



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
RADIOFÁRMACOS PET EN ESPAÑA.
INDICACIONES DIAGNÓSTICAS Y
COMERCIALIZACIÓN**

Autor: Lara Jiménez Rubio

Tutor: José Antonio Guerra Guirao

Convocatoria: Febrero 2017

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	1
3. OBJETIVOS	5
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
6. CONCLUSIÓN.....	19
7. BIBLIOGRAFÍA	19

1.RESUMEN

El uso de radiofármacos PET (tomografía por emisión de positrones) en el diagnóstico de enfermedades ha experimentado un crecimiento exponencial en los últimos años,y a día de hoy juega un papel muy importante en oncología, neurología y cardiología clínica.

El radiofármaco más utilizado es el 2-(¹⁸F)-fluoro-2-deoxi-D-glucosa, más conocido como FDG. Sin embargo, el uso de la FDG está limitado a estudios de procesos fisiológicos relacionados con el metabolismo glucolítico, de ahí la necesidad de contar con radiofármacos adicionales para el estudio de otros procesos fisiológicos de interés clínico, como es el caso de Florbetapir,Florbetaben,¹⁸F-DOPA y ¹¹C-metionina entre otros.

Los radiofármacos PET en Europa están considerados como medicamentos de uso humano y por tanto deben cumplir la legislación vigente.

2.INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica no invasiva de diagnóstico por imagen en la que se administra un radiofármaco emisor de positrones a un sujeto de análisis en cantidades traza.

El uso de la PET se ha incrementado notablemente en todo el mundo, especialmente ha cogido fuerza como herramienta de búsqueda e imagen clínica para evaluar los procesos que presentan los pacientes de cáncer.

Esta tecnología se ha extendido muy rápidamente en el sistema sanitario español desde 1995.

Los datos e imágenes que proporciona esta técnica permiten analizar la evolución de la concentración del radiotrazador a lo largo del tiempo. Es posible obtener imágenes sobre: flujo sanguíneo, consumo de oxígeno, metabolismo de glucosa y proteínas, transporte de aminoácidos,división celular y detectar los cambios químicos relacionados con las enfermedades.⁴

Debido a su corto período de semidesintegración los radionucleidos empleados para marcar los radiofármacos deben producirse mediante un ciclotrón(o un generador en algunos casos), que está situado a "pie de tomógrafo" en el laboratorio de radiofarmacia. Aquí es donde los radionucleidos emisores de positrones se incorporan a moléculas más complejas para así obtener un radiofármaco PET.⁴

El ciclotrón fue inventado por E.O. Lawrence y M.S. Livingston en 1934 para acelerar partículas tales como protones o deuterones hasta conseguir una energía cinética elevada.

El funcionamiento es el siguiente: dentro de un campo magnético hay dos placas llamadas D1 y D2, conectadas a una fuente eléctrica que periódicamente cambia la polaridad. Cuando un protón está en el centro de las dos placas, es atraído a la placa D2, la cual es negativa, y al entrar en esa placa con el campo magnético actuando sobre la partícula, se produce un movimiento circular. Cuando el protón sale de la placa, la polaridad de estas cambia y D1 se carga negativamente. El proceso se repite varias veces, formando una órbita espiral con radio creciente hasta que la partícula sale acelerada, lista para colisionar y producir los radioisótopos.⁸

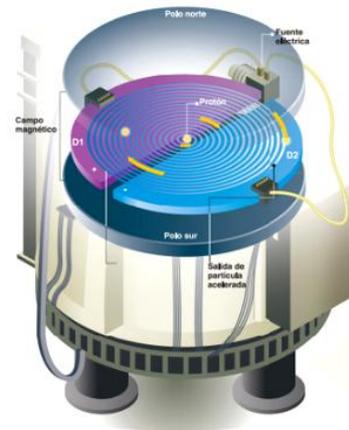


Figura 1. Ciclotrón

De los 3000 radionucleidos emisores de positrones, 250 son estables y unos 2500 radiactivos. La mayoría de los nucleidos radiactivos son producidos artificialmente, en los ciclotrones mencionados anteriormente.

En España actualmente existen alrededor de 48 cámaras PET y 11 ciclotrones en funcionamiento o apertura próxima.¹

Recientemente se han implantado equipos híbridos PET/TAC, que nos permiten analizar de manera simultánea ambos tipos de exploraciones.

El coste de la tecnología PET es alto, debido al ciclotrón y a los laboratorios de síntesis y control de calidad, sin embargo se puede abaratar el precio instalando únicamente la cámara PET y adquiriendo los radiofármacos PET a proveedores externos. Esto genera controversia dado que el tiempo de vida media de los radiofármacos en general es corto, lo que condiciona la proximidad geográfica.⁴

Hay tres métodos primarios para producir átomos radiactivos para imagen nuclear:

- Producción por fisión de productos por separación química.
- Irradiación de neutrones de un objetivo específico.
- Producción en un ciclotrón por bombardeo de un material objeto con partículas cargadas.⁴

Para la aplicación in vivo, las características ideales de un radiofármaco deben ser:

- Fácil penetración en el tejido diana.
- Baja absorción inespecífica.

- Elevada afinidad por su sitio de unión.
- Disociación suficientemente lenta del lugar de unión.
- Metabolización escasa para facilitar el modelado matemático⁴.

Actualmente el número de radiofármacos es elevado, pero la mayor parte de ellos, carecen de utilidad clínica.

Cualquier sustancia que contenga en su molécula algún átomo de O, C o N puede convertirse en radiofármaco, al sustituir éste por oxígeno-15 (¹⁵O), carbono-11 (¹¹C), o nitrógeno-13 (¹³N). Algunos son fácilmente fluorados.

Los radiofármacos PET se pueden clasificar en tres grandes grupos:

1. Sustratos de vías metabólicas.
2. Ligandos que interactúan selectivamente en un proceso de neurotransmisión.
3. Radiofármacos para la medida del flujo sanguíneo regional.⁴

3.OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre los tipos, mecanismos de acción e indicaciones de los radiofármacos PET, así como su comercialización y regulación en España.

4.MATERIAL Y MÉTODOS

Para cumplir con dichos objetivos, se realizó una revisión bibliográfica de trabajos publicados sobre el tema. Para dicha búsqueda se accedió a artículos mediante la herramienta de Google Académico. Para la consulta de artículos bibliográficos se utilizó la base de datos Medline. El sistema de Medline utilizado por Pubmed realizándose una búsqueda inicial por lenguaje libre e introduciéndose palabras clave, como: Tomografía por emisión de positrones (PET), Radiofármacos, Medicina nuclear, ¹⁸F, ciclotrón.

También se consultaron artículos en español de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) e informes del Ministerio de Sanidad.

5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A día de hoy, son sólo cuatro los radiofármacos que están autorizados en España por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios(AEMPS): la ^{18}F -FDG, el ^{18}F -Florbetapir, el ^{18}F -FLORbetaben y la ^{18}F -FDOPA, con sus respectivas indicaciones de uso.⁹

5.1 Regulación y comercialización en España

La PET se implantó en España en 1995, si bien, antes de pasar a formar parte de la cartera básica de servicios, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud la incluyó en 1999 entre las técnicas y procedimientos sometidos al uso tutelado.

De esta manera, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, previa publicación en 2001 de una revisión sobre la evidencia científica disponible (26), implantó al año siguiente el uso tutelado de la PET con fluorodesoxiglucosa en determinados centros. Las indicaciones clínicas para las que se autorizó esta prueba se concretaron por consenso entre representantes de diversas Sociedades Científicas, de los Servicios de Salud de varias Comunidades Autónomas y de técnicos de las diferentes Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Estado y su objetivo era el de generar información para ayudar a las distintas administraciones sanitarias del país en la toma de decisiones en la regulación de este nuevo procedimiento diagnóstico. Este Uso Tutelado comenzó en junio de 2002 y finalizó en julio del 2005.¹

Como vía alternativa, se estudió la posibilidad de permitir a los radiofármacos PET acogerse a la figura de preparado o fórmula oficial, pero la idea se desechó con la publicación del Formulario Nacional por Orden SCO/3262/2003 del 18 de noviembre de 2003, que no incluía monografía alguna de un radiofármaco PET y por lo tanto, era imposible que los radiofármacos PET optasen por la vía alternativa del preparado o fórmula oficial.

Desde el 28 de julio de 2006 los radiofármacos en general, y por tanto también los radiofármacos PET, están regulados por la **Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios**, que deroga a la *Ley del Medicamento 25/1990*. Según esta ley los radiofármacos tienen la consideración legal de " medicamentos especiales" (aquellos medicamentos que por sus características particulares requieren una regulación específica). Además esta Ley prohíbe la elaboración, fabricación, importación, exportación, distribución, comercialización, prescripción y dispensación de productos, preparados, sustancias o combinaciones

de estas que se presenten como medicamentos sin estar legalmente reconocidos como tales, así como el uso humano de los radiofármacos sin una evaluación y autorización previa por parte de la AEMPS.¹

La nueva Ley 29/2006 presenta una novedad frente a la antigua Ley del Medicamento 25/1990, en cuanto a que abre la posibilidad de no exigir la autorización previa de la AEMPS para la fabricación industrial y la autorización y registro de los radiofármacos PET si se preparan en una unidad de radiofarmacia autorizada, bajo la supervisión y control de un facultativo especialista en radiofarmacia, y en las condiciones y con los requisitos determinados reglamentariamente.¹

Cuando un radiofármaco PET se utilice como referencia en un ensayo clínico, o cuando se utilice para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado, este radiofármaco PET tiene la consideración legal de " medicamento en investigación", y debe estar sometido a una autorización previa por la AEMPS.¹

En resumen, la normativa vigente en España considera que:

- Son medicamentos elaborados industrialmente o en cuya fabricación interviene un proceso industrial, debiendo contar con la autorización previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), tras haber demostrado garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información.
- No pueden utilizarse en humanos sin la evaluación y autorización previas de las autoridades sanitarias acogiéndose a la figura de fórmula magistral.
- No pueden acogerse a la figura de preparado oficial, aunque se administren a los pacientes en el mismo centro donde se fabrican, porque no aparecen en el Formulario Nacional.
- Están considerados como medicamentos especiales, concretamente cumplen la definición de radiofármaco lo que les obliga a contar con autorización previa de la AEMPS para su uso humano.
- Cuando se investiguen o utilicen como referencia en un ensayo clínico tendrán la consideración de medicamento en investigación y deben someterse al régimen de autorización previa por la AEMPS, conforme al procedimiento reglamentariamente establecido.¹

5.2. Radiofármacos autorizados en España

[¹⁸F]FDG

El radioisótopo más utilizado para estudios PET es el ¹⁸F, dada su capacidad para reemplazar grupos -OH de muchas moléculas (muy frecuentes en sistemas biológicos) y a que tiene un

adecuado período de semidesintegración (110 minutos) que permite su síntesis en la Unidad de Radiofarmacia y su distribución a centros equipados con una cámara PET.

Es especialmente importante el marcaje con flúor de la desoxiglucosa, que da lugar al 2-(¹⁸F)-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (¹⁸FDG).

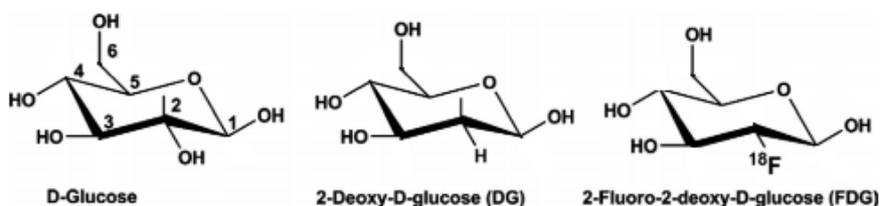


Figura 2. Glucosa y sus análogos; 2- desoxiglucosa(DG) y fluorodesoxiglucosa (FDG)

La FDG es un análogo de la glucosa, en el que se ha sustituido el grupo -OH del C2 por el ¹⁸F. Es, sin duda, el radiofármaco más importante y más utilizado en la práctica clínica de la PET.

Farmacocinética de la FDG

El cuanto a la distribución, la FDG, tiene un tiempo de vida media de 1 minuto y una semivida de eliminación de unos 12 minutos. Se distribuye ampliamente por el organismo, especialmente en cerebro y corazón y en menor medida en pulmón y corazón.

La FDG entra en las células mediante difusión facilitada a través de proteínas transportadoras de membrana (fundamentalmente GLUT-1). Tras su entrada en el citosol, al igual que la glucosa, inicia la vía glicolítica con la fosforilación en el carbono 6 por parte de la hexoquinasa, para dar lugar al 2-fluor- 2- desoxiglucosa-6- fosfato (en el caso de la glucosa para dar glucosa 6- fosfato).

Después tendría lugar la isomerización por acción de la enzima fosfoglucosa isomerasa para formar la fructosa-6-fosfato, seguida de una apertura del anillo, una segunda isomerización y cierre del nuevo anillo formado.⁴

En el caso de la FDG, esta isomerización no tiene lugar, ya que carece del hidroxilo en C₂ que es fundamental para que se pueda llevar a cabo. La FDG, por tanto, sufriría únicamente el primer paso, no pudiendo ser metabolizada y sufriendo un atrapamiento metabólico en la mayoría de los tejidos, a excepción del hígado en el que no puede decirse que sufra atrapamiento metabólico debido

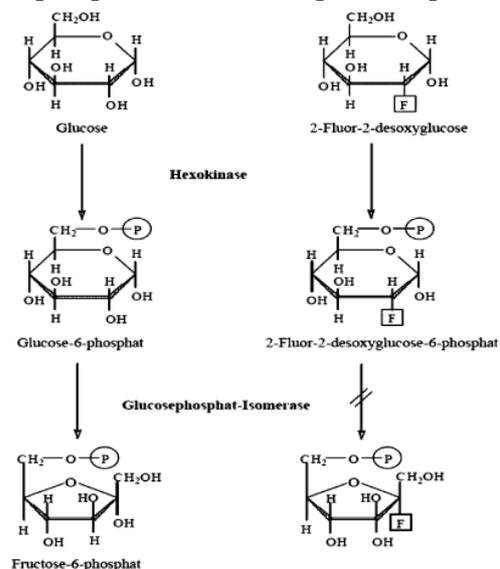


Figura 3. Vía glicolítica seguida por la glucosa (izquierda) y por la FDG (derecha)

a que las tasas de fijación en forma de FDG-6-P e hidrólisis a FDG son diferentes a otros tejidos. En el resto de tejidos se puede asumir que toda la FDG que entra en la célula queda fijada en su interior al sufrir atrapamiento metabólico.⁴

En cuanto a la Eliminación: se realiza principalmente por vía renal, con una excreción del 20% de la actividad en orina durante las 2 horas después de la inyección.

Seguridad y Efectos adversos

La FDG tiene un fin diagnóstico y por tanto no presenta ninguna actividad farmacodinámica, por lo que no es de esperar ningún tipo de efecto secundario específico, también debido a las cantidades tan pequeñas administradas. Sólo se puede presentar una hiperglucemia transitoria que no perjudica la seguridad del paciente.

Estudios publicados tanto en 1996 como en 1998 no desvelaron ninguna reacción adversa de tipo farmacodinámico, tóxico, alérgico o de cualquier otro tipo en relación con la FDG. Sólo en 2009, mediante una revisión sobre seguridad de radiofármacos se encontraron 2 casos asociados al uso de la FDG.

Uso en embarazo, lactancia y fertilidad

No se conocen datos sobre su empleo en el embarazo, pero no se recomienda su uso porque se sabe que conlleva un riesgo potencial para el feto. En el caso de mujeres que estén embarazadas o puedan estarlo sólo se debe administrar en caso de extremada necesidad, siempre que no haya otra alternativa.

La FDG puede pasar a leche materna, por lo que si se va a administrar FDG debe interrumpirse la lactancia durante al menos 12 horas, y desecharse la leche materna.

No hay estudios sobre la acción de la FDG sobre la fertilidad.

Indicaciones

Área	Objetivo diagnóstico	Indicaciones
Oncología	Visualizar el aumento del aporte de glucosa en órganos o tejidos concretos	<ul style="list-style-type: none">➤ Diagnóstico➤ Estadificación➤ Monitorización de la respuesta al tratamiento➤ Detección en caso de sospecha razonable de recidiva

Cardiología	Tejido miocárdico viable	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diagnóstico del tejido miocárdico viable que capta glucosa pero está hipoperfundido. ➤ Evaluación de la viabilidad miocárdica en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda grave
Neurología	Hipometabolismo glucídico interictal	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Localización de focos epileptogénicos en la valoración prequirúrgica de la epilepsia temporal parcial
Enfermedades infecciosas o inflamatorias	Tejidos o estructuras con un contenido anómalo de leucocitos activados	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Localización de los focos anómalos ➤ Diagnóstico de infección en caso de: sospecha de infección crónica ósea, paciente diabético con pie sospechoso de neuroartropatía de Charcot, osteomielitis o infección de los tejidos blandos, prótesis dolorosa de cadera y vascular y fiebre en pacientes con SIDA. ➤ Detección de la extensión de la inflamación en caso de sarcoidosis, EII y vasculitis. ➤ Seguimiento del tratamiento

¹⁸FDG mecanismo de acción en oncología

En las células malignas los receptores GLUT que bombean glucosa al interior de la célula están sobreexpresados para incrementar la captación de glucosa, y poder mantener la elevada tasa de crecimiento y/o proliferación. La concentración de la ¹⁸FDG en estas células tumorales es un indicador de su metabolismo glicídico.

Por tanto, en las células tumorales se puede observar, gracias a la utilización de ¹⁸FDG, una glicólisis aumentada, debido a tres factores:

1) Se produce un aumento del número de transportadores de membrana que introducen la glucosa en el interior de la célula, y por tanto, también de FDG. Esto es debido a un incremento de la expresión de sus genes.

2) Se da un aumento de la actividad de algunas enzimas como la hexoquinasa (que actúa en el primer paso de la glicólisis), la fosfofructoquinasa y la piruvato deshidrogenasa, para poder metabolizar gran cantidad de glucosa y obtener elevados niveles de energía.

3) En células tumorales la degradación de la glucosa tiene lugar mediante una vía anaeróbica que aunque tiene un rendimiento de 2 ATP frente a los 38 ATP obtenidos por vía aeróbica, es una vía mucho más rápida de obtención de energía (hasta 100 veces más rápida), con lo que se compensa el bajo rendimiento.⁴

A estos tres puntos habría que añadir, que además hay un incremento de los derivados fosforilados (glucosa-6-fosfato y ¹⁸FDG-6-fosfato), debido a que en la mayor parte de los tumores, la enzima encargada de desfosforilarlos, la glucosa-6-fosfatasa, se encuentra en bajas concentraciones.

Con todo esto, tiene que quedar claro que la FDG es un marcador del metabolismo glicídico y no de la proliferación celular, de la cual sería un indicador indirecto.

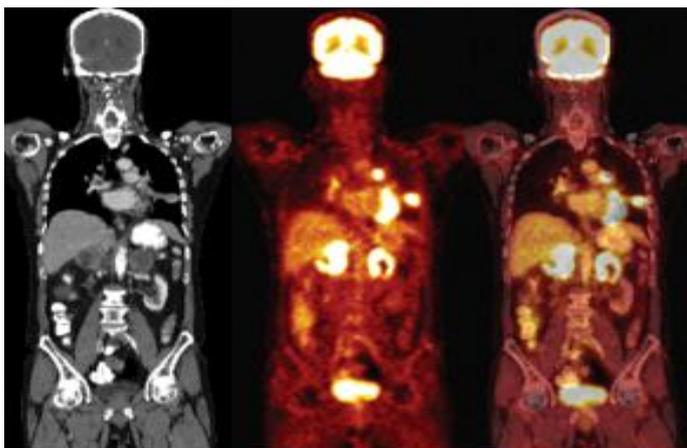


Figura 4. TAC, PET Y PET/TAC en cáncer de pulmón con metástasis

En cuanto al estudio de la proliferación celular se determina directamente la tasa de síntesis de ADN. Los radiofármacos que se usan son análogos del ADN, en los que el nucleósido de elección es la timina, dado que de esta forma no se incorporará al ARN, sólo al ADN (intentamos ver síntesis de ADN, no de ARN).

La timidina entra en la célula y ahí es fosforilada en el citoplasma por la timidina quinasa 1 (TK-1), para dar la timidina monofosfato (TMP). Subsiguientes fosforilaciones dan lugar a la timidina difosfato, y finalmente, a la timidina trifosfato que posteriormente se

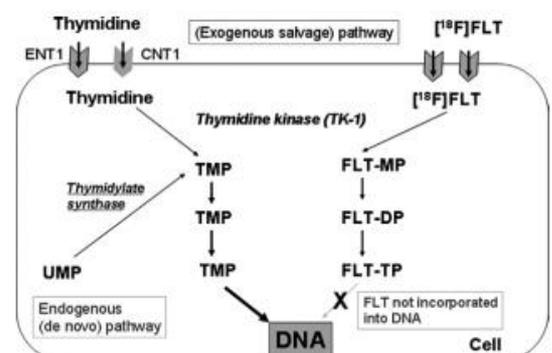


Figura 5. Síntesis de ADN y la incorporación de la timidina al ADN

incorpora al ADN. Por lo tanto, radiomarcadores de análogos de timidina proporcionan una medida de la síntesis de ADN, y por tanto de la proliferación celular.¹³

Dentro de estos marcadores, el FLT es uno de los más extensamente utilizados, y está desplazando a la ¹¹C- timidina, cuya dificultad de síntesis y rápido catabolismo dificultan su aplicación clínica.

El FLT es transportado al interior de la célula de igual manera que entra la timidina y después es fosforilado a FLT-MP por la timidina quinasa 1 (TK-1), igual que en el caso de la timidina. A esta fosforilación la siguen otras dos más, pero en este caso, el FLT-TP no es capaz de incorporarse al ADN, y sólo lo hace una cantidad insignificante menor del 1%. Los fosfatos de FLT son impermeables a la membrana de la célula y resisten a la degradación con lo que sufren atrapamiento metabólico.¹³

Limitaciones de ¹⁸FDG

Un aspecto muy importante a tener en cuenta es que el FDG no es un radiotrazador específico para imagen de enfermedades malignas.

Hay que tener en cuenta que la FDG es captada fisiológicamente en algunos órganos como el cerebro, miocardio, aparato genitourinario, médula ósea, estómago e intestino, en el hígado y bazo. La diferenciación entre depósitos sanos o patológicos puede resultar difícil.

Además se puede confundir su captación en procesos benignos (que presentan por ejemplo células inflamatorias y macrófagos, que tienen rutas de metabolismo de glucosa y acumulan mayores cantidades de FDG que las células tumorales) con neoplasias malignas.

El consumo total de FDG de un tumor en algunos pacientes depende de muchos factores y no necesariamente refleja un tumor agresivo y la ruta de proliferación del tumor.

También existen diversas limitaciones que tienen que ver con la técnica y con el momento de su realización tras el tratamiento, responsables de falsos negativos y positivos, que deben tenerse en cuenta.

Hay cantidad de factores que pueden afectar al consumo de FDG en tumores, y generar falsos negativos o falsos positivos.

✚ En cuanto a los falsos positivos, existe un gran número de causas potenciales como:

- Infecciones: Los leucocitos, macrófagos activados y fibroblastos metabolizan gran cantidad de glucosa como fuente de energía. Así pues, muestran también afección por la

^{18}F FDG, obteniéndose una captación aumentada. Se han descrito infecciones bacterianas, fúngicas, víricas y parasitarias.

- Inflamación: como en el caso de la sarcoidosis y las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden mostrar captación aumentada de ^{18}F FDG. También puede ocurrir en procesos de cicatrización y cirugía reciente, y en casos de inflamación tras la radioterapia.
- Tumores benignos: algunos de estos tumores pueden mostrar captación aumentada de la ^{18}F FDG, como: adenoma tiroideo, tumores benignos de cabeza-cuello, hemangioma esclerosante pulmonar, pseudotumor inflamatorio, adenoma de colon, adenoma adrenal, y mioma uterino.

✚ Los falsos negativos se pueden dividir en dos:

- Relacionados con la técnica: la resolución espacial limitada de la PET impide la detección de cargas tumorales bajas. En general, las lesiones con un mayor metabolismo glicídico se detectan con tamaños menores que las de menor actividad, así puede no detectarse captación del radiofármaco en lesiones pequeñas.

Además la detección de las lesiones depende de la actividad metabólica de fondo del órgano en el que se asientan. De esta manera la sensibilidad está reducida en los órganos con una elevada captación o excreción de la ^{18}F FDG de manera fisiológica.

Un movimiento del paciente puede producir una incorrecta fusión de las imágenes PET/TAC, dando un falso negativo por la mala localización de la captación.

También la hiperglucemia puede producir lecturas falsamente negativas ya que la glucosa y la ^{18}F FDG compiten por los mismos transportadores de membrana.

Un último falso negativo relacionado con la técnica se relaciona con el momento de la realización de la PET/TAC postratamiento por reevaluaciones realizadas antes de tiempo tras el final de la quimioterapia, dado que las células neoplásicas podrían no estar metabólicamente activas.

- Relacionados con la histología de la neoplasia: hay un número considerable de tumores que no son hipermetabólicos, con lo que presentan una baja avidéz por la ^{18}F FDG, y pueden dar a una interpretación falsamente negativa. En estos casos la información que aporta el TAC en la PET/TAC puede ser muy útil. Entre las neoplasias que pueden originar falsos negativos están: adenocarcinomas, tumores bien diferenciados, carcinoma de mama lobular y algunos tipos de linfoma no Hodkin.

Además de todo esto la PET aporta escasos detalles anatómicos con lo que la adquisición combinada de la PET/TAC es de gran utilidad, puesto que nos aporta tanto información morfológica como metabólica del tumor, teniendo una mayor sensibilidad y especificidad que cada técnica por separado.

¹⁸F-Florbetaben y ¹⁸F-Florbetapir

Ambos radiofármacos se emplean con un uso diagnóstico, para realizar escáneres cerebrales en adultos con problemas de memoria, de manera que los profesionales sanitarios puedan determinar si presentan o no cantidades importantes de placas β -amiloide en el cerebro. Las placas β -amiloide son depósitos que a veces aparecen en el cerebro de las personas con demencias (como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia por enfermedad de Parkinson) y en algunas personas ancianas sin síntomas.⁵

Ambos radiofármacos emiten pequeñas cantidades de radiación y actúan uniéndose específicamente a las placas de β -amiloide del cerebro. Cuando se unen a las placas, la radiación que emite se observa en la PET y permite saber si existe una cantidad importante de placas o no.

Un escáner negativo indica que existen pocas o ninguna placa de β -amiloide, lo que supone que es improbable que el paciente sufra la enfermedad de Alzheimer.

Un escáner positivo por sí sólo, sin embargo, no es suficiente para diagnosticar a un paciente con problemas de memoria, ya que la deposición de placas puede observarse en pacientes con distintos tipos de demencias neurodegenerativas y también entre los ancianos sin síntomas. Por tanto, los médicos tendrán que usar los escáneres junto con la evaluación clínica.⁶

Los nombres comerciales de estos son radiofármacos son Neuraceq (florbetaben) y amyvid (florbetapir).

Ambos han demostrado tener una gran sensibilidad y especificidad para detectar las placas β -amiloide del cerebro.⁶

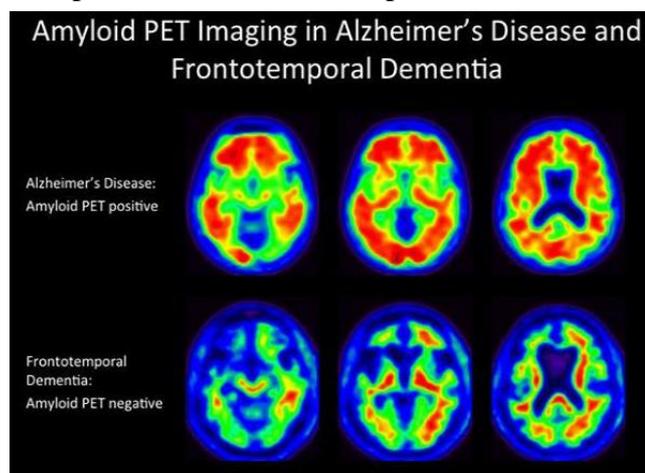


Figura 6. Imagen PET positiva para enfermedad de Alzheimer a la izquierda e imagen PET negativa para la misma enfermedad

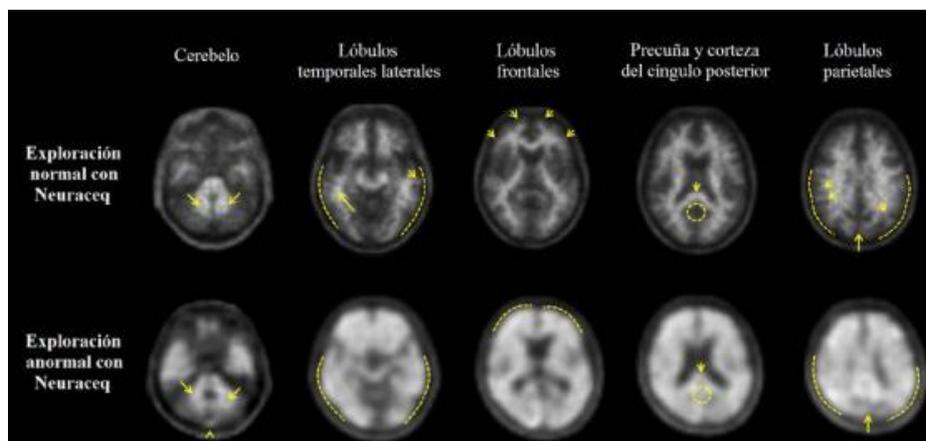


Figura 7. Casos de PET con Neuraceq que muestran ejemplos del estudio PET con Flortbetaben con resultado negativo (fila superior) y positivo (fila inferior).

[¹⁸F]: FDOPA: transporte de aminoácidos y síntesis de proteínas

La mayoría de los estudios PET con aminoácidos marcados se centran en su incorporación a las proteínas del cerebro o en tejidos tumorales.

La 3,4 Dihidroxi-¹⁸F-6-fluoro-L-fenilalanina (FDOPA) fue inicialmente desarrollado para examinar el transporte de un precursor de dopamina en la enfermedad de Parkinson.

La FDOPA entra en el cerebro a través de un transportador de aminoácidos. Ese transportador de aminoácidos está sobreexpresado en las membranas plasmáticas de las células de melanoma.

Es muy útil en el estacionamiento y reescalonamiento del carcinoma medular de tiroides, cáncer gastrointestinal, feocromocitoma, y tumores neuroendocrinos.¹³

La PET/TAC con FDOPA tiene una alta precisión para detectar tumores que expresan serotonina.

Otro radiotrazador no fluorado pero muy estudiado como sustrato para la síntesis de proteínas es el ¹¹C.

5.3 Otros Radiofármacos PET no comercializados en España

Hipoxia tumoral: marcaje con [¹⁸F] Fluoroisonidazol

Con el crecimiento del tumor, la vasculatura local tiene reducida su habilidad para aportar suficiente oxígeno para la rápida división de las células tumorales. El centro anóxico del tumor puede sufrir entonces muerte celular y necrosis.

En las zonas limítrofes del tumor, la hipoxia inhibe el crecimiento celular y la división pero a menudo conduce a respuestas adaptativas, que ayudarán a las células a sobrevivir y progresar.¹³

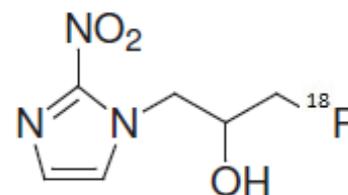


Figura 8. [¹⁸F] Fluoroisonidazol

La hipoxia tumoral es el factor clave en la progresión del tumor y en la resistencia a la terapia.

El nitroimidazol entra en la célula por difusión pasiva y sufre una reducción de un solo electrón para formar especies potencialmente reactivas. Cuando el oxígeno es abundante la molécula es inmediatamente reoxidada. Sin embargo, bajo condiciones hipóxicas, se produce una reducción adicional del nitroimidazol que forma enlaces covalentes con macromoléculas intracelulares.

El [^{18}F]-fluoromisonidazol (FMISO), fue propuesto en 1984 como trazador para determinados tipos de hipoxia. Se une selectivamente a células hipóxicas in vitro e in vivo. Desde entonces, FMISO ha sido utilizado para evaluar hipoxia tumoral en cáncer de pulmón, cerebro, cabeza y cuello y corazón de pacientes con isquemia miocárdica. Es relativamente hidrofílico y entra en la célula mediante difusión a través de la membrana celular.¹³

Las células hipóxicas son menos sensibles a los efectos citotóxicos de radiación ionizante que las células bien oxigenadas.

[^{18}F]- Fluoruro de sodio: agente de imagen ósea

En 1962 se introdujo por primera vez el ^{18}F -Fluoruro de sodio como agente de imagen ósea.

Administrado por vía intravenosa, el fluoruro de sodio se elimina del plasma y se une al hueso o se excreta por riñones. A los 60 minutos sólo el 10% de la dosis administrada permanece en el plasma. El ion fluoruro es intercambiado por un grupo hidroxilo de los cristales de hidroxiapatita en la matriz ósea.

La absorción del fluoruro en las lesiones óseas malignas refleja el aumento del flujo sanguíneo regional y la rotación ósea. Sin embargo, debido a un aclaramiento sanguíneo más rápido y una permeabilidad capilar más alta, la captación de fluoruro en las metástasis óseas es significativamente mayor en comparación con la del hueso normal. La PET con NaF es muy sensible a la detección de lesiones en hueso lítico y esclerótico.¹³

Se ha demostrado que la PET/TAC con NaF es muy sensible para detectar metástasis esquelética.

Además, las lesiones benignas de hueso como fracturas, enfermedad de Paget, encondroma y osteomas osteoides han demostrado un consumo de NaF, con lo cual también sería un buen trazador en estos casos.

Dado que este trazador puede ser visto en patologías benignas del hueso y problemas ortopédicos no malignos, no es considerado un trazador específico de tumores.

¹¹C: síntesis de proteínas

La ¹¹C metionina es un aminoácido que ha sido extensamente estudiado como un sustrato para la síntesis de proteínas.

En los tumores, los aminoácidos son bombeados al interior en proporción de su actividad metabólica. La síntesis de proteínas se ve incrementada en función del crecimiento de la masa tumoral.

La ¹¹C-metionina no se acumula en tejido cerebral normal pero en los gliomas están sobreexpresados los transportadores de aminoácidos, lo cual permite la visualización PET/TAC. En cerebro es usada para la detección de tumores primarios, evaluación de la sospecha de recurrencia, predicción del grado de histopatología, radiosensibilidad y pronóstico.

Puede ser usada además para medir el incremento de la síntesis de proteínas en cáncer de pulmón y mama.

⁶⁸Ga: uso en tumores neuroendocrinos

En este caso, el sistema utilizado para la producción del radionucleido es un generador padre/hijo, en el que la desintegración del padre, ⁶⁸Ge (larga vida media), produce el hijo, el ⁶⁸Ga (corta vida media). Es necesaria siempre una separación fisicoquímica para obtener el hijo puro.

El ⁶⁸Ga³⁺ forma complejos estables con quelatos mono y bifuncionales, y estos complejos se acoplan bien a biomoléculas.

Uno de los quelantes más utilizados es el DOTA (ácido 1,4,7,10- tetraazaciclododecano- N, N', N'', N''' - tetra acético) y sus derivados.

Los complejos de ⁶⁸Ga y DOTA son muy útiles en la detección de tumores neuroendocrinos.

Los tumores neuroendocrinos (TNE) se caracterizan por presentar sobreexpresión de receptores de somatostatina (SST) en su superficie celular. La SST es un pequeño péptido regulador, producido principalmente por la hipófisis, con efecto inhibitor de la hormona de crecimiento con una vida media fisiológica de sólo un par de minutos. Debido a esta última particularidad se han desarrollado diversos péptidos análogos de la SST que mantienen su afinidad por los receptores

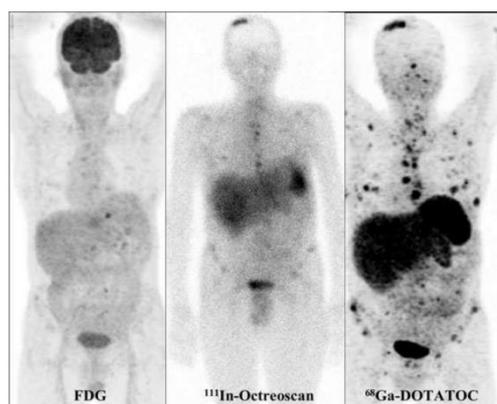


Figura 10. A la derecha imagen obtenida con ⁶⁸Ga- DOTATOC con PET/TAC, comparado con la imagen obtenida con SPECT ¹¹¹In-octreoscan y la imagen PET con ¹⁸F-FDG (izquierda)

respectivos, pero con vida media fisiológica prolongada permitiendo su uso tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. La mayoría de dichos análogos están constituidos por una cadena de 5 u 8 aminoácidos conocidos como pentreótidos u octreótidos.

Una vez que el radiofármaco es inyectado al paciente, éste se fija específicamente en las células que presentan sobreexpresión de receptores de SST.

En una serie de 84 pacientes con tumores neuroendocrinos conocidos o sospechados el ^{68}Ga -DOTATOC tiene 97% de sensibilidad, 92% de especificidad y una exactitud general de 96% .

5.4 Automatización y control de calidad

En el laboratorio PET es de suma importancia la automatización en la síntesis, preparación y administración de los radiofármacos, ya que garantizará el cumplimiento de las normas de correcta fabricación y las buenas prácticas de laboratorio. La automatización permitirá llevar a cabo síntesis en condiciones fijadas y reproducibles, reducir la exposición del personal a la radiación, y conseguir mayor seguridad y eficacia, ya que se disminuye la probabilidad de un fallo por causa humana y aumenta el rendimiento.⁴

El único inconveniente que tiene esta automatización es su elevado coste, aunque la inversión será diferente en cada caso según el objetivo del centro.

Es necesaria una gran coordinación entre las personas encargadas de la preparación y las encargadas de la administración del radiofármaco.

Hay una necesidad de síntesis rápidas y eficientes debido al corto período de semidesintegración.

Los controles de calidad que se deben llevar a cabo para cada lote son:

- Ph
- Inspección visual
- Pureza radioquímica
- Pureza química
- Pureza radio nucleica

6.CONCLUSIONES

- La FDG es el radiofármaco utilizado por excelencia, y tiene suma importancia en oncología, pero deben quedar claras dos ideas: es un marcador del metabolismo glicídico y no de la proliferación celular, y no es específico de tumores, dado que otros tejidos sanos tienen elevado consumo de glucosa.

- Estudios recientes han demostrado la alta especificidad y sensibilidad del florbetapir y florbetaben para la detección de las placas β -amiloide del cerebro en Alzheimer y otras demencias, por lo que son de gran utilidad en el diagnóstico de estas enfermedades y su uso se está incrementando.

- FDOPA ha sido evaluada como técnica diagnóstica, obteniendo también altos niveles de sensibilidad y especificidad (un 90%) para la detección de tumores neuroendocrinos, superando a otras pruebas diagnósticas por lo que ha sido también autorizado por la AEMPS y es muy útil como técnica de diagnóstico no invasiva.

- Es importante el uso de otros radiofármacos que aporten un buen diagnóstico en otras patologías diferentes de las mencionadas anteriormente, como la FMSIO, ^{18}F - fluoruro de sodio o el ^{68}Ga por ejemplo.

- El tiempo de producción y administración de los radiofármacos es crítico debido a su corto período de semidesintegración, por eso es necesario una perfecta automatización del proceso que permitirá obtener mayor seguridad, eficacia y rendimiento.

- Los radiofármacos son considerados según la Ley 29/2006 del 28 de julio de 2006 como medicamentos especiales por lo que son sometidos al cumplimiento de toda la legislación farmacéutica como el resto de los medicamentos, y necesitan de la autorización de la AEMPS para su uso humano.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cortés-Blanco A. Radiofármacos PET de uso humano en España: pasado y presente. Seguridad Nuclear 2007;42:28-35
2. Jensen, M. Particle accelerators for PET radionuclides. Nuclear Medicine Review 2012, 15, Suppl. C: C9–C12
3. Jacobson, M.S., Steichen, R.A., and Peller, P.J. PET Radiochemistry and Radiopharmacy. 2012:19-27

4. Peñuelas Sánchez,I. Radiofármacos PET. Sociedad Española de Medicina Nuclear: Rev. Esp. Med. Nuclear, 2001;20:477-498
5. Base de datos Pubmed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21971456>
6. Agencia Europea del Medicamento(EMEA),informes EPAR,disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Summary_for_the_public/human/002422/WC500137588.pdf
7. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE no. 178 de 27/7/2006).
8. Martí-Climent,J., Peñuelas,I., Calvo,R., Giménez,M., Gámez,C.,Richter,J.A. Utilización de un ciclotrón para la producción de radionucleidos emisores de positrones. Rev Esp Med Nucl 1999;18(4):261-7.
9. Rodríguez Rieiro, C, Carreras Delgado, J.L, Revisión de las indicaciones de la tomografía por emisión de positrones (PET). Criterios de uso adecuado. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2014.
10. Shankar L., Hoffman J., Bacharach S., et al (2006). “Consensus Recommendations for the Use of 18F-FDG PET as an Indicator of Therapeutic Response in Patients in National Cancer Institute Trials”. NCI PET GUIDELINES (1059-1066)
- 11.Wadsak,W., y Mitterhauser,M. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/TC. European Journal of Radiology 73 (2010). 461-469
- 12.Sharma,R., y Aboagye, E. Development of radiotracers for oncology – the interface with pharmacology. British Journal of Pharmacology (2011): 1565-1583
13. ShankarVallabhajosula,PhD. ¹⁸F-Labeled Positron Emission Tomographic Radiopharmaceuticals in Oncology: An Overview of Radiochemistry and Mechanisms of Tumor Localization (2007). Semin Nucl Med 37:400-419
14. Amaral,H., Pruzzo,R., Redondo,F., Gil,M.C., Pizarro,A., de la Fuente,H., Butte,J.M., y Coudeu,I. Detection of neuroendocrine tumors by positron emission tomography-computed tomography with 68Ga-DOTATATE. Report of one case. Rev Méd Chile 2009; 137: 537-541