

Materiales nucleares utilizados en CUDIM, Cátedra de Radioquímica, LATU, etc.

Alumnos de 5° Biológico 1, Liceo Dr. Roberto Taruselli.

(Carolina Zapata, Belén Nebot, Enzo Suarez, Federika Martínez, Melina Calcaterra, Victoria Rodríguez, Facundo Sugo, Vanina Rasquin, Agustina Silveira)

Carbono-11.

Isótopo radiactivo del carbono. Decae con un período de semidesintegración de 20 minutos y 48 segundos, mediante la emisión de positrones con una energía máxima de 960 KeV. Tras su incorporación a diversos radiofármacos, se utiliza con fines diagnósticos en tomografía de emisión de positrones.

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

El carbono-11 ha sido empleado también para la síntesis de numerosos compuestos entre los que destaca la preparación de algunos aminoácidos. La aplicación de la [^{11}C]-Metionina ha sido de gran apoyo en el diagnóstico de tumores cerebrales de bajo grado, como es el caso de los gliomas. Actualmente es el segundo radiofármaco más usado a nivel mundial después de la [^{18}F]-FDG.

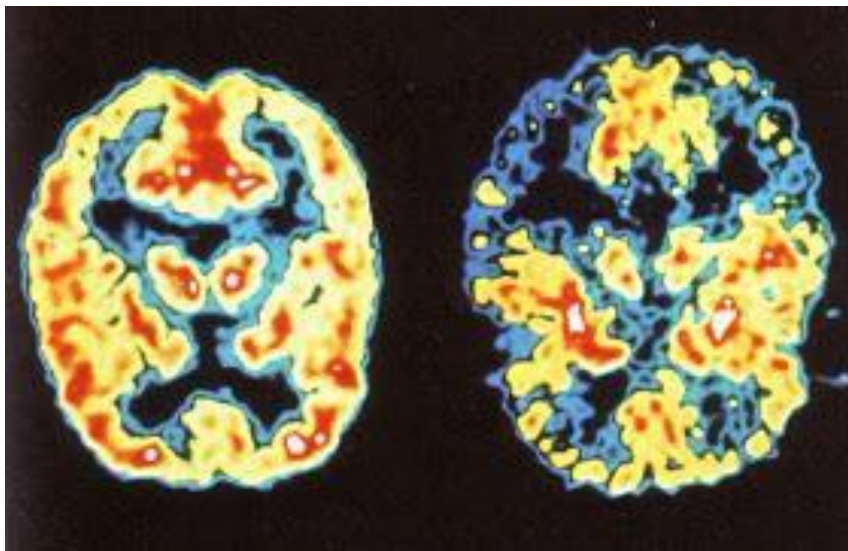
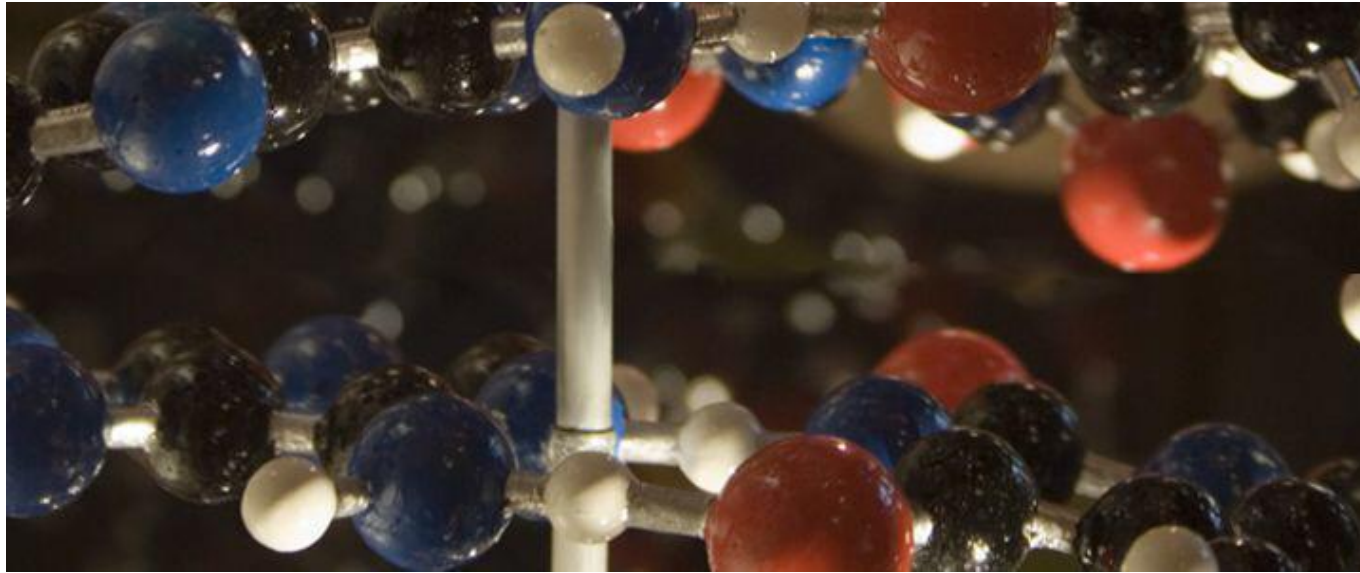
Las células del cuerpo absorben el carbono ^{11}C -acetato y se usa un escáner de PET para encontrar cuáles células del cuerpo lo absorben. Debido a que las células cancerosas absorben esta sustancia más que las células normales, es posible usarla para encontrar cáncer en el cuerpo y diagnosticar enfermedades.

Las precauciones y efectos secundarios son únicamente los derivados de los efectos de la radiación ionizante.

La exposición a radiaciones ionizantes siempre debe de estar justificada en función del objetivo médico esperado, obtenido con la mínima dosis de radiación recibida por el paciente. Especial cuidado debe de tenerse en los siguientes casos:

- ▶ En mujeres en edad fértil cuando sea necesario la exposición a radiaciones ionizantes deben de buscarse siempre indicios sobre un posible embarazo. Siempre que presente un retraso en la menstruación se interpretará que está embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda, es fundamental que la exposición a la radiación sea la mínima necesaria para obtener la información clínica deseada. Debe de considerarse la posibilidad de realizar técnicas alternativas que no impliquen el uso de radiaciones ionizantes.

- ▶ En mujeres embarazadas los procedimientos con radiaciones ionizantes implican además dosis de radiación para el feto. En el embarazo sólo deben llevarse a cabo los estudios estrictamente necesarios, cuando el beneficio para la madre supere al riesgo del feto.
- ▶ En mujeres en periodo de lactancia los procedimientos con radionucleido implican el paso de este a leche materna, que llegaría al niño; por ello ante una madre que se encuentre amamantando a su hijo, debe de considerarse la posibilidad de retrasar el estudio hasta que la madre haya suspendido la lactancia y plantearse la selección del radiofármaco más adecuado teniendo en cuenta la secreción de actividad a leche materna. Si la administración durante la lactancia es inevitable, esta se suspenderá un mínimo de 13 horas tras la administración, si se utiliza ^{99m}Tc y se desechará la leche producida en este periodo.
- ▶ En pacientes con disminución de la función renal disminuida es posible que la exposición a la radiación sea mayor.
- ▶ En pacientes pediátricos menores de 18 años debe de tenerse en cuenta que la dosis efectiva en Mbq es mayor que en adultos. Las dosis administradas siempre se ajustarán a su edad y peso.



Cerebro normal (izquierda) y un cerebro con enfermedad de Alzheimer (derecha), la actividad cerebral está relacionada con los colores rojo y amarillo en las imágenes.

Flúor-18.

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET: por las siglas en inglés de Positron Emission Tomography), es capaz de medir la actividad metabólica de los diferentes tejidos del cuerpo humano, la PET se basa en detectar y analizar la distribución que adopta en el interior del cuerpo un radioisótopo administrado a través de una inyección intravenosa. Esta detecta mínimos cambios metabólicos causados por alteraciones en los tejidos, mediante imágenes generadas por la desintegración de los radioisótopos. Simultáneamente la Tomografía Computada (CT) aporta imágenes detalladas de la ubicación exacta, el tamaño y la forma del tejido enfermo.

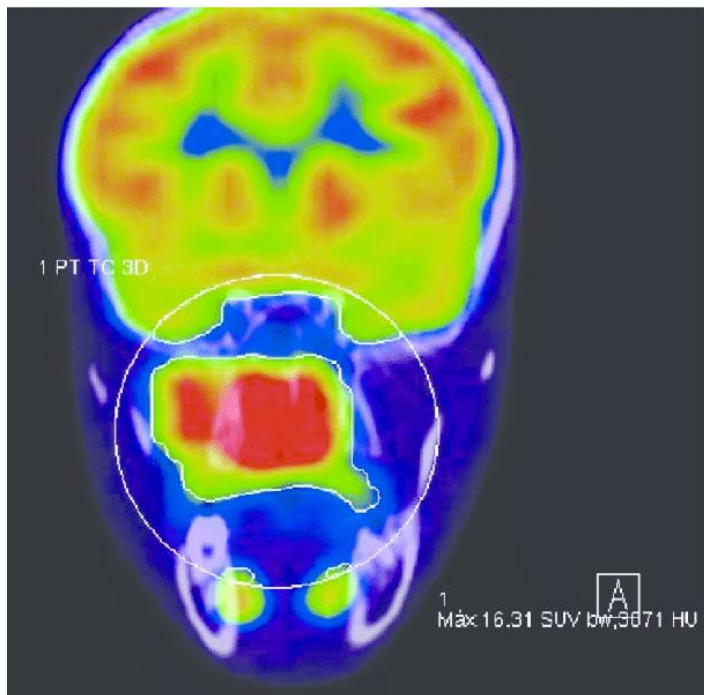
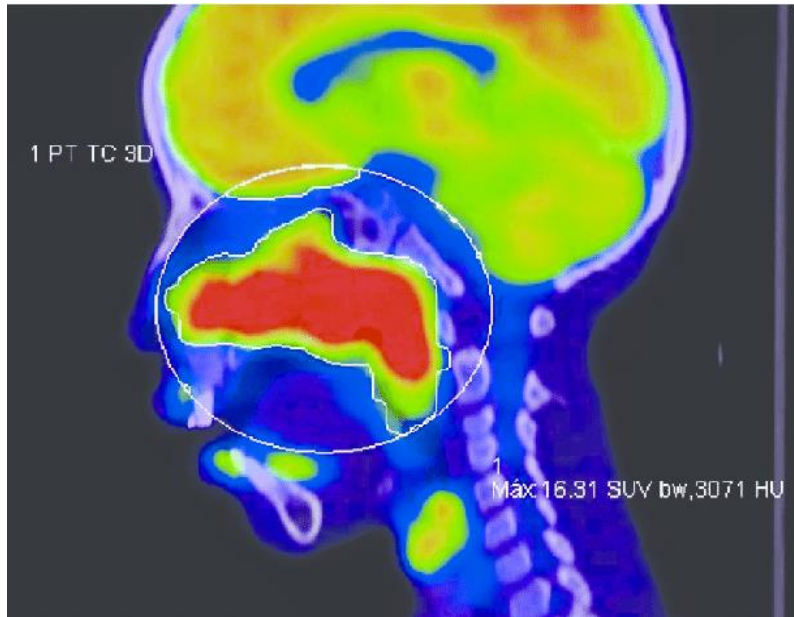
Existen varios radioisótopos emisores de positrones de utilidad médica. El más frecuentemente utilizado es el Flúor - 18 que es un Isótopo radiactivo del flúor cuyo núcleo está constituido por 9 protones y 9 neutrones. Decae con un periodo de semidesintegración de 1.989,68 minutos, mediante la emisión de positrones con una energía máxima de 635KeV. Esto a generado que sea utilizado muy comúnmente en la medicina para detectar tejidos malignos. Un ejemplo es el Flúor-18 unido a una molécula de glucosa, para obtener el trazador 18-Flúor-Desoxi-Glucosa (18FDG). Este marcador permite identificar, localizar y cuantificar el consumo de glucosa.

Aplicaciones de la técnica

Las aplicaciones diagnósticas más frecuentes de la PET son las oncológicas, actualmente este grupo representa más del 85% de las indicaciones. También tiene indicación en el estudio de trastornos neurológicos, enfermedades neurodegenerativas, epilepsia, estudio de viabilidad

Entre las principales indicaciones generales de esta técnica en el campo de la oncología se destacan:

- ▶ Detección de tumores malignos, dadas las diferencias fisiopatológicas y en la actividad biológica que existen entre procesos benignos y malignos.
- ▶ Estadificación y re-estadificación, dada la posibilidad de realizar estudios de cuerpo entero.
- ▶ Localización de tumor primario desconocido.
- ▶ Detección de recurrencias tumorales.
- ▶ Diferenciación entre recidiva y radionecrosis.
- ▶ Detección de segundo tumor primario (especialmente en cánceres de cabeza y cuello).
- ▶ Predicción de la respuesta a la quimioterapia.
- ▶ Monitorización del tratamiento: permite modificar precozmente el tratamiento en aquellos casos con escasa o nula respuesta.



- ▶ Tomografía de emisión de positrones con flúor-18, unido a fluordeoxiglucosa, en combinación con tomografía simple; proyección sagital: tumor en región derecha de la cara que involucra tejidos blandos y hueso desde la cavidad nasal derecha hasta arriba de la raíz de premolar y canino superiores derechos y lateralmente hacia hueso cigomático; con hipermetabolismo importante.
- ▶ Tomografía de emisión de positrones con flúor-18, unido a fluordeoxiglucosa, en combinación con tomografía simple; corte coronal: se aprecia la extensión de la lesión hasta el piso de la orbita ipsilateral, región malar y maxilar; esta proyección también con SUVmax de 16.3.

Nucleótidos del flúor-18.

5-fluorouracilo:

Interviene en la síntesis de ADN e inhibe en poco grado la formación de ARN. Ambas acciones se combinan para promover un desequilibrio metabólico que resulta en la muerte de la célula. La actividad inhibitoria del fármaco, por su analogía con el uracilo, tiene efecto sobre el veloz crecimiento de las células neoplásicas que aprovechan preferentemente la molécula del uracilo para la biosíntesis del ácido nucleico. Los efectos de una privación de ADN y ARN atacan más a las células que crecen y se multiplican sin control que a las normales. Su eficacia radica en que se une de forma irreversible a la enzima timidilato sintasa, esencial para la síntesis de nucleótidos de timina. La timina es una de las cuatro bases nitrogenadas que forman parte del ADN, y su carencia implica que el ADN no se puede replicar, lo que inhibe la división celular, y por tanto, el crecimiento tumoral.

El primero en informar sobre la síntesis y actividad biológica del 5-fluorouracilo fue el equipo de trabajo del doctor Charles Heidelberger y sus colegas a finales de la década de los cincuenta.¹ Fue uno de los primeros fármacos utilizados en oncología y desde que se descubrió la característica carcinostática del 5-fluorouracilo, se han buscado maneras de atacar las células tumorales y estudiado la forma en que éste fármaco actúa.

Floxuridina:

Es un antimetabolito antineoplásico de clase de las pirimidinas. Cuando la floxuridina se administra mediante inyección intraarterial es metabolizada rápidamente a 5-fluorouracilo. Por lo tanto, la inyección rápida de floxuridina produce los mismos efectos tóxicos y antitumorales que el 5-fluorouracilo.

El efecto principal de la floxuridina es interferir con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y en menor medida inhibir la formación de ácido ribonucleico (ARN). Sin embargo, cuando floxuridina se administra por infusión intraarterial continua su metabolismo directo a floxuridina-monofosfato es mayor, aumentando así la inhibición del ADN.

Oxígeno-15

Isótopo radiactivo del carbono cuyo núcleo está constituido por ocho protones y siete neutrones. Tras su incorporación a diversos radiofármacos, se utiliza con fines diagnósticos en tomografía de emisión de positrones.

Radiofármacos marcados con oxígeno-15:

El Oxígeno 15 es un radionucleido emisor de positrones caracterizado por un periodo de semi desintegración de tan solo 2,05 minutos, por lo que su aplicación fundamental se basa en la posibilidad de llevar a cabo múltiples estudios repetidos en un mismo sujeto dejando transcurrir entre cada estudio tiempos tan cortos como 16-20 minutos.

La energía de emisión del positrón es en el caso del ^{15}O de 1.720 KeV (casi tres veces superior a la del ^{18}F), lo que implica que las imágenes obtenidas en estudios con radio fármacos PET marcados con ^{15}O van a tener necesariamente una resolución peor que las obtenidas con radio fármacos fluorados.

Debido al reducido período de semi desintegración de este radionucleído, la síntesis de radio fármacos complejos es imposible.

De hecho los únicos radio fármacos PET marcados con ^{15}O que se utiliza son compuestos sencillos , tales como monóxidos de carbono, butanol o agua, con aplicación en estudios del metabolismo del oxígeno y del flujo sanguíneo.

Gases marcados con oxígeno-15: ^{15}CO , $^{15}\text{CO}_2$, Y $^{15}\text{O}_2$:

La producción de gases marcados con oxígeno-15 para su utilización como radiofármacos PET puede llevarse a cabo directamente en el blanco (lo que en ocasiones puede presentar diversos problemas químicos) o más frecuentemente mediante la producción de $^{15}\text{O}_2$ y su posterior conversión a los gases carbonados referidos mediante reacciones en línea con distintos catalizadores.

El producto de la reacción se dirige directamente al paciente para su administración en forma gaseosa. En estos casos es extremadamente importante el control del proceso de producción, puesto que se están manejando gases potencialmente tóxicos para el paciente.

Asimismo, es complicado controlar con precisión la dosis del compuesto radiactivo administrada al paciente (incluso incluyendo un activímetro en la línea de administración), lo que junto con otra serie de dificultades técnicas , como por ejemplo la emisión de gases radiactivos, hace que los gases marcados con oxígeno-15 se utilicen en pocos centros.

Aplicaciones del Carbono-11, Flúor-18 y Oxígeno-15.

Los radiotrazadores (sustancias marcadas isotópicamente) han encontrado un amplio uso como herramienta de diagnóstico en medicina. Las aplicaciones médicas estos puede ser por medio de la tomografía de emisión de positrones (TEP). La TEP es una herramienta útil para el diagnóstico clínico de muchas enfermedades. En este método se inyectan al paciente un compuesto que contiene radionúclidos que se desintegran por emisión de positrones. Estos compuestos se seleccionan de modo que permitan al investigador seguir el flujo de la sangre, las tasas metabólicas de oxígeno y glucosa y otras funciones biológicas. El compuesto por detectar debe estar marcado por un radionúclido emisor de positrones. Los núclidos que se usan mas comúnmente son; el carbono-11 (tiempo de semidesintegración 20.4 min), el Flúor-18 (tiempo de semidesintegración 110 min), oxígeno-15 (tiempo de semidesintegración 2 min).

Rebanadas : tomo

PET scan

RADIACION desde
el PACIENTE

RADIOISOTOPOS

CARBONO-11

OXÍGENO - 15

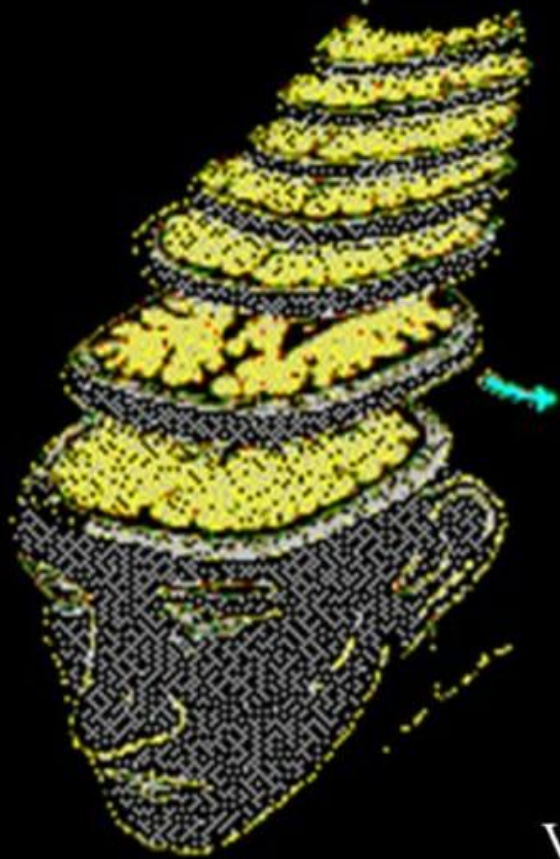
FLUORO-18

BROMO -75

FDG

2-fluoro 2- deoxi glucosa

ESTUDIO FUNCIONAL



Voxel tipico
8 mm X 8 mm X 14 mm

Tecnecio-99m.

Se confirmó su descubrimiento en 1937 por Carlo Perrier y Emilio Segré.

En 1936, Segré convenció al inventor del ciclotrón, Ernest O. Lawrence, para que le cediera algunas de las partes del equipo que se volvieron radiactivas. Lawrence le envió una hoja de molibdeno-99.

Segré y Perrier, trabajaron para intentar demostrar que la actividad del molibdeno-99 era causada por un elemento $Z=43$. Ambos aislaron isótopos con períodos de desintegración de 60 a 90 días, que correspondían a los isótopos Tc-95 y Tc-97. Denominaron el elemento "Tecnecio" por ser el primer elemento químico sintetizado por el hombre.

Segré comenzó a trabajar con Glenn T. Seaborg, logrando aislar el isótopo Tc-99m, que ahora se usa en mas de 10 millones de diagnósticos al año.

Características:

- N.º atómico: 43, N.º másico: 99, N.º de neutrones: 56.
- Es un metal de transición, entre el magnesio y el renio, su comportamiento químico se asemeja al renio; forma aniones estables, sales y heptasulfuros insolubles.
- N.º de oxidación: -1, +1, +2, +3, +4, +5, +6 y +7.
- N.º de coordinación: de 4 a 10.

Emite radiaciones gamma de 140 Kev (90%) y su tiempo de semidesintegración es de 6 horas. Se obtiene por los generadores Mo-99 - Tc-99m, que se refiere al sistema de los radionucleidos, que permite la separación del radionucleido hijo, en forma de pertechnetato, al hacer pasar solución salina a través de una columna de alúmina que absorbe fuertemente al molibdeno. Al proceso de extracción se llama elución y a la solución que arrastra al pertechnetato se le llama eluido o eluato.

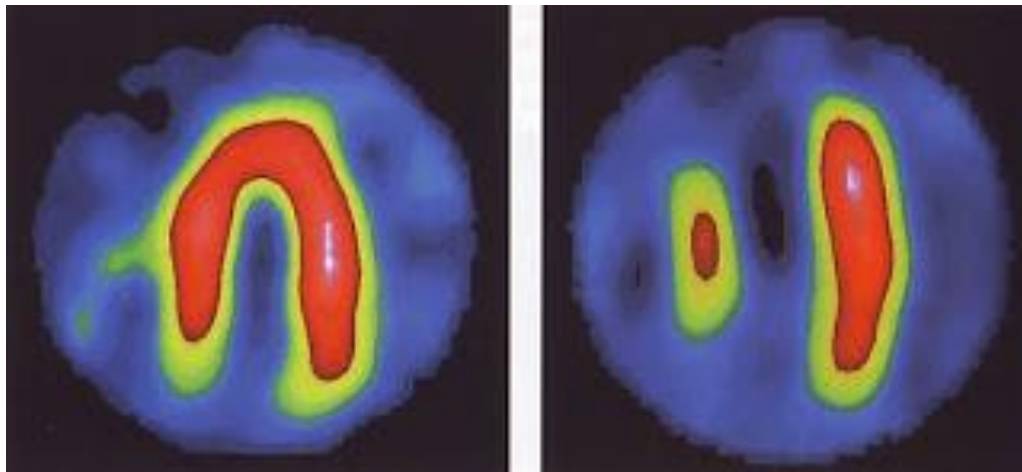
La diferencia en sus tiempos de semidesintegración, 66 horas en el molibdeno-99 y 6 horas para el tecnecio-99m, permiten una alta eficiencia de elución periódica del sistema. Debido a la baja reactividad del anión pertechnetato, este debe ser reducido para que coordine con los ligandos; en estado de oxidación al cual se llega, debe estabilizarse caso contrario en solución acuosa se formará un coloide cuya fórmula es TcO_2-99m .

Ventajas:

- ▶ Es de fácil obtención.
- ▶ Corto tiempo de semidesintegración.
- ▶ La energía de las radiaciones gamma, se detectan fácilmente y produce imágenes de alta calidad.
- ▶ Desintegración por transición isométrica sin radiaciones beta, se pueden administrar dosis relativamente altas para efectuar estudios clínicos en menos tiempo y con menor tiempo de exposición.
- ▶ Se obtiene como pertechnetato, en su máximo estado de oxidación.
- ▶ En forma reducida se une a muchas sustancias quelatógenas, realizándose dicha reducción por medio de técnicas relativamente sencillas



- ▶ Se utiliza para identificar la presencia y el alcance de cáncer en los huesos.

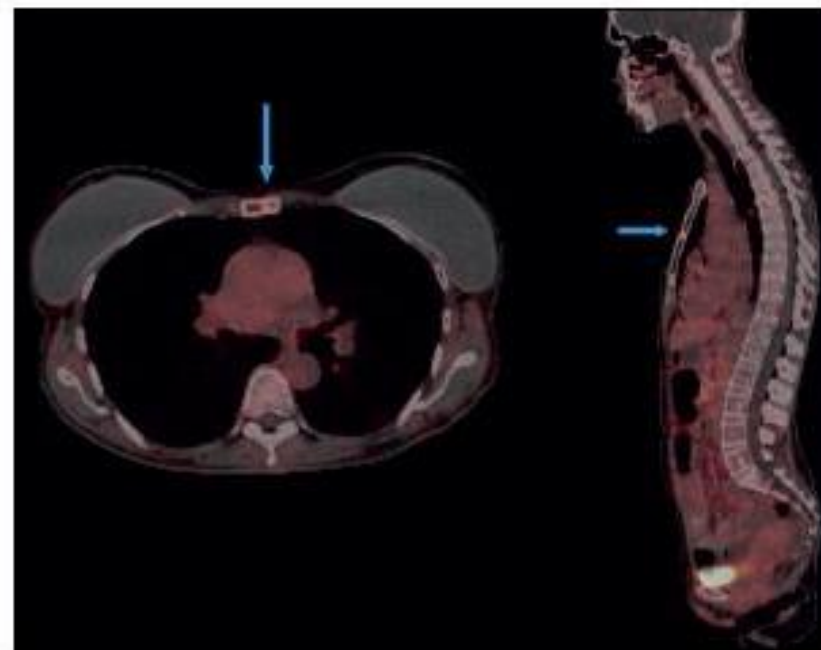
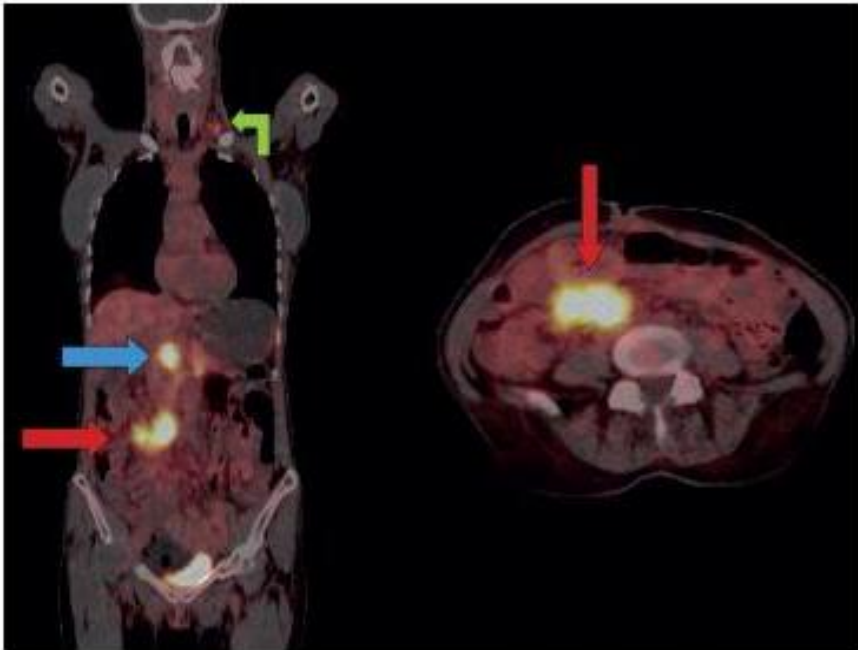


- ▶ También para el flujo sanguíneo en un corazón sano (izquierda) y un corazón dañado (derecha), el compuesto de Tc permite observar los colores rojo y amarillo del flujo sanguíneo.

Galio-68

Con el reciente resurgimiento de generadores de Germanio-68/Galio-68, esto permite la disponibilidad permanente de este radiosotopo emisor de positrones con una vida media de solo 68 minutos lo que origina una muy baja dosis de radiación a los pacientes. Según las características de este radionucleido permiten una buena marcación estable a través de un procedimiento radio químico simples, tal como DOTA 0 - TRY 3 - Octreotate (DOTATATE). Luego de que el Radiofármaco es inyectado al paciente este se fija en las células que presentan sobre expresión (donde se encuentra el “problema”)

Imágenes de PET/TC con Galio-68 tomadas a una paciente de sexo femenino de 53 años con tumor neuroendocrino bien diferenciado grado II de la Organización Mundial de la Salud con metástasis hepáticas, peritoneales, supraclaviculares, que había presentado múltiples episodios de obstrucción intestinal en años anteriores sin que se hubiese podido encontrar el tumor primario con los métodos de imaginología convencionales.



Ciclotrón.

Un ciclotrón es un tipo de acelerador de partículas. El método directo de acelerar iones utilizando la diferencia de potencial presentaba grandes dificultades experimentales asociadas a los campos eléctricos intensos. El ciclotrón evita estas dificultades por medio de la aceleración múltiple de los iones hasta alcanzar elevadas velocidades sin el empleo de altos voltajes.

La mayoría de los actuales aceleradores de partículas de alta energía descienden del primer ciclotrón de protones de 1 MeV construido por Ernest Lawrence y M. Stanley Livingston en Berkeley (California, EE. UU.). El artículo original publicado en la revista *Physical Review*, volumen 40, del 1 de abril de 1932, titulado "Producción de iones ligeros de alta velocidad sin el empleo de grandes voltajes", describe este original invento. El primer ciclotrón en Sudamérica fue construido por el ingeniero argentino Mario Bâncora, quien fue discípulo de Lawrence en Berkeley.

Este aparato es, como ya se dijo, un acelerador de partículas, especialmente iones, que interactuando con blancos no radiactivos los transforman en nucleidos inestables, los que por decaimiento dan lugar a positrones. Se prevé la producción principalmente de los siguientes radionucleidos: F-18, C-11 y O-15.

El ciclotrón consta de dos placas semicirculares huecas, que se montan con sus bordes diametrales adyacentes dentro de un campo magnético uniforme que es normal al plano de las placas y se hace el vacío. A dichas placas se les aplican oscilaciones de alta frecuencia que producen un campo eléctrico oscilante en la región diametral entre ambas. Como consecuencia, durante un semiciclo el campo eléctrico acelera los iones, formados en la región diametral, hacia el interior de uno de los electrodos, llamados Ds, donde se les obliga a recorrer una trayectoria circular mediante un campo magnético y finalmente aparecerán de nuevo en la región intermedia.

El campo magnético se ajusta de modo que el tiempo que se necesita para recorrer la trayectoria semicircular dentro del electrodo sea igual al semiperiodo de las oscilaciones. En consecuencia, cuando los iones vuelven a la región intermedia, el campo eléctrico habrá invertido su dirección y los iones recibirán entonces un segundo aumento de la velocidad al pasar al interior de la otra 'D'.

Como los radios de las trayectorias son proporcionales a las velocidades de los iones, el tiempo que se necesita para el recorrido de una trayectoria semicircular es independiente de sus velocidades. Por consiguiente, si los iones emplean exactamente medio ciclo en una primera semicircunferencia, se comportarán de modo análogo en todas las sucesivas y, por tanto, se moverán en espiral y en resonancia con el campo oscilante hasta que alcancen la periferia del aparato.

