

ARTÍCULO DE REVISIÓN

RADIOFÁRMACO [¹⁸F]- FDG: UN APORTE NOVEDOSO PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER EN EL PAÍS

Ruiz Quirós, Adolfo

Asistente de Investigación del CICANUM (Centro de Investigación en Ciencias Atómicas, Nucleares y Moleculares).
Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

Resumen: Próximamente, la Universidad de Costa Rica contará con un centro para la detección temprana del cáncer. El mismo tendrá la capacidad de producir radiofármacos para su uso en tomografía por emisión de positrones. La tomografía por emisión de positrones (PET) es un procedimiento de medicina nuclear que permite estudiar la distribución *in vivo* de una molécula radiactiva. El principal radiofármaco utilizado en este tipo de procedimientos es la [¹⁸F]-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG). Este radiofármaco es utilizado en el área oncológica a nivel mundial para el diagnóstico, estadificación, valoración pronóstica, evaluar la respuesta a la terapia, planificación de la radioterapia y verificar la recurrencia o recidiva de la enfermedad. Esta revisión pretende abordar aspectos relevantes de la producción del radionucleido ¹⁸F en el ciclotrón y del radiofármaco en los módulos de síntesis, su control de calidad antes y después de la liberación del lote y de la adquisición de las imágenes. Además, resume algunos principios relacionados con la preparación del paciente para el estudio PET/CT y compara las indicaciones oncológicas cubiertas por servicios de salud pública en Ecuador, Uruguay y España para estudios de PET/CT con FDG.

Palabras clave: fluorodesoxiglucosa f18, radiofármacos, tomografía de emisión de positrones, medicina nuclear. Fuente: CeCS, BIREME.

Recibido: 25 Febrero 2015. Aceptado: 4 Septiembre 2015. Publicado: 23 Octubre 2015.

[¹⁸F]- FDG RADIOPHARMACEUTICAL: A WAY TO IMPROVE THE DIAGNOSIS OF CANCER IN COSTA RICA

Abstract: The University of Costa Rica (UCR) will soon have a centre for the early detection of cancer. It will be able to produce positron-emission radiopharmaceuticals. The positron emission tomography (PET) is a nuclear medicine procedure in which the *in vivo* distribution of a labeled pharmaceutical can be studied. The main PET radiopharmaceutical is 2-deoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glucose (FDG). This radiopharmaceutical is used in oncology in diagnosis, staging, prognostic assessment, therapy monitoring, radiotherapy planning and detection of recurrent disease. The purpose of the review is to deal with vital aspects regarding the production of the radionuclide ¹⁸F in the cyclotron, the synthesis and quality control of FDG and PET image acquisition. Furthermore, it summarizes existing information regarding patient preparation and compares the FDG PET/CT oncologic indications covered by public healthcare systems in Ecuador, Uruguay and Spain.

Key words: fluorodeoxyglucose f18, radiopharmaceuticals, positron-emission tomography, nuclear medicine. Source: CeCS, BIREME.

INTRODUCCIÓN

Dentro de los proyectos que la Universidad de Costa Rica impulsará por medio de un préstamo con el Banco Mundial, se encuentra la compra de un ciclotrón y módulos de síntesis para la producción de radiofármacos. Estos serían utilizados para fines de docencia e investigación, así como para el diagnóstico médico mediante cámaras híbridas de adquisición de imágenes por PET/CT (tomografía por emisión de positrones y tomografía axial computarizada) [1]. El principal radiofármaco usado a nivel mundial en este tipo de estudios es la [¹⁸F]-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) [2-9].

La tomografía por emisión de positrones es una técnica de medicina nuclear que permite estudiar la distribución *in vivo* de un radiofármaco emisor de positrones administrado por vía intravenosa. La utilidad diagnóstica de esta técnica se basa en la posibilidad de detección de cambios bioquímicos que median los procesos fisiopatológicos [2-9]. La fusión de las imágenes obtenidas por esta técnica con las adquiridas mediante la tomografía axial computarizada helicoidal multicorte —de gran valor anatómico— ofrece información valiosa para

el estudio de distintas enfermedades, especialmente en el área de oncología, neurología y cardiología [2-3].

Los positrones son partículas con las mismas características que un electrón, a excepción de ser de carga positiva, que algunos radioisótopos — como ¹⁸F, ¹³N, ¹¹C, ¹⁵O, ⁶⁸Ga, entre otros— liberan desde su núcleo en su decaimiento radiactivo. Estas partículas después de ser emitidas, viajan en el tejido unos pocos milímetros —dependiendo de su energía, que es constante para cada radionucleido— hasta colisionar con un electrón, aniquilándose ambos. De esto resulta la liberación en direcciones opuestas de dos rayos γ de 511 keV cada uno, que son detectados por medio de cristales en la cámara PET. Los radiotrazadores PET son moléculas que incorporan uno o más radioisótopos emisores de positrones [2,3,5,7].

La FDG es un análogo de la glucosa, en el que el grupo hidroxilo en el carbono 2 de la molécula de D-glucosa ha sido sustituido por un átomo de flúor-18, radioisótopo emisor de positrones. La molécula es captada por las células por difusión facilitada, luego es fosforilada por la hexoquinasa y sufre atrapamiento metabólico, pues no es reconocida



por las demás enzimas de la vía glucolítica. Por lo anterior, la captación de FDG es un buen indicador de captación de glucosa y viabilidad celular [2-4,8-9].

En células tumorales, generalmente ocurre un aumento de la actividad de la hexoquinasa y las transformaciones oncogénicas generan un incremento de la expresión de los transportadores de glucosa especialmente GLUT 1 y GLUT 4. [2-4,8-9]. Es por ello que la técnica PET/CT con FDG es utilizada ampliamente alrededor del mundo para el diagnóstico, estadificación, evolución, reestadificación y planeamiento de radioterapia de distintos tipos de cáncer [2-9].

Dado que el período de semidesintegración del radionucleido ^{18}F es de aproximadamente 110 minutos, este debe producirse en instalaciones cercanas a su lugar de uso clínico. Esto, aunado al hecho de que otros radionucleidos emisores de positrones como ^{11}C , ^{13}N y ^{15}O tienen una vida media mucho más corta, ha influido en el hecho de que muchas clínicas, hospitales y centros de investigación en todo el mundo, además de tener las cámaras PET/CT, cuentan también con un ciclotrón, módulos de síntesis y el equipo necesario para realizar el control de calidad de los radiofármacos marcados con estos radionucleidos [10].

En Costa Rica, la segunda causa de muerte es el cáncer, según lo indican estadísticas del Ministerio de Salud. El Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer 2011-2017 establece que por motivos demográficos y económicos se hace imperativo un abordaje integral de la problemática, que incluya un mejoramiento de la calidad de los servicios de salud en diagnóstico, tratamiento y rehabilitación [11].

Muchas investigaciones han demostrado que los estudios PET/CT indicados correctamente son costo-efectivos, lo que genera un ahorro significativo de recursos. Esto principalmente debido a que permiten un uso más efectivo y racional de otros métodos diagnósticos y terapéuticos. [3,12-14]. Es por ello que— a pesar

de la gran inversión económica que requiere en infraestructura, equipo y capacitación del personal— varios países de Iberoamérica han incorporado recientemente a sus servicios de salud los equipos PET/CT. Además, algunos países han redactado acuerdos acerca de las indicaciones clínicas para los cuales los estudios PET/CT son cubiertos por los sistemas públicos de salud (ver Cuadro I) [15-18].

Además, de ofrecer el servicio de diagnóstico PET/CT a los pacientes de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), la inversión posibilitaría la investigación y desarrollo de nuevos radiotrazadores, ensayos clínicos, así como la docencia de cursos de pregrado y posgrado para carreras del área de ciencias de salud, ciencias básicas e ingenierías. La revisión pretende ofrecer—principalmente a los profesionales y estudiantes de ciencias de la Salud y Ciencias Básicas de Costa Rica— una visión general de la producción y control de calidad de la FDG, los estudios PET y la importancia de estos en el marco de la lucha contra el cáncer en el país.

Antes de iniciar con el estudio de este radiofármaco, es necesario recordar que siempre que se trabaja con radiaciones ionizantes, se debe contar con un programa de protección radiológica: esto con el fin de asegurar que la dosis de radiación, tanto de trabajadores como de público, se mantenga tan baja como resulte razonable. El programa debe establecer los riesgos radiológicos en las instalaciones, los métodos en que se detecta la radiación, la adecuada manipulación del material radiactivo, la determinación de las dosis individuales en el centro, el manejo de la contaminación y la gestión de residuos radiactivos [2,5,7,10,19].

Todo trabajador ocupacionalmente expuesto a las radiaciones ionizantes debe conocer los tres principios de la protección radiológica: menor tiempo de exposición, mayor distancia posible de la fuente y máximo blindaje entre la fuente y el usuario. Las diferentes actividades que se realicen, que impliquen exposición a la radiación, deben

estar justificadas por las ventajas que proporcionen [2,5,7,10,19].

PRODUCCIÓN DEL RADIOFÁRMACO

La síntesis de la FDG cuenta con dos etapas: la producción del radionucleido en el ciclotrón por medio de una reacción nuclear y la síntesis del radiofármaco en un módulo de síntesis blindado [5,7,19-24].

Un ciclotrón consiste en una cámara cilíndrica a un alto vacío, dentro de la cual se encuentran dos electrodos huecos en forma de 'D' separados una pequeña distancia [20]. En el centro de esta separación, se encuentra la fuente de iones, donde se producen aniones que son aceleradas, a partir de gases de alta pureza como H_2 o D_2 por medio de descargas eléctricas. Un campo magnético paralelo al eje del cilindro y un campo eléctrico alternante por medio de un sistema de radiofrecuencia a los electrodos, permite acelerar las partículas en órbitas circulares, de radio creciente hasta ingresar al sistema de extracción del haz. Allí, el ión atraviesa una delgada lámina de grafito que le remueve los electrones. Esto lo convierte en catión, invierte su dirección e impacta contra un blanco que puede ser sólido, líquido o gaseoso. Consecuentemente, se forma un núcleo inestable que decae en un núcleo producto con la emisión de una partícula [7,20].

El vacío del ciclotrón debe ser mantenido lo suficientemente alto (10^{-7} mbar) con el fin de evitar que los iones acelerados colisionen contra átomos de gases residuales presentes en el interior del sistema de aceleración. Además, un sistema de doble enfriamiento de agua permite la disipación del calor del acelerado y el sistema del blanco. La existencia de filtros de aire para el recinto y de controles paralelos de seguridad es imprescindible [7,20,25].

En el ciclotrón, el radionucleido ^{18}F puede obtenerse por dos vías: la nucleofílica o la electrofílica. La vía nucleofílica es la más ampliamente usada a nivel mundial y esta parte de la reacción $^{18}O(p,n)^{18}F$, utilizando $H_2^{18}O$ como

precursor. Es decir, los átomos de oxígeno-18 son impactados por protones, generando el radionucleido flúor-18 en forma de fluoruro y liberando un neutrón. Después, el radionucleido es transportado por medio de cañerías blindadas a los módulos automatizados, dentro de celdas blindadas, donde ocurre la síntesis del radiofármaco [7,20-24].

Las celdas blindadas deben encontrarse dentro de un área blanca o limpia, donde varios parámetros ambientales deben ser monitoreados periódicamente y se debe verificar el correcto funcionamiento de los medidores. Además, se debe cumplir con normas de higiene antes de ingresar al área, utilizar un traje estéril de cuerpo entero y se debe contar con procedimientos y registros para la limpieza y desinfección de los recintos. El Organismo Internacional de Energía Atómica y algunas autoridades sanitarias han redactado instrumentos que guían a los centros PET para que cumplan con buenas prácticas de manufactura [7,25].

El cumplimiento de estas normas requiere un diseño estratégico de la infraestructura y de los materiales a utilizar. Por ejemplo, la construcción debe contar con curvas sanitarias, materiales de fácil limpieza que no desprendan partículas, presiones diferenciales, entre otros aspectos [7,25].

La síntesis nucleofílica de la ^{18}F -FDG más utilizada se basa en una reacción de sustitución bimolecular (SN_2), en la cual la 1,3,4,6-o-tetraacetil-2-O-trifluorometilsulfonil-D-manosa o triflato de manosa es la molécula precursora y el $^{18}F^-$ es el nucleófilo (ver Figura 1). También se utilizan precursores con grupos protectores de tosilato o mesilato, sin embargo, no dan tan buenos resultados como el triflato [21-24].

Dado que el fluoruro posee una alta energía de hidratación, se debe aislar primero de su medio acuoso para que pueda llevarse a cabo la reacción SN_2 . [5,7,20-24]. Por lo que, una vez que llega la actividad al módulo de síntesis, el $^{18}F^-$ queda retenido en una columna QMA (quaternary-

ammonium exchange), mientras que el agua fluye hacia un vial de recolección junto con impurezas metálicas del blanco del ciclotrón[21-24].

Posteriormente, el ^{18}F es eluido con una solución de un catalizador de transferencia de fase – los más comunes son Kryptofix®2.2.2 o carbonato de tetrabutilamonio- y carbonato de potasio en una mezcla agua: acetonitrilo hacia el vial de reacción. El acetonitrilo por su naturaleza aprótica y polar favorece las reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$, mientras que el catalizador de transferencia añadido acomplejan al ión potasio, de modo tal que no forme fluoruro de potasio que interfiere en la reacción [7,21-24].

Luego, en el vial de reacción se da el secado azeotrópico, en el que se aumenta la temperatura hasta unos 90°C en un ambiente de nitrógeno seco. Esto con el objetivo de evaporar el agua residual, que interfiere en la nucleofilicidad del $^{18}\text{F}^-$ para la reacción. El secado puede repetirse por tres veces y en total tiene una duración menor a diez minutos. Posteriormente, se reduce un poco la temperatura (a 60°C aproximadamente) y se envía el precursor al vial de reacción. La reacción ocurre a unos 125°C [7,21-24].

Posterior a la reacción, los grupos protectores son hidrolizados, ya sea utilizando HCl (hidrólisis ácida) o NaOH (hidrólisis básica). La hidrólisis básica es más rápida, puede realizarse a temperatura ambiente y en fase sólida. El producto protegido se adsorbe en un cartucho tC18 de fase reversa, las impurezas son eliminadas pasando agua por el cartucho y luego se agrega el NaOH . El producto final puede ser eluido con agua y las impurezas no hidrolizadas quedan retenidas en el cartucho. La hidrólisis ácida tiene el inconveniente —además de ser más lenta y requerir una temperatura mayor a 100°C — de que sería necesario analizar en el control de calidad la presencia de 2-cloro-2-desoxi-D-glucosa por medio de cromatografía líquida de alta resolución [7,21-24].

Posteriormente, el producto es purificado utilizando diferentes combinaciones de cartuchos de extracción de fase sólida y es formulado,

añadiendo un buffer adecuado (como ácido fosfórico) y suero fisiológico. Después, el producto es transferido a un vial estéril a través de un filtro de membrana de $0,22\ \mu\text{m}$ y se mide la actividad del producto final. Por último, en un campana de flujo laminar, se realiza la dispensación y etiquetado del radiofármaco [5,7,25].

Por otra parte, la vía electrofílica implica la utilización de blancos gaseosos dado que se obtiene $^{18}\text{F}_2$ a partir de la reacción $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ o de la reacción $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$, utilizando $^{19}\text{F}_2$ en el blanco como gas portador. Los inconvenientes de la vía electrofílica como la mayor dificultad en el manejo de gases, el rendimiento máximo de 50% debido a la incorporación de un solo átomo por molécula de $^{18}\text{F}_2$ y bajos rendimientos de síntesis frente a la nucleofílica, hacen que la vía nucleofílica sea la más utilizada [7,19-24,26].

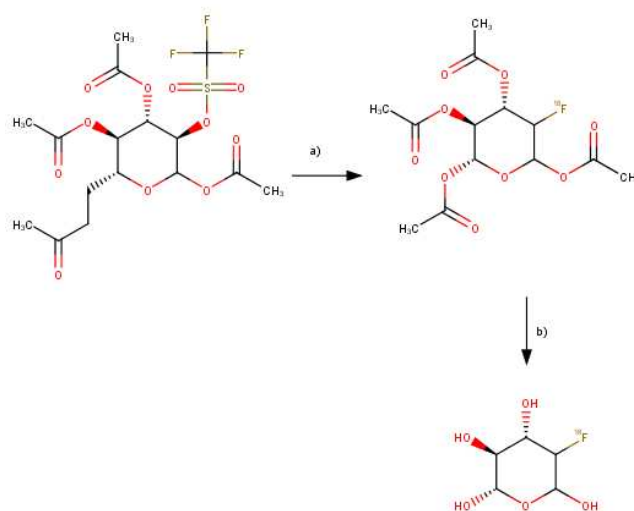


Figura 1. Síntesis nucleofílica de la $^{[18}\text{F}]$ -2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG): a) Sustitución nucleofílica bimolecular en acetonitrilo b) Hidrólisis de grupos protectores.

CONTROL DE CALIDAD DEL RADIOFÁRMACO

Los radionucleidos emisores de positrones tienen un corto periodo de semidesintegración. Esto imposibilita la obtención del resultado del ensayo de esterilidad previo a la liberación del lote del radiofármaco. Los resultados de los demás ensayos deben estar conformes a las especificaciones

farmacopeicas. A continuación se detallan generalidades de los ensayos exigidos por la Farmacopea de los Estados Unidos [27-28]:

1. Apariencia: La muestra debe ser límpida e incolora.
2. Determinación de pH: El pH debe ser tal que garantice la estabilidad del fármaco y que minimice la incomodidad del paciente. Para la FDG, este debe encontrarse entre 4,5 y 7,5.
3. Identidad radionucleídica: Se determina por comparación del valor del período de semidesintegración determinado con un detector apropiado. Este debe ser de entre 105 y 115 minutos. Generalmente, se realizan al menos tres mediciones de actividad utilizando un calibrador de dosis en un tiempo determinado y se obtiene el periodo de semidesintegración.
4. Identidad y pureza radioquímica: Se propone un método por cromatografía de capa fina. Se determina la distribución de la radiactividad en la tira utilizando un escáner radiocromatográfico. Al comparar contra el estándar, el 90% o más de la radioactividad de la muestra debe corresponder a $[^{18}\text{F}]-2\text{-fluoro-2-desoxi-D-glucosa}$. El R_f para este compuesto es de aproximadamente 0,4.
5. Pureza radionucleídica: Se adquiere un espectro gamma, generalmente con un contador de centelleo. El 99,5% de las emisiones gamma debe corresponder a 511 keV —la energía de los rayos gamma característicos de los emisores de positrones— o al pico suma de 1022 keV.
6. Pureza química: Incluye métodos y límites para determinar impurezas potenciales relacionadas con el catalizador de transferencia de fase utilizado en la síntesis

así como relacionadas con el método de hidrólisis [29-30].

Kryptofix® 2.2.2: Por su toxicidad, debe asegurarse que el residual de esta en el producto sea menor al límite de seguridad. Para ello, la farmacopea establece un método semicuantitativo por comparación contra un estándar utilizando cromatografía en capa fina.

Límite de 2- cloro-2- deoxi-D-glucosa: Si se utiliza HCl para la hidrólisis de los grupos protectores, puede producirse el compuesto 2-cloro-2-deoxi-D-glucosa, o también cuando se utilizan resinas de intercambio aniónico con iones cloruro para retener el fluoruro en el primer paso de la síntesis. Para la cuantificación de este compuesto, se utiliza cromatografía líquida de alta resolución.

7. Solventes residuales: La farmacopea establece un método de cromatografía gaseosa – con detector de ionización de llama- para la determinación de etanol, éter y acetonitrilo en la formulación final. Los primeros dos solventes son tipo 3, por lo que su concentración debe ser menor a 0,5%, mientras que el acetonitrilo —por su toxicidad— es tipo 2, y debe hallarse a una concentración menor a 0,04%.
8. Endotoxinas bacterianas: La administración de pirógenos —como las endotoxinas— es capaz de originar una respuesta fisiológica indeseable en el cuerpo como fiebre, escalofríos, malestar, leucopenia, dolor en las articulaciones, shock e incluso muerte. La Farmacopea de los Estados Unidos exige el Ensayo del Lisado de Amebocitos del Limulus (LAL) en producto terminado, este es un método in vitro que permite la detección de endotoxinas bacterianas con gran sensibilidad. [31-32].

El reactivo LAL es un extracto acuoso de amebocitos de los cangrejos del género *Limulus*. El extracto está compuesto por una cascada de serin proteasas tipo tripsina capaz de reaccionar frente a pequeñas cantidades de endotoxina. Existen tres variaciones del ensayo: el método de gelificación o gel-clot, turbidimétrico y cromogénico. En el mercado, se encuentran disponibles varios equipos automatizados para el ensayo del LAL. En el apartado de radiofármacos de la USP, se recomienda que este ensayo se realice antes de la liberación del lote de radiofármaco para su uso clínico [31-32].

9. Test de esterilidad: Determina la presencia o ausencia de microorganismos viables en la preparación final utilizando medios de cultivo adecuados por medio del método de filtración de membrana. La prueba no garantiza que un lote es estéril pues esta garantía se consigue mediante la validación del proceso o procedimientos del procesamiento aséptico. El ensayo requiere de condiciones asépticas y haber realizado pruebas de promoción de crecimiento.

Dado que este test requiere varios días para obtener el resultado, se realiza después de la liberación del lote del radiofármaco. Sin embargo, la Farmacopea establece que para garantizar la esterilidad del producto deben de cumplirse ciertos lineamientos en la producción del inyectable que incluyen el correcto almacenamiento y desinfección de componentes y equipos de preparación del radiofármaco, controles ambientales periódicos, monitoreo de la campana y la técnica aséptica y la calificación del proceso de filtración[27-28].

10. Actividad: La dosis a inyectar al paciente debe ser determinada en un equipo adecuado —como un calibrador de dosis— y expresada en MBq o mCi por mL.

Si la muestra del radiofármaco está conforme a las especificaciones, se libera para su uso en pacientes.

LA TÉCNICA PET/CT Y SUS APLICACIONES

El sistema PET es un equipo sofisticado que incluye detectores, sistemas electrónicos de procesamiento de la señal, circuitos de coincidencia, una computadora para la adquisición de datos y sistemas para la reconstrucción, visualización y análisis de las imágenes [5,33-35].

Los dos rayos γ , producto de la aniquilación de un positrón con un electrón, deben ser detectados por el anillo de detectores en coincidencia, es decir, con una diferencia de tiempo del orden de 4-12ns. La gran sensibilidad de la técnica PET radica en el hecho de que se puede trazar una línea de respuesta en donde es más probable que haya ocurrido la emisión del positrón, dado que los rayos γ son liberados en un ángulo de casi 180° [33-35].

Los detectores de las principales cámaras PET disponibles están compuestos por cristales de compuestos como: NaI(Tl), Bi₄Ge₃O₁₂ o Lu₂SiO₅(Ce). Los electrones de la capa de valencia de los átomos del cristal pueden absorber energía por interacción con un fotón, excitarse y pasar a la banda de conducción del cristal. Al desexcitarse, liberan fotones de centelleo y regresan a su estado basal [2,5,35-36].

Estos fotones de centelleo impactan contra el fotocátodo del tubo fotomultiplicador. Allí, la energía de los fotones es transformada en fotoelectrones y el número de estos últimos es incrementado cada vez por su impacto con una serie de dínodos. Las señales eléctricas obtenidas son seleccionadas, amplificadas y procesadas. Mediante análisis estadístico de todos los eventos de coincidencia detectados, se obtiene un mapa de radiactividades en función de la localización del tejido[2,5,35-36].

Si bien la técnica PET/CT tiene aplicaciones en neurología, cardiología y en oncología, es en esta

última área donde ha sido de mayor utilidad. Si bien los estudios PET/CT con FDG son sensibles debido a que generalmente la captación de glucosa al igual que la glucólisis están aumentadas en una célula tumoral, en procesos inflamatorios e infecciosos, también se presenta un incremento del metabolismo glucolítico, lo que hace al radiofármaco poco específico. Por ello, es vital conocer la historia clínica del paciente y perfil farmacológico previo a un estudio PET/CT, y se recomienda que el estudio de FDG- PET/CT se realice al menos seis semanas después del último tratamiento de quimio y/o radioterapia. [2,5,33,37-39].

Por otra parte, en los estudios PET-FDG la captación normal por parte del cerebro, miocardio y tracto genitourinario puede ocasionar dificultades en el diagnóstico. Es por ello que para ciertas patologías, se recomiendan otros radiofármacos. Ahora bien, es una tendencia internacional utilizar un enfoque multitrazador para la práctica clínica [40-44].

El método de tomografía por emisión de positrones permite semi cuantificar la captación del radiofármaco mediante el cálculo del valor de captación estandarizado o SUV, por sus siglas en inglés. Este consiste en el cociente de la relación entre la concentración de actividad del radiofármaco en el tejido estudiado en un instante con respecto a la actividad inyectada normalizada por el peso del paciente y corregida por decaimiento. Esta medida es utilizada para determinar el grado de malignidad de una lesión o en el proceso de evaluación de la respuesta a la terapia. Se ha hallado que en tumores el porcentaje de cambio de SUV es más reproducible que el cambio de tamaño utilizando CT [45].

Previo a un estudio PET/CT con FDG, es necesaria la preparación del paciente, pues de ello depende la calidad de las imágenes adquiridas. El paciente debe estar en ayuno desde al menos 4 a 6 horas antes del examen e hidratarse con agua. La glicemia deberá ser inferior a 130 mg/dL, con el fin de reducir la competencia entre la FDG y la glucosa

por los receptores celulares. Además, el paciente debe evitar el alcohol y la nicotina al menos 12 horas antes del examen, y no debe efectuar esfuerzos físicos desde 24 horas antes del estudio para evitar la captación muscular. [46-48].

Asimismo, el paciente debe permanecer en reposo antes y después de la inyección de la radiactividad. Debe evitar hablar (por la captación muscular) y vaciar la vejiga justo antes de la adquisición de las imágenes. En algunos procedimientos, se administra al paciente una benzodiacepina con el fin de relajar los músculos estriados, floroglucinol para disminuir el peristaltismo intestinal, o contraste oral o intravenoso para el CT. Además, se recomienda que el paciente acuda abrigado al centro para evitar la captación del radiofármaco por grasa parda [2,46-49].

En cuanto a los pacientes diabéticos, se recomienda que los insulino independientes estén en ayuno desde la noche anterior y tomen sus medicamentos como acostumbra con agua. De forma general y, en el caso de los insulino dependientes, se puede tener un desayuno ligero y es posible la aplicación de la insulina, pero la administración del radiofármaco debe ser al menos dos horas después de la última aplicación de insulina [2,46-47].

A modo general, podría afirmarse que la técnica PET/CT puede utilizarse en pacientes oncológicos para [2-3,15-18,38-39,50-51]:

- Diagnóstico: Distinguir entre lesiones malignas y benignas, cuando el resultado pueda complementar otros estudios o evitar procedimientos invasivos y riesgosos.
- Estadificación: Establecer el grado de extensión de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento. Identificar un tumor primario desconocido.
- Valoración pronóstica: Determinar el grado de malignidad del tumor.
- Evaluar la respuesta a la terapia
- Planificación de la radioterapia

- Valorar la existencia de enfermedad recurrente o residual.

En países como España, Ecuador y Uruguay (ver Cuadro I) se han redactado instrumentos que se basan en lineamientos internacionales, estudios de costo-efectividad y recomendaciones de diferentes sociedades de médicos especialistas. En ellos se

establecen las indicaciones para las cuales los estudios PET/CT son cubiertos por las autoridades sanitarias del país [15-17,51]. Estas, sin duda, podrían ser herramientas para un marco de ese tipo en Costa Rica.

Cuadro I. Comparación de las indicaciones clínicas cubiertas en sistemas de salud público para solicitar un estudio PET/CT con FDG.

Indicación Clínica	Uruguay ¹⁶	Ecuador ¹⁷	España ¹⁵
Nódulo Pulmonar Solitario	Diagnóstico diferencial entre lesión maligna y benigna	Diagnóstico	Autorizada: Diagnóstico
Cáncer de Pulmón no de células pequeñas	Estadificación y reestadificación	Estadaje y recurrencia	Autorizada: Estadificación y recidiva. Recomendada: Valoración pronóstica, planificación de la radioterapia y monitorización de la respuesta al tratamiento
Cáncer de Pulmón de células pequeñas	-	-	Autorizada: Estadificación del cáncer de pulmón primario y recidiva. Recomendada: Valoración pronóstica, planificación de la radioterapia y reestadificación.
Cáncer de Mama	Estadificación y reestadificación	Estadaje y recurrencia	Autorizada: Estadificación y recidiva. Recomendada: monitorización de la respuesta al tratamiento y reestadificación
Linfomas	Evaluación de la respuesta al tratamiento	Diagnóstico, estadaje, evaluación de respuesta a tratamiento y recurrencia	Autorizada: Estadificación, valoración pronóstica, monitorización de respuesta al tratamiento, seguimiento y recidiva. Recomendada: Valoración pronóstica, reestadificación, seguimiento de pacientes de alto riesgo
Mieloma múltiple	Diagnóstico y extensión lesional	-	-
Cáncer Colo-Rectal	Estadificación y reestadificación	Estadaje y recurrencia	Autorizada: Estadificación y recidiva. Recomendada: Valoración pronóstica y reestadificación.
Cáncer de Esófago	Estadificación y reestadificación	Estadaje	Autorizada: Estadificación. Recomendada: Valoración pronóstica.
Cáncer Gástrico	Estadificación y reestadificación	-	Autorizada: Estadificación
Cáncer de Páncreas	Diagnóstico y estadificación	Diagnóstico diferencial entre lesión maligna y benigna, estadaje y recurrencia	Autorizada: Diagnóstico, estadificación y recidiva
Melanoma	Estadificación y reestadificación	Diagnóstico, estadaje y recurrencia	Autorizada: Estadificación y recidiva. Recomendada: Reestadificación y seguimiento.



Melanoma no cutáneo	Reestadificación	-	-
Carcinoma de cabeza y cuello	Diagnóstico, estadificación y reestadificación	Diagnóstico de un tumor primario desconocido, estadiaje de metástasis distantes, detectar metástasis ocultas, recurrencia	Autorizada: Estadificación, monitorización de la respuesta al tratamiento, recidiva. Recomendada: Diagnóstico, planificación de radioterapia y reestadificación
Cáncer diferenciado de tiroides	Reestadificación	Recurrencia si tiroglobulina elevada y rastreo de I-131 es negativo	Autorizada: Recidiva
Cáncer de testículo	Reestadificación	Estadiaje y recurrencia	-
Cáncer de Ovario	Reestadificación	Estadiaje y recurrencia	Autorizada: Recidiva. Recomendada: Reestadificación
Cáncer de cuello uterino	Estadificación y reestadificación	Estadiaje y recurrencia	Recomendada: estadificación, valoración pronóstica, planeamiento de radioterapia, reestadificación, seguimiento, recidiva
Tumores del estroma gastrointestinal	Diagnóstico y estadificación	Estadiaje y recurrencia	Recomendada: Estadificación y monitorización de respuesta al tratamiento
Sarcomas	Estadificación y reestadificación	Recurrencia	Recomendada: Diagnóstico, estadificación, valoración pronóstica y monitorización de la respuesta al tratamiento.
Cáncer de riñón	Reestadificación	Estadiaje	-
Tumores neuroendócrinos	Diagnóstico y estadificación	-	-
Cáncer metastásico de primitivo desconocido	Diagnóstico de primitivo en tumor de origen desconocido	Determinar el tumor primario	-
Cáncer de Hígado-Hepatobiliar	-	Estadiaje, monitoreo de terapia y recurrencia	Recomendada: Valoración pronóstica en hepatocarcinoma y estadificación en tumores de vías biliares
Cáncer de próstata	Estudios con 11C-Colina para reestadificación	Estadiaje y recurrencia	Recomendada: Valoración pronóstica y recidiva en pacientes hormonorresistentes
Cáncer de nasofaringe, faringe, labio, cavidad oral	-	Recurrencia	-
Tumores primarios del SNC	Estudios con 11C-Metionina para diagnóstico y evolución	-	Autorizada: Recidiva en caso de sospecha razonable de recidiva en gliomas de alto grado de malignidad III-IV. Recomendada: Diagnóstico, valoración pronóstica y planificación de la radioterapia.



CONCLUSIONES

El radiofármaco FDG es de gran utilidad en la medicina nuclear, en diversas etapas de atención del paciente oncológico. Sus características físicas, vía de administración y síntesis química imponen retos en el personal a cargo de un centro PET para cumplir con los lineamientos nacionales e internacionales. La utilidad que puede tener un estudio PET en la clínica del paciente depende de la coordinación del personal farmacéutico, médico, de imágenes médicas, físico-médico y el paciente. Sin duda, el equipo con el que contará la Universidad de Costa Rica ofrecerá a la población costarricense un método más efectivo para el diagnóstico y seguimiento de muchos tipos de cáncer.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ralph García y la MSc. Patricia Mora del CICANUM (Centro de Investigación en Ciencias Atómicas Nucleares y Moleculares) de la Universidad de Costa Rica, por su orientación.

Al personal del Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM), por su amable atención durante mi pasantía.

A mis padres, por su apoyo constante.

BIBLIOGRAFÍA

- Núñez M. Universidad dará como contrapartida el financiamiento de becas de posgrado: UCR construye edificios para investigación y desarrollo. *Semanario Universidad*. 14 de enero de 2015.
- Dillenseger J, Moerschel E. *Manual para técnicos radiólogos: Cuando la teoría enriquece a la práctica*. 1 ed. Ediciones Journal. Buenos Aires, Argentina. 2012.
- Alonso O. Impacto clínico de la tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes oncológicos y su potencial aplicación en el contexto sanitario y académico nacional. *Rev Med Urug*. 2006; 22: 169-178.
- Roldan-Valadez E, Vega-González I, Valdivieso-Cárdenas G, Rumoroso- García A, Morales-Santillán O, Osorio- Cardiel L. Conceptos básicos del ¹⁸F-FDG PET/CT: Definición y variantes normales. *Gac Méd Méx*. 2008; 144(2), 137-146.
- Saha G. *Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry, and Regulations*. Springer Science and Business Media. NY, 2005.
- Suárez JP, Maldonado A, Domínguez ML, Serna JA, Kostvinseva O, Ordovás A. La tomografía por emisión de positrones (PET) en la práctica clínica oncológica. *Oncología*. 2004, 27: 479-489.
- Saha GB. *Synthesis of PET radiopharmaceuticals: Basics of PET Imaging, Physics, Chemistry and Regulations*. New York Springer Publishing. NY, 2005.
- Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, et al. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [¹⁸F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med*. 1978;19(10):1154-1161.
- Pugachev A, Ruan S, Carlin S, Larson S, Campa J, Ling C, Humm J. Dependence of FDG uptake on tumor microenvironment. *Int J Radiat Oncol*. 2005,62(2):545-553.
- International Atomic Energy Agency. *Strategies for Clinical Implementation and Quality Management of PET Tracers*. Vienna, Austria. 2009.
- Ministerio de Salud. *Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer 2011-2017*. San José, Costa Rica. 2012.
- Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol Assess*. 2007,11(44): iii-iv, xi-267.
- Langer A. A systematic review of PET and PET/CT in oncology: a way to personalize cancer treatment in a cost-effective manner? *BMC Health Serv Res*. 2010, 10:283.
- Wasif M, Tzannou I, Makrilia N, Syrigos K. Role and Cost Effectiveness of PET/CT in management of Patients with Cancer. *Yale J Biol Med*. 2010, 83(2): 53-65.



15. Mutuality General de Funcionarios Civiles del Estado. Guía PET-TC: Protocolo de Prescripción. Madrid, España. 2011.
16. Fondo Nacional de Recursos. Tomografía por emisión de positrones (PET SCAN): Normativa de cobertura. Montevideo, Uruguay. 2012.
17. Ministerio de Salud Pública. Normativa de aplicación del PET-CT. Quito, Ecuador. 2012.
18. Alexanderson E, Mendoza R, Ricalde A, Romero J, Gómez L, Narro-Robles J. Experiencia en México de la utilización de la tomografía por emisión de positrones (PET). *Gac Méd Méx.* 2006; 142(4), 291-297.
19. International Atomic Energy Agency. Planning a clinical PET centre. Vienna, Austria. 2010.
20. International Atomic Energy Agency. Cyclotron produced radionuclides: Guidelines for setting up a facility. Vienna, Austria. 2012.
21. Lemaire C, Damhaut PH, Lauricella B, et al. Fast [^{18}F]FDG synthesis by alkaline hydrolysis on a low polarity solid phase support. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2002;45(5):435-47.
22. Yu S. Review of ^{18}F -FDG Synthesis and Quality Control. *Biomed Imaging Interv.* 2006; 2(4): e57.
23. Saha GB, MacIntyre WJ, Go RT. Cyclotrons and positron emission tomography radiopharmaceuticals for clinical imaging. *Semin Nucl Med.* 1992, 22: 150-161.
24. Fowler JS, Ido T. Initial and subsequent approach for the synthesis of ^{18}F FDG. *Semin Nucl Med.* 2002;32(1):6-12.
25. Food and Drug Administration. Guidance: PET Drugs: Current Good Manufacturing Practices. Maryland, USA. 2009.
26. Jewett DM, Potocki JF, Ehrenkauf RE. A gas-solid phase microchemical method for the synthesis of acetyl hypofluorite. *J Fluor Chem.* 1984;24:477-84.
27. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 30-NF 25). Vol 1. Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention; 2007:390-401.
28. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 30-NF 25). Vol 2. Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention; 2007:2391-2392.
29. Hung J. Comparison of various requirements of the quality assurance procedures for the ^{18}F -FDG injection. *J Nucl Med.* 2002; 43(11): 1495-1506.
30. Hung JC. Comparison of various requirements of the quality assurance procedures for ^{18}F -FDG injection. *J Nucl Med.* 2002;43(11):1495-506.
31. Perdomo R. Ensayo del lisado de amebocitos del Limulus (LAL). *Revista Cubana de Farmacia.* 2004; 38(1): 1-5.
32. Kambayashi J, Yokota M, Sakon M, et al. A novel endotoxin-specific assay by turbidimetry with Limulus amoebocyte lysate containing beta-glucan. *J Biochem Biophys Methods.* 1991;22(2):93-100.
33. González P, Massardo T, Canessa J, Humeres P, Jofre MJ. Clinical application of positron emission tomography (PET). *Rev Med Chile.* 2002, 130(5): 569-579.
34. Alavi A, Reivich M. Guest editorial: the conception of FDG-PET imaging. *Semin Nucl Med.* 2002;32:2-5.
35. Czernin J. PET/CT: imaging structure and function. *J Nucl Med.* 2004;45(suppl 1):1S-103S.
36. Shukla A, Kumar U. Positron emission tomography: an overview. *J Med Phys.* 2006; 31(1): 13-21.
37. Ell PJ. The contribution of PET/CT to improved patient management. *Br J Radiol* 2006, 79:32-36.
38. Pinilla I, Rodriguez-Vigil B, Gómez-León N. Integrated FDG PET/CT: Utility and Applications in Clinical Oncology. *Clin Med Oncol.* 2008, 2:181-198.
39. Almuhaideb A, Papathanasiou N, Bomanji J. ^{18}F -FDG PET/CT imaging in oncology. *Ann Saudi Med.* 2011, 31(1):3-13.
40. Ávila-Rodríguez M, Alva-Sánchez H. Radiofármacos para PET, una nueva perspectiva de la medicina nuclear molecular en México. *Medigraphic.* 2010,3:103-110.
41. Jadvar H. Prostate Cancer: PET with ^{18}F -FDG, ^{18}F - or ^{11}C -Acetate, and ^{18}F - or ^{11}C -Choline. *J Nucl Med.* 2011,52(1): 81-89.
42. Van de Bittner GC, Ricg EL, Hooker JM. A Philosophy for CNS radiotracer design. *Acc Chem Res.* 2014, 47(10):3127-3134.



43. Treglia G, Sadeghi R, Del Sole A, Giovannella L. Diagnostic performance of PET/CT with tracers other than F-18-FDG in oncology: an evidence-based review. *Clin Transl Oncol*. 2014; 16(9): 770-775.
44. Yang J, Kan Y, Ge BH, Yuan L, Li C, Zhao W. Diagnostic role of Gallium-68 DOTATOC and Gallium-68 DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Acta Radiol*. 2014;55(4):389-398.
45. Thie J. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med*. 2004; 45:1431-1434.
46. Shilpa D, Bhambhvani P, Baldwin J, Almodovar S, O'Malley J. ¹⁸F-FDG PET and PET/CT Patient Preparation; A Review of the Literature. *J Nucl Med Technol*. 2014, 42(1): 5-13.
47. Jacene HA, Cohade CC, Zhang Z, Wahl RL. The relationship between patients' serum glucose levels and metabolically active brown adipose tissue detected by PET/CT. *Mol Imaging Biol*. 2011;13:1278-1283.
48. Garcia C, Bandaru V, Van Nostrand D, et al. Effective reduction of brown fat FDG uptake by controlling environmental temperature prior to PET scan: an expanded case series. *Mol Imaging Biol*. 2010;12:652-656.
49. Antoch G, Freudenberg LS, Stattaus J, et al. Whole body positron emission tomography-CT: optimized CT using oral and intravenous contrast materials. *American J Radiol*. 2002;179:1555-1560.
50. International Atomic Energy Agency. *The Role of PET-CT in Radiation Treatment Planning for Cancer Patient Treatment*. Disponible en: http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1603_web.pdf. 2008. Accesada 12 de febrero de 2015.
51. Mut F. PET en Latinoamérica: entusiasmo, desafíos y precauciones. *Alasbimn Journal*. 2004, 6(25): 1-13.

INFORMACIÓN DEL AUTOR

Ruiz Quirós, Adolfo

Email: adoruiq@gmail.com

