

CONTRIBUCIÓN DE LOS ISÓTOPOS RADIATIVOS AL DIAGNÓSTICO MÉDICO: DE MARIE CURIE A LA TERAGNÓSTICA



MAITE CENZANO

Clinical Biologist.

Product Sales Specialist Molecular Imaging
GENERAL ELECTRIC HEALTHCARE

INTRODUCCIÓN

La Medicina Nuclear es la rama de la medicina que emplea isótopos radiactivos o fármacos marcados con estos isótopos (radiofármacos), con el fin de administrar tratamientos metabólicos de diversas patologías o bien obtener imágenes diagnósticas funcionales.

Para la adquisición de las imágenes es necesario el uso de detectores que permiten obtener información de la distribución espacio-temporal del radiofármaco, que será específico de un órgano o proceso biológico determinado. Los equipos básicos para la obtención de imágenes son la gammacámara SPECT (*single photon emission computed tomography*) y el tomógrafo PET (*positrón emission tomography*).

La Medicina Nuclear se alimenta no solo de los aportes puramente médicos de la clínica y la fisiología, sino que se desarrolla gracias también a expertos en diferentes disciplinas, física, química e ingenierías. Este desarrollo multidisciplinar hace que sea difícil determinar el nacimiento de la Medicina Nuclear, sin embargo, dos hitos marcaron el comienzo de esta historia: el descubrimiento de la radiactividad artificial en 1934 y la producción de radionúclidos para usos relacionados con la medicina en 1946.

Lo que hace única a la Medicina Nuclear es el hecho de que la fuente de energía utilizada para producir imágenes no es externa, como los rayos X o los ultrasonidos, sino que es administrada en forma de radiofármaco al paciente y se incorpora específicamente al órgano estudiado. Además, la Medicina Nuclear no termina en el diagnóstico, es posible el tratamiento de algunas enfermedades tumorales mediante radioisótopos. Y finalmente, la investigación en el diseño de nuevas generaciones de radiofármacos que aúnan funciones diagnósticas y terapéuticas ha permitido que se dé un gran paso y estemos ya en la era de la Teragnóstica.

CRONOLOGÍA DEL DESARROLLO DE LA MEDICINA NUCLEAR

Los primeros usos médicos de los isótopos radiactivos fueron su empleo con fines terapéuticos, Maria Sklodowska,

ka, con ayuda de su marido Pierre Curie, descubren el radio en 1898 y entre este año y 1902, el matrimonio publica de manera conjunta o por separado un total de 32 trabajos científicos, entre ellos el que anunciaba que cuando el ser humano se expone al radio las células enfermas y formadoras de tumores eran destruidas más rápido que las células sanas. Estas investigaciones conllevan a que se comience a usar el radio en el tratamiento de tumores malignos, naciendo a sí la *Curieterapia*, posteriormente llamada Radioterapia.

No fue hasta años más tarde cuando el uso de los radioisótopos se orientó al diagnóstico. Aunque el primer uso del ^{131}I se dedicó a la terapia de cáncer de tiroides, su uso más tarde se amplió para incluir imágenes de la glándula tiroides, la cuantificación de la función tiroidea y tratamiento para el hipertiroidismo.

El descubrimiento de radioisótopos producidos artificialmente, por Irene Curie y su marido Frédéric Joliot, en 1934; fue el punto de partida del nacimiento de la Medicina Nuclear. Hallazgos posteriores como la construcción del primer reactor de radionúclidos, el desarrollo de la primera gammacámara o el descubrimiento del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, fueron protagonistas del avance de esta especialidad médica, que llega hasta nuestros días marcada por la innovación, desde el hallazgo de nuevos radioisótopos hasta el nacimiento y perfeccionamiento de los equipos de obtención de imagen (Figura 1).

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

La Medicina Nuclear diagnóstica basa sus principios en la introducción en el interior del organismo de sustancias emisoras de radiación denominadas radionúclidos. Pueden presentarse como compuestos químicos simples o bien ligados a una molécula farmacológicamente activa, denominándose en este caso radiofármacos. Los radiofármacos son metabolizados por el órgano o tejido diana, y una vez allí son detectados desde el exterior mediante gammacámaras SPECT o tomógrafos PET, debido a la emisión de radiación gamma que les caracteriza (Figura 2).

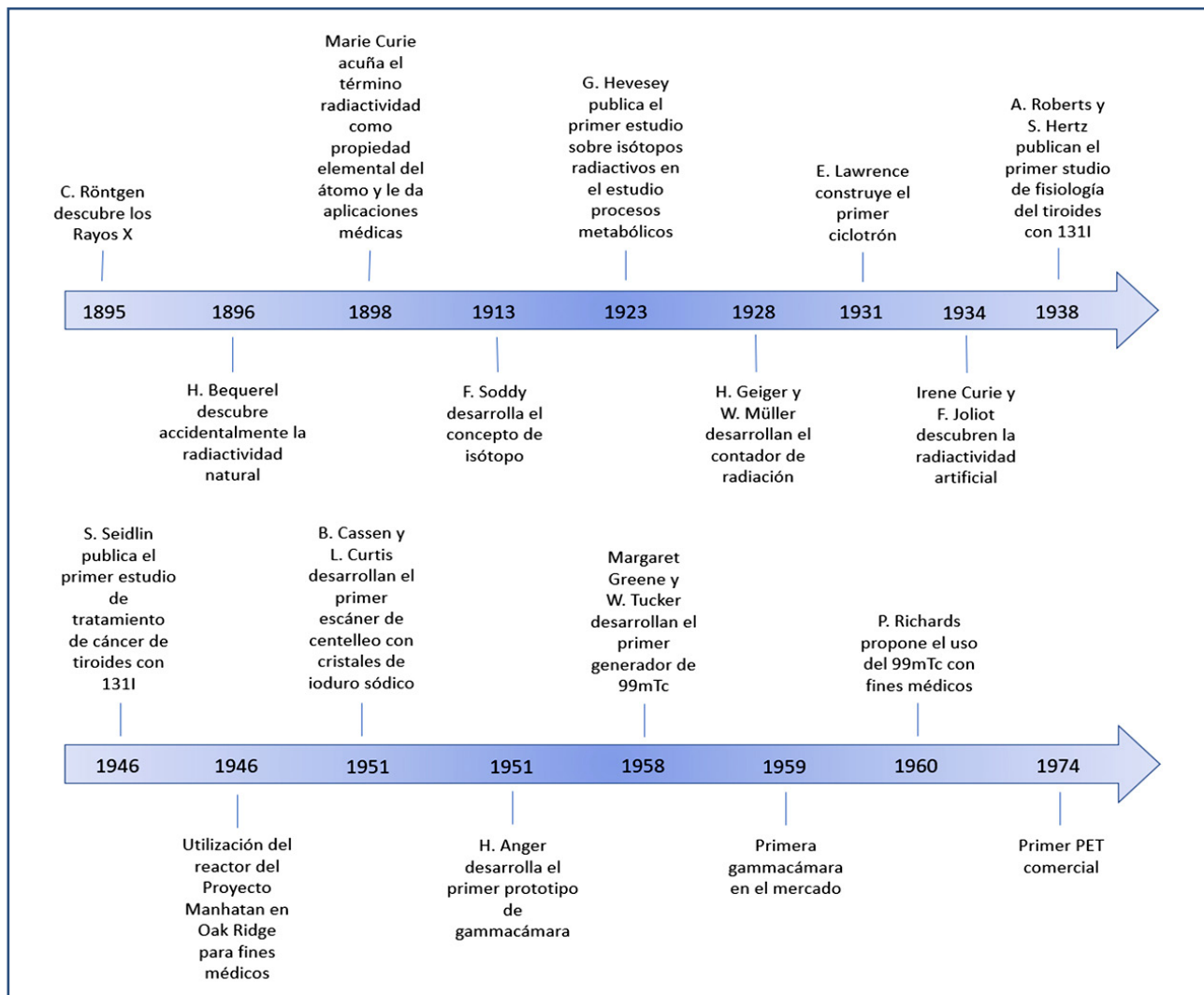


Figura 1. Cronología de la Medicina Nuclear.

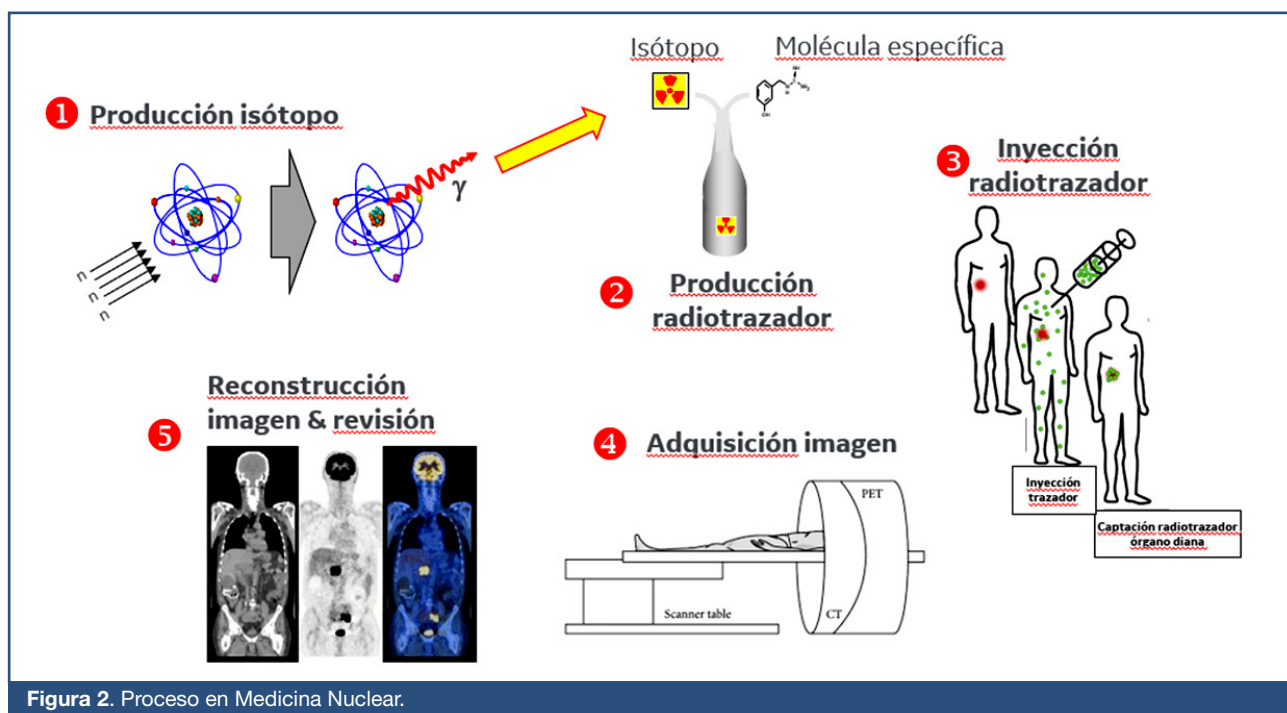


Figura 2. Proceso en Medicina Nuclear.

Gammacámara SPECT

La gammacámara es un sistema que convierte los fotones de alta energía en una imagen visible e la distribución espacial de un radiofármaco dentro de un paciente. Para ello es necesario un sistema de detección de la radiación en una señal útil y un sistema informático que procese esta señal de manera adecuada.

La tecnología más empleada es la gammacámara tipo *Anger*, con detectores de centelleo y tubos fotomultiplicadores.

La detección de la radiación se realiza con el conjunto formado por el colimador y el cristal de centelleo. El *colimador* realiza una función de “enfoque” de la imagen, dirigiendo los fotones. Los colimadores consisten básicamente en un bloque de plomo con orificios. Un fotón incidente sobre un colimador ideal se transmitirá hasta el cristal solo si pasa a través de uno de estos agujeros, en caso contrario es absorbido totalmente por las paredes que forman el agujero.

Posteriormente, un *cristal de centelleo* de ioduro sódico dopado con talio, absorbe los fotones gamma y los convierte en luz visible. Acoplado al cristal existe un sistema transductor, que reacciona ante los fotones de luz visible produciendo una corriente eléctrica, son los tubos fotomultiplicadores. El fototubo está formado por un fotocátodo, unos dínodos conectados a una diferencia de potencial con respecto al anterior, consiguiendo un factor multiplicativo respecto de los electrones producidos en el fotocátodo, y el ánodo. De esta forma, cada centelleo produce una corriente eléctrica proporcional a la cantidad de luz producida en el centelleo, y por tanto a la energía del fotón que lo provocó.

La señal a la salida de los tubos fotomultiplicadores es de una amplitud que oscila entre 0,5 y 2 voltios, por lo que es necesario ampliarla. Este proceso de amplificación suele hacerse en dos dispositivos: el *preamplificador* y el *amplificador*.

Los pulsos proporcionados por los detectores, conjuntamente con la etapa de amplificación, son de amplitud proporcional a la energía depositada en el detector por la radiación. El conteo selectivo de los pulsos cuya amplitud esté

comprendida en un rango prefijado, permitirá medir la información adecuada a la energía de emisión del radioisótopo seleccionado, despreciando otras radiaciones, como la radiación dispersa o la radiación de fondo, siempre que sus energías estén fuera de la ventana seleccionada. El dispositivo encargado de realizar esta función es el *analizador de pulsos*. Un analizador de pulsos puede estar compuesto por un *discriminador inferior*, un *discriminador superior* y un *circuito de coincidencia*.

Después del procesado y corrección de la señal, la información está digitalizada y transformada en una imagen, generalmente tridimensional (Figura 3).

Recientemente se han desarrollado otro tipo de detectores basados en tecnología de semiconductores de estado sólido, que convierten la radiación directamente en señal eléctrica, sin necesidad de un sistema transductor. Los fotones se convierten directamente en unos 30 000 fotoelectrones, eliminando el ruido analógico y las pérdidas de señal, aumentando significativamente la precisión en la localización de los eventos y la energía de los mismos. Estos nuevos equipos se denominan *gammacámaras digitales* (Figura 4).

Tomógrafo PET

El primer prototipo de PET/CT fue desarrollado por D. W. Townsend de la Universidad de Pittsburgh en 1998. La imagen PET y la imagen híbrida PET/CT experimentó un crecimiento más lento en sus primeros años debido al coste de la nueva modalidad y a las limitaciones que en un principio tenía el manejo de los radionuclidos necesarios, que se producen en un ciclotrón, y que deben ser rápidamente transportados a las Unidades de Medicina Nuclear.

La tomografía por emisión de positrones está basada en el uso de radiofármacos emisores de positrones y en la detección simultánea de los dos fotones producidos en la aniquilación del positrón. El positrón es una partícula inestable que al ser capturado por un electrón se produce una aniquilación de ambas partículas, que da como resultado la emisión de dos fotones gamma, emitidos en la misma dirección, pero con sentidos opuestos.

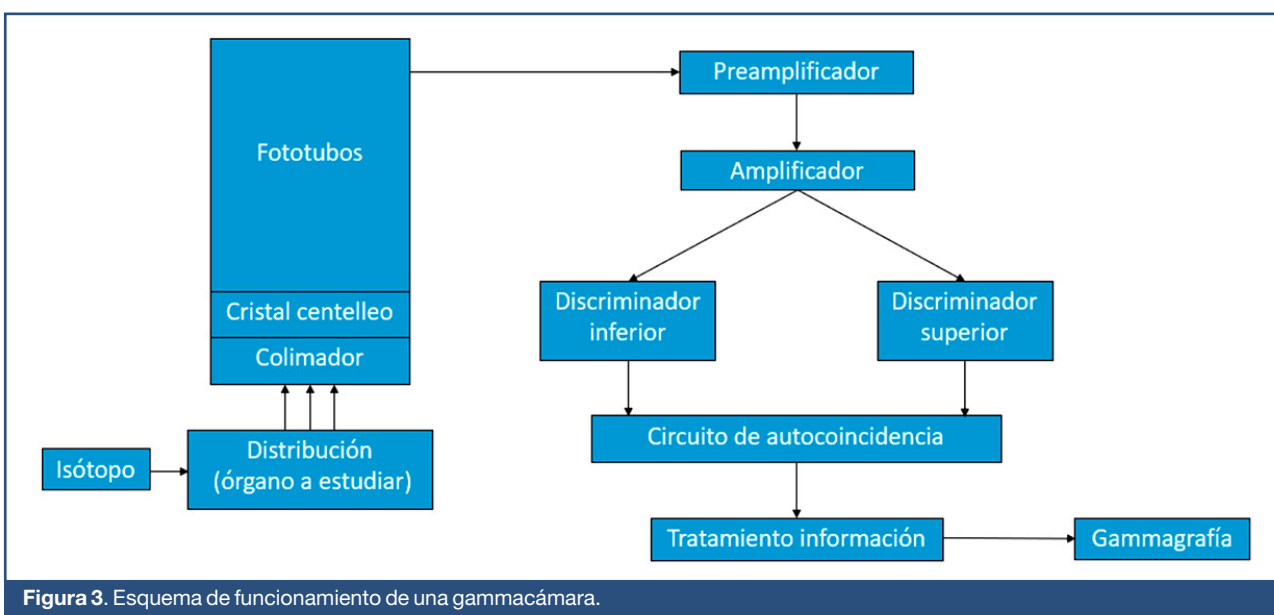




Figura 4. Detectores y gammacámara digital.

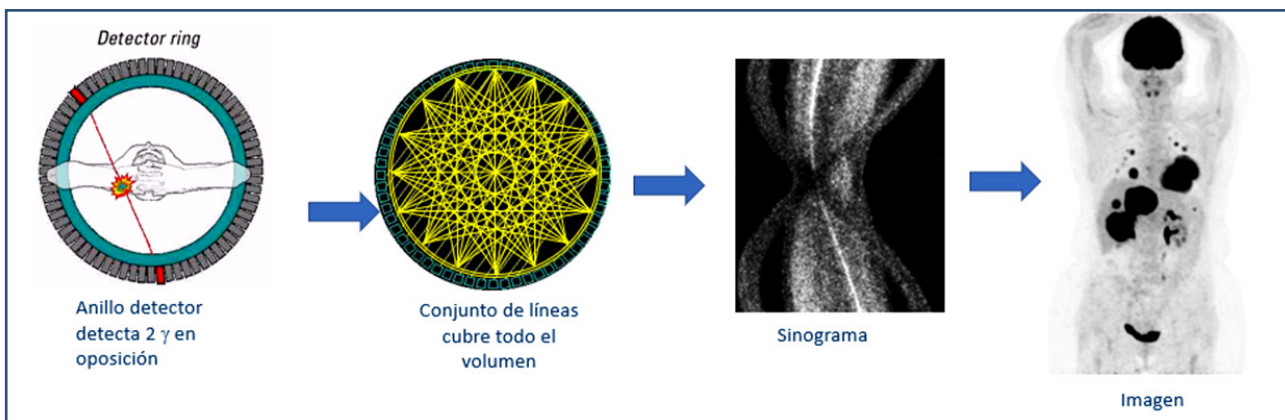


Figura 5. Obtención de la imagen.

Los dos fotones emitidos simultáneamente se pueden detectar por dos detectores enfrentados y conectados por un circuito de coincidencia. Al producirse una coincidencia entre dos detectores opuestos se puede localizar el lugar de la emisión de los fotones en una línea que une los dos detectores, denominada *línea de respuesta*. Esta técnica de detección de coincidencia permite una colimación electrónica y elimina la necesidad de usar una colimación física. Para que una coincidencia sea considerada válida, los dos fotones deben alcanzar cada detector en un intervalo de tiempo establecido, que se establece en el orden de los nanosegundos, denominado ventana de coincidencia.

La detección en coincidencia de estos fotones por un tomógrafo en forma de anillo permite obtener las proyecciones o sinograma, cuya reconstrucción da como resultado la distribución tridimensional del radiofármaco (Figura 5).

El diseño más representativo es el tomógrafo de anillo completo, compuesto por detectores idénticos agrupados en un círculo. El detector tiene una estructura similar al de la gammacámara, formado por un conjunto de cristales centelleadores agrupados en un bloque, el cual se acopla a un fotomultiplicador, formando una *unidad detectora*, éstas se

agrupan formando los *módulos detectores*, que se ensamblarán para formar los anillos de un PET (Figura 6).

Los primeros cristales centelleadores que se utilizaron fueron de óxido de germanio de bismuto (BGO), posteriormente aparecieron cristales de ortosilicato de lutecio (LSO) y de

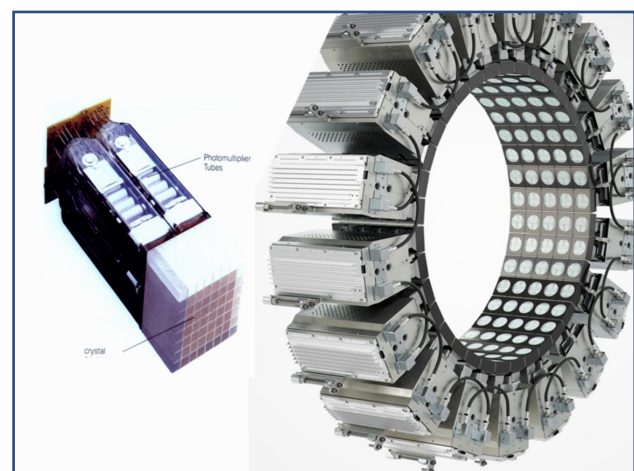


Figura 6. Estructura de un PET.

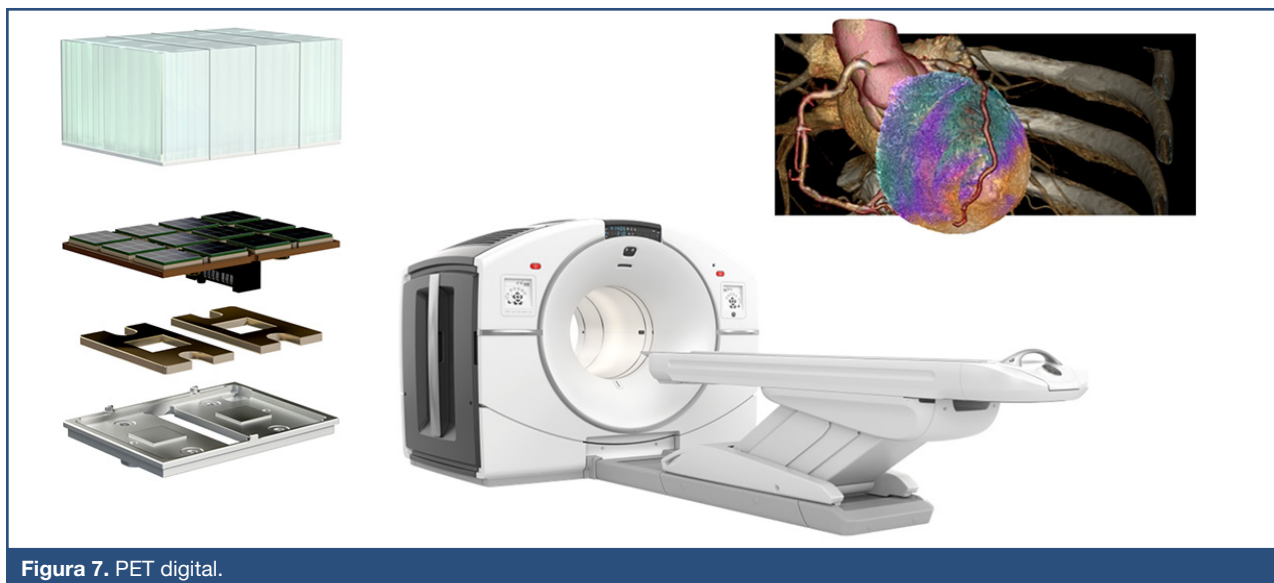


Figura 7. PET digital.

ortosilicato de lutecio e itrio dopado con cerio (LYSO), con menores tiempos de decaimiento, si bien los valores de fracción fotónica y potencia de parada siguen siendo más favorables en el BGO.

Al igual que ha ocurrido en la gammacámara, la tecnología digital también ha llegado al PET, en este caso no se trata de una conversión directa, sino que se sustituyen los tubos fotomultiplicadores convencionales por otros de silicio, lo que le confiere al sistema una extraordinaria capacidad de detección (Figura 7).

El gran desarrollo tecnológico de los últimos 20 años y el empuje al desarrollo de nuevos radiofármacos, han permitido estudiar con precisión patologías oncológicas, cardíacas, neurológicas o infecciosas.

DEL DIAGNÓSTICO A LA TERAGNÓSTICA

A pesar de que la Medicina Nuclear ha sido una especialidad eminentemente diagnóstica, se abre un nuevo capítulo llamado Teragnóstica. El uso de fármacos teragnósticos es una estrategia de manejo del paciente que incluye la integración de diagnóstico y terapia usando una misma molécula. La técnica se utiliza en medicina nuclear oncológica.

La teragnosis es una palabra creada con dos raíces que implican diagnóstico (*gnosis*) y terapia o tratamiento (*tera*), a grandes rasgos se trata de utilizar moléculas unidas a isótopos radiactivos para diagnosticar y tratar enfermedades. Hace ya bastantes décadas, desde 1946, que se hace teragnosis con el radioyodo (^{131}I) como método diagnóstico y de tratamiento en pacientes con cáncer de tiroides. Hoy en día se sigue usando esta técnica que permite hacer un seguimiento de la enfermedad neoplásica de la tiroides y también tratamientos dirigidos para irradiar las células tumorales.

El resurgimiento y el protagonismo que está viviendo esta técnica en los últimos tiempos, viene de la mano de los conceptos de *terapia dirigida* y *medicina personalizada*.

El tratamiento consiste en la administración intravenosa de fármaco marcado un isótopo emisor beta con vida media larga, que es captado selectivamente por las células tumorales y retenidas por estas el tiempo necesario para provocar su muerte. Las partículas radiactivas beta rompen las cadenas de ADN en las células en las que se fija, causando un efecto destructivo. A diferencia de los tratamientos sistémicos, como la quimioterapia, en los cuales la toxicidad de los tratamientos en tejidos sanos es alta, los teragnósticos se acumulan de forma selectiva en las células tumorales, reduciendo el impacto en los tejidos sanos, además la penetración de las partículas beta es escasa, protegiendo el tejido adyacente de posibles efectos adversos.

Además, esta molécula teragnóstica también puede ser marcada con un emisor de positrones, lo que nos permite, previamente a la administración del tratamiento propiamente dicho, hacer un estudio de imagen PET para planificar y asegurar que el tratamiento será el correcto para cada paciente.

Después de la administración del tratamiento, aprovechando una pequeña emisión gamma del isótopo, se realiza un estudio SPECT, para verificar que el teragnóstico se ha acumulado correctamente en el tumor.

Existen múltiples líneas de investigación con aplicaciones teragnósticas. En todas ellas se busca asociar el radioisótopo con un trazador que sea capaz de ir directo al blanco minimizando así los efectos indeseados. Los radioisótopos se pueden asociar a diferentes tipos de moléculas que entran en juego en distintas vías metabólicas. A medida que las diferentes disciplinas científicas comprenden mejor estos intrincados procesos, aparecen nuevas posibilidades para introducir opciones terapéuticas y de diagnóstico.

El futuro se presenta prometedor. ■