brain Biopsy", *J Nucl Med.*, **45**, 1293-1298 (2004).

33. Key Chung June, *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).

34. Muzik, O., *et al.*, "Automated region definition for cardiac nitrogen-13-ammonia PET imaging", *J. Nucl. Med.*, **34**, 83-91 (1993).

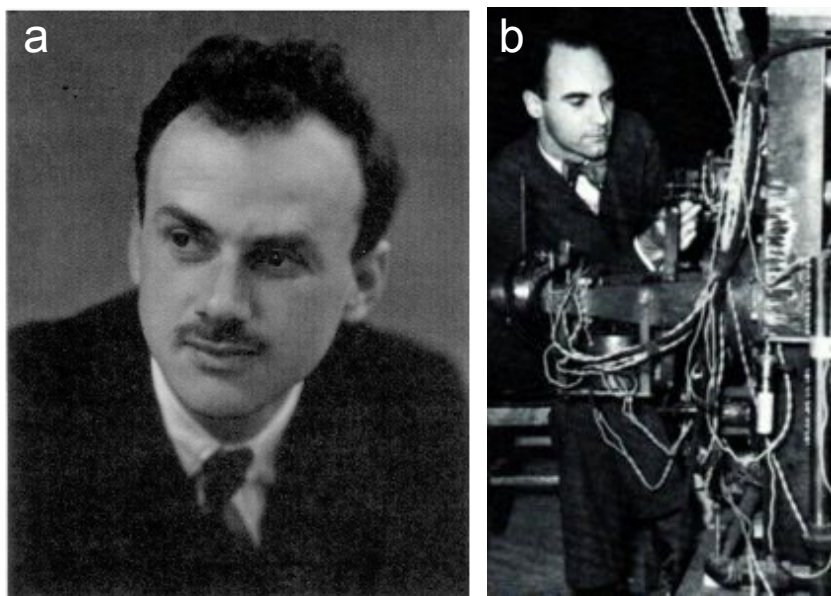


Figura 1. a) Fotografía del físico P. A. M. Dirac quien fuera descubridor del positrón. **b)** C. D. Anderson fue el primero en detectar los positrones en los rayos cósmicos.

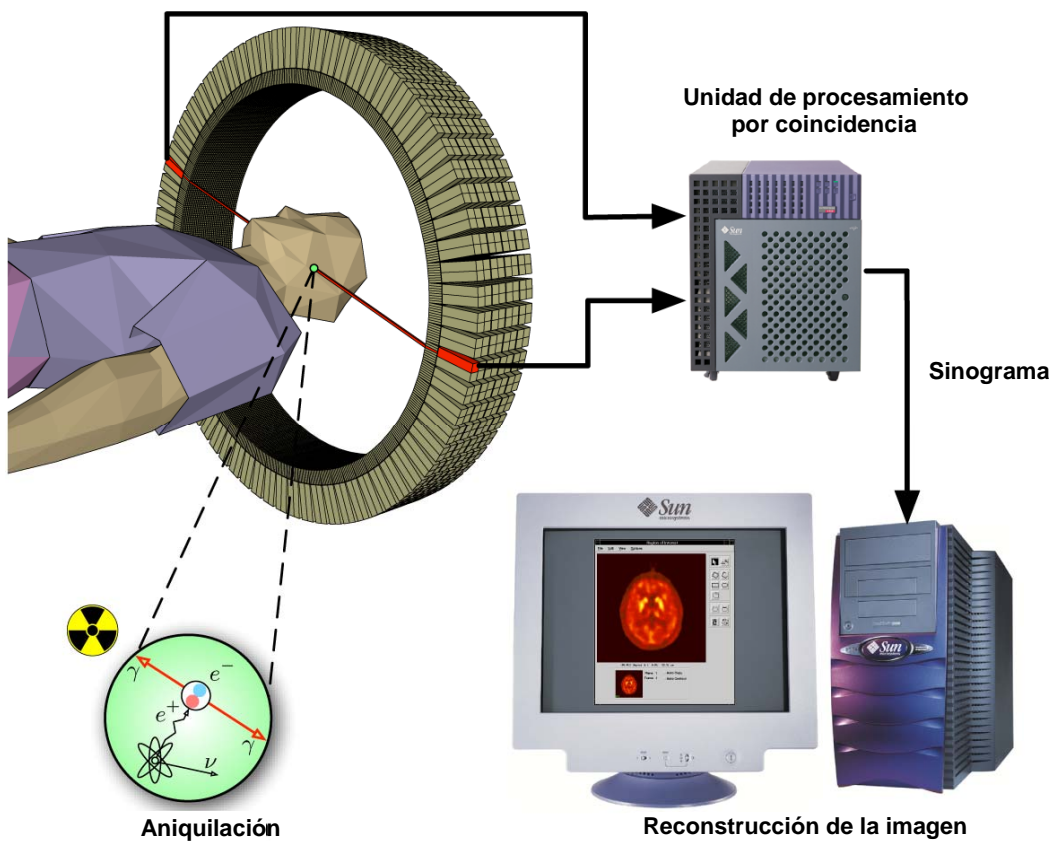


Figura 2. Representación esquemática de la detección por coincidencia de los rayos gamma producidos en la reacción de aniquilación de radionúclidos emisores de positrones y su correspondiente reconstrucción para la generación de la imagen PET.

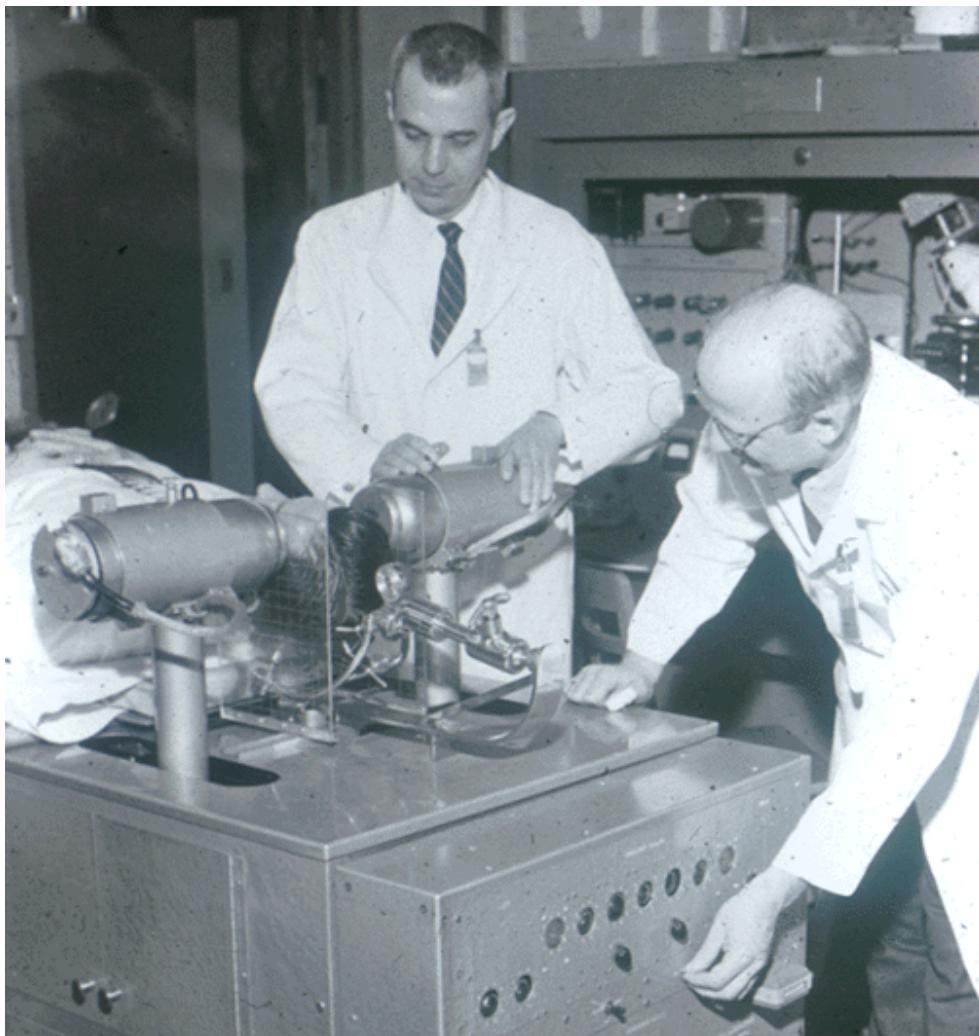


Figura 3. Primer instrumento para la generación de imágenes clínicas.

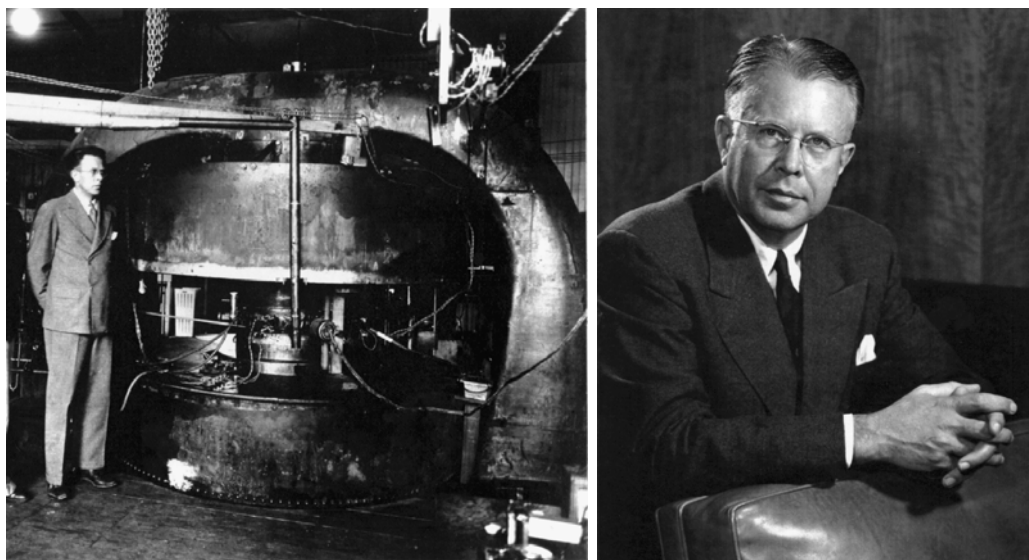


Figura 4. a) Primer acelerador de partículas. b) Ernest Lawrence.



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

Radionúclido (Ci/ μ mol)	$t_{1/2}$ (min.)	Decaimiento	Energía		Actividad específica	
			Máxima (MeV)		Práctica	Teórica
Flúor-18 [¹⁸ F]-F ⁻	109.70	β^+ (97%) EC* (3%)	0.635		1.710×10^3	5-100
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 II. Principales reacciones nucleares para la producción de los cuatro principales radionuclidos emisores de positrones

Radioisotope	Nuclear reaction	Target material	Chemical form of precursor
^{15}O	$^{15}\text{N}(p,n)^{15}\text{O}$	$^{15}\text{N}_2 + ^{16}\text{O}_2$ (2.5%)	$[^{15}\text{O}]\text{O}_2$
^{13}N	$^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$	5 mM ethanol in sterile water	$[^{13}\text{N}]\text{NH}_4^+$
^{11}C	$^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$	$^{14}\text{N}_2 + ^{16}\text{O}_2$ (1%)	$[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$
^{18}F	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	$\text{H}_2^{18}\text{O}^a$	$[^{18}\text{F}]\text{F}^-$
^{18}F	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}_2$	$[^{18}\text{F}]\text{F}_2^b$

^aUsing an anion exchange resin column, the target material is separated from the product isotope after irradiation and recycled.⁵⁰

^bObtained in a 2 step process. After irradiation of $^{18}\text{O}_2$, the target gas is cryorecovered leaving ^{18}F isotope on the walls of the target body that is released subsequently by a second irradiation in the presence of small amounts of $^{19}\text{F}_2$ (~ 100 μmol) in argon.⁵¹



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



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



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

Radiofármaco	Aplicación
(11C)acetato	Metabolismo b -oxidativo
(11C)carfentanil	Receptores opiáceos
(11C)cocaína y análogos	Transportador de dopamina
(11C)colina	Síntesis acetilcolina
(11C)deprenilo	Sustrato MAO-B
(11C)flumazenil	Receptores benzodiazepínicos
(11C)harmina	Sustrato MAO-A
(11C)hidroxiefedrina	Innervación miocárdica
(11C)MDL-100,907	Receptores serotoninérgicos 5HT2A
(11C)metilfenidato	Transportador de dopamina
L-(metil-11C)metionina	Metabolismo aminoácidos
(11C)a -metil-L-triptófano	Síntesis serotonina
(11C)nicotina	Receptores nicotínicos
N-(11C)metilespiperona	Receptores dopaminérgicos D2
(11C)NMPB	Receptores muscarínicos
(11C)palmitato	Metabolismo b -oxidativo
(11C)raclopride	Receptores dopaminérgicos D2
R-(11C)rolipram	Fosfodiesterasa-4 (PDE4).
(11C)SCH 23390	Receptores dopaminérgicos D1
(11C)timidina	Proliferación
L-(1-11C)tirosina	Metabolismo aminoácidos
(11C)WAY 100635	Receptores serotoninérgicos 5HT1A
(13N)amoníaco	Flujo sanguíneo
(15O)agua	Flujo sanguíneo
(15O)butanol	Flujo sanguíneo
(15O)CO	Pool vascular
(15O)CO ₂	Flujo sanguíneo
(15O)O ₂	Consumo de oxígeno
(18F)fluoroestradiol	Receptores estrogénicos
(18F)altanserina	Receptores serotoninérgicos 5HT2A
(18F)epibatidina y análogos	Receptores nicotínicos
(18F)FDG	Metabolismo glicídico
(18F)FHBG	Expresión génica
2-(18F)fluoro-tirosina	Metabolismo aminoácidos
3-(18F)fluoro-a -	Metabolismo aminoácidos



metiltirosina	
N-	Receptores D2; Expresión génica
(18F)fluoroetilespiperona	
6-(18F)FDOPA	Metabolismo dopaminérgico
(18F)fluoromisonidazol	Hipoxia tumoral/isquemia
(18F)fluorouracilo	Evaluación terapia antitumoral
(18F)fluoruro	Metabolismo óseo
(18F)Fluoxetina	Recaptación serotonina
(18F)FP-TZTP	Receptores muscarínicos
(18F)FTHA	Metabolismo beta oxidativo
(18F)halotano	Biodistribución anestésico
(18F)fluorotimidina	Proliferación

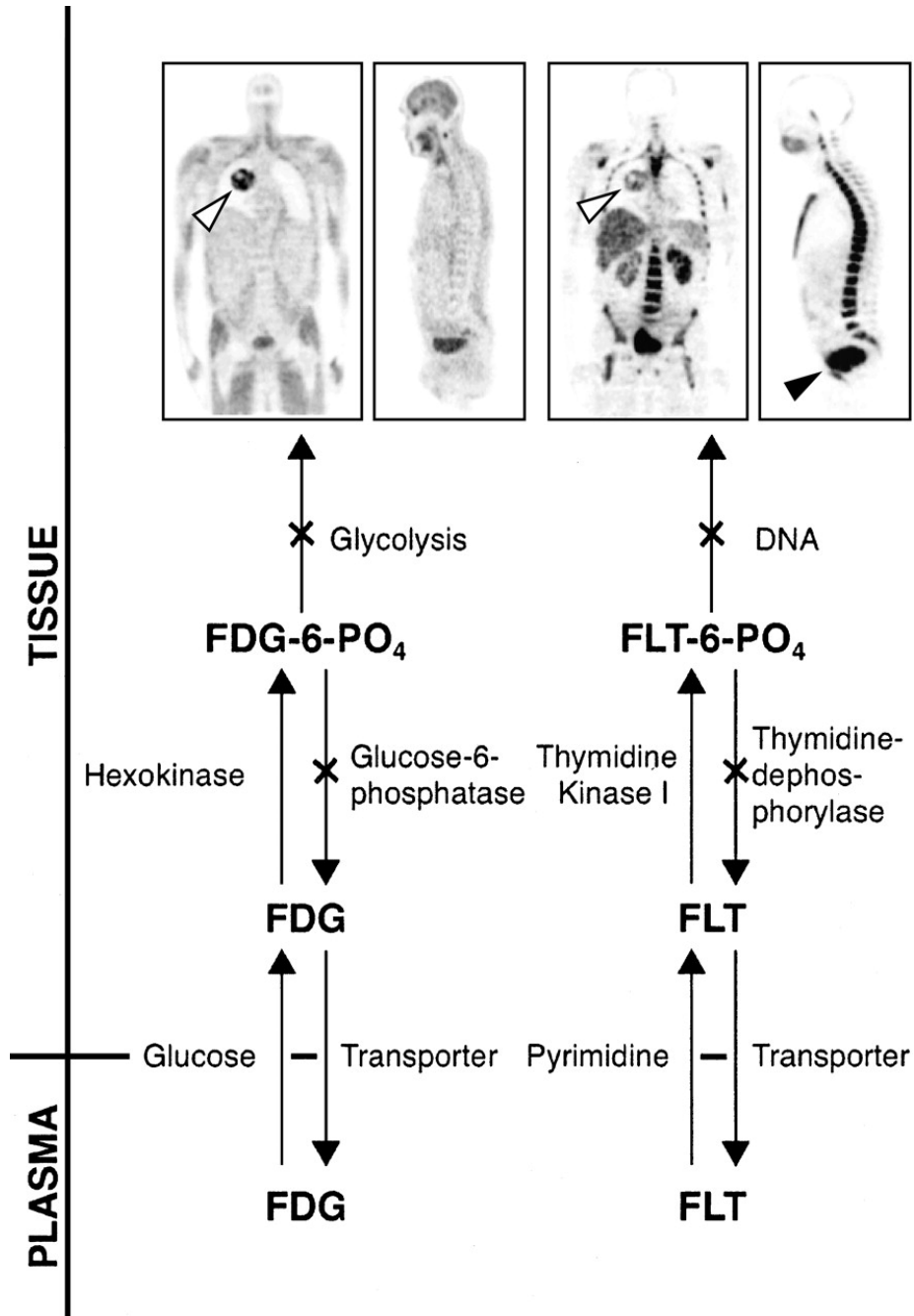


Figura 7.

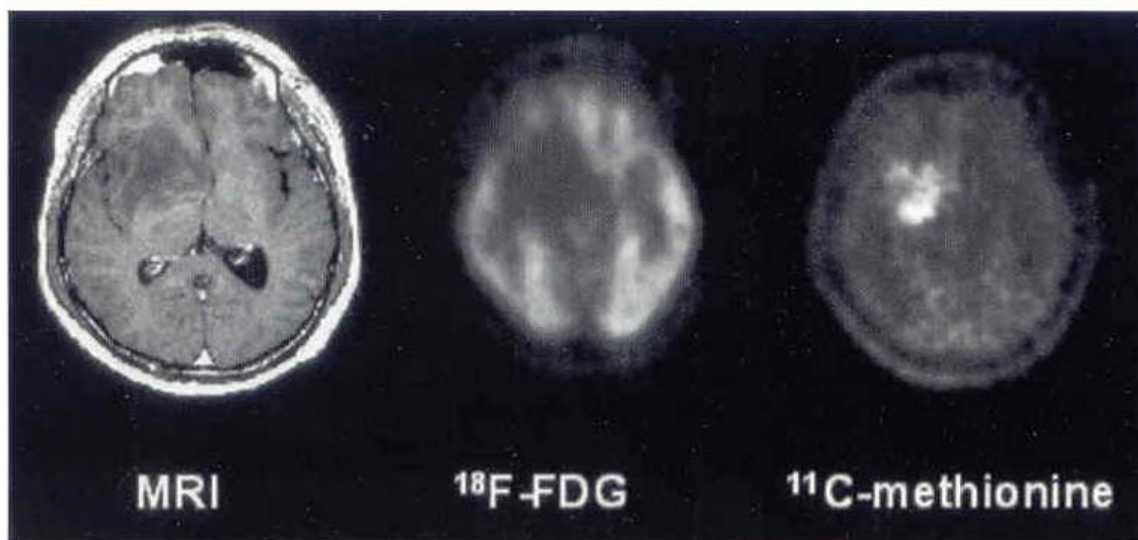


Figura 7. Astrocitoma de bajo grado. La imagen por resonancia magnética demuestra una masa de baja intensidad en el área temporal. Estudio PET- ^{18}F -FDG muestra una lesión hipometabólica difusa, la cual es generalmente encontrada en los casos de los gliomas de bajo grado. En el estudio empleando a la ^{11}C -Metionina claramente es ejemplificado el grado de la lesión tumoral en el cerebro.

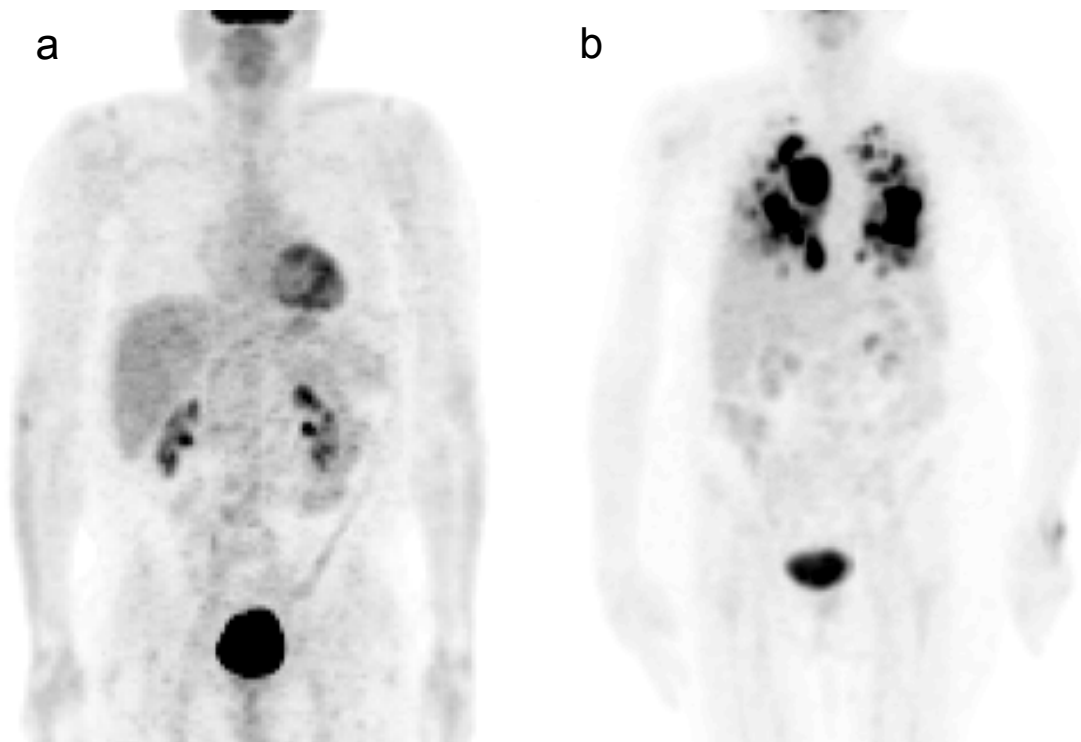


Figura 5. Estudios PET de cuerpo completo empleando al radiofármaco [^{18}F]-FDG. a) Estudio normal y diagnóstico negativo en la proliferación celular de cáncer y b) estudio con diagnóstico positivo en la proliferación celular de cáncer con múltiples metástasis localizados en pulmón.