



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Radiofármacos PET en España. Indicaciones  
diagnósticas y comercialización.**

Autor: María Pisano Castro

Tutor: José Antonio Guerra Guirao

Convocatoria: Junio 2017

1.	Resumen	3
2.	Introducción y antecedentes.....	3
3.	Objetivos .....	5
4.	Material y métodos.....	5
5.	Resultados y discusión .....	6
1.	Principales radiofármacos marcados con $^{18}\text{F}$ .....	8
1.1.	$^{18}\text{F}$ FDG-Metabolismo de la glucosa.....	8
1.2.	$^{18}\text{F}$ -NaF-Metabolismo óseo.....	10
1.3.	$^{18}\text{F}$ -fluorotimidina(FLT)-Síntesis de ADN .....	11
1.4.	$^{18}\text{F}$ -Fluoromisonidazol(FMISO)-Medida de la hipoxia .....	13
1.5.	Ácido 14(R,S)-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-6-tio-heptadecanoico ( $^{18}\text{F}$ THA) - Metabolismo ácidos grasos .....	14
2.	Otros radiofármacos PET importantes a nivel diagnóstico .....	14
2.1.	Marcadores del proceso de síntesis de la membrana celular .....	14
3.	Radiofármacos PET en España, características legales, legislación y autorización .....	16
4.	Radiofármacos terapéuticos, el futuro de los radiofármacos .....	19
4.1.	Tratamiento del dolor .....	19
4.2.	Tratamiento de tumores neuroendocrinos.....	20
4.3.	Tratamiento Sinovitis .....	21
6.	Conclusiones.....	21
7.	Bibliografía .....	23

## 1. RESUMEN

---

El uso de la tomografía por emisión de positrones como herramienta diagnóstica está aumentando cada vez más en todo el mundo. Para poder llevar a cabo esta técnica son necesarios un tipo de fármacos muy especiales y diferentes a todos los niveles de los convencionales, que reciben el nombre de *radiofármacos*. Debido a sus singulares características, estos compuestos cuentan con sus propios protocolos de producción, manipulación, seguridad y legislación.

La utilización de estos de compuestos, junto con la PET, ha supuesto una mejora relevante, sobre todo en la oncología, donde se han conseguido grandes avances en los procesos de diagnóstico, estadificación, detección de recaídas, etc.

Pero el desarrollo de este campo de la medicina no ha hecho más que empezar y son múltiples los compuestos que, aunque todavía se encuentran en fase de investigación, auguran un futuro más que prometedor tanto a nivel diagnóstico como terapéutico.

## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

---

En primer lugar, es obligado definir el concepto de radiofármaco como *toda sustancia que contiene un átomo radiactivo dentro de su estructura y que, por su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación, puede ser administrado en los seres humanos con fines diagnósticos o terapéuticos* <sup>(1)</sup>.

Los radiofármacos están compuestos básicamente por dos elementos. Por un lado, tenemos la molécula o principio activo (*trazador*) que se biodistribuye o actúa en un determinado lugar del organismo y por el otro el isótopo radioactivo (*radionúclido*), que es capaz de emitir partículas que serán detectadas por el tomógrafo. El proceso por el que se unen ambos compuestos recibe el nombre de *marcaje*.

La utilización de la radiactividad con fines científicos y médicos se remonta al descubrimiento -en 1896 por Becquerel- de la reactividad del uranio y -en 1898 por Marie Curie- de la reactividad natural.

A principios del s. XX se produjeron grandes avances en este campo. La construcción del primer ciclotrón en 1930 supuso el inicio de la producción de radionúclidos, un logro muy importante teniendo en cuenta que todos los que se utilizan en la práctica clínica son artificiales. Sin embargo, las aplicaciones médicas de los isótopos radiactivos no comienzan hasta 1938, cuando se llevan a cabo estudios sobre la fisiología de la glándula del tiroides con radioyodo y con el primer uso clínico de un radioisótopo artificial con fines terapéuticos, el fosfato de sodio ( $^{32}\text{P}$ ), en un paciente con leucemia <sup>(2)</sup>.

En la segunda mitad del s. XX el acontecimiento más destacado fue el descubrimiento y posterior desarrollo del tecnecio ( $^{99m}\text{Tc}$ ), destinado a ser el radionúclido más utilizado hasta el momento, por presentar la energía de imagen ideal, vida media corta y ser capaz de unirse a múltiples compuestos.

En las últimas décadas del s. XX y comienzos del s. XXI se han desarrollado nuevas técnicas en el campo de la medicina nuclear, como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) o por emisión de positrones (PET) <sup>(3)</sup>.

La tomografía de emisión de positrones es una técnica no invasiva de diagnóstico por imagen en la que se utilizan radiotrazadores marcados que son administrados al sujeto de análisis en cantidades traza <sup>(4)</sup>. Permite conseguir imágenes del flujo sanguíneo, consumo de oxígeno, metabolismo de glucosa y proteínas, transporte de aminoácidos y división celular, así como detectar los cambios bioquímicos relacionados con la enfermedad mucho antes de que aparezcan alteraciones anatómicas visibles.

Conocida desde hace décadas, se utilizó inicialmente sólo en investigación para el estudio de la fisiología humana y su aplicación clínica se ha generalizado en los últimos 20 años debido a los avances en los equipos y los buenos resultados obtenidos <sup>(5)</sup>.

El número de radiofármacos PET que se pueden producir es elevado, pues cualquier sustancia que contenga en su molécula algún átomo de O, C o N puede ser susceptible de convertirse en un radiofármaco PET, al sustituir éste por oxígeno -15( $^{15}\text{O}$ ), carbono -11( $^{11}\text{C}$ ) o nitrógeno -13( $^{13}\text{N}$ ). Además, otras muchas moléculas son fácilmente fluoradas con flúor -18( $^{18}\text{F}$ ).

La técnica PET requiere para llevarse a cabo un sistema de producción del radionúclido emisor de positrones (generalmente un ciclotrón o un generador), una cámara PET y sofisticados equipos informáticos que permitan el almacenamiento de los datos y la reconstrucción y visualización de las imágenes; todo ello manejado por personal especializado <sup>(6)</sup>.

Lo que ocurre es que, debido al reducido período de semidesintegración de la mayoría de los radionúclidos empleados para marcar los radiofármacos utilizados, estos deben producirse mediante un ciclotrón situado junto al laboratorio de radiofarmacia. Es decir, en el caso de los radiofármacos marcados con radionúclidos de período de semidesintegración menor, como el carbono-11, el nitrógeno-13 o el oxígeno-15, la radiosíntesis debe llevarse a cabo a *pie de tomógrafo*; por otro lado, los radiofármacos fluorados pueden sintetizarse en una unidad de radiofarmacia y ser distribuidos regionalmente a centros equipados con una cámara PET o una gammacámara de coincidencia, debido a su mayor período de validez <sup>(7)</sup>.

Este es un dato a tener muy en cuenta, pues que la tecnología PET es cara, aunque es posible abaratar costes instalando únicamente la cámara PET y adquiriendo los radiofármacos PET a proveedores externos. En cualquier caso y debido a lo comentado anteriormente, la adquisición está siempre condicionada por la proximidad geográfica y/o temporal que puede mediar entre el centro donde se fabrica el radiofármaco PET y el centro de administración <sup>(8)</sup>.

### **3. OBJETIVOS**

---

Los objetivos a cumplir con este estudio son:

- 1) Determinar el fundamento químico y principales características de estos compuestos.
- 2) Llevar a cabo una clasificación clara de los principales mecanismos de acción de estos fármacos y determinar sus aplicaciones a nivel clínico y de investigación, centrándonos en los más utilizados en la actualidad.
- 3) Realizar una revisión de cuál es la situación actual a nivel legislativo de este tipo de fármacos en nuestro país.
- 4) Mencionar los radiofármacos terapéuticos aprobados y disponibles en la actualidad y prever los posibles avances futuros de estos compuestos.

### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

---

Para llevar a cabo este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de diversos artículos científicos de origen nacional e internacional, así como de páginas web de contenido científico y fiable.

Se han revisado artículos de bases de datos bibliográficas internacionales con MedLine, Scopus, etc., y nacionales como MEDES, introduciendo en la estrategia de búsqueda términos como:

- PET
- Fluorodeoxyglucose F18
- 18F-FDG
- Radiopharmaceuticals
- Efficacy
- Safety

Así como sus correspondientes términos en castellano.

Por otro lado se han revisado tratados de farmacología, así como las fichas técnicas de los medicamentos aprobados en España y en la Unión Europea.

Posteriormente se han analizado los artículos escogidos y la información extraída de todas las fuentes para hacer un análisis crítico de la misma.

## **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

---

Como se ha dicho más arriba, los radiofármacos son compuestos que resultan de la fusión de un trazador y un radionúclido. La mayoría de los radionúclidos que se emplean en la actualidad para la obtención de radiofármacos son de origen artificial y se obtienen bombardeando núcleos de átomos estables con partículas subatómicas (neutrones, protones, etc.) causando reacciones nucleares y convirtiendo núcleos estables en inestables (radioactivos).

La finalidad de producción de algunos de estos compuestos es su utilización en una técnica diagnóstica que está adquiriendo cada vez más importancia y que recibe el nombre de Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

La PET utiliza radiofármacos marcados con isótopos que nos permiten apreciar *in vivo* diversos procesos, ya que así es posible monitorizar la evolución temporal de la distribución regional de la concentración de un radiofármaco tras la administración del compuesto marcado.

Para su utilización *in vivo* las características deseables que debe presentar un radiofármaco PET son:

- 1) Que sea capaz de penetrar fácilmente en el tejido diana.
- 2) Que presente una baja absorción inespecífica.
- 3) Que tenga una afinidad elevada por el lugar de unión.
- 4) Que se disocie de forma suficientemente lenta en el lugar de unión como para poder detectar dicha unión.
- 5) Que presente una escasa o nula metabolización, para facilitar el modelado matemático <sup>(9)</sup>.

En la actualidad un número considerable de radiofármacos PET han sido ya aprobados para su uso clínico en pacientes con diferentes patologías. Las tres principales áreas de aplicación son la oncología, la cardiología y la neurología <sup>(10)</sup>, y entre ellas es sin duda el ámbito oncológico el más desarrollado. Las principales aplicaciones que presenta la técnica PET en el campo oncológico pueden resumirse en los siguientes puntos:

- 1) Diagnóstico de malignización: mediante esta técnica podemos diferenciar entre masas tumorales benignas y malignas.
- 2) Identificación del lugar/res de enfermedad: esto permite planear futuras biopsias o cirugías especialmente cuando se sospecha de cáncer y basándonos en biomarcadores clínicos.

- 3) Detección del tumor primario: concretamente en pacientes con enfermedad metastásica que presentan un tumor primario desconocido o pequeño.
- 4) Determinación del grado de malignidad: grado que podemos detectar basándonos en la cuantificación de la cantidad de radiotrazador captado.
- 5) Determinación del estadio de la enfermedad: los escaneados de todo el cuerpo nos permiten detectar la captación relativa del trazador a lo largo de todo el organismo.
- 6) Identificación de enfermedad residual: podemos detectar la presencia de células cancerígenas residuales después del tratamiento.
- 7) Detección de recurrencias: nos permite confirmar también los lugares con enfermedad recurrente.
- 8) Medida de la respuesta al tratamiento: nos permite determinar la eficacia de modalidades específicas de tratamientos.
- 9) Guiar la radioterapia: podemos identificar las regiones con tejido tumoral que presentan diferentes radiosensibilidades, lo que nos ayudará a la hora de conseguir un tratamiento con radiación más efectivo <sup>(11)</sup>.

Para entender mejor las utilidades y aplicaciones diagnósticas nos vamos a centrar en explicar los principales radiofármacos PET utilizados actualmente, en función de su mecanismo de acción en el organismo. La variabilidad de radiofármacos desarrollados hasta la fecha es altísima, aunque sin embargo sólo unos pocos han sido aprobados para su utilización en la práctica clínica. Así el  $^{18}\text{F}$  ha sido considerado hasta el momento el radionúclido ideal, debido principalmente a que:

- 1) Presenta una baja energía de positrón (0,64 MeV), con un corto alcance en tejido (máximo 2,4 mm), lo que ayuda a proporcionar imágenes de alta resolución.
- 2) Puede ser producido con una elevada actividad específica.
- 3) Puede ser producido en cantidades elevadas en un ciclotrón.
- 4) Tiene relativamente unos rendimientos de unión altos en la síntesis de trazadores  $^{18}\text{F}$ -PET.
- 5) Presenta una dosimetría de radiación aceptable para múltiples estudios en pacientes
- 6) Su larga vida media (110 min), que permite su transporte desde los lugares de producción a los centros PET <sup>(12)</sup>.

De acuerdo con esto nos centraremos en el que es el radiofármaco más utilizado en la práctica clínica en todo el mundo, la [ $^{18}\text{F}$ ]- 2-Fluoro-2-Deoxy-Glucosa (FDG).

## 1. PRINCIPALES RADIOFÁRMACOS MARCADOS CON $^{18}\text{F}$

---

### 1.1. $^{18}\text{F}$ FDG-METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Como ya se ha dicho, la  $^{18}\text{F}$ FDG es considerada hasta el momento el radiofármaco PET más importante, lo que se debe no sólo a su aplicación en el estudio de diversas patologías, sino también a sus características metabólicas y a la rapidez de su síntesis <sup>(13)</sup>.

El metabolismo acelerado de la glucosa es uno de los principales cambios funcionales observados en células cancerígenas y fue descrito por primera vez por Warburg en 1956. La 2-Deoxy-D-glucosa(DG) fue desarrollada por primera vez en 1960 como un agente quimioterápico que inhibía el uso de glucosa por parte de las células cancerígenas. Unos años después, en 1976, Wolf y colaboradores desarrollaron la síntesis de la [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucosa(FDG) en el laboratorio nacional de Brookhaven, con el fin de estudiar el metabolismo cerebral de la glucosa mediante la técnica PET. El primer estudio de escaneado PET utilizando  $^{18}\text{F}$ FDG fue realizado en 1977 en la Universidad de California en Los Ángeles <sup>(14)</sup>.

Sin embargo y a pesar de estos avances, la  $^{18}\text{F}$ FDG no fue aprobada por la FDA para uso clínico hasta el año 2000, lo que supuso además la mayor incorporación de la PET a las prácticas de medicina nuclear y concretamente en oncología <sup>(15)</sup>.

Tanto la glucosa como la  $^{18}\text{F}$ FDG atraviesan la barrera hematoencefálica y entran fácilmente en las células y, una vez dentro, ambos compuestos inician la vía glicolítica con la fosforilación por la enzima hexoquinasa en el carbono 6. El siguiente paso es la isomerización por acción de la enzima fosfoglucosa isomerasa para formar fructosa-6-fosfato. Esta reacción requiere de la apertura del anillo, seguida de la isomerización y finalmente el cierre del nuevo anillo de furanosa. Para que pueda llevarse a cabo esta reacción es fundamental la intervención del grupo hidroxilo del C<sub>2</sub>; por lo tanto, la 2- $^{18}\text{F}$ FDG-6-P -que carece de dicho grupo funcional- no es un sustrato adecuado y por tanto no sufrirá este paso de la vía glicolítica, sino atrapamiento metabólico al no poder ser metabolizada.

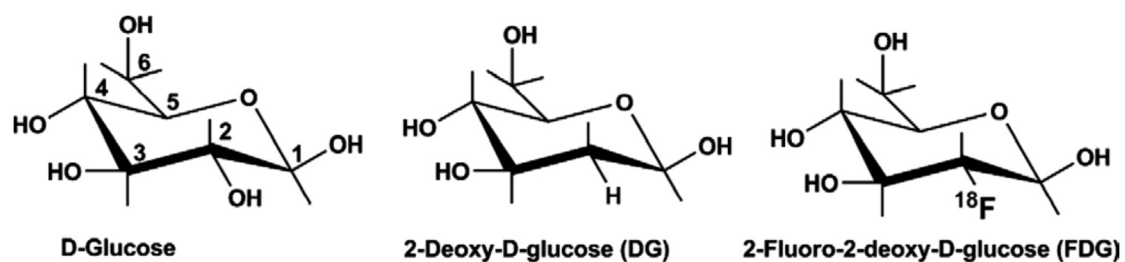
Hay que destacar a su vez que el metabolismo en el hígado es diferente que en el resto del organismo, ya que la glucoquinasa hepática (la enzima que se encarga de fosforilar la glucosa a glucosa-6-P en este órgano), presenta características muy distintas de las de la hexoquinasa. Ésta presenta una afinidad elevada por la glucosa ( $K_M < 0,1\text{mM}$ ) y es inhibida por el producto de la reacción que cataliza; sin embargo la glucoquinasa tiene una afinidad mucho menor por la glucosa ( $K_M = 10\text{ mM}$ ), de modo que su actividad es proporcional a la concentración de glucosa en sangre. Además la glucoquinasa no es inhibida por la glucosa-6-P.

Con todo esto, no podemos afirmar que en el hígado la  $^{18}\text{F}$ FDG sufra atrapamiento metabólico, al contrario que en el resto de los tejidos.

Otro punto a tener en cuenta es que la  $^{18}\text{F}$ FDG, aunque es el principal radiofármaco utilizado en el estudio de la patología tumoral, no es en absoluto marcador de proliferación tumoral, sino del metabolismo glicídico celular. El incremento en la concentración intracelular de  $^{18}\text{F}$ FDG es reflejo del aumento del metabolismo glicídico que sufren las células tumorales para poder mantener una elevada tasa de crecimiento y/o proliferación <sup>(16)</sup>. Es decir, la utilización de la  $^{18}\text{F}$ FDG en oncología se fundamenta en la observación de que las células tumorales muestran una glicolisis aumentada, debido principalmente a tres factores:

- 1) El incremento en el número de transportadores de membrana para la glucosa, los denominados GLUT-1 (responde a hipoxia, insulina independiente y el más común en células cancerígenas <sup>(17)</sup>) y GLUT-9.
- 2) El aumento de la actividad de varias enzimas de la vía glicolítica.
- 3) La degradación de la glucosa en las células tumorales a través de la vía anaeróbica, que como ya sabemos presenta un rendimiento mucho menor (2 moléculas de ATP por molécula de glucosa), pero que se lleva a cabo a una velocidad mucho mayor, de manera que a la célula tumoral en crecimiento le compensa el menor rendimiento energético del proceso. Debido a esto el consumo de glucosa es muy elevado <sup>(18)</sup>.

De acuerdo con todo esto podemos decir que la  $^{18}\text{F}$ FDG actuaría como un indicador indirecto de proliferación celular.



Por último, es importante destacar que la  $^{18}\text{F}$ FDG no puede ser considerada como un radiotrazador específico de enfermedad tumoral, ya que determinados factores pueden afectar a la captación de glucosa por los tumores y podrían ser la explicación de los casos de falsos-positivos y falsos-negativos en los resultados.

Es fundamental tener en cuenta que varios tejidos y procesos del organismo utilizan glucosa para la obtención de adenosina trifosfato (ATP). Concretamente el cerebro depende únicamente del metabolismo de la glucosa y las células inflamatorias y los macrófagos presentan una tasa metabólica glucídica y acumulan mayores cantidades de  $^{18}\text{F}$ FDG que las células tumorales.

Así que cuando nos encontramos ante enfermedades inflamatorias e infecciosas -especialmente la sarcoidosis, la tuberculosis, infecciones fúngicas y neumonía- el incremento en la captación de  $^{18}\text{F}$ FDG es debida al aumento que se produce en la tasa glicolítica cuando los leucocitos son activados como respuesta a la enfermedad <sup>(19)</sup>. Por eso a la hora de utilizar esta sustancia, son fundamentales la historia clínica del paciente y anteriores infecciones que pueda haber sufrido para que la prueba tenga éxito.

Además, debido a que la  $^{18}\text{F}$ FDG compete con la glucosa, la captación neta de  $^{18}\text{F}$ FDG por el tejido tumoral dependerá también de los niveles de glucosa en plasma. Es decir, en cualquier paciente la captación total de  $^{18}\text{F}$ FDG por el tumor va a depender de muchos factores y puede no necesariamente reflejar la agresividad del tumor y la tasa de proliferación tumoral <sup>(20)</sup>.

La glucosa y la  $^{18}\text{F}$ FDG son filtradas libremente por el glomérulo y posteriormente la glucosa es reabsorbida a nivel del túbulo contorneado proximal. Los transportadores de glucosa que se localizan en esta zona (SGLT1 y SGLT2) presentan una afinidad limitada por la  $^{18}\text{F}$ FDG debido a la presencia del  $^{18}\text{F}$  en el carbón 2. Solo aproximadamente la mitad de la cantidad de  $^{18}\text{F}$ FDG filtrada en el riñón es reabsorbida en la nefrona. La  $^{18}\text{F}$ FDG excretada en la orina da lugar a una intensa actividad dentro del sistema urinario, lo que es normal. Esta excreción urinaria normal de  $^{18}\text{F}$ FDG borra la actividad de fondo y es beneficiosa para el escaneado.

La rápida excreción urinaria permite un escaneado más temprano(rápido) y menores niveles plasmáticos de  $^{18}\text{F}$ FDG, disminuyendo la dosis de radiación en el paciente <sup>(21)</sup>.

## 1.2. $^{18}\text{F}$ -NAF-METABOLISMO ÓSEO

El fluoruro de sodio marcado con  $^{18}\text{F}$  es usado principalmente para la obtención de imágenes del hueso; fue introducido por primera vez en 1962 por Blau y colaboradores e utilizado con las primeras gammacámaras. Además, el  $^{18}\text{F}$ -NaF es el primer radiofármaco aprobado para su uso por la FDA en el año 1972 <sup>(22)</sup>.

La utilización de  $^{18}\text{F}$ -NaF tiene como finalidad detectar la presencia de metástasis en el hueso en pacientes ya diagnosticados de cáncer. El hueso normal se encuentra continuamente sufriendo un proceso de remodelación, manteniéndose un balance entre la actividad de los osteoblastos (actividad remodeladora o generadora de hueso nuevo) y la de los osteoclastos (actividad resortiva o destructora de hueso viejo).

La metástasis tumoral en hueso tiene lugar principalmente cuando las células tumorales alcanzan la médula ósea, lo que tiene como consecuencia cambios en la actividad osteoblástica y osteoclástica del hueso de alrededor, de modo que la actividad osteoblástica va a verse incrementada y podremos distinguir tres tipos de apariencias radiográficas del hueso metastásico:

lítico, esclerótico o mixto. La incidencia de metástasis ósea lítica, esclerótica o mixta es diferente en función del tipo de tumor <sup>(23)</sup>.

Cuando el crecimiento del hueso metastásico se produce de forma rápida y agresiva hablamos de apariencia lítica, mientras que si el crecimiento es menor y más lento decimos que es esclerótico. Además, es importante señalar que la apariencia esclerótica puede también ser signo de cura después de un tratamiento.

Después de ser administrado por vía intravenosa, el <sup>18</sup>F-NaF es rápidamente retirado del plasma y ligado al hueso o excretado por los riñones, de modo que en los 60 minutos posteriores a la administración solo el 10% de la dosis administrada permanece en el plasma. Lo que ocurre es que los iones fluoruro se difunden a través de los capilares al fluido óseo extracelular y son intercambiados por grupos hidroxilo del cristal de hidroxiapatita de la superficie del hueso, formándose fluoroapatita que es incorporada a la matriz del hueso. De este modo, el fluoruro se fija firmemente en lugares con actividad osteoblástica (generadora de tejido óseo) y permanece en el hueso <sup>(24)</sup>.

Se puede entonces determinar, debido también a la mayor permeabilidad capilar y al más rápido aclaramiento sanguíneo, que en el tejido óseo metastásico la captación de iones fluoruro es significativamente mayor en comparación con el hueso normal. Esta mayor captación ha sido descrita tanto para metástasis líticas como escleróticas.

Sin embargo, ha de destacarse que este agente también presenta una mayor captación en patologías óseas benignas o problemas ortopédicos no malignos, por lo que no puede ser considerado un trazador tumoral específico <sup>(25)</sup>.

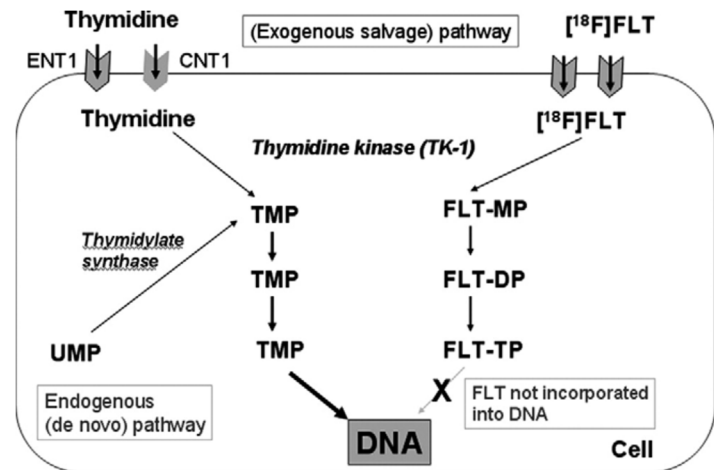
### **1.3. <sup>18</sup>F-FLUOROTIMIDINA (FLT)-SÍNTESIS DE ADN**

La F18-fluoro 3-deoxi-timidina (FLT) es un análogo de pirimidina utilizado en la medida de la proliferación de los tumores celulares.

El incremento en la tasa de mitosis, la multiplicación celular, y la ausencia de diferenciación son características significativas de las células tumorales <sup>(26)</sup>. El principal proceso indicativo de proliferación celular es la síntesis de ADN: debido a que el número de células en fase S del ciclo celular es mayor en el tejido tumoral en comparación con células normales, se produce también un incremento en los requerimientos de sustratos (nucleótidos) para llevar a cabo la síntesis de ADN en el tumor. Los cuatro nucleótidos que se necesitan son citosina, guanina, adenina y timidina.

De los cuatro, la timidina es el único que es incorporado solo al ADN y no al ARN. Una vez que alcanza el interior de la célula, la timidina es primero fosforilada en el citoplasma por la acción de la enzima timidina-quinasa 1 (TK-1) obteniéndose timidina monofosfato (TMP).

Los niveles de TK-1 en la célula aumentan considerablemente por el paso de la célula de la fase de reposo a la fase de proliferación y son destruidos al final de la fase S. A continuación, la TMP es fosforilada a timidina bifosfato (TDP) y después a timidina trifosfato (TTP) antes de su incorporación al DNA. Por lo tanto, los análogos de timidina radiomarcados nos proporcionan una medida de la síntesis de DNA y de la proliferación celular del tumor.



La  $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$  es el radiotrazador más investigado hasta el momento para la obtención de imágenes de proliferación celular. El proceso comienza por el transporte de la  $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$  al interior de la célula de forma similar a la timidina y dentro fosforilada a  $[^{18}\text{F}]\text{FLT-5'}$ -monofosfato por la enzima TK-1. Estudios *in vitro* con líneas de células tumorales han demostrado que la FLT-MP es posteriormente fosforilada a FLT-bifosfato (FLT-DP) y posteriormente a FLT-trifosfato (FLT-TP) por la enzima timidilato quinasa. Lo que ocurre es que los componentes de FLT fosforilados no pueden ser incorporados al ADN (su incorporación es insignificante y por debajo del 1%) y además son impermeables a la membrana celular y resistentes a la degradación, de forma que quedan atrapados en el interior de las células <sup>(27)</sup>.

Existe una fuerte correlación entre la captación de  $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$  y la tasa de proliferación celular sobre todo en cáncer de pulmón, pecho y colorrectal, melanoma sarcoma de tejidos blandos y tumores cerebrales.

La PET/CT con  $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$  es útil para predecir la agresividad del tumor y para realizar predicciones tempranas de la respuesta al tratamiento tumoral. Como ventaja encontramos que la captación de  $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$  no se ve incrementada con procesos de infección o inflamación, como en el caso de la  $^{18}\text{F}(\text{FDG})$ .

Y por último, la  $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$  ofrece una mayor utilidad en vivo que la  $^{18}\text{F}(\text{FDG})$  a la hora de evaluar la respuesta de los pacientes a nuevas terapias y a la hora de predecir resultados <sup>(28)</sup>.

#### 1.4. $^{18}\text{F}$ -FLUOROMISONIDAZOL(FMISO)-MEDIDA DE LA HIPOXIA

Con el incremento en el tamaño del tumor, se produce una disminución en la capacidad de la vasculatura local de suplir el oxígeno suficiente, necesario para la rápida división de las células tumorales. La hipoxia resultante puede dar lugar a que no se produzcan nuevas divisiones o incluso acabar provocando la muerte celular, pero también pueden producirse respuestas adaptativas que ayuden a las células a progresar y sobrevivir.

La presencia de procesos hipóxicos en tumores ha sido establecida hace tiempo como un factor clave en su progresión y en la resistencia de los tumores a la terapia. Las células bien oxigenadas son más sensibles a los efectos citotóxicos de las radiaciones ionizantes en comparación con las células pobremente oxigenadas. Por lo tanto, la hipoxia en tejido tumoral parece ser un importante indicador del pronóstico de respuesta a ambos tratamientos, quimioterapia y radioterapia <sup>(29)</sup>.

El [ $^{18}\text{F}$ ]FMISO fue desarrollado en 1984 y es el principal trazador utilizado en la evaluación de la hipoxia tumoral y se une selectivamente a las células hipóxicas tanto in vivo como in vitro.

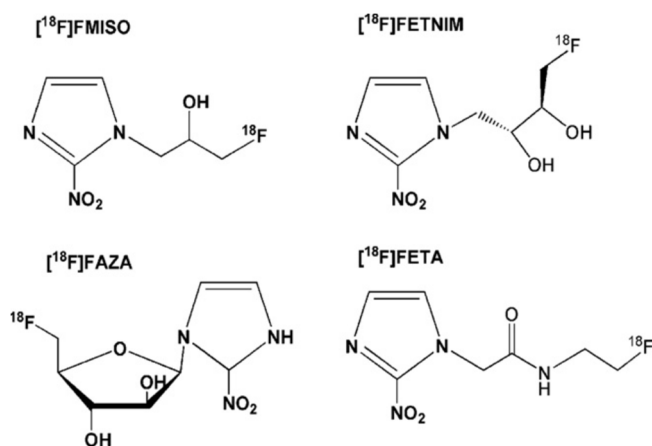
La PET con [ $^{18}\text{F}$ ]FMISO ha sido utilizada para evaluar de forma cuantitativa la hipoxia tumoral en pulmón, cerebro y cuello, así como en el corazón de pacientes con isquemia miocárdica <sup>(30)</sup>.

Estudios en sarcoma y cáncer de cabeza y cuello han demostrado también la existencia de una correlación entre la captación de [ $^{18}\text{F}$ ]FMISO y malos resultados clínicos positivos en radioterapia y quimioterapia.

En cuanto a su mecanismo de acción, el [ $^{18}\text{F}$ ]FMISO se introduce en la célula por difusión pasiva y -si se encuentra bajo condiciones hipóxicas- forma una molécula cargada que se une a macromoléculas celulares, quedando retenida en el interior celular. Sin embargo la [ $^{18}\text{F}$ ]FMISO no es retenida en procesos necróticos. De esta forma, la PET/TAC utilizando [ $^{18}\text{F}$ ]FMISO es capaz de evaluar los niveles de hipoxia que envuelven al tumor durante la radioterapia <sup>(31)</sup>.

No obstante, es importante destacar que la utilización de este radiofármaco requiere de un escaneado durante largos periodos de tiempo después de la inyección para obtener resultados fiables.

Partiendo del  $^{18}\text{F}$ -FMISO, otros análogos como el  $^{18}\text{F}$ -fluoroeritronitroimidazol (FET-NIM), el  $^{18}\text{F}$ -fluoroetanizadol (FETA) y la -(5- $^{18}\text{F}$ -fluoro-5-deoxy- $\alpha$ -D-arabinofuranosil)-2-nitroimidazol (FAZA) han sido desarrollados con farmacocinéticas más favorables <sup>(32)</sup>.



### **1.5. ÁCIDO 14(R,S)-[<sup>18</sup>F]FLUORO-6-TIO-HEPTADECANOICO (<sup>18</sup>FTHA) - METABOLISMO ÁCIDOS GRASOS**

El estudio del metabolismo oxidativo miocárdico es de gran interés clínico porque permite la identificación del miocardio viable. A pesar de que el corazón es capaz de metabolizar diversos sustratos, tiene clara preferencia por los ácidos grasos, aunque en determinadas circunstancias puede producirse una disminución de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos en beneficio de un incremento del catabolismo de la glucosa.

El principal radiotrazador utilizado actualmente para realizar este análisis es el <sup>18</sup>FTHA, que se caracteriza por la presencia de un átomo de azufre en el carbono 6, que provoca una detención del proceso de catabolización del compuesto, produciéndose un atrapamiento metabólico.

El proceso es el siguiente: el <sup>18</sup>FTHA entra en la vía  $\beta$ -oxidativa debido a su similitud con un ácido graso natural y a continuación sufre la activación al acil-coenzima A correspondiente y posteriormente las dos primeras vueltas completas de la  $\beta$ -oxidación, con lo que se eliminan los carbonos 1 a 4 en forma de moléculas de acetil-CoA y queda el derivado fluorado activado como un acil CoA de 13 carbonos, con el azufre en la posición 2. En la siguiente vuelta no puede llevarse a cabo ni siquiera la primera reacción de deshidrogenación catalizada por la acil-CoA deshidrogenasa, ya que la presencia del átomo de azufre imposibilita la formación del doble enlace. De esta forma se va acumulando progresivamente el metabolito fluorado en función de la tasa de metabolismo  $\beta$ -oxidativo en la célula <sup>(33)</sup>.

## **2. OTROS RADIOFÁRMACOS PET IMPORTANTES A NIVEL DIAGNÓSTICO**

---

### **2.1. MARCADORES DEL PROCESO DE SÍNTESIS DE LA MEMBRANA CELULAR**

La fosfatidilcolina es un elemento esencial de los fosfolípidos que se encuentran formando parte de la membrana celular. Su precursor es la colina, que entra en el interior de las células utilizando transportadores independientes de energía específicos que se localizan en la membrana celular. Una vez dentro, la colina puede ser fosforilada, acetilada u oxidada. La fosforilación se produce en una reacción catalizada por la enzima colina quinasa, obteniéndose fosforilcolina, que posteriormente se transformará en fosfatidilcolina.

La malignización celular está asociada con un incremento en la actividad de la colina quinasa, lo que resulta en un aumento de los niveles de fosforilcolina y, por tanto, de fosfatidilcolina. También se sabe que los tumores que se encuentran en un estado de rápida proliferación contienen grandes cantidades de fosfolípidos, particularmente lecitina (fosfatidilcolina).

La formación y acumulación de estos fosfolípidos de membrana está coordinada con el ciclo celular y ocurre durante la fase S. Pero llega un punto en que las células agotadas de colina no pueden sintetizar más lecitina, produciéndose un atrapamiento en la fase G1. Debido a esto, podemos predecir que la captación de colina radiomarcada es un reflejo de la actividad proliferativa, mediante la estimación de la síntesis lipídica de membrana.

Así, las células tumorales que presenten una alta tasa de proliferación, tendrán una mayor captación de colina, con el fin de lidiar con el incremento de la demanda para la síntesis de fosfolípidos <sup>(34)</sup>.

La <sup>11</sup>C-colina fue utilizada por primera vez en la evaluación de tumores cerebrales, ya que un cerebro normal no presenta un metabolismo fosfolipídico significativo. Tiempo más tarde, en pacientes con cáncer prostático, la PET con <sup>11</sup>C-colina demostró mejores resultados que la PET con <sup>18</sup>FDG y el escaneado convencional a la hora de identificar metástasis nodal y ósea en pacientes con niveles elevados de PSA (antígeno prostático específico) <sup>(35)</sup>.

Sin embargo, es importante destacar las limitaciones logísticas que presentan en general los compuestos marcados con <sup>11</sup>C, pues su vida media es de tan solo 20,4 min, por lo que se han desarrollado otros radiofármacos con colina, pero en este caso utilizando <sup>18</sup>F como -por ejemplo- la <sup>18</sup>F-fluoroetilcolina (FECH), que es el principal trazador utilizado actualmente en Europa para el escaneado del cáncer de próstata. Además la [<sup>18</sup>F]FECH es también utilizada en la PET de carcinoma hepatocelular y de tumores cerebrales primarios y metastásicos <sup>(36)</sup>.

Por otro lado, en relación también con la síntesis de la membrana celular, el acetato es fácilmente captado por las células y activado a acetyl-CoA tanto en el citosol como en la mitocondria, por acción de la enzima acetyl-CoA sintetasa. El acetyl-CoA es un metabolito intermediario en la síntesis de colesterol y ácidos grasos, que son posteriormente incorporados a la membrana.

En las células normales y en el miocardio, el acetyl-CoA es oxidado en la mitocondria siguiendo el ciclo de los ácidos tricarbónicos (ciclo de Krebs) a dióxido de carbono y agua. Pero en las células tumorales la mayoría del acetato es convertido en ácidos grasos por la enzima ácido graso sintetasa, que se encuentra sobreexpresada en las células cancerígenas. El acetyl-coA es principalmente incorporado dentro de los microdominios intracelulares de fosfatidilcolina de membrana que son importantes en el crecimiento del tumor y la metástasis.

Debido a esto, el <sup>11</sup>C-acetato y el <sup>18</sup>F- acetato, fueron propuestos como trazadores para la obtención de imágenes tumorales. Además, estudios *in vitro* han demostrado que el <sup>11</sup>C-acetato es un marcador de proliferación mucho mejor que la <sup>11</sup>C-colina <sup>(37)</sup>.

### 3. RADIOFÁRMACOS PET EN ESPAÑA, CARACTERÍSTICAS LEGALES, LEGISLACIÓN Y AUTORIZACIÓN

---

Centrándonos en nuestro país, cabe destacar que desde su implantación en el año 1995 este tipo de tecnología se ha expandido rápidamente en el sistema sanitario. En la actualidad, existen 48 cámaras PET y 11 ciclotrones en funcionamiento o en expectativa de próxima apertura. A su vez cabe destacar la reciente implantación de equipos híbridos PET-TAC, que suponen ya un 50% del total de cámaras PET existentes en España y que tienen la ventaja de que permiten realizar simultáneamente ambos tipos de exploraciones, obteniéndose así una imagen funcional y otra anatómica del mismo paciente en un único proceso.

Las primeras acciones en esta dirección llevadas a cabo con esta técnica en nuestro país datan del año 2002, cuando el Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, implantó el uso tutelado de la PET con  $^{18}\text{F}$ FDG en determinados centros y conforme a un protocolo de uso en indicaciones muy concretas. El objetivo era recoger información relevante para valorar la eficacia y efectividad de esta tecnología respecto a los procedimientos diagnósticos habituales así como su utilidad e impacto clínicos. Tras concluir este uso tutelado, el Sistema Nacional de Salud incluyó en su catálogo de prestaciones la PET y PET-TAC en indicaciones oncológicas de acuerdo con las especificaciones de la ficha técnica autorizada del correspondiente radiofármaco <sup>(38)</sup>.

Es importante mencionar que, tanto la fabricación, como la dispensación y distribución de radiofármacos PET de uso humano, no ha estado exenta de problemática desde que se implantó la tecnología PET en España. Debido a las numerosas consultas que se planteaban desde distintos ámbitos y con el fin de evitar interpretaciones divergentes sobre el marco legal aplicable a los radiofármacos PET, la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la actual AEMPS reunió a las sociedades científicas pertinentes y otras partes implicadas en enero de 2001. En aquel momento los radiofármacos PET de uso humano, como los radiofármacos en general, estaban regulados por la *Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del medicamento*, y por el *Real Decreto 479/1993 de 2 de abril, por el que se Regula los medicamentos radiofármacos de uso humano*, que transponían la *Directiva 89/343/CEE, de 3 de mayo de 1989, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las directivas 65/65/CEE y 75/318/CEE y se adoptan disposiciones complementarias sobre radiofármacos*.

Esta normativa consideraba a los radiofármacos como medicamentos y exigía que para su acceso al mercado obtuvieran la previa autorización de comercialización de la Agencia Española del Medicamento y su inscripción en el registro de Especialidades Farmacéuticas o autorización de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Posteriormente, se estudió permitir a este tipo de

medicamentos acogerse a la figura de preparado o fórmula oficial, cumpliendo unos requisitos preestablecidos. Sin embargo, a partir de la publicación del FN por Orden SCO/3262/2003, de 18 de noviembre, sin incluirse monografía alguna de ningún radiofármaco PET, se eliminó la posibilidad de que los radiofármacos PET pudiesen optar por la vía alternativa del preparado o fórmula oficial.

Tiempo más tarde, la modificación de la normativa europea aplicable a los medicamentos de uso humano, obligó a la AEMPS a revisar la normativa española vigente de forma que, como resultado, la *Ley 29/2006 de, 26 de julio, de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*, derogó la anterior *Ley 25/1990* y sus preceptos en materia de radiofármacos serán desarrollados en un nuevo real decreto en el que se incorporará de forma oportuna el Real Decreto 479/1993 actualmente vigente. A su vez el *Real Decreto 223/2004, por el que se Regulan los ensayos clínicos con medicamentos* derogó el Real Decreto 561/1993 vigente con anterioridad<sup>(39)</sup>.

La Ley 29/2006 regula la investigación clínica, evaluación, autorización, registro, fabricación, elaboración, control de calidad, almacenamiento, distribución, circulación, trazabilidad, comercialización, información y publicidad, importación y exportación, prescripción y dispensación y seguimiento de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos de uso humano en general, y por tanto también de los radiofármacos PET. A efectos de esta ley, los medicamentos legalmente reconocidos serían los siguientes:

- 1) Los medicamentos de uso humano y de uso veterinario elaborados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial.
- 2) Las fórmulas magistrales.
- 3) Los preparados oficinales.
- 4) Los medicamentos especiales previstos en esta ley.
- 5) Las sustancias o combinaciones de sustancias autorizadas para su empleo en ensayos clínicos o para investigación en animales.

Dentro de esta clasificación, los radiofármacos PET serían considerados legalmente como medicamentos de uso humano elaborados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial, ya que en el caso de los radiofármacos PET -independientemente de la cantidad de producto fabricado en un proceso o serie de procesos determinados- este proceso o procesos se realizan bajo condiciones constantes y el producto obtenido es homogéneo. De acuerdo con esta ley, los radiofármacos PET deben cumplir los siguientes requisitos:

- 1) Antes de su puesta en el mercado, como ya sabemos, deben contar con la previa autorización de la AEMPS e inscripción en el registro de medicamentos, o la previa autorización de la EMEA <sup>(40)</sup>.
- 2) Para obtener la autorización de la AEMPS, debe satisfacer las siguientes garantías durante toda la vida del medicamento:
  - a) Alcanzar los requisitos de calidad establecidos.
  - b) Ser seguro y no producir efectos tóxicos o indeseables desproporcionados al beneficio que procura.
  - c) Ser eficaz en las indicaciones terapéuticas para las que se ofrece.
  - d) Estar correctamente identificado.
  - e) Suministrar la información precisa, en formato accesible y de forma comprensible por el paciente, para su correcta utilización.
- 3) También es posible que las autoridades sanitarias españolas concedan autorizaciones especiales en determinadas situaciones, como por ejemplo cuando se prescriban medicamentos no autorizados a pacientes no incluidos en un ensayo clínico con el fin de atender como uso compasivo necesidades especiales de tratamiento de situaciones clínicas de pacientes concretos y la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas.

Debe destacarse también que los radiofármacos PET, como cualquier radiofármaco, tienen la consideración legal de *medicamentos especiales* según la Ley 29/2006, entendiéndose como tales a *aquellos medicamentos que por sus características particulares requieren una regulación específica* y que no pueden acogerse según esta misma ley ni a la figura de fórmula magistral ni a la de preparado oficial para su uso <sup>(41)</sup>.

Hasta noviembre de 2006 la AEMPS ha autorizado la comercialización en España de un total de nueve radiofármacos PET de uso humano. Todos ellos están compuestos por el mismo principio activo (la <sup>18</sup>FDG) sólo para uso diagnóstico y administración exclusivamente intravenosa, siendo medicamentos sujetos a prescripción médica y de uso hospitalario. Sus condiciones autorizadas de uso se han armonizado gracias a un largo proceso realizado por la AEMPS, para estar en consonancia con las especificaciones de uso recomendadas por el Grupo de Reconocimiento Mutuo de la EMEA.

Además, la AEMPS ha autorizado también radiofármacos PET de principios activos diferentes para uso humano en ensayos clínicos, concretamente para uso diagnóstico y administración exclusivamente intravenosa <sup>(42)</sup>.

Y por último, indicar que cuando alguno de estos fármacos sean utilizados en investigación o como referencia en un ensayo clínico, tendrá la consideración de *medicamento en investigación* y deberá someterse al régimen de autorización previa por la AEMPS para garantizar dicho proceso<sup>(43)</sup>.

#### 4. RADIOFÁRMACOS TERAPÉUTICOS, EL FUTURO DE LOS RADIOFÁRMACOS

---

Aunque en este trabajo nos hemos centrado en los radiofármacos PET, cuya finalidad es básicamente diagnóstica, es relevante mencionar la existencia de radiofármacos con finalidad terapéutica, que están cobrando cada vez más importancia en el tratamiento de determinadas patologías y cuya investigación y desarrollo resultan prometedores.

##### 4.1. TRATAMIENTO DEL DOLOR

El tratamiento del dolor en las metástasis óseas ha sido una de las primeras aplicaciones de los radiofármacos empleados en terapia. Las metástasis en hueso aparecen sobre todo en los cánceres de mama, próstata y pulmón y -dado que habitualmente están diseminadas- la radioterapia sistémica con radiofármacos es la mejor elección que provee de alivio duradero del dolor y con mínimos efectos adversos<sup>(44)</sup>.

Los radiofármacos para terapia paliativa del dolor deben poseer determinadas características:

- 1) Deben presentar una alta afinidad por el tejido óseo afectado y permanencia en el mismo.
- 2) Deben ser compuestos emisores beta o emisores de electrones.
- 3) Deben tener la suficiente energía para llegar a las células responsables del dolor.
- 4) Su período de semidesintegración debe ser lo suficientemente largo para producir una dosis de radiación que destruya o dañe irreversiblemente las células afectadas<sup>(45)</sup>.

Dentro de los radiofármacos utilizados con este fin, encontramos:

- 1) **<sup>32</sup>P-Fosfato de Sodio**: fue uno de los primeros agentes empleados para el tratamiento del dolor en metástasis óseas y su efecto analgésico aparece entre la primera y segunda semana post-administración. Presenta un alto porcentaje de efectividad (60-90%), pero en la amplia mayoría de los casos produce depresión de la médula ósea roja, por lo que su toxicidad es bastante alta.
- 2) **<sup>89</sup>Sr-Cloruro de Estroncio (<sup>89</sup>Sr-SrCl<sub>2</sub>)**: desplazó al <sup>32</sup>P-fosfato de sodio a comienzos de la década de los 90 debido a que provoca menor mielosupresión que el compuesto anterior. El alivio del dolor se produce entre la primera y la tercera semana post-administración y su efecto persiste entre 4 y 6 meses; la dosis puede repetirse, pero no antes de los 3 meses.

- 3) **<sup>153</sup>Samario-etilendiaminotetrametilfosfonato (<sup>153</sup>Sm-EDTMP)**: es el radiofármaco que más se utiliza en la actualidad con este fin, debido en primer lugar al corto período de semidesintegración del <sup>153</sup>Sm en comparación con otros radioisótopos, lo que produce una dosis de radiación intensa durante un tiempo de irradiación muy corto. Esto da lugar a un alivio más rápido del dolor que los otros radiofármacos y un daño menor a la médula ósea. Sin embargo el efecto analgésico es comparativamente menos prolongado que en el caso del <sup>89</sup>Sr<sup>(46)</sup>.

Dentro de los radiofármacos en desarrollo para el alivio del dolor en este tipo de metástasis encontraríamos también el <sup>177</sup>Lu-EDTMP, el <sup>186</sup>Re-HEDP (hidoxietilendisodiofosfonato), el <sup>188</sup>Re-HEDP y el <sup>177m</sup>Sn-DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético). Aunque estos radiofármacos no se utilizan en la actualidad, su investigación y desarrollo están basados en las potenciales ventajas que presentan respecto a los radiofármacos en uso.

#### 4.2. TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS

Bajo el concepto de tumores neuroendocrinos se enmarca un grupo muy heterogéneo de tumores que comparten propiedades histológicas y funcionales. Todos tienen la capacidad de sintetizar péptidos neurotransmisores y hormonas y de almacenar catecolaminas en su interior. Debido a este hecho, los radiofármacos utilizados en tumores neuroendocrinos son análogos de somatostatina o análogos de noradrenalina<sup>(47)</sup>.

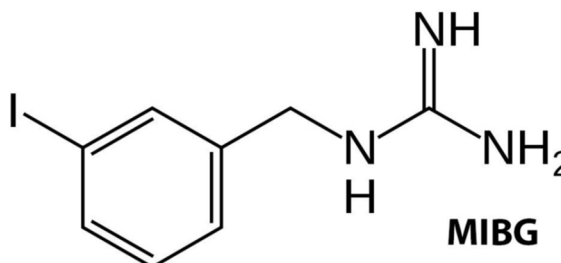
##### 1. Análogos de somatostatina

La somatostatina es un péptido de 14 aminoácidos que se sintetiza en el hipotálamo y en el páncreas y que actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central y como hormona en el resto del cuerpo. La mayor parte de los tumores neuroendocrinos sobreexpresan receptores de somatostatina en sus membranas, lo que nos permite detectar y tratar estos tumores con análogos de somatostatina.

El primer análogo de somatostatina que se desarrolló fue el octreótido, que en 1976 se marcó con <sup>123</sup>I para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos. Sin embargo, los análogos más utilizados en la actualidad son el Tyr<sup>3</sup>-octreótido (TOC) y Tyr<sup>3</sup>-octreotato (TATE). Estos análogos se unen a quelantes bifuncionales como el DTPA y el DOTA para poder ser radiomarcados con emisores de partículas β, como el <sup>177</sup>Lu y el <sup>90</sup>Y, dando lugar a radiofármacos terapéuticos de gran estabilidad y con una elevada afinidad por los receptores de somatostatina que se expresan en los tumores neuroendocrinos<sup>(48)</sup>.

##### 2. Análogos de noradrenalina

Los tumores neuroendocrinos que producen y almacenan catecolaminas pueden ser detectados y tratados con análogos de noradrenalina marcados con radioyodo. La meta-iodo-bencil-guanidina (MIBG) es un análogo de la noradrenalina y de la guanetidina que es bien captado por las vesículas de almacenamiento adrenérgico y que se puede radiomarcarse con  $^{131}\text{I}$  para fines terapéuticos o con  $^{123}\text{I}$  para fines diagnósticos. Los principales tumores que se diagnostican y tratan con este compuesto son el feocromocitoma, el neuroblastoma, el paraganglioma, el tumor carcinoide y el carcinoma medular de tiroides <sup>(49)</sup>.



### 4.3. TRATAMIENTO SINOVITIS

Se denomina sinovitis al proceso inflamatorio que afecta a la membrana sinovial (tejido conectivo que cubre por dentro las articulaciones móviles), habitualmente como parte de enfermedades reumáticas inflamatorias (artritis reumatoidea, artropatía psoriásica, etc.) o como parte de otras patologías (artrosis, infecciones, etc.). Este proceso provoca un engrosamiento sinovial y como consecuencia dolor, tumefacción e inmovilidad de la articulación.

Una alternativa a los procedimientos habituales de tratamiento de esta afección, es la llamada Sinovectomía Radioisotópica, que consiste en la inyección intraarticular de una suspensión coloidal de partículas marcadas con un radioisótopo, con el objetivo de producir un efecto local sobre la membrana que inhiba el proceso inflamatorio. Esto disminuiría el dolor y la tumefacción, mejorando la movilidad articular.

Actualmente los radioisótopos que se utilizan son: el  $^{90}\text{Y}$ , el  $^{169}\text{Er}$  y el  $^{186}\text{Re}$ . Los coloides con  $^{90}\text{Y}$  son los que se utilizan en la rodilla; en las articulaciones medianas (cadera, hombro, muñeca y tobillos) se prefiere sulfuro coloidal con  $^{186}\text{Re}$  y, por último el citrato de  $^{169}\text{Er}$  se utiliza en las articulaciones pequeñas (metacarpofalángicas, metatarsofalángicas e interfalángicas) <sup>(50)</sup>.

## 6. CONCLUSIONES

---

Recopilada y seleccionada toda la información relevante existente en la actualidad respecto al mundo de los radiofármacos PET y sus principales representantes, indicaciones, usos, legislación, etc., junto con la mención de los radiofármacos terapéuticos, es innegable admitir que nos encontramos ante uno de los principales campos de desarrollo en la medicina tanto a nivel diagnóstico como terapéutico.

Muchos son los compuestos de este tipo que aún se encuentran en fases de investigación y desarrollo, pero los resultados obtenidos son más que prometedores para su utilización en humanos en un futuro no muy lejano. El principal problema que presenta la producción e utilización de estos fármacos -junto con los equipamientos necesarios- es sin duda el elevado coste, tanto de los equipos de producción (ciclotrones, generadores, etc.) como de diagnóstico e interpretación de los datos (PET, PET-TAC, equipos informáticos) sumado al hecho de que cuenten con unas características que hacen su utilización mucho más complicada: baja semivida de semidesintegración, carácter radiactivo, necesidad de medidas de protección, etc.

Aun así, los beneficios que proporcionan superan en gran medida el gasto y cada vez la inversión realizada en centros y hospitales para poder ofrecer estos tratamientos y técnicas, con el fin de garantizar una mejor atención médica, es mayor. Sin duda, podemos concluir que la medicina nuclear es la gran desconocida del ámbito médico, pero todo lo que nos aporta y nos aportará en el futuro hará seguro que deje de serlo.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

---

- **1. 45.-** Verdera E.Silvia, Gomez de Castiglia Silvia. Radiofármacos terapéuticos. Comité de Radiofarmacia, Asociación latinoamericana de sociedades de biología y medicina nuclear. Diciembre 2007, Pg- 8,18.
- **2. 3. –** A. Cortés-Blanco, J. Esteban Gómez. Radiofármacos de uso humano: marco legal e indicaciones clínicas autorizadas en España. Seguridad Nuclear, 2003, núm.26, Pg 5-6.
- **4. 7. 9. 13. 16. 18. 33.-** I. Peñuelas Sánchez. Radiofármacos PET. Revista Española de Medicina Nuclear, 2001, vol. 20, Pg 53,54,56,57.
- **5. 6. 8. 38. 39. 40. 41. 42. 43.-** A. Cortés Blanco. Radiofármacos PET de uso humano en España: pasado y presente. Seguridad Nuclear, 2007; v. 42, Pg 28,29,30,31,32,33,35.
- **10.-** W.Wadsak , M. Mitterhauser. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. European Journal of Radiology,2010 ; v.73 , Pg 464.
- **11. 12. 14. 15. 20. 23. 25. 27. 29. 30. 32. 34. 37.-** Vallabhajosula Shankar. <sup>18</sup>F-Labeled Positron Emission Tomographic Radiopharmaceuticals in Oncology: An Overview of Radiochemistry and Mechanisms of Tumor Localization.Seminars in Nuclear Medicine, 2007 ; v.37, Pg 401, 402, 404, 405, 406, 408, 409.
- **17. 19. 21. 22. 24. 26. 28. 31. 35. 36.-** Mark S. Jacobson, Raymond A. Steichen, Patrick J. Peller. PET Radiochemistry and Radiopharmacy. En: P. Peller et al.(eds.). PET-CT and PET-MRI in Oncology, Medical Radiology, Diagnostic Imaging. Berlín Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. Pg 23, 24, 25, 26, 27.
- **44. 46. 47. 48. 49. 50.-** Chain Yamil, Illanes Luis. Radiofármacos en Medicina Nuclear, fundamentos y aplicación clínica. Universidad Nacional de la Plata: Editorial de la Universidad de la Plata; 2015. Pg 165, 166, 167, 168, 170, 171, 172, 173,181,182.