



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Trabajo Fin de Grado

Tipología: Bibliográfico

**“Aplicaciones médicas de los aceleradores de partículas”**

Alumna: Blanca María Fernández Suárez

Tutora: Rosa María Pereñíguez Rodríguez

Departamento de Química Inorgánica

En Sevilla, a 30 de Junio de 2021

## RESUMEN

El siguiente trabajo es una revisión bibliográfica sobre el uso de los aceleradores de partículas con fines médicos. En él se comenzará introduciendo ciertos términos tales como radiación, tipos de partículas, aceleradores, etc., necesarios para describir los apartados siguientes. A continuación, se explicarán, algunos de los aceleradores involucrados en medicina, en concreto los aceleradores lineales LINAC y tandetrón, y los circulares sincrotrón y ciclotrón; describiendo su mecanismo de acción, así como la mención de sus indicaciones a modo de introducción. En este punto, enfocaremos las aplicaciones hacia dos ramas: diagnóstico y terapia de enfermedades.

En el apartado de diagnóstico se estudiarán los radiofármacos obtenidos a partir de radionucleidos sintetizados en los aceleradores de partículas; a partir de los cuales vamos a obtener, en combinación con otras técnicas, imágenes que nos llevarán a la identificación de tumores, alteraciones del metabolismo, trastornos cerebrales, etc. Se mencionarán los radionucleidos más importantes y se explicarán los motivos de dicha importancia. Por último, se realizará una revisión sobre el radiotrazador  $^{18}\text{F}$ , se estudiarán los distintos radiofármacos obtenidos a partir de él, así como sus principales funciones y sus aplicaciones médicas. En concreto examinaremos uno de ellos, el  $^{18}\text{F}$  *FDG* y su participación en el diagnóstico de tres tipos de demencia.

En cuanto a la terapia, en este trabajo se mencionarán los distintos tipos de hadronterapia existentes, siendo nuestro principal objetivo llevar a cabo un análisis sobre la terapia de protones, explicando en qué consiste, exponiendo sus principales indicaciones, tales como el cáncer de mama y otros tipos de tumores.

**Palabras clave:** aceleradores, radiofármacos,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$  *FDG*, hadronterapia y terapia de protones.

# ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 ORIGEN DE LA RADIOACTIVIDAD. TIPOS DE RADIACIONES.....	1
1.2 TIPOS DE PARTÍCULAS. ....	2
1.3 ACELERADORES DE PARTÍCULAS .....	3
1.3.1 TIPOS DE ACELERADORES.....	3
1.3.2 APLICACIONES DE LOS ACELERADORES.....	7
2.OBJETIVOS .....	8
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	8
4. RESULTADOS.....	10
4.1. RADIOFÁRMACOS.....	10
4.1.1 RADIONUCLEIDOS.....	13
4.1.2 RADIOFÁRMACOS MARCADOS CON $^{18}\text{F}$ .....	15
4.1.2.1 $^{18}\text{F}$ <i>FDG</i> .....	17
DOSIMETRÍA .....	18
INDICACIONES DEL $^{18}\text{F}$ <i>FDG</i> .....	20
4.2. HADRONTERAPIA.....	24
4.2.1. PROTONTERAPIA .....	24
DOSIMETRÍA .....	25
INDICACIONES DE LA PROTONTERAPIA.....	27
5. CONCLUSIONES.....	30
6. BIBLIOGRAFÍA .....	32

# 1.INTRODUCCIÓN

## 1.1 ORIGEN DE LA RADIOACTIVIDAD. TIPOS DE RADIACIONES.

A finales del siglo XIX, Henri Becquerel descubrió la capacidad de algunos átomos para liberar energía de manera espontánea, determinando además su composición basada en la emisión de partículas y fotones (radiación). Desde este descubrimiento hasta nuestros días, se ha avanzado mucho en el estudio de distintos tipos de radiaciones y sus aplicaciones.

En la siguiente figura se reflejan los distintos tipos de radiación y su composición. La primera división de las radiaciones es en ionizantes y no ionizante, la principal diferencia entre ambas es que la ionizante tiene la energía necesaria para ionizar<sup>(1)</sup> los átomos de la materia que atraviesa, al contrario que la no ionizante. Dentro de la radiación ionizante encontramos radiación corpuscular, que engloba la radiación alfa, beta, protones y neutrones; y por otro lado aparece también la radiación electromagnética, que incluye radiación gamma y rayos X. En cuanto a las radiaciones no ionizantes aparecen únicamente las radiaciones electromagnéticas que son: radiofrecuencia, microondas, infrarrojos, visibles y ultravioleta.

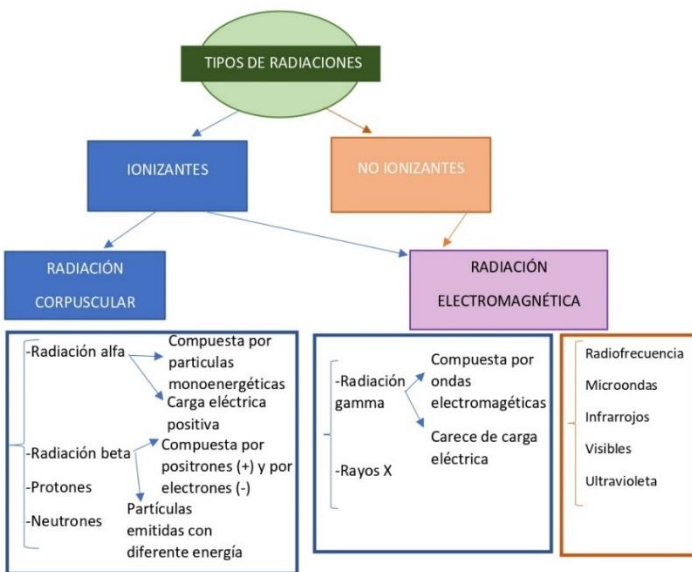


Figura 1. Tipos de radiación y características (Aguilera et al., 2005)

(1) Ionizar: proceso por el cual el átomo gana o pierde electrones, formándose iones negativos (aniones) o positivos (cationes).

Estos distintos tipos de radiaciones tienen también distintos grados de penetración en los medios con los que interactúan, lo cual es determinante para elegir una u otra para distintas aplicaciones.

Fue Rutherford (1911) el que, tras los descubrimientos de H. Becquerel y la realización de varios estudios, consiguió la inducción de reacciones nucleares mediante el uso de materiales radiactivos naturales (hacia colisionar los núcleos mediante proyectiles que se obtenían por fuentes radioactivas), cuya función sería la de estudiar de una manera cuidadosa y controlada los núcleos de los átomos. A partir de este momento, el objetivo fue la búsqueda de proyectiles que permitieran controlar el tipo, la energía y el flujo de las partículas, lo que daría lugar a la creación de los aceleradores de partículas, cuyo principio básico, consiste en hacer interactuar la carga eléctrica de las mismas, con campos electromagnéticos estáticos y dinámicos, generando de esta forma campos de aceleración de partículas (Aguilera et al., 2005; Krinsky, 1994; Hanna, 2012.).

## 1.2 TIPOS DE PARTÍCULAS.

En la Figura 2 se presenta una clasificación general de los distintos tipos de partículas, los cuales van a ser presentados a continuación para poder localizar aquellas partículas que serán mencionadas en la descripción de los aceleradores de partículas (electrón, protón, hadrón y neutrón).

El modelo estándar de la física de partículas presenta la existencia de dos tipos de partículas que no se pueden dividir, quarks y leptones, y por otro lado otras partículas que tienen carácter elemental, bosón de Higg, bosón W, bosón Z, fotón y gluón. Se postula que a su vez los quarks se dividen en *up*, *down*, *charm*, *strange*, *top* y *bottom*; y que la combinación de estos da lugar a hadrones. Al mismo tiempo los hadrones van a clasificarse en dos tipos: bariones y mesones. Los neutrones y protones son dos tipos de bariones, mientras que el pión y kaón son ejemplos de mesones. Por otro lado, existe seis tipos de leptones, el electrón, el muón, el tauón, el neutrino muónico y el tauónico. Siendo el más importante por ser más conocido, el electrón (Cobián, 2018).

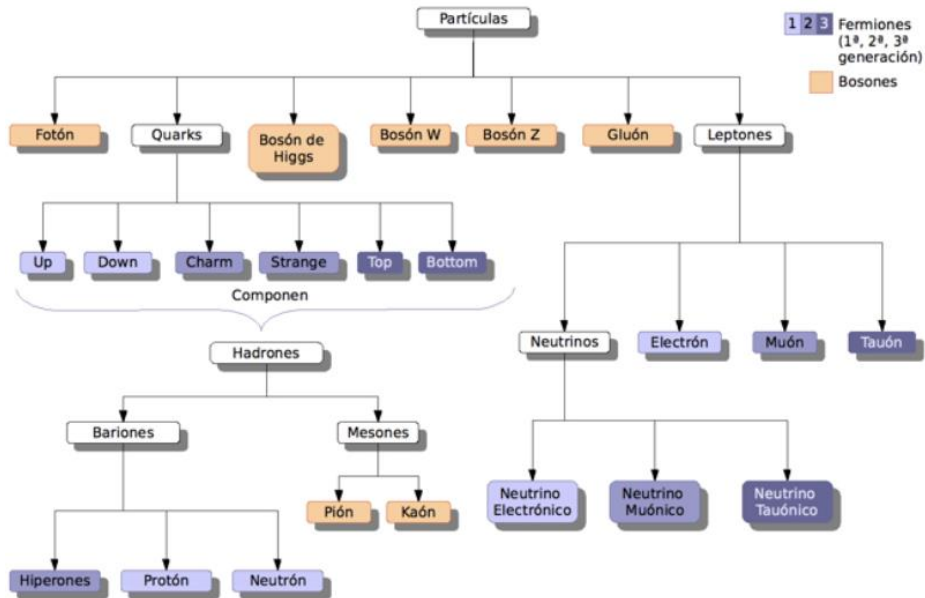


Figura 2. Clasificación de los tipos de partículas.

### 1.3 ACELERADORES DE PARTÍCULAS

Los aceleradores de partículas son instrumentos cuya función consiste en la aceleración de partículas a velocidades muy elevadas, para que posteriormente choquen con un blanco material. Esta colisión es la que va a permitir el estudio de las reacciones que se producen entre las partículas o sus núcleos (Ferrer, 2016) . Entre las aplicaciones más estudiadas se encuentran: el estudio de la estructura atómica y subatómica, el análisis de materiales, el tratamiento de tumores, el análisis de compuestos químicos y biomédicos, el estudio de los efectos de la radiación en humanos y la producción de energía.

#### 1.3.1 TIPOS DE ACELERADORES

Según el principio de acción, los aceleradores pueden ser lineales o circulares, ambos varían notablemente en estructura y diseño. Respecto a los lineales, como su nombre indica, su funcionamiento se basa en la aceleración de las partículas a lo largo de una línea recta gracias a campos electrostáticos. Sin embargo, en los aceleradores de tipo circular se emplean campos magnéticos para acelerar las partículas a lo largo de una órbita cerrada, lo que les proporciona una ventaja frente a los lineales, la obtención de aceleraciones mayores en un espacio más reducido. En este tipo de aceleradores circulares, la energía que puede alcanzarse viene limitada por un tipo

de energía que emiten las partículas al ser aceleradas (radiación sincrotrón), describiendo una trayectoria circular. Algunos aceleradores poseen instalaciones que aprovechan esa radiación (fuente de Rayos X de alta energía).

Dentro de los aceleradores lineales encontramos, entre otros:

**1. Aceleradores de resonancia lineal (LINAC, *linear Accelerator*):** la Figura 3 refleja el mecanismo de este tipo de aceleradores, en los que se hace pasar el haz de partículas a través de una fila de tubos separados a una cierta distancia. En esta separación existen campos eléctricos de alta frecuencia, mientras que en el interior del tubo el campo eléctrico es igual a cero. Esta diferencia es lo que permitirá la aceleración de la partícula (Obodovski, 2019).

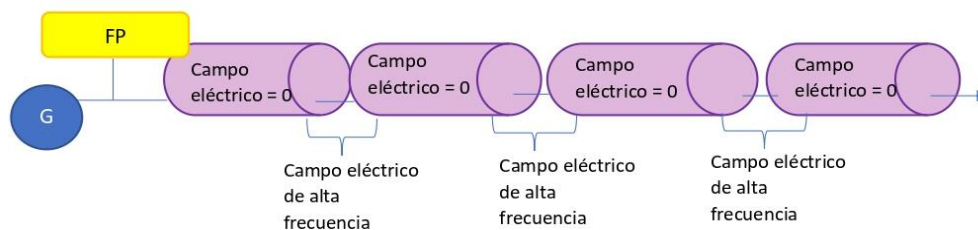


Figura 3. Esquema de la estructura de un acelerador tipo LINAC. FP= Fuente de partículas. G= Generador.

Los linac se han utilizado durante muchos años como radioterapia contra el cáncer, pero también se han empleado para hacer radiografías de rayos X de alta energía, irradiación de productos con rayos X o electrones. Los linac de iones pueden emplearse comercialmente también, para la obtención de isótopos médicos (Hamm, 1990).

**2. Tandetrón:** los aceleradores tipo tándem funcionan de acuerdo con el esquema de la Figura 4, en ellos se aceleran los iones mediante dos etapas, una primera de atracción entre una lámina cargada positivamente, situada en el centro del acelerador, que atrae a los iones cargados negativamente que han sido inyectados previamente, de esta forma y a causa del choque, perderán electrones y pasarán a estar cargados positivamente (efecto *stripping*). A continuación, dado que la lámina central presenta carga positiva y los iones obtenidos anteriormente también,

se producirá un efecto de repulsión hacia el polo opuesto, resultando un proceso de aceleración en dos pasos.

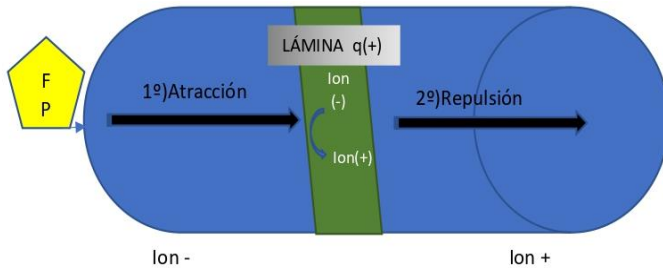


Figura 4: Esquema mecanismo acelerador tipo Tandetrón. FP= Fuente de partículas.

En cuanto a alguna de las aplicaciones biomédicas del tandetrón encontramos estudios relacionados con el metabolismo del Aluminio, estudios del ADN con  $^{14}\text{C}$ , así como del metabolismo del Calcio y su relación con la osteoporosis. Otra aplicación notable de este acelerador junto a la técnica de espectrometría de masas con aceleradores, la cual permite detectar radionucleidos específicos, es la realización de investigaciones sobre las dosis de neutrones que afectó a los humanos y a la naturaleza en los ataques de Hiroshima y Nagasaki (Nacional, 2011).

Respecto a los aceleradores circulares, en esta revisión se destacarán, por su relevancia en aplicaciones médicas: el ciclotrón y el sincrotrón.

**3.Ciclotrón:** su mecanismo se basa en la aceleración de partículas en forma de órbitas con radios y energías cada vez mayores, a través del uso combinado de un campo eléctrico oscilante y de un campo magnético (Nacional, 2011). En el esquema de la Figura 5 se resume el mecanismo de aceleración en un ciclotrón, en él, la fuente de partículas se sitúa entre ambos polos, justo en la zona media de la cámara de vacío. Se utiliza un generador de corriente alterna (como su nombre indica alterna cargas positivas y negativas para que se produzca un campo eléctrico alterno, en el que se acelerarán las partículas constantemente). Este generador está situado entre dos electrodos en forma de “D”, por cuyo interior circulará la partícula que se vaya a acelerar en órbitas de radio creciente, hasta ser expulsado del electrodo. A mayor radio de órbita, mayor será la velocidad de la partícula.



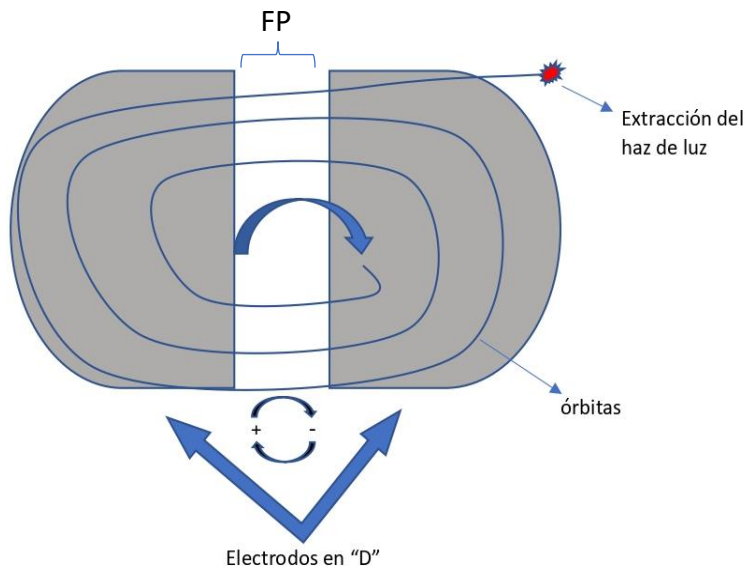


Figura 5. Esquema del mecanismo de aceleración de un ciclotrón. FP= Fuente de partículas.

La principal aplicación médica de este acelerador circular es la producción de radioisótopos para la obtención de radiofármacos que serán utilizados para la obtención de imágenes a través de diferentes técnicas. Una de estas será la tomografía por emisión de positrones (PET) cuya función es la producción de imágenes tomográficas 3D de los diferentes radiofármacos distribuidos por el organismo (Nacional, 2011; Obodovski, 2019; Smirnov & Vorozhtsov, 2016). La aceleración de protones destinados a ser empleados en hadronterapia es otra aplicación de los ciclotrones (Verdaguer, 2007).

**4.Sincrotrón:** es un acelerador circular que produce radiación electromagnética de alta intensidad a partir de partículas con carga negativa fundamentalmente (electrones). De acuerdo con el esquema de la Figura 6, los electrones de la fuente (D) van a ser acelerados hasta alcanzar una velocidad próxima a la de la luz (C). Tras esta aceleración son incorporados en un anillo de almacenamiento (B) sometido a ultravacío, esto se hace para que las trayectorias de estos electrones se vean interrumpidas por algún gas. Este anillo de almacenamiento se encuentra en el interior de una pared de hormigón que posee una serie de ventanas por las que van a salir la conocida luz de sincrotrón, obtenida de la aceleración de las partículas. Finalmente, este anillo está conectado a lo que se conocen como estaciones experimentales (A), en las que se recoge la luz sincrotrón y posteriormente se elegirá la longitud de onda deseada en función de la aplicación que queramos obtener de ella.

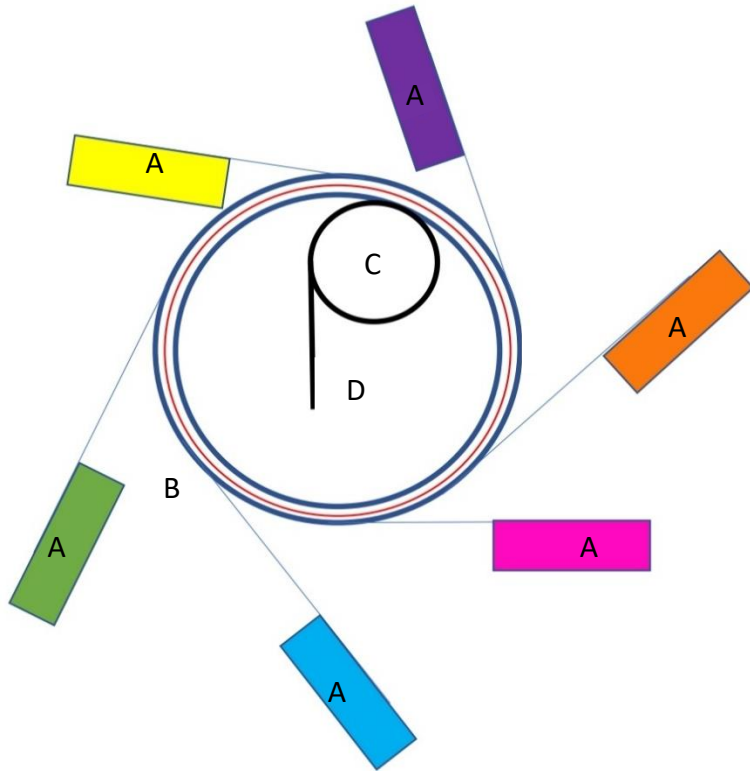


Figura 6. Esquema sincrotrón, dónde: A= estaciones experimentales B = anillo de almacenamiento; C = anillo de aceleración de partículas; D = Fuente de partículas.

Entre las aplicaciones médicas del sincrotrón encontramos las mamografías o las angiografías, posibilitando encontrar el lugar en donde se ha producido el trombo y su posterior evolución a un tratamiento determinado (Gutiérrez et al., 2004).

### 1.3.2 APLICACIONES DE LOS ACELERADORES

La principal aplicación de los aceleradores de partículas es su uso como instrumento para investigación en los ámbitos de física nuclear, partículas de alta energía y medicina. Dentro del ámbito de la física nuclear encontramos: aceleración de protones y electrones, aceleración y colisión de iones. En la industria, son utilizados para radiografías por rayos X, modificación de materiales o esterilización de comida entre otros. Finalmente, en el ámbito de la medicina y en el que se van a basar los resultados de este trabajo, encontramos dos disciplinas fundamentales: terapia y diagnóstico. En el ámbito del diagnóstico su uso está presente en las mamografías, angiografías, estudios del metabolismo de elementos en el organismo, y por último, en el

desarrollo y la obtención de radiofármacos para la obtención de imágenes mediante diferentes tipos de técnicas, el cual se desarrollará en la parte de resultados. Por otro lado, en el ámbito de la terapia, en concreto los aceleradores son empleados para radioterapia, microcirugías y la hadronterapia, entre otras, que será desarrollada posteriormente.

## 2.OBJETIVOS

Esta revisión bibliográfica persigue conocer el estado actual de dos aplicaciones fundamentales de los aceleradores de partículas en dos ámbitos diferentes de la medicina: diagnóstico y terapia.

Respecto al diagnóstico, el objetivo es estudiar el uso de los radiofármacos, obtenidos a partir de radionucleidos sintetizados en aceleradores, profundizando en concreto en el  $^{18}F$  *FDG* del cual se estudiará su estructura, la dosis más utilizada y se expondrán diferentes aplicaciones actuales en el diagnóstico de tumores.

Por otro lado, para tratar el tema de la terapia de enfermedades, se pretende estudiar la hadronterapia y en concreto la protonterapia, describiendo el mecanismo de aceleración de partículas realizado en un sincrotrón, así como el estado actual del uso de este método en determinados tumores y las ventajas que proporciona.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la obtención de los resultados, he obtenido información de artículos, enciclopedias, trabajos académicos, etc. que se encontraban en bases de datos científica como *Science*, *Pubmed*, *Medline*, *Scielo* o *Google Académico*, *Web of Science*. También he obtenido contenido del catálogo FAMA de la Universidad de Sevilla, ya que ha hecho posible la consulta de libros o enciclopedias de manera telemática. Además, he consultado las figuras de radiografías e imágenes PET con la doctora M<sup>a</sup> del Carmen Lechón Caballero del Hospital Materno Infantil de Badajoz.

En las búsquedas de bibliografía realizadas, se seleccionan las siguientes palabras claves: *nuclear medicine*, *radionucleidos*, *radiofármacos*, *history of particle accelerator*, *Accelerator particle types*, *técnica PET*, *cyclotron*, *cyclotron radiopharm*, *synchrotron*, *PET*, *emission particle radionucleid*,

tomography computerized,  $^{18}\text{F}$  FDG ,  $^{18}\text{F}$  FDG imágenes, brain dementia image, Bragg peak, hadrontherapy particle, protontherapy dose, dosis de radiación, protonterapia tumores, breast carcinoma protontherapy, etc. La mayoría se emplearon en inglés, ya que la información y las bases de datos empleadas son principalmente en este idioma.

Los filtros utilizados para la selección de la información han sido revistas, libros, artículos, imágenes y consultas a enciclopedias. Respecto a la selección de las fechas de publicaciones, el número de artículos y publicaciones de resultados de ensayos clínicos sobre aplicaciones médicas de aceleradores fue mayor en los años comprendidos entre 2010 y 2019. Si bien se han analizado los resultados obtenidos tras buscar *particle accelerator* y encontramos, en la siguiente gráfica (ver Figura 7), que el número de documentos y artículos relacionados comienza a incrementar a partir del año 2014 hasta llegar al 2019.

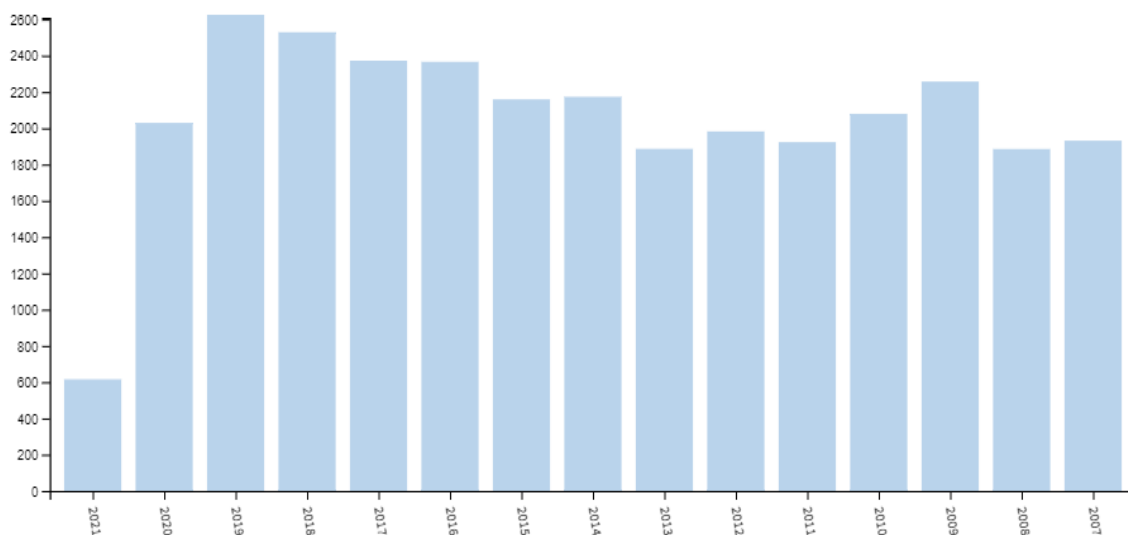


Figura 7. Análisis por años de los resultados obtenidos al buscar *particle accelerator*. (*Web of Science*)

Como gestor de referencia para archivar el contenido de esta revisión, de una forma organizada, he utilizado Mendeley Desktop.

Todas las fuentes de información, enlaces y documentos consultados aparecen referenciadas al final de este trabajo, en la bibliografía, ordenadas por orden alfabético usando las normas Vancouver.

## 4. RESULTADOS

Una vez comprendido los conceptos básicos sobre partículas, radiaciones y mecanismo de acción de aceleradores, se procederá al desarrollo de los resultados de esta revisión, cuyo objetivo será la exposición de lo mencionado en el punto 2 gracias a las aportaciones procedentes de estudios, publicaciones y artículos de relevancia sobre el desarrollo y la utilización de radiofármacos sintetizados en aceleradores para el diagnóstico de enfermedades, así como la hadronterapia como tratamiento de estas.

### 4.1. RADIOFÁRMACOS

Se considera radiofármaco a todo aquel medicamento en cuya composición esté presente uno o más isótopos radioactivos destinados a ser aplicados en medicina, que van a ser conocidos como radionucleidos. (Payoux et al., 2008). Estos radionucleidos están compuestos por un núcleo inestable, en el cual se dan sucesivas reacciones de desintegraciones espontáneas del núcleo, y son estas mismas las que van a producir emisión de radiación corpuscular:  $\beta^-$  (electrones),  $\beta^+$  (positrones),  $\alpha$  (núcleo con 2 protones y 2 neutrones), radiación  $\gamma$ , y rayos X (radiación de tipo electromagnética) (Sopena Novales et al., 2014). Aquellos que emiten radiaciones  $\alpha$  y  $\beta^-$  están indicados como terapéuticos; sin embargo los emisores de radiación  $\beta^+$  y  $\gamma$  están implicados en el diagnóstico (Olivas Arroyo, 2016). Esta emisión se rige por la ley de desintegración radiactiva, en la que el número de átomos radiactivos va disminuyendo con el paso del tiempo; definiendo así el tiempo de vida media ( $T_{\frac{1}{2}}$ ) como el tiempo que transcurre hasta que el número de átomos se ha reducido a la mitad. La emisión de energía por parte de los radionucleidos es la que va a hacer posible, mediante un tomógrafo en el caso de la técnica PET, la detección externa del radiofármaco, así como la absorción interna de dicha radiación cuando sea utilizada para fines terapéuticos (Sopena Novales et al., 2014).

Como puede verse en el esquema de la Figura 8, los radiofármacos presentan, junto al radionucleido, un vehículo que va a permitir la conducción del radioisótopo hacia un órgano o tejido diana en concreto, por el que tendrá un alto grado de especificidad y selectividad (Olivas Arroyo, 2016). La función principal de este vehículo, también llamado vector de disposición o ligando, consiste en concretar la distribución, metabolismo y eliminación del radiofármaco tras su administración, en el interior del organismo.

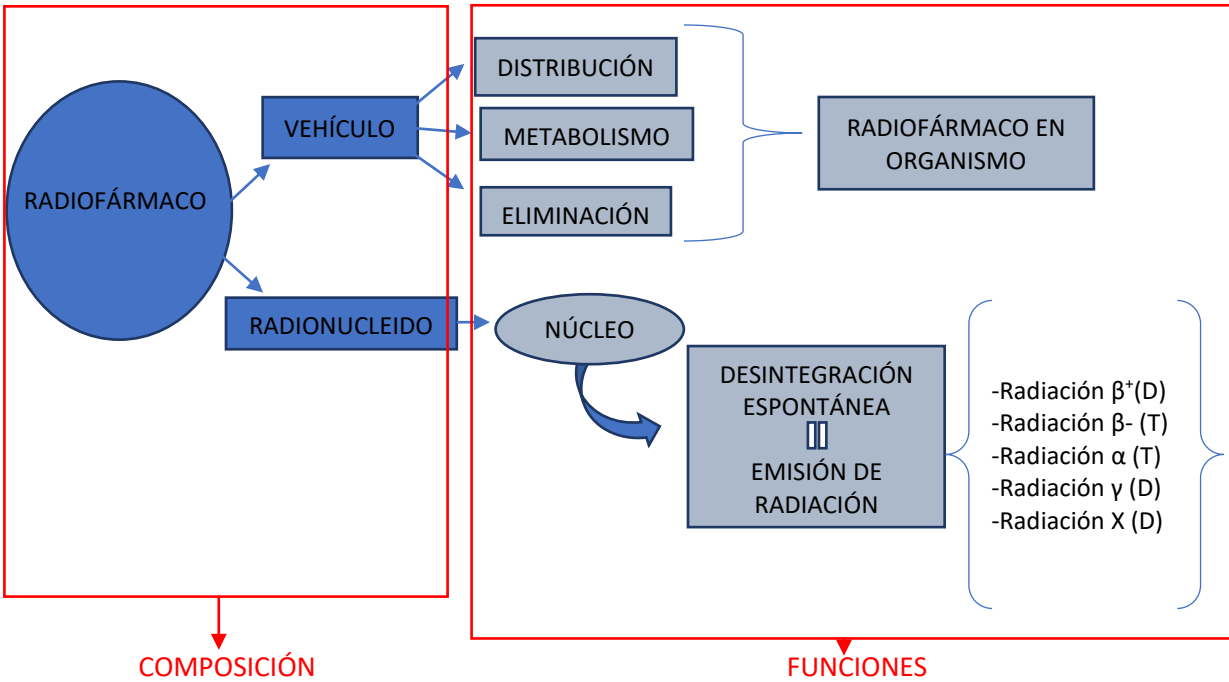


Figura 8. Esquema de los componentes y funciones de un radiofármaco. D=Diagnóstico; T= Terapéutico.

En este trabajo nos centraremos concretamente en los radiofármacos utilizados en combinación con la técnica PET, que permitirán conocer la bioquímica de los tumores en el momento de su detección y durante su tratamiento. Los radiofármacos utilizados para esta técnica van a ser emisores de positrones ( $\beta^+$ ), de manera que el radionucleido con el paso del tiempo se desintegrará emitiendo positrones, los cuáles irán perdiendo energía hasta entrar casi en estado de reposo; es en este momento cuándo se produce el choque del positrón con un electrón del tejido en el que está presente el radiofármaco, de manera que la fusión de sus masas se va transformar en energía, emitiéndose dos fotones, en la misma dirección y sentidos opuestos, por cada choque, hasta que llegan al detector del tomógrafo para conformar la imagen.

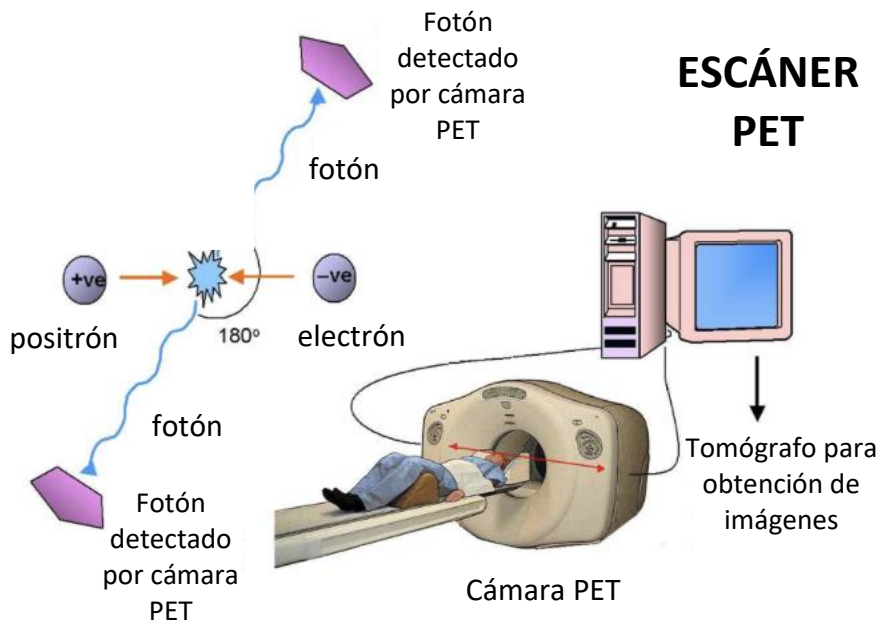


Figura 9. Esquema del proceso de emisión de fotones hasta obtención de imagen por técnica PET.

Normalmente los radiofármacos para PET se obtienen en ciclotrones, aunque también pueden ser obtenidos de un generador. La principal diferencia entre ambos es que un generador/reactor es capaz de producir varios radionucleidos que pueden irradiar simultáneamente diversos blancos, mientras que el ciclotrón solamente puede producir un tipo de radionucleido a la vez (Pabón, 2017). Además estos ciclotrones suelen estar situados en las propias instalaciones para facilitar el acceso a los radionucleidos *in situ* para PET (Giussani y Hoeschen, 2013). Los radionucleidos que son obtenidos de ciclotrones presentan déficit en neutrones y se van desintegrando o bien por captación de electrones, o bien por la emisión de radiaciones  $\beta^+$ , y es ésta la principal razón por la que su uso está más enfocado al diagnóstico; los emisores de positrones (de igual masa y espín que el electrón pero con carga contraria) utilizados en técnica PET ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ )<sup>(2)</sup> únicamente pueden obtenerse de ciclotrones, a partir de reacciones incitadas por protones, deuterones (protón + neutrón),  $^3\text{He}$  o partículas  $\alpha$  (Qaim et al., 2021).

(2) Notación empleada para los isótopos: la letra se corresponde con el símbolo del elemento al que pertenece y el número como superíndice a la izquierda indica su número másico (suma del número de protones y neutrones).

Comúnmente, los radiofármacos que son utilizados con fines terapéuticos son bastante selectivos, es decir, presentan afinidad por células diana o tejidos diana concretos, pero esta selectividad no es absoluta, pues no se puede evitar que se vean afectadas otras células del entorno del tejido diana, así como las áreas por las que el radiofármaco ha sido distribuido hasta llegar a su destino de acción (vasos sanguíneos en administración intravenosa o una vez finalizada la absorción si el radiofármaco ha sido administrado por vía oral) (González y Peinado, 2020).

#### 4.1.1 RADIONUCLEIDOS

Existen una gran variedad de radionucleidos que pueden ser obtenidos tanto en reactores nucleares como en aceleradores. En la Tabla 1 se presentan los resultados de la revisión sobre los radionucleidos, sintetizados en un ciclotrón, con mayor número de indicaciones.

Tabla 1. Radionucleidos sintetizados en ciclotrones utilizados en técnica PET. (Olivas Arroyo, 2016; Qaim, 2017)

RADIONUCLEIDO	$T_{\frac{1}{2}}$	$E_{m\acute{a}x\beta^+}$ (keV)
$^{82}Rb$	1,3 min	3350
$^{15}O$	2 min	1732
$^{13}N$	9,9 min	1198
$^{11}C$	20,4 min	960
$^{18}F$	109,6 min	634
$^{68}Ga$	67,6 min	1900
$^{86}Y$	14,7 h	1221
$^{89}Zr$	3,2 días	897
$^{124}I$	4,2 días	2135

La elección del radionucleido a utilizar se realizará en función de sus características fisicoquímicas y su disponibilidad, siendo  $^{11}C$ ,  $^{15}O$ ,  $^{13}N$ , los isótopos de aquellos elementos que ya se encuentran entre las moléculas del organismo, de manera que su unión a una molécula para dar lugar al radiofármaco, tendrá igual comportamiento biológico que aquella a la que se encuentra unido sin marcar (Olivas Arroyo, 2016). Por este motivo, los radioisótopos utilizados con más frecuencia en



técnicas PET rutinarias son aquellos emisores orgánicos de positrones de vida corta ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ) (Schlyer, 2004). Generalmente, los tres primeros son utilizados en una zona cercana al lugar donde se han sintetizado, mientras que, el Flúor es empleado de una manera más amplia, debido a que su vida media es mayor que la de los anteriores ( $T_{\frac{1}{2}} = 110 \text{ min}$ ) ya que emite un positrón de baja energía, permitiendo así una química más versátil. Todos ellos se producen con un alto rendimiento por lotes en ciclotrones de baja energía ( $E < 20 \text{ MeV}$ ) a través de reacciones de baja energía (Schlyer, 2004).

La síntesis de los radionucleidos para emplearlos en PET, comienza con las pequeñas moléculas precursoras originadas por el ciclotrón. El número de estos precursores es limitado ya que deben de fabricarse en un entorno del ciclotrón bastante hostil, donde las reacciones tienen lugar entre átomos y moléculas excitados electrónicamente y térmicamente; en este entorno, hay suficiente energía disponible como para sobrepasar muchas barreras de activación (Schlyer, 2004). La forma química final suele estar determinada por la termodinámica de los constituyentes, siendo bastante estables y no muy reactivas. En el caso del  $^{11}\text{C}$ , la molécula más estable que puede contenerlo, en un entorno de oxidación es el dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), mientras que la del entorno de reducción es el metano ( $\text{CH}_4$ ). Ambas van a convertirse en los componentes básicos de otras moléculas más complejas. Para el  $^{13}\text{N}$ , encontramos dos formas químicas; el nitrógeno gaseoso ( $\text{N}_2$ ) y el ión nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ) en solución acuosa. Este último es el más interesante desde el punto de vista químico ya que el  $\text{N}_2$  es muy poco reactivo en condiciones normales. Por otro lado, las formas químicas más comunes para el  $^{15}\text{O}$  son el oxígeno ( $\text{O}_2$ , en estado gaseoso) y el agua ( $\text{H}_2\text{O}$ , en estado líquido). El agua es uno de los pocos que puede ser utilizado directamente como precursor. Para terminar, en el caso del  $^{18}\text{F}$  los productos habituales suelen ser el ión fluoruro ( $\text{F}^-$ ) o flúor ( $\text{F}_2$ , en estado gaseoso).

Cada radioisótopo es producido a partir de 1 o 2 reacciones, en la mayoría de ellas están implicados los protones, pues son los más usados. El número de reacciones dependerá del número de protones acelerados que estén disponibles en las instalaciones donde vaya a tener lugar la PET (Schlyer, 2004).

En la producción de radiofármacos para PET, se considera que el  $^{18}\text{F}$  es el radionucleido más empleado, debido a la baja energía cinética de los positrones que emite mientras se produce la desintegración nuclear y a una trayectoria menor de 0,3 mm en tejidos blandos antes de impactar con un electrón y ser aniquilados, ambas características van a permitir la obtención de imágenes de alta resolución espacial (Coenen et al., 2010). El  $^{18}\text{F}$ , también puede ser producido con una alta actividad específica y en grandes cantidades en un ciclotrón. Su síntesis presenta un rendimiento bastante alto, y además, posee una dosimetría radiológica<sup>(3)</sup> aceptable, la cual permite realizar múltiples estudios en un solo paciente. Por último, como ya se ha mencionado anteriormente, tiene una vida media de 110 min lo que va a permitir su transporte desde el lugar de producción hasta los centros en los que se realice la tomografía (Vallabhajosula, 2007).

El átomo de Flúor no suele formar parte de las moléculas del organismo, pero sí es el único elemento halogenado que tiene un tamaño similar al hidrógeno; los radios de Van der Waals de ambos están bastante próximos (1,46 y 1,2 Å, para F y H respectivamente), de manera que se relaciona en la bibliografía, que el enlace del flúor con cualquier molécula orgánica va a imitar de una forma similar el comportamiento biológico de aquellas que se encontraban unidas a un hidrógeno (Vallabhajosula et al., 2011), obteniéndose de esta forma moléculas metabólicamente estables. A pesar de ello, debido a las propiedades electrónicas del Flúor, es posible obtener un compuesto que presente características bioquímicas, farmacológicas y toxicológicas que puedan ser diferentes a las deseadas; por ello es necesario la realización de controles de eficacia y seguridad en aquellas nuevas moléculas marcadas con  $^{18}\text{F}$  (Coenen et al., 2010).

#### 4.1.2 RADIOFÁRMACOS MARCADOS CON $^{18}\text{F}$

Cómo ya se ha comentado, es posible la unión de  $^{18}\text{F}$  con una gran variedad de compuestos, obteniendo de esta unión algunos de los radiofármacos más empleados en el diagnóstico de diversas alteraciones, como pueden ser tumores, hipoxia, demencia etc.

En la Tabla 2 se presentan los resultados de la búsqueda sobre los radiofármacos basados en  $^{18}\text{F}$  más empleados, indicando su funcionalidad e indicación.

(3) Dosimetría radiológica: cantidad de energía absorbida por unidad de masa (Andisco et al., 2014)

Tabla 2. Radiofármacos marcados con  $^{18}\text{F}$ , así como su mecanismo de acción y su indicación (Caroli et al., 2010; Vallabhajosula, 2007).

RADIOFÁRMACO	FUNCIONALIDAD	INDICACIÓN
$^{18}\text{F}$ Fluoro – desoxiglucosa (FDG)	Sustrato para hexoquinasa en metabolismo de la glucosa	Detección del 90% de los tumores. Detección de demencia. Evaluación de la viabilidad cardiaca.
$^{18}\text{F}$ colina	Sustrato síntesis fosfatedilcolina (fosfolípido principal de la membrana celular)	Cáncer de próstata.
$^{18}\text{F}$ Fluoro – etiltirosina (FET)	Medición de la captación de aminoácidos y síntesis de proteínas.	Imágenes de neoplasias del Sistema Nervioso Central.
$^{18}\text{F}$ Fluorodopa (DOPA)	Precursor síntesis de dopamina.	Enfermedad de Parkinson
$^{18}\text{F}$ Fluorotimidina (FLT)	Sustrato para la timidin quinasa (TK-1) en la síntesis de ADN y refleja la tasa de proliferación celular.	Cáncer de Pulmón
$^{18}\text{F}$ Fluoromiso – nidazol (FMISO)	Marcador de hipoxia. Reducción y unión intracelular.	Detección de áreas de hipoxia, en pacientes tratados con radioterapia.
$^{18}\text{F}$ Fluoroestradiol (FES)	Unión específica a receptores de estrógenos	Cáncer de mama

Por lo tanto, en base a los resultados de la Tabla 2, comprobamos que todos ellos están implicados en el diagnóstico de diferentes procesos tumorales en función del mecanismo de acción. Por ejemplo, en el caso del  $^{18}\text{F}$  FES, su mecanismo de acción es unirse específicamente a receptores de estrógenos, por ello se utiliza para el diagnóstico de cáncer de mama, ya que este tipo de tumor está relacionado con aumento de estos receptores y por lo tanto, se podría observar un incremento del radiofármaco en la zona afectada (Tecalco y Ramírez, 2017).

Como puede verse en la tabla, el  $^{18}\text{F}$  FDG es el radiofármaco que está indicado para un mayor número de diagnósticos, por lo que a continuación se detallan los resultados obtenidos sobre su uso con más detalle. Tras consultar  $^{18}\text{F}$  FDG en diferentes bases de datos, el número mayor de artículos publicados fueron en el año 2012.

#### 4.1.2.1 $^{18}\text{F}$ FDG

La FDG es una molécula orgánica análoga de la glucosa, que marcada con el radionucleido  $^{18}\text{F}$  constituye el radiofármaco más utilizado en la técnica PET, esto se debe a que la actividad de la glucosa se ve aumentada en la mayoría de procesos tumorales por lo que cualquier incremento detectado por el radiofármaco, podría indicar la presencia de cáncer (Ávila y Alva, 2010 ; Sopena Novales et al., 2014). Su estructura puede verse en la figura siguiente:

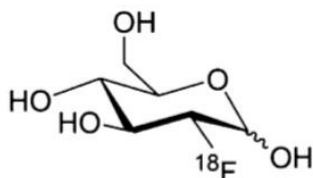


Figura 10. Estructura química de  $^{18}\text{F}$  FDG (Furumoto et al.,

La obtención de esta molécula se basa en crear un enlace en el átomo de carbono número 6 con el radionucleido  $^{18}\text{F}$ , de manera que cuando traspase la membrana celular va a utilizar los mismos transportadores de la glucosa (GLUT), que en los procesos cancerosos se encuentran sobreexpresados. En la bibliografía consultada se describe el metabolismo de este radiofármaco de acuerdo con el esquema que se presenta en la Figura 11. Una vez que el  $^{18}\text{F}$  FDG entra en la célula, la enzima hexoquinasa (aumentada también en procesos cancerosos) va a fosforilar el radiofármaco, dando lugar  $^{18}\text{F}$  FDG-6-fostato. Esta molécula no va a poder servir de sustrato, ni va a poder ser defosforilada ya que la enzima encargada de ello (glucosa-6-fosfatasa) se encuentra en menor cantidad si hay presencia de un tumor. Con lo cual el  $^{18}\text{F}$  FDG-6-fostato va a comenzar a acumularse en el interior de la célula de manera proporcional al metabolismo de la glucosa (Sopena et al., 2014; Vallabhajosula, 2007).

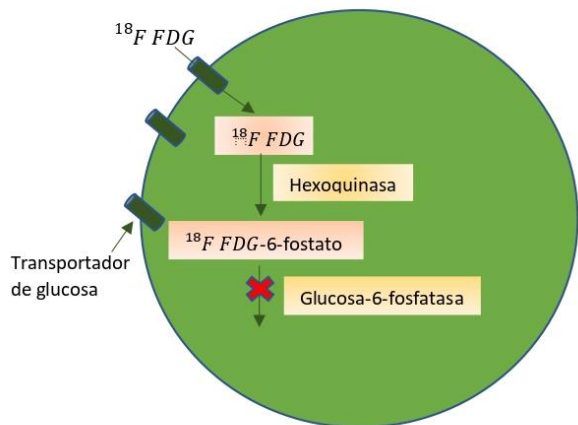


Figura 11. Esquema del metabolismo de  $^{18}\text{F FDG}$  (Sopena et al., 2014; Vallabhajosula, 2007).

La  $^{18}\text{F FDG}$  es administrada de manera intravenosa, normalmente 1 hora antes de que el paciente sea examinado por un tomógrafo PET. Como hemos mencionado anteriormente lo que se va a detectar en caso de que existiera algún trastorno, es la captación del radiofármaco en las células en las que se integre, mediante la acumulación de  $^{18}\text{F FDG-6-fostato}$ . En este momento, el átomo  $^{18}\text{F}$  de la molécula, se va a ir desintegrando, emitiendo a su vez positrones que tras el choque con electrones que se encuentren en el entorno, resultarán en la emisión de 2 fotones en la misma dirección pero sentidos opuestos, que van a incidir sobre los detectores del tomógrafo (Gámez, 2005), formando así la imagen de la zona del paciente que se esté estudiando.

## DOSIMETRÍA

La calidad de las imágenes obtenidas en la técnica PET (Kang et al., 2015) dependen del número de fotones que se detectan, por lo tanto, la dosis administrada del radiofármaco ( $^{18}\text{F FDG}$ ), va a influir en la calidad final de la imagen resultante. Junto a la dosis del radiofármaco, hay otros factores que determinan el número de fotones, entre ellos, la duración del escaneo del paciente (Kang et al., 2015).

En la Figura 12 podemos observar una comparación entre dos imágenes PET (Kang et al., 2015), la (A) se ha realizado con una dosis baja del radiofármaco, mientras que en la (B) se ha aplicado una

dosis estandarizada (dosis preestablecida). Como se puede comprobar, la primera imagen tiene mucho más ruido debido a la baja radiactividad y por tanto bajo número de fotones emitidos.

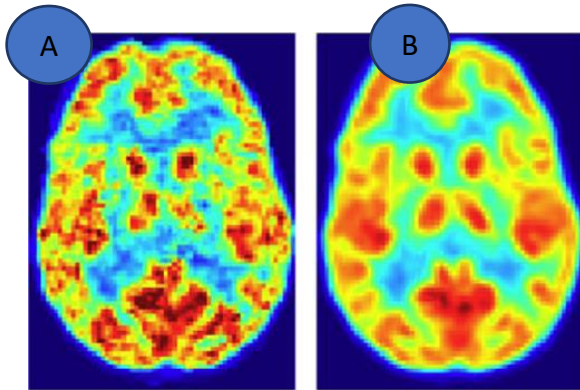


Figura 12. A) Baja dosis y B) Dosis estándar (Kang et al., 2015).

Otro estudio realizado, en este caso, en el King Faisal Specialist Hospital and Research Center, en Arabia Saudita, que contó con un total de 636 pacientes de los cuáles 187 tenían linfoma, 82 tenían carcinoma nasofaríngeo, 30 padecían de tiroides y 337 sufrían otras patologías, presentó que la dosis efectiva varía en función de la patología (Salah et al., 2020). En la tabla 3 se recogen los resultados de este estudio, mostrándose los rangos de actividad administrada (AA) en Megabecquerel (MBq), unidad de radioactividad, y las dosis efectivas<sup>(4)</sup> medidas en miliSievert (mSv), unidad de equivalencia de dosis de radiación ionizante, para los distintos trastornos.

Tabla 3: Dosimetría de <sup>18</sup>F FDG.

PATOLOGÍA	AA (MBq)	DOSIS EFECTIVA (mSv)
Linfoma	433,9 ± 70,6	8,2 ± 1,3
Carcinoma nasofaríngeo	417,7 ± 55,9	7,9 ± 1,1
Tiroides	450,1 ± 71,4	8,6 ± 1,4
Otras	421,6 ± 58,3	8,0 ± 1,1

Es importante recalcar la importancia de conocer estos parámetros para reducir al mínimo los daños inducidos por la radiación en el paciente (Salah et al., 2020).

(4)Dosis efectiva: dosis que indica para cada tejido la probabilidad de sufrir radiosensibilidad (Andisco et al., 2014).

La probabilidad de que se produzcan efectos adversos tras la administración de  $^{18}\text{F}$  *FDG* como radiofármaco para PET son muy bajas ya que estas dosis son muy bajas. De cualquier modo, la exposición a la radiación podría implicar procesos cancerígenos o la aparición de mutaciones en la información genética que pueden ser hereditarias. Por lo tanto, en el caso de que se produjera una sobredosis, habrá que inducir la eliminación del fármaco forzando la micción o a través del vaciamiento vesical (CIMA, *FICHA TÉCNICA*).

#### INDICACIONES DEL $^{18}\text{F}$ *FDG*

Cómo ya hemos mencionado (ver tabla 2), el  $^{18}\text{F}$  *FDG* tiene múltiples aplicaciones. En esta revisión se profundizará sobre su papel en el diagnóstico de los diferentes tipos de demencia, así como su presencia en la detección de algunas clases de tumores.

**-Demencia:** la técnica PET en el cerebro con  $^{18}\text{F}$  *FDG* es utilizada en la evaluación clínica de la demencia, pues nos proporciona tanto información cualitativa como cuantitativa de los diferentes trastornos cerebrales a través del diagnóstico de presencia de hipometabolismo cortical. Por otro lado, se considera una ventaja también su bajo costo, pues es muy inferior al de la técnica PET realizada con agregados de proteínas. Los tipos de demencia más comunes son Enfermedad de Alzheimer (EA), demencia con cuerpos de Lewy (DLB) y demencia frontotemporal (FTD).

Como es sabido, la glucosa es la fundamental fuente de energía de las neuronas. Una vez la  $^{18}\text{F}$  *FDG* es administrada vía intravenosa, se va a distribuir hasta llegar al cerebro, mediante los transportadores ya mencionados anteriormente, allí se fosforilará siguiendo el esquema (ver Figura 11) y se acumulará el producto, al no poder ser sustrato de otra enzima. La hexoquinasa es un factor limitante de la velocidad de la glucólisis y por lo tanto está íntimamente relacionada con la obtención de energía en el cerebro, y la actividad de las neuronas. Se concluye por lo tanto, que las zonas en las que se produzcan cambios en la captación del radiofármaco van a representar zonas dónde la actividad neuronal se está viendo afectada (Dave et al., 2020; Minoshima et al., 2021).

Como se refleja en la figura 13, en los casos de diagnóstico de Alzheimer lo que se va a poder apreciar es el hipometabolismo (zona donde se acumula el radiofármaco reflejado con coloración

anaranjada) en el área de asociación parietotemporal, concretamente en el giro cingular posterior (2) y en la precuña (1); también se puede ver afectada la zona del lóbulo frontal (3) a medida que avanza la enfermedad. En este caso, se concluye en el diagnóstico del paciente, que se trata de un estadio avanzado de la enfermedad ya que se puede apreciar este hipometabolismo en el lóbulo frontal además de en las otras áreas.



Figura 13. Imagen obtenida por PET utilizando  $^{18}F$  *FDG* . Diagnóstico de Alzheimer (Kato et al., 2016). (1) Precuña, (2) giro cingular posterior) y (3) lóbulo frontal.

En la demencia frontotemporal, su diagnóstico se caracteriza por la presencia de hipometabolismo en los lóbulos frontales al principio de la enfermedad. A medida que va evolucionando la demencia, este hipometabolismo se va expandiendo hacia la corteza temporal. En la figura 14 la zona de color naranja fuerte se corresponde al lóbulo frontal (1), además se aprecia también coloración en los laterales, lo que se correspondería con el lóbulo temporal (2).



Figura 14. Imagen obtenida por PET utilizando  $^{18}F$  *FDG* . Diagnóstico de demencia frontotemporal (Kato et al., 2016). (1) Lóbulo frontal y (2) lóbulo temporal.

La técnica PET con  $^{18}F$  *FDG* fue la primera en ser utilizada, por Medicare (2004), para diferenciar el diagnóstico de Alzheimer y la demencia frontotemporal.



En la siguiente figura se presentan las imágenes obtenidas por PET con  $^{18}\text{F FDG}$  para el diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy. Este tipo de demencia tiene unas características metabólicas similares a las del Alzheimer, puesto que la disminución de tasa metabólica cerebral es aproximadamente la misma. Sin embargo, la diferencia radica en que el descenso de la tasa metabólica global es superior en pacientes que presentan demencia con cuerpos de Lewy, por lo que en las imágenes que se registran en un paciente con esta demencia, se apreciará un aumento de la concentración de  $^{18}\text{F FDG}$  en las áreas primarias y de asociación occipital (Kato et al., 2016), tal y como puede verse en las imágenes del estudio que se recoge en la Figura 15.

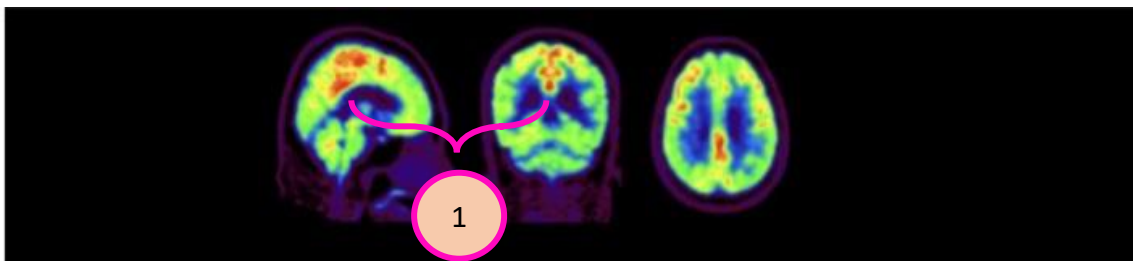


Figura 15. Imagen obtenida por PET utilizando  $^{18}\text{F FDG}$ . Diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy (Kato et al., 2016). (1)Áreas primarias de asociación occipital.

Se concluye, en el estudio, que la PET con  $^{18}\text{F FDG}$  es una técnica fundamental en el diagnóstico de la demencia ya que entre sus ventajas destaca el bajo costo, la especificidad y los buenos resultados obtenidos, así como una amplia disponibilidad (Kato et al., 2016).

Otros autores también destacan la efectividad de la técnica en cuanto a la distinción de los diferentes patrones de hipometabolismo, pues es capaz de discriminar los síndromes de demencia clásica y sus variantes, a pesar de tener características metabólicas similares (Dave et al., 2020; Kato et al., 2016).

- **Otros usos:** El empleo de  $^{18}\text{F FDG}$  en el diagnóstico de procesos inflamatorios e infecciosos se encuentra en plena expansión, pues es cada vez mayor la demanda clínica, debido a los buenos resultados obtenidos, especialmente en los casos de vasculitis de grandes vasos, endocarditis infecciosas y sarcoidosis entre otras. En los estudios iniciales de aterosclerosis se indicó que la visualización *in vivo* del proceso de inflamación de la pared vascular con  $^{18}\text{F FDG}$  podría predecir la aparición de eventos cardiovasculares en un futuro y poder así evaluar la eficacia de nuevos tratamientos (Martínez y Banzo, 2017).

Este radiofármaco desde que fue aprobado su uso en 1998 para la evaluación de nódulos pulmonares en los Estados Unidos, se ha expandido a los ámbitos de diagnóstico, estadificación de tumores recurrentes, planes de radioterapia y evaluación de la respuesta terapéutica en numerosos tipos de cáncer (esófago, páncreas, colon, tiroide etc) así como en el estudio de tumores de origen desconocido (Martínez y Banzo, 2017).

Para finalizar, en la siguiente tabla se muestra una comparación de la eficacia y sensibilidad en el diagnóstico de diferentes tumores entre tomografía computarizada (TC)<sup>(5)</sup> y la técnica PET (Schlyer, 2004).

Tabla 4. Porcentajes de sensibilidad y especificidad para técnica PET y TC (Schlyer, 2004)

TIPO DE CÁNCER	SENSIBILIDAD (%)		ESPECIFICIDAD (%)	
	PET	TC	PET	TC
CÁNCER DE PULMÓN	79	60	91	77
CÁNCER COLORRECTAL	93	96	98	69
LINFOMA DE HODKING	SIMILAR	SIMILAR	96	41
LINFOMA NO HODKING	SIMILAR	SIMILAR	100	67

Como se presenta en esta tabla, la especificidad es mucho mayor en todos los casos con la técnica PET que con la tomografía computarizada (TC).

Dado que los datos con cada una de las técnicas por separado son bastante óptimos, Albano y colaboradores indican que la combinación de ambas para el diagnóstico de tumores es la mejor opción, ya que proporcionaba la información metabólica de PET junto a la explícita información anatómica que aporta la Tomografía Computarizada en un solo estudio (Albano et al., 2021).

(5)Tomografía Computarizada: es una técnica basada en el empleo de rayos X para obtener imágenes, de manera que proporciona información bastante refinada de las diferentes densidades de los tejidos.

## 4.2. HADRONTERAPIA

Los hadrones son partículas subatómicas que se encuentran sometidas a una elevada fuerza entre partículas en el interior del núcleo atómico. Los hadrones que se usan más frecuentemente, son los constituyentes normales de los núcleos de los átomos (helio, carbono, oxígeno y neón): neutrón y protón (Tuan et al., 2013). La hadronterapia pertenece al campo de irradiación terapéutica, incluyendo: la neutronterapia, protonterapia y terapia con iones de carbono. Respecto a la terapia con iones de carbono, a pesar de presentar mayor eficacia en algunos tumores específicos, poseen una elevada capacidad de ionización, haciendo que se acumulen electrones a escasos nanómetros del ADN, produciéndose daños irreparables. Por otro lado, el uso de neutrones se ha visto restringido ya que no se distribuyen correctamente en el espacio, dando lugar a una mayor toxicidad (Lozares et al., 2009). Por lo tanto, nos centraremos en la presentación de las técnicas de protonterapia, por ser la que presenta indicaciones más prometedoras (Tuan et al., 2013).

### 4.2.1. PROTONTERAPIA

Los protones constituyen un grupo de partículas cuya masa es bastante mayor que la de los electrones, además poseen carga positiva. Se obtienen frecuentemente a partir de dos tipos de aceleradores, el ciclotrón y el sincrotrón. Para la obtención de protones y electrones se hacen pasar átomos de hidrógeno a través de un arco eléctrico. A continuación, por la acción de un campo eléctrico, los electrones serán atraídos por el ánodo, mientras que los protones serán captados en dirección opuesta, comenzando de esta forma a acelerarse en el interior de un campo electromagnético. Este proceso de aceleración continúa hasta obtenerse la energía que se desea, para finalmente dirigirlos a la sala de tratamiento.

En el CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, Italia) se obtienen los protones a través de un sincrotrón anular para después ser transferidos a tres salas de tratamiento, de las cuáles dos poseen líneas de haz lateral y la restante está equipada tanto con líneas verticales como horizontales. Además, en estas salas habrá sistemas de seguimiento óptico y sistemas de verificación del paciente, con el objetivo de controlar la evolución del tratamiento. En este caso, los protones que se obtienen son acelerados hasta emitir energías de 60-250 MeV. La radiación

depositada sobre el paciente podrá regularse mediante cambios de energía en el sincrotrón. Además, este sistema disminuye la cantidad de neutrones suministrados al paciente, lo cual supone una ventaja ya que se evita la posibilidad de acumulación de estos en el espacio, disminuyendo la aparición de efectos tóxicos (Tuan et al., 2013).

En la figura 16 podemos observar un esquema de un acelerador para realizar hadronterapia. En la zona del inyector se extraen las moléculas de agua, para la obtención de hidrógeno que será utilizado como fuente de protones, y se suministrarían a un acelerador lineal que las expulsará a baja velocidad. Este acelerador se conecta al anillo del sincrotrón, en el que un sistema conjunto de campos eléctricos y magnéticos aceleran los protones. Una vez hayan conseguido el 60% de la velocidad de la luz se van a desviar estos haces a los *Gantrys* (también llamados colimadores, cuyo mecanismo gira a 360°). Estos desembocarían en las salas donde se vaya a llevar a cabo el tratamiento del paciente.

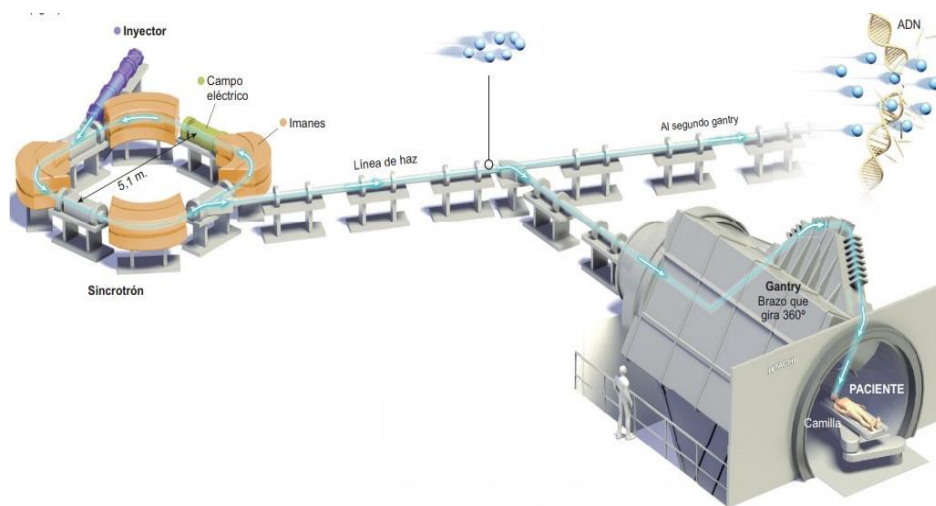


Figura 16. Esquema del proceso de aceleración de protones en un sincrotrón, realizada por la Clínica Universidad de Navarra (*Unidad de Protonterapia | Clínica Universidad de Navarra*).

## DOSIMETRÍA

Los protones a medida que avanzan entre las distintas capas, tejidos y órganos, van perdiendo energía a través de interacciones de Coloumb en los tejidos. Dicha pérdida de energía será inversamente proporcional a la velocidad de las partículas al cuadrado. Como cabe esperar, la

dosís que tendremos que suministrar para llegar al objetivo ha de ser mayor a medida que aumenta la profundidad, de manera que al comienzo de la exposici3n la dosís ser3 baja y constante hasta llegar a la zona afectada d3nde se producir3 un aumento súbito de la dosís seguido de una disminuci3n contigua hasta 0. Esta dosís máxíma alcanzada antes de la detenci3n de los protones, se le conoce como pico de Bragg. Este pico tendrá que ser regulado por un modulador, con el objetivo de irradiar una dosís uniforme sobre el tumor, afectando lo mínimo posible a los 3rganos y tejidos circundantes (Conde Moreno et al., 2004; Kacperek, 2009; Park, 2009; Rezaee, 2018). Debido a la proximidad de los tejidos corporales, es fundamental, la delimitaci3n de la zona sobre la que se pretende actuar, para que la dosís que reciban los 3rganos cercanos sea la mínima posible. Para ello, es necesario realizar previamente imágenes con una gran resoluci3n espacial. Por lo tanto, uno de los requisitos fundamentales para poder seleccionar el tejido u 3rgano diana, así como asignar una dosís concreta en la terapia de hadrones, es que las imágenes que se obtengan sean capaces de diferenciar zonas de radiorresistencia. La técnica PET-TC puede ser una de las mejores opciones en la hadronterapia (Thariat et al., 2020).

Por otro lado, ha sido necesario el desarrollo de nuevas tecnologías para asegurarse que los haces de protones que se hace incidir sobre el organismo sigan una ruta transversal (perpendicular al objetivo). Este requisito es indispensable ya que en el caso de que hubiera alg3n tipo de fallo, el haz se desviara, y en consecuencia la ruta no fuera transversal, la dosís que se administraría al tumor no sería uniforme, pudiendo provocar efectos adversos en el paciente. Para evitar lo anterior, se desarroll3 en Catania (Italia) un detector cuya funci3n es la de monitorizar la trayectoria del haz durante el tratamiento terapéutico (Givehchi et al., 2007).

Uno de los avances más recientes en protonterapia es la terapia de protones de intensidad modulada, también conocida como haz de lápiz, en la que se guía de forma magnética, el haz de protones hacia diferentes puntos específicos dentro del objetivo. Se puede hacer mediante optimizaci3n de campo único, en el que cada haz cubre todo el objetivo, y optimizaci3n de campo múltiple, en el que los haces se compaginan para cubrir el mismo objetivo. De igual manera, ambas proporcionan una gran conservaci3n de los tejidos circundantes empleando una menor cantidad de haces (Leeman et al., 2017).

## INDICACIONES DE LA PROTONTERAPIA

Finalmente, se presentan a continuación los resultados obtenidos de la búsqueda sobre algunas de las indicaciones de la protonterapia, fundamentalmente tumores, y por ello se estudiará en concreto el cáncer de mama, puesto que desde 1975 este tumor es uno de los más comunes, llegando a constituir el 25% de todos los casos de cáncer reportados en el mundo (Rocha, 2016).

En el caso de tratar a la población pediátrica, la protonterapia está indicada (según el sistema de seguridad social francés) para craneofaringiomas, cordomas, osteosarcomas, tumores oculares y meduloblastomas, así como otros tipos de enfermedades tumorales. Sin embargo para la población adulta, este número de indicaciones se ve reducido a melanomas oculares, cordomas y condrosarcomas en este país, mientras que en otros países como Dinamarca, Países Bajos y EEUU, la protonterapia presenta mayor indicaciones como tumores nasales y paranasales, tumores del SNC, linfomas, cáncer de mama etc (Loap et al., 2021).

**-Cáncer de mama:** La terapia con protones proporciona una eficacia radiobiológica (RBE) muy parecida a la obtenida mediante otras técnicas de radioterapia, y además proporciona una menor irradiación a las estructuras cardiopulmonares que se suelen ver bastante afectadas a causa de la radiación. Además, no influye en la posterior reconstrucción mamaria.

En la Figura 17 se presenta una imagen comparando la dosificación entre la técnica de terapia de protones (hadronterapia) y terapia de fotones (MacDonald et al., 2013). Las zonas de color rojo se corresponden con zonas donde la dosis de radiación es mayor, los valores intermedios se corresponden con los colores verdes y azules, mientras que los más bajos equivalen al color lila y granate. Dicho esto, se concluye en el estudio, que la terapia de protones es mucho menos invasiva que la terapia de fotones puesto que al utilizar dosis de radiaciones inferiores a la de fotones (color verde en zona de glándula mamaria en el caso de protonterapia, lo que significa que es inferior a la terapia de fotones que es de color rojo) focaliza el objetivo en la glándula mamaria, salvaguardando el resto de las estructuras que no van a recibir a penas radiación. Además, indican que, en la terapia de fotones, la radiación traspasa de manera importante la glándula mamaria, llegando a la pared torácica. Por lo tanto, los autores concluyen que la mejor opción para el tratamiento del cáncer de mama será aquella que proteja prácticamente la totalidad de las estructuras cercanas a la glándula mamaria, correspondiéndose en este caso con la protonterapia.

Esta disminución del tejido afectado permite también la reducción de la posibilidad de que se produzca una neoplasia maligna secundaria (metástasis).

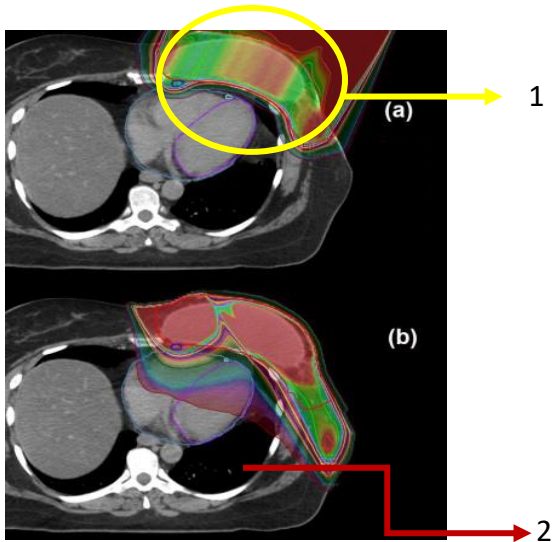


Figura 17. Plan de dosificación de terapia de protones (a) y terapia de fotones (b) con observación de la radiación que recibe la pared torácica a nivel del corazón, ventrículo izquierdo y arterias. (1)Glándula mamaria y (2) cavidad torácica (MacDonald et al., 2013).

En la Figura 18 se presenta, de nuevo un ejemplo de este estudio (MacDonald et al., 2013), en el que se muestra la dosis de radiación que recibiría una paciente en la zona supraclavicular y axilar, tratándole con protonterapia (a) y con terapia de fotones (b). Las zonas que están recibiendo mayor dosificación con las áreas coloreadas en lila, mientras que el color verde difuminado equivale a una menor dosificación. Podemos comprobar que la terapia de protones irradia, con una menor dosis de radiación, un área mucho más pequeña que a la que afecta la terapia de fotones.

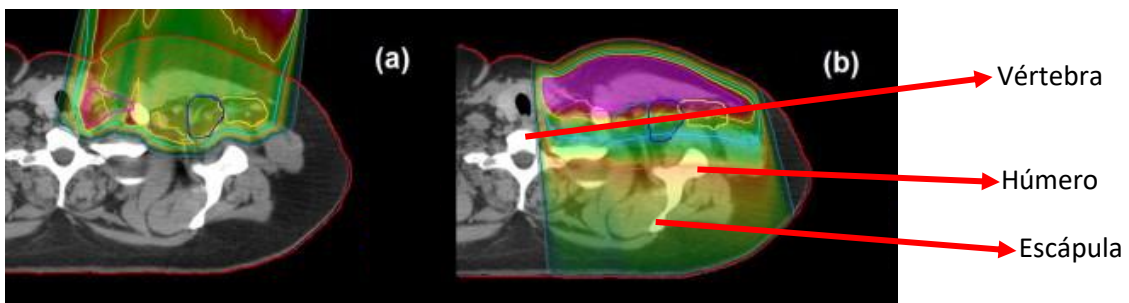


Figura 18. Plan de dosificación en terapia de protones (a) y de fotones (b) en zona supraclavicular y axilar (MacDonald et al., 2013).

Según un programa del Procure Proton Therapy Center (Somerset, Nueva Jersey) en el año 2013 (Cuaron et al., 2015), se trató con protonterapia a 30 pacientes que presentaban un cuadro clínico de cáncer de mama no metastásico. La progresión del tratamiento fue favorable pues se consiguió proteger la zona cardiopulmonar y la mama contralateral, y se consiguió cubrir por completo el volumen objetivo. Ninguna de las pacientes tuvo que abandonar el tratamiento; sin embargo, aparecieron una serie de efectos adversos que son detallados en la siguiente tabla.

Tabla 5. Toxicidad en pacientes que participaron en el programa realizado en Nueva Jersey, inducida por la terapia de protones (Cuaron et al., 2015).

Efectos adversos	Pacientes	% de incidencia
Dermatitis grado 2	20	71,4
Descamación húmeda	8	28,6
Dolor cutáneo (Grado 2)	7	25
Esofagitis (Grado 2)	8	28,6

A pesar de las complicaciones, todas las pacientes se recuperaron al cabo del tiempo. Por lo tanto, cabe recalcar que ninguna persona padeció problemas cardiacos ni pulmonares (Cuaron et al., 2015; MacDonald et al., 2013).

Los precios de estos tratamientos se sitúan entre 18.000 y 25.000 euros, todo ello cubierto en nuestro país por le Sistema Nacional de Salud. Actualmente, en España, existen dos centros de protonterapia, situados en la Clínica Universidad de Navarra y el centro hospitalario Quirón Salud de Madrid. Estas nuevas instalaciones han beneficiado a los pacientes españoles, pues hasta el 2020 tenían que desplazarse a otros centros de protonterapia de Europa. Lo cual suponía gastos añadidos no cubiertos por la Sanidad Pública. Dado sus buenos resultados y los beneficios que proporciona con respecto a otras técnicas, se busca que en los futuros años se instalen nuevos centros de protonterapia distribuidos por otras Comunidades Autónomas (Tardón, 2018).



## 5. CONCLUSIONES

La revisión bibliográfica presentada en el marco teórico del diagnóstico de enfermedades a partir de aceleradores demuestra que:

1. El empleo de radiofármacos para la obtención de imágenes es cada vez más demandado debido a sus buenos resultados en cuanto a sensibilidad y eficacia se refiere.
2. El  $^{18}\text{F}$  es uno de los radionucleidos más utilizados debido a su capacidad para obtener imágenes de gran calidad emitiendo una menor energía. Además, sus similitudes con algunos elementos presentes en el organismo, tales como el Hidrógeno, van a favorecer su unión a multitud de biomoléculas.
3. El  $^{18}\text{F}$  *FDG* es el radiofármaco más empleado en la obtención de imágenes debido a que esta biomolécula participa en rutas de la glucosa, las cuales se ven afectadas mayoritariamente cuando se está desarrollando una enfermedad.
4. La dosis efectiva es uno de los parámetros más relevantes a estudiar, puesto que va a influir tanto en la resolución de la imagen, como en la aparición de efectos adversos. Estudios recientes han demostrado que cada tipo de enfermedad requiere una dosis efectiva diferente, negando la posibilidad de establecer una dosis efectiva generalizada.
5. La resolución de las imágenes proporcionadas por el  $^{18}\text{F}$  *FDG* mediante técnica PET, permiten establecer diagnósticos muy precisos. En el caso de las afecciones cerebrales, como la demencia y sus variantes, proporciona con exactitud imágenes de las diferentes zonas donde este radiofármaco se acumula. Dependiendo del área en el que se encuentre en mayor proporción es posible diagnosticar el tipo de demencia que presente el paciente.
6. La realización de estudios, en los que se comparan la eficacia y sensibilidad de la técnica PET empleando  $^{18}\text{F}$  *FDG* con tomografía computarizada, revelan mejores resultados en la técnica que emplea el radiofármaco para el diagnóstico de tumores. Dado que la tomografía computarizada también proporciona buenos resultados, los últimos ensayos clínicos se han centrado en la utilización sinérgica de ambas, obteniéndose de ellos una información más amplia sobre el diagnóstico.

Los datos recogidos del estudio de la terapéutica como aplicación de los aceleradores concluyen que:

1. La hadronterapia permite la radiación de partículas (protones, neutrones o iones de carbono) sobre tejidos, órganos o células diana como alternativa para el tratamiento de enfermedades.
2. La protonterapia es la más empleada debido a su buena distribución en el organismo y su menor capacidad para producir efectos secundarios.
3. Para irradiar un organismo hay que tener en cuenta dos factores: la delimitación de la zona afectada, para ello es indispensable la obtención de imágenes de alta resolución obtenidas mediante las técnicas ya mencionadas, y la trayectoria de los haces de protones. Los estudios más recientes se enfocan en el desarrollo de instrumentos que proporcionen rutas transversales de los haces, evitando posibles diseminaciones de radiación a otros tejidos.
4. La aplicación de la protonterapia en el tratamiento de tumores no es homogénea en todo el mundo. Entre los países que la utilizan para más indicaciones en adultos encontramos Dinamarca, EEUU y Países Bajos. Sin embargo, en Francia se aplica de una forma más amplia en tumores infantiles que de adultos.
5. La revisión de diferentes ensayos clínicos de protonterapia en cáncer de mama refleja que esta técnica focaliza la radiación en el órgano o tejido diana afectando, en comparación con la terapia de fotones, con valores de dosis de radiación inferiores, a las estructuras cardiopulmonares u otros tejidos situados cerca de la zona afectada.
6. Los efectos secundarios inducidos por la protonterapia se dan con una incidencia bastante baja en general, siendo el más recurrente la dermatitis de grado 2. Esto no supone una desventaja ya que estas reacciones adversas desaparecen con el tiempo. Además, la protonterapia proporciona una disminución de la posibilidad de aparición de futuras metástasis en el paciente.
7. En la actualidad existen en España dos centros de protonterapia, situados en Madrid y Navarra.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Aguilera, E. F, Hernández E., Hirsch J. Notas. Escuela Mexicana de Física Nuclear. México D.F.;2005.
- Albano, D., Dondi, F., Paderno, A., Nocivelli, G., Maddalo, M., Magrini, S. M., Nicolai, P., Maroldi, R., Giubbini, R. y Bertagna, F. 18F-FDG-PET/CT in laryngeal cancer: Comparison with conventional imaging and prognostic role. *Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*; 2021.
- Andisco, D., Blanco, S., y Buzzi, A. E. Dosimetría en radiología. *Revista Argentina de Radiologia*, 78, 114–117;2014.
- Ávila-Rodríguez, M. A., y Alva-Sánchez, H. Radiofármacos para PET, una nueva perspectiva de la medicina nuclear molecular en México. Vol.5; p.103-110; 2010.
- Caroli, P., Nanni, C., Rubello, D., Alavi, A., y Fanti, S. Non-FDG PET in the practice of oncology. *Indian Journal of Cancer*, 47(2), 120–125; 2010.
- CIMA.FICHA TÉCNICA: FARNA FDG 3000 MBq/ml. Agencia Europea del Medicamento.
- Cobián Roa, J. El modelo estándar de la física de partículas. *Revista Brasileña de Enseñanza de Física*, 1, (2018).
- Coenen, H. H., Elsinga, P. H., Iwata, R., Kilbourn, M. R., Pillai, M. R. A., Rajan, M. G. R., Wagner, H. N., y Zaknun, J. J. Fluorine-18 radiopharmaceuticals beyond [18F]FDG for use in oncology and neurosciences. En: *Nuclear Medicine and Biology*. 37, 7ª ed., p. 727–740. Elsevier; 2010
- Conde Moreno, A. J., Feuvret, L., Noel, G., Calugaru, V., Ferrand, R., Delacroix, S., et al. Proton-therapy: indications and perspectives. *Clinical and Translational Oncology*, 6(7), 403–414; 2004.
- Cuaron, J. J., Chon, B., Tsai, H., Goenka, A., Deblois, D., Ho, A., et al. Early toxicity in patients treated with postoperative proton therapy for locally advanced breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 92(2), 284–291;2015
- Dave, A., Hansen, N., Downey, R., & Johnson, C. FDG-PET Imaging of Dementia and Neurodegenerative Disease. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 41(6), 562–571;2020.

- Fagundes, M. A., Pankuch, M., Hartsell, W., Ward, C., Fang, L. C., Cahlon, O. et al. Cardiac- Sparing Postmastectomy Proton Radiation Therapy for Women With Stage III, Loco- Regional, Breast Cancer: A Dosimetric Comparison Study. *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics*, 87(2); 2013.
- Ferrer Soria A. Física nuclear y de partículas, 3ª ed.; Universitat de Valencia; 2016
- Furumoto, S., Shinbo, R., Iwata, R., Ishikawa, Y., Yanai, K., Yoshioka, T., y Fukuda, H. In vitro and in vivo characterization of 2-deoxy-2-18FFluoro-D- mannose as a tumor-imaging agent for PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(8), 1354–1361; 2013.
- Gámez, C. Tomografía por emisión de positrones (PET/TC): Presente y futuro de una nueva técnica de imagen en oncología. *Cirugía española*, 77(3), 111–113. 2005.
- Giussani, A., y Hoeschen, C. (2013). Imaging in nuclear medicine. *Imaging in Nuclear Medicine*. Springer; 2013.
- Givehchi, N., Marchetto, F., Boriano, A., Attili, A., Bourhaleb, F., Cirio, R., et al. Online monitor detector for the protontherapy beam at the INFN Laboratori Nazionali del Sud- Catania. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 572(3), 1094–1101; 2007.
- González, F. M., y Peinado, M. A. Dosimetry in therapeutic nuclear medicine: Can we do it better? *Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*, 39(5), 269–272; 2020
- Gutiérrez, A., Martín-Gago, J.A, y Ferrer, S. La luz sincrotrón: una herramienta extraordinaria para la ciencia. *Apuntes de Ciencia y Tecnología*, 12; 2004
- Hamm, R. W. COMMERCIAL APPLICATIONS OF LINACS. EEUU;1990
- Hanna, S. RF Linear Accelerators for Medical and Industrial Applications. Artech House Publishers; 2012
- Kacperek, A. Protontherapy of eye tumours in the UK: A review of treatment at Clatterbridge. *Applied Radiation and Isotopes*, 67(3), 378–386; 2009
- Kang, J., Gao, Y., Shi, F., Lalush, D. S., Lin, W., Shen, D. Prediction of standard-dose brain PET image by using MRI and low-dose brain [18F]FDG PET images. *Medical Physics*, 42(9), 5301–5309; 2015.
- Kato, T., Inui, Y., Nakamura, A., Ito, K. Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia. *Ageing Research Reviews*. Vol. 30; p. 73–84; Elsevier; Irlanda. 2016

- Krinsky, S. Particle accelerator physics. En: Synchrotron Radiation News. Vol. 7; 4ª ed. ;1994.
- Leeman, J. E., Romesser, P. B., Zhou, Y., McBride, S., Riaz, N., Sherman, E., et al. Proton therapy for head and neck cancer: expanding the therapeutic window. *The Lancet Oncology*, 18(5), p. 254–265; 2017.
- Loap, P., Beddok, A., Cao, K. I., Goudjil, F., Fourquet, A., Dendale, R., et al. Clinical practice of breast cancer protontherapy: A single-centre experience from selection to treatment. *Cancer/Radiotherapie*, 25(4), 358–365; 2021.
- Lozares, S., Mañeru, F., Pellejero, S. Radioterapia con partículas pesadas. *An. Sist. Sanit. Navar* ; Vol. 32; 2ª ed.; 2009.
- MacDonald, S. M., Patel, S. A., Hickey, S., Specht, M., Isakoff, S. J., Gadd, M., et al. Proton therapy for breast cancer after mastectomy: Early outcomes of a prospective clinical trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 86(3), p. 484–490; 2013.
- Martínez, I., Banzo, I. Advances in PET: The success of multimodal molecular imaging. En *Medicina Clínica (English Edition)*. Vol. 148, 8ª ed, p. 354–356; Elsevier BV; 2017.
- Minoshima, S., Mosci, K., Cross, D., Thientunyakit, T. Brain [F-18]FDG PET for Clinical Dementia Workup: Differential Diagnosis of Alzheimer’s Disease and Other Types of Dementing Disorders. *Seminars in Nuclear Medicine*. Vol. 51; 3ª ed. ; p. 230–240; W.B. Saunders; 2021.
- Nacional, C. Técnicas de Análisis y Laboratorios del CAN. CSIC, Junta de Andalucía, Universidad de Sevilla; 2011.
- Obodovskiy, I. Accelerators. Radiation; p. 275–287; Elsevier; 2019.
- Olivas Arroyo, C. Radiofármacos utilizados en la tomografía por emisión de positrones: presente y perspectivas de futuro. *Radiologia*, 58(6), p.468–480; 2016.
- Park, I. A new approach to produce spread-out Bragg peak using the MINUIT fit. *Current Applied Physics*, 9(4), p. 852–855; 2009.
- Pabón V.M., Parada J.C., Parrado G.A. Revisión sobre la producción de radionúclidos en reactores nucleares y sus aplicaciones como radiotrazadores. 2017. [En línea]. [Consultado en Mayo de 2021]. Disponible en: <https://revistas.sgc.gov.co/index.php/invapnuclear/article/view/17>

- Payoux, P., Alonso, M., Esquerré, J. P., Tafani, M. Les « nouveaux » radiopharmaceutiques. En *Medecine Nucleaire*. Vol. 32; 8<sup>a</sup> ed.; p. 456–461. Elsevier; 2008.
- Qaim, S. M. Nuclear data for production and <sup>18</sup>F. En *Nuclear Medicine and Biology*. Vol. 44, p. 31–49; Elsevier Inc.; 2017.
- Qaim, S. M., Hussain, M., Spahn, I., Neumaier, B. Continuing Nuclear Data Research for Production of Accelerator-Based Novel Radionuclides for Medical Use: A Mini-Review. *Frontiers in Physics*, 9, 16; 2021.
- Rezaee, L. Design of spread-out Bragg peaks in hadron therapy with oxygen ions. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. 23(5); p. 433–441; 2018.
- Rocha, R. Estudo da interação de prótons com alvos heterogêneos aplicada a radiografia com feixes de prótons. Universidad estadual paulista; 2016.
- Salah, H., Mayhoub, F. H., Sulieman, A., Abuzaid, M., Al-Mohammed, H. I., Alkhorayef, M., et.al Fluoro-D-glucose (<sup>18</sup>F-FDG) PET/CT and patient effective dose. *Radiation Physics and Chemistry*, 173; 2020.
- Schlyer, D. PET Tracers and Radiochemistry. *Ann Acad Singap*; 33(2); p.54-146; 2004
- Smirnov, V.,Vorozhtsov, S. Modern compact accelerators of cyclotron type for medical applications. *Physics of Particles and Nucleids*, 47(5), 863–883; 2016.
- Sopena Novales, P., Plancha Mansanet, M. C., Martinez Carsi, C., Sopena Monforte, R. *Medicina nuclear y radiofármacos*. *Radiologia*, 56(S1), p. 29–37; 2014.
- Tardón, L. Periódico El Mundo. Cáncer: Llega a España el bombardeo de protones que cura los tumores más escondidos | Historias. 2018 [en línea]. [Consultado en Junio de 2021]. Disponible en: <https://www.elmundo.es/papel/historias/2018/12/27/5c1ba72cfdddf4dbc8b4686.html>
- Tecalco-Cruz, A. C., Ramírez-Jarquín, J. O. (2017). Mechanisms that Increase Stability of Estrogen Receptor Alpha in Breast Cancer. En: *Clinical Breast Cancer* .17; 1<sup>a</sup> ed; p. 1–10; Elsevier; 2017.
- Thariat, J., Héroult, J., Beddok, A., Feuvret, L., Dauvergne, D., Gérard, M., et al. Imaging issues specific to hadrontherapy (proton, carbon, helium therapy and other charged particles) for radiotherapy planning, setup, dose monitoring and tissue response assessment. En: *Cancer/Radiotherapie*. 24; 5<sup>a</sup> ed.; p. 429–436. Elsevier

Masson SAS; 2020.

- Tuan, J., Vischioni, B., Fossati, P., Srivastava, A., Vitolo, V., Iannafi, A., Fiore, M. R., et al. Initial clinical experience with scanned proton beams at the Italian National Center for Hadrontherapy (CNAO). En *Journal of Radiation Research*. 54, 1ª ed., p. i31–i42; Oxford University Press; 2013.
- Unidad de Protonterapia | Clínica Universidad de Navarra. [en línea]. [Consultado en Junio de 2020]. Disponible en: <https://www.cun.es/protonterapia>.
- Vallabhajosula, S. 18F-Labeled Positron Emission Tomographic Radiopharmaceuticals in Oncology: An Overview of Radiochemistry and Mechanisms of Tumor Localization. En: *Seminars in Nuclear Medicine*. 37, 6ª ed, p. 400–419; W.B. Saunders; 2007.
- Vallabhajosula, S., Solnes, L., Vallabhajosula, B. A broad overview of positron emission tomography radiopharmaceuticals and clinical applications: What is new?. En: *Seminars in Nuclear Medicine*. 41, 4ª ed, p. 246–264; W.B. Saunders; 2011.
- Verdaguer, I. Radioterapia de alta precisión en el tratamiento del cáncer: Hadronterapia. *Anales (Reial Acadèmia de Medicina de La Comunitat Valenciana)*. 9(3); p.1–10; 2007.