



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO:
RADIOISÓTOPOS DE IODO CON APLICACIONES
BIOMÉDICAS**

Autor: Andrea García López

Tutor: Juan Peña López

Convocatoria: Junio

Resumen

El yodo, como elemento químico, posee más de 30 isótopos, de los que sólo uno, el I^{127} , es estable, siendo los demás radioactivos. De estos, sólo cinco, el I^{125} , I^{131} , I^{123} , I^{122} y I^{124} presentan aplicaciones clínicas, tanto de uso *in vitro* como *in vivo*^{1, 8, 4}. Las aplicaciones de los radionúclidos de yodo, son altamente dependientes de su tiempo de semidesintegración y el tipo de emisión. Así los radioisótopos de yodo emisores de radiación β como el I^{131} son más adecuados en el tratamiento de patologías, principalmente tumorales, debido al efecto deletéreo que provoca esta radiación ionizante en los tejidos. Por otro lado los emisores de radiación gamma como el I^{123} o emisores de positrones (que se aniquilan con un electrón del medio dando lugar a la aparición de dos rayos gamma) como el I^{124} se emplean en técnicas diagnósticas debido a que la radiación gamma posee alto poder de penetración como para que atravesase el cuerpo y pueda ser detectada la radiactividad emitida desde el exterior por un detector adecuado y poder determinar el contaje de radiactividad acumulada en un determinado órgano o la obtención de imágenes.

Objetivos

- Conocer las características, métodos de obtención y aplicaciones biomédicas de los radioisótopos de yodo
- Describir las indicaciones y mecanismos de acción de los diferentes radiofármacos yodados disponibles.
- Conocer los procedimientos para la obtención de imágenes diagnósticas así como la interpretación de resultados.
- Conocer los diferentes procedimientos terapéuticos que implican el uso de yodo radiactivo.

1. Introducción: Radiactividad

1.1 Física de las radiaciones

La radiactividad es, un proceso estrictamente nuclear, consistente en la desintegración espontánea de núcleos inestables a causa del gran número de protones o de neutrones que poseen. La estabilización de un isótopo radiactivo de un elemento se realiza mediante la emisión de una partícula alfa, una partícula beta, una radiación gamma o varias a la vez. Este fenómeno de emisión se llama **radiactividad**. A los átomos cuyo núcleo presenta esta característica se les denomina **radioisótopos** o **radionúclidos**⁴. Es importantes definir una serie de criterios que caracterizan el proceso de transmutación atómica:

- **Decaimiento radiactivo.** Al proceso de transmutación atómica se le denomina desintegración o decaimiento radiactivo, pese a que los átomos del radioelemento no se destruyen, sino que se transforman en nuevos átomos. El ritmo con que una sustancia radiactiva emite partículas radiactivas disminuye exponencialmente con el tiempo.
- **Actividad.** Es el número de desintegraciones que ocurren en la sustancia por unidad de tiempo. La unidad original utilizada para expresar la actividad es el curio (Ci), el cual se define como actividad de una muestra en la que ocurren $3,7 \cdot 10^{10}$ desintegraciones por segundo. En el sistema internacional de medida la unidad para expresar la actividad es el becquerelio (Bq), el cual se define como una desintegración por segundo (dps o s^{-1})
- **Velocidad de desintegración.** Se caracteriza por el periodo de semidesintegración o semiperiodo ($T_{1/2}$), y se define como el intervalo de tiempo que debe transcurrir para que en una determinada masa de radioisótopo se haya desintegrado la mitad de los átomos que la forman, es decir, representa el tiempo en que la actividad decae a la mitad de su valor inicial.

1.2 Tipos de radiaciones

Los radionúclidos decaen espontáneamente a otro más estable a través de ⁴ :

a) Emisión de partículas

- **Radiación alfa.** La radiación alfa (α) es emitida por núcleos de elementos que tienen muchos protones y la repulsión eléctrica es muy fuerte, por lo que tienden a estabilizarse emitiendo partículas alfa. La partícula alfa es muy ionizante, pero es la menos penetrante, siendo su alcance corto al ser absorbida fácilmente en unos pocos centímetros de aire o por unas hojas de papel, por ello, los radionúclidos emisores α no se emplean nunca para marcar radiofármacos.
- **Radiación beta.** Las partículas beta pueden ser de dos tipos: β^- (negatrón) o β^+ (positrón). La radiación beta tiene un poder de penetración mayor que el de la radiación alfa, pudiendo viajar varios metros en el aire o a través de varias láminas de aluminio antes de ser completamente absorbida. La capacidad de ionización de una partícula beta es mucho más baja que la de una partícula alfa. Además, durante su trayectoria la partícula beta pierde su energía.
 - **Radiación β^- :** consiste en la emisión espontánea de electrones que se originan en el núcleo del átomo (negatrones). Es típica de núcleos con exceso de neutrones.
 - **Radiación β^+ :** se produce en núcleos con exceso de protones y consiste en la emisión espontánea de positrones, antipartículas del electrón de igual masa pero con carga eléctrica opuesta. Los positrones son capaces de sufrir la denominada **reacción de aniquilación**, es decir de destruirse con un electrón para desaparecer liberándose energía en forma de dos

rayos gamma. Esta cualidad es empleada para la obtención de imágenes por la técnica PET, como se verá más adelante.

b) Emisión de Radiación electromagnética:

- **Radiación gamma.** Se produce por un fenómeno denominado transición isomérica en la que un núcleo en estado excitado libera su energía y vuelve a su estado estable. Otro origen de la emisión gamma es la proveniente de la captura electrónica. La radiación gamma por carecer de carga eléctrica es la más penetrante, pudiendo atravesar grandes espesores de plomo. Estos espesores son tanto mayores cuanto más energéticas son las radiaciones ⁴.
- **Radiación X.** El núcleo captura un electrón de un orbital interno, convirtiendo un protón en un neutrón. Su sitio se ocupa con otro electrón de las capas externas, emitiéndose una radiación X característica.

2. Radiofármacos

Un **radiofármaco** es un medicamento que cuando está listo para su uso, con fines diagnósticos o terapéuticos, contiene uno o más radionúclidos, por tanto, los radiofármacos contienen solamente pequeñas cantidades de principios activos, con un radionúclido unido a ellas ^{1,3,4}.

2.1 Características de los Radiofármacos

Los radiofármacos se van a emplear siempre en el interior del organismo, por lo que para la utilización de un radiofármaco se necesita un adecuado balance riesgo/beneficio, al igual que con los medicamentos no radiactivos. Para que el balance riesgo/beneficio esté decantado en el sentido de la obtención neta de un beneficio, es necesario que el radiofármaco reúna una serie de características ^{1,3,9}.

- **Inercia metabólica.** Los radiofármacos no deben ejercer ninguna acción farmacológica ni integrarse en rutas metabólicas. Sin embargo, es necesario que se fijen temporalmente en el órgano de interés y se eliminen lo más rápidamente posible.
- **Afinidad por el órgano diana.** La afinidad de cada radiofármaco por su órgano diana debe ser lo más alta posible, disminuyendo la irradiación de otros tejidos
- **Vida media efectiva corta.** Contempla el tiempo en que la radiactividad inicial decae a la mitad y el tiempo en el que el organismo elimina la mitad del compuesto. Para que un radiofármaco tenga una vida media efectiva corta uno de los requisitos es que el radionúclido tenga periodo de semidesintegración corto.

- **Disponibilidad.** Los radiofármacos deben estar disponibles para su uso antes de que su actividad decaiga. Además los radiofármacos también deben ser asequibles desde el punto de vista económico.
- **Emisión radiactiva adecuada.** Los radionúclidos empleados en radiofarmacia son aquellos que emiten:
 - **Partículas β .** Los emisores β con carga negativa se emplean en radioterapia por radiofármacos, pero normalmente no se utilizan con fines diagnósticos por ser muy ionizantes. En exploraciones diagnósticas se utilizan algunos emisores de positrones de semiperíodo muy corto, que se aniquilan con un electrón del medio dando lugar a la aparición de dos rayos gamma.
 - **Radiación γ .** Los emisores γ son los de elección preferente en exploraciones diagnósticas por la imagen, por ser esta radiación electromagnética muy penetrante y poco ionizante, de manera que interactúa mínimamente con el organismo y es capaz de llegar al detector.

2.2 Vías de administración de Radiofármacos

Los radiofármacos pueden ser administrados al paciente por diversas vías dependiendo de la función o morfología del órgano que se desee evaluar ³.

- La administración oral, es simple y poco invasiva, puede utilizarse únicamente cuando el radiofármaco puede absorberse a nivel intestinal y llegar al órgano diana en la forma química adecuada.
- La administración parenteral es la más frecuente en el caso de los radiofármacos y normalmente se administran por inyección endovenosa

2.3 Mecanismo de acción de los Radiofármacos

Los radiofármacos tienden a acumularse en un órgano diana debido a la afinidad especial que tienen por el mismo, un tejido o una función celular. Esta acumulación se realiza por medio de diversos mecanismos que hacen que el radiofármaco se fije o quede retenido de manera específica en un lugar concreto del organismo. Estos mecanismos incluyen la fagocitosis del radiofármaco, bloqueo capilar, secuestro celular, intercambio iónico, difusión simple, integración bioquímica o farmacológica, analogía estructural o mediante un proceso activo ^{1,9}.

2.4 Obtención de Radiofármacos

Los radiofármacos pueden clasificarse, según su estructura química, en radionúclidos primarios y compuestos marcados ³.

- Los **radionúclidos** primarios son soluciones de compuestos inorgánicos del radioisótopo.
- Los **compuestos marcados o trazadores** son una asociación entre dos componentes: un radionúclido y una molécula que funciona como “vehículo”. Esta última dirige al radiofármaco selectivamente a un tejido específico en respuesta a condiciones fisiológicas o patrones de expresión genética específicos.

Los productos a partir de los cuales se preparan los radiofármacos, son denominados globalmente como productos radiofarmacéuticos y comprenden ^{1,4}:

- Un **generador**: cualquier sistema que incorpore un radionúclido (radionúclido padre) que en su desintegración origine otro radionúclido (radionúclido hijo) que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco.
- Un **precursor**: todo radionúclido (radioisótopo) producido industrialmente para el marcado radiactivo de otras sustancias antes de su administración.
- Un **equipo reactivo**: cualquier preparado industrial que debe combinarse con el radionúclido para obtener el radiofármaco final.

A. Producción de Radionúclidos

Los radionúclidos empleados en Medicina nuclear no están disponibles en fuentes naturales, por lo que deben ser producidos artificialmente ⁷. Los métodos de producción implican el bombardeo de núclidos de un blanco con partículas de alta energía, que transforman los núclidos estables en radiactivos ⁴. Estas reacciones nucleares tienen lugar en reactores nucleares, ciclotrones o generadores. En los últimos años ha aumentado el empleo de radiofármacos marcados con radionúclidos de vida muy corta para asegurar que el paciente reciba una exposición de radiación muy baja. Debido a su corto periodo de semidesintegración estos radionúclidos deben ser obtenidos en el mismo centro hospitalario o en sus proximidades ¹. Esto puede realizarse en las unidades de Radiofarmacia hospitalarias mediante el empleo de un ciclotrón hospitalario, o con la utilización de generadores ^{1,4}.

- **Ciclotrón**: Un ciclotrón es un dispositivo acelerador de partículas cargadas (cationes o aniones) a las que se les transfiere alta energía, acelerándolas en órbitas circulares mediante el empleo de campos eléctricos y magnéticos alternos, y a las que se hace incidir sobre unos blancos con los

que colisionan, produciendo radionúclidos emisores de positrones. El I^{123} se produce, directa o indirectamente en un ciclotrón por varias reacciones nucleares

- **Generador:** Un generador es un dispositivo que contiene un radionúclido que en su desintegración origina otro radionúclido que es el que se va a usar. Al radionúclido inicial se le denomina “padre” y el que origina es el radionúclido “hijo”. Para que una pareja de radionúclidos padre/hijo puedan utilizarse en la preparación de un generador deben tener un período de semidesintegración muy distinto entre sí y además deben tener unas características físico-químicas lo más diferentes posible, para que sea posible separar de una manera eficaz el radionúclido hijo generado, dejando al radionúclido padre en el generador.

B. Procedimientos de preparación de Radiofármacos

Los procedimientos de preparación de radiofármacos incluyen ¹¹:

- Preparación de dosis individuales de radiofármacos listos para su uso procedentes de viales multidosis: Se realizará mediante operaciones tales como dilución, fraccionamiento, reconstitución, etc.
- Preparación extemporánea de radiofármacos a partir de radionucleidos precursores y equipos reactivos o muestras autólogas del paciente de acuerdo con las Normas de Correcta Preparación de Radiofármacos y las instrucciones del fabricante aprobadas por las autoridades sanitarias competentes.

3. Radioisótopos Iodo

3.1 Características de los Radioisótopos de Iodo

De los más de 30 isótopos que presenta el Iodo, sólo el I^{127} es estable, siendo los demás radioactivos. De estos, sólo cinco, el I^{122} , I^{131} , I^{123} , I^{122} y I^{124} presentan aplicaciones clínicas. En la Tabla 1 se resumen las principales características de los radionúclidos de Iodo empleados en Medicina Nuclear.

3.2 Radiofármacos Iodados

A continuación se presentan los radiofármacos yodados empleados en Medicina Nuclear ^{1, 5, 6} y sus principales aplicaciones .

- **Yoduro sódico [I^{131} , I^{125} , I^{123}]:** diagnóstico y tratamiento de hipertiroidismo, diagnóstico y tratamiento del cáncer tiroideo.

- **Albúmina sérica yodada (SARI) [I^{125} , I^{131}]:** determinación del volumen plasmático y sanguíneo.
- **Orto-yodohipurato sódico [I^{123} , I^{131}]:** diagnóstico de alteraciones renales.
- **Iobengano o metayodo bencil guanidina (MIBG- I^{123} , MIBG- I^{131}):** tratamiento de tumores captantes de bencilguanidina: feocromocitomas, neuroblastomas, carcinoides y cáncer medular de tiroides. También diagnóstico de insuficiencia cardíaca.
- **Iofetamina [I^{123}]:** diagnóstico de alteraciones de la circulación cerebral.
- **Iomazenilo [I^{123}]:** diagnóstico de la epilepsia.
- **Ioflupano [I^{123}] (DaTSCAN) o Yodo-123-FP-CIT:** diagnóstico del Parkinson.
- **Ácido Yodofilico [I^{123}] (BMIPP):** exploración del metabolismo de los ácidos grasos en el miocardio.
- **Noryodocolesterol [I^{131}]:** exploraciones diagnósticas de la función de la corteza adrenal para localizar tejido hiperfuncionante.
- **Lipiodol [I^{131}]:** tratamiento de hepatocarcinomas.
- **Yodo [I^{131}] Tositumomab:** radioinmunodiagnóstico y radioinmunoterapia.
- **Fibrinógeno [I^{125}]:** detección y caracterización de trombos venosos en las piernas.

Tabla 1. Características de los Radionúclidos de Iodo ^{1, 5, 7, 8}

Isótopo	Semivida	Modo de desintegración	Tipo de emisión	Energía de la radiación γ (intensidad)	Producción	Aplicación
I^{122}	3,6 min	—	β^+	—	Generador	Diagnóstico (PET)
I^{123}	13,2 horas	Captura electrónica	γ	159 KeV (87%)	Ciclotrón	Diagnóstico (SPECT)
I^{124}	4, 18 días	β^+ y captura electrónica	β^+	511 KeV (50%)	Ciclotrón	Diagnóstico (PET)
I^{125}	59,4 días	Captura electrónica	γ	27 KeV (139%) 35 KeV (7%)	Reactor	Radioinmuno ensayo y Terapia
I^{131}	8 días	β^-	β^- (608 Kev)	364 KeV (83%) 637 KeV (7%)	Reactor	Terapia y diagnóstico

4. Aplicaciones clínicas de los Radioisótopos de Iodo

4.1 Pruebas diagnósticas

4.1.1 Exploraciones gammagráficas con obtención de imágenes

En las exploraciones gammagráficas se aprovecha la afinidad del radiofármaco empleado por un determinado órgano (órgano diana), donde tiende a acumularse el trazador. Con el fin de evitar una irradiación alta del paciente, la vida media efectiva de los radiofármacos para uso diagnóstico debe ser relativamente corta ^{1,9}. Es importante señalar que para todas aquellas exploraciones diagnósticas que no sean de la glándula tiroides, es necesario administrar primero una solución de lugol o perclorato para bloquear la captación del Iodo por el tiroides.

La obtención de imágenes es posible gracias a la propiedad de desintegración radiactiva de los radionúclidos. La energía de emisión debe ser lo suficientemente elevada como para que la radiación pueda ser captada desde el exterior del cuerpo con el detector; pero tampoco puede ser demasiado energética, pues la radiación emitida atravesaría el cristal del detector sin interactuar con él.

Los instrumentos empleados en las exploraciones gammagráficas son los que hacen posible la transformación de la radiación emitida por el radiofármaco, acumulado en el órgano diana, en imágenes de las que se obtiene información morfológica y funcional.

Las técnicas que implican la utilización de estos instrumentos para la obtención de imágenes son:

SPECT (*Photon Emission Computed Tomography*).

Los aparatos para SPECT suelen consistir en la unión de una gammacámara a un sistema rotativo, de manera que se puedan obtener imágenes del paciente desde cualquier orientación, en torno a él ¹.

La gammacámara posee un detector de centelleo sólido, que está formado por una sustancia luminiscente y un fotomultiplicador. Al interactuar un fotón con la sustancia luminiscente le cede toda o parte de su energía, excitando sus átomos. La desexcitación de éstos devuelve toda la energía en forma de fotones de luz visible (destellos) que son amplificados por el fotomultiplicador, con lo que se consigue un débil impulso eléctrico proporcional a la energía cedida por el fotón gamma. Además al detector se acopla un colimador, que sirve para eliminar los fotones que provengan de una dirección distinta a la elegida para efectuar la detección ⁴. Por último, estos equipos precisan de un ordenador que se encargue de realizar la reconstrucción, así como la visualización y tratamiento de los diferentes cortes tomográficos obtenidos.

PET. (*Positron Emission Tomography*)

El tomógrafo PET se basa en el empleo de radionúclidos emisores de positrones. Los positrones emitidos por estos radionúclidos interaccionan con los electrones de la corteza de los átomos de la materia circundante, y al colisionar con un electrón se aniquilan, emitiendo dos fotones gamma de 0,511 MeV que viajan en la misma dirección y en sentidos opuestos. Los dos rayos gamma son captados por un conjunto de parejas de cristales detectores y fotomultiplicadores opuestos entre sí, montados en un anillo. Estos eventos, son reconocidos por la electrónica incorporada al equipo, como eventos coincidentes, asignándoles un origen espacial común, lo que permite la captación de imágenes tridimensionales ^{1,4}.

4.1.1.A. Exploraciones tiroideas.

El tiroides es una glándula de secreción endocrina situada en el cuello y dividida en dos lóbulos unidos entre sí por el istmo. La célula tiroidea posee una bomba de yoduro en la membrana que le permite captar el ion yoduro y organificarlo, es decir, introducirlo en la proteína tiroglobulina, unido a los restos tirosilo. Posteriormente y por proteólisis la tiroglobulina da lugar a las hormonas tiroideas T3 y T4.

El radiofármaco empleado para este tipo de exploraciones es el **yoduro sódico** que presenta el radioyodo como **yoduro [I¹³¹] ó [I¹²³]**. Se puede encontrar en forma de cápsulas gelatinosas, solución oral o inyectable. El I¹²³ es más apto para imágenes diagnósticas (por su energía de 140 keV, ideal para la cámara gamma) y su relativamente corto período de semidesintegración.

Tras la administración de las formas orales del radiofármaco el yoduro se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Tras la absorción, el yoduro radiactivo es captado por el tiroides mediante la bomba de yodo y, al igual que el yoduro estable, es utilizado en síntesis de hormonas tiroideas ¹.

La obtención de imágenes gammagráficas puede comenzar 60 minutos tras la administración de la dosis. Lo que se observa en una imagen gammagráfica no es la tiroides en sí, sino la distribución de la radiactividad emitida por el radioisótopo administrado y que se concentró en la glándula. Así, aquellas porciones con escasa o nula actividad se denominan zona “fría” y evidencia que el tejido capta menos yoduro radiactivo ³.

Distintas situaciones patológicas son reveladas a partir de defectos hipocaptantes o hipercaptantes en el centellograma tiroideo, como se desarrollará a continuación.

Diagnóstico del hipertiroidismo.

El hipertiroidismo es una situación patológica en la que la glándula trabaja exceso, de manera que capta mayores cantidades de yoduro, para aumentar la síntesis de hormonas tiroideas. Existen dos formas principales de hipertiroidismo: La enfermedad de Graves Basedow (bocio difuso tóxico) e hipertiroidismo o bocio nodular tóxico (Enfermedad de Plummer). En la primera, toda la glándula secreta un exceso de hormonas tiroideas, mientras que en la segunda existe hiperfunción de uno o más nódulos tiroideos autónomos que provocan un exceso de hormonas, de manera que inhibe la actividad del resto del tejido sano ^{1,3, 6}. Tras la administración del radioyodo será captado en mayor cantidad por la glándula hiperfuncionante evidenciando tal situación de la siguiente manera:

- Enfermedad de Graves Basedow: toda la glándula se observa hipercaptante.
- Bocio nodular tóxico: sólo se observa un nódulo caliente, y el resto del tejido inhibido y con escasa o nula captación.

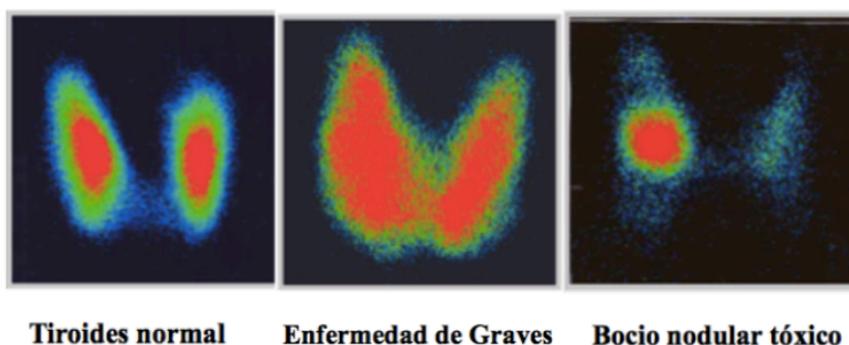


Figura 1. SPECT tiroideo tras administración de Ioduro [I^{131}] ³

Diagnóstico cáncer diferenciado de tiroides (TDC).

El radioyodo puede detectarse en cualquier parte del cuerpo cuando se concentra en una metástasis de un carcinoma diferenciado de tiroides. Así, tras la extirpación de la glándula, las únicas zonas que concentrarán radioyodo y que por tanto podrán ser observadas por gammagrafía serán las metástasis, permitiendo su detección ¹.

4.1.1.B. Exploraciones del sistema urinario

Las exploraciones gammagráficas renales permiten obtener información sobre la anatomía y el estado funcional de los riñones y de los conductos urinarios, pudiendo explorar el tamaño, forma y posición de los riñones, capacidad de filtración, obstrucciones, necrosis, tumores, etc ¹.

Los radiofármacos yodados que se emplean son agentes que se eliminan por secreción tubular como el **Ortoyodohipurato** que puede ser marcado con I^{131} o I^{123} . El ortoyodohipurato marcado está

indicado, entre otros, para el estudio gammagráfico de la perfusión renal y detección de obstrucciones en el tracto urinario ⁵.

Tras la administración intravenosa el radiofármaco es excretado por el sistema renal predominantemente por secreción tubular (80%). La máxima captación se produce entre los 2 y 5 minutos tras la administración. El tiempo de tránsito renal es de 2,5 a 5 minutos, pudiendo aumentar a varias horas, e incluso días, en casos de función renal anormal.

4.1.1.C. Exploraciones del sistema cardiovascular.

Estudio funcional del miocardio.

Es posible visualizar la distribución de los nervios simpáticos en el miocardio tras la administración intravenosa de **Iobenguano [I¹²³]** o **meta-yodo-bencilguanidina (MIBG)**. El Iobenguano o meta-yodo-bencilguanidina (MIBG) es un análogo de las noradrenalina, por lo que es captado en las vesículas presinápticas de las terminaciones nerviosas simpáticas. Así es captado por el ventrículo izquierdo de manera proporcional a la inervación simpática de esta zona, proporcionando información importante, como la extensión de la zona necrosada tras un infarto de miocardio ^{1,6}.

Exploración del metabolismo de los ácidos grasos en el miocardio.

Aunque todavía no se han incorporado a la práctica clínica, el **Ácido Yodofilico (BMIPP)**, marcado con I¹²³ permite la obtención de imágenes del metabolismo de los ácidos grasos en el miocardio, que son la principal fuente de energía en el corazón. Tras la administración intravenosa del BMIPP es captado en el miocardio por el transportador de ácidos grasos de cadena larga (CD36) expresado en la superficie de las células del miocardio. Una vez dentro es incorporado al metabolismo de los ácidos grasos por una ruta alternativa. Es por ello que las imágenes obtenidas con BMIPP representan el atrapamiento metabólico en un momento determinado ⁵.

4.1.1.D. Exploraciones de las glándulas suprarrenales.

Los radiofármacos empleados en la exploración gammagráfica de las glándulas suprarrenales actúan por su integración en el metabolismo suprarrenal.

Exploraciones de la corteza suprarrenal

El radiofármaco empleado es el **Noryodocolesterol [I¹³¹]** debido a su elevada afinidad por este tejido. Es un análogo estructural del colesterol capaz de incorporarse en las primeras etapas de síntesis de hormonas esteroideas, por lo que se acumula en la corteza suprarrenal, aunque no

participa en la hormonosíntesis. Está indicado para localizar tejido hiperfuncionante, en el diagnóstico diferencial de hiperplasia adrenal maligna y no maligna y en la detección de tejido remanente tras la adrenalectomía y tejido ectópico. Las exploraciones pueden realizarse tras la supresión de la función suprarrenal con dexametasona, o tras su estimulación con ACTH ¹.

Tras la inyección de Noryodocolesterol, la captación del mismo se da de manera progresiva durante varios días y la retención es prolongada dentro de la corteza suprarrenal, por ello, aunque el radiotrazador alcanza su máxima concentración a las 48 horas, la obtención de imágenes normalmente se retrasa hasta los 4 o 5 días para permitir la eliminación de la actividad de fondo y obtener imágenes mas precisas.

Exploraciones de la médula suprarrenal.

Por su biodistribución el **Iobenguano [I¹²³]** se emplea en el estudio y en el diagnóstico de feocromocitomas y tumores adrenérgicos y neuroblastomas ¹. También está indicado en la estimación de la captación para evaluar la administración de dosis terapéuticas de Iobenguano I¹³¹. La obtención de imágenes con Iobenguano I¹²³ es una técnica de diagnóstico complementaria al TAC y la Resonancia Magnética y puede utilizarse antes de la cirugía inicial para confirmar que la masa detectada es un feocromocitoma y detectar una enfermedad multifocal, suprarrenal y metastásica ⁵.

4.1.1.E. Exploraciones cerebrales.

Los radiofármacos basados en compuestos marcados con alta liposolubilidad pueden atravesar la BHE y permiten el estudio cerebral ¹.

Diagnóstico de alteraciones de la circulación cerebral.

La **Iofetamina [I¹²³]** es un agente para el diagnóstico por imagen de enfermedades isquémicas cerebrales. A los pacientes que se someten a una exploración gammagráfica cerebral se les debe administrar el radiofármaco vía endovenosa, en un ambiente tranquilo y oscuro para evitar la excesiva estimulación neuronal que podría afectar a la distribución del radiofármaco.

En los casos de enfermedades isquémicas cerebrales tales como el infarto cerebral, se producen defectos en áreas cerebrales en las que se disminuye o bloquea el flujo sanguíneo, lo que hace posible su identificación, ya que la Iofetamina [I¹²³] comienza a acumularse en el cerebro de manera proporcional al flujo sanguíneo en esta zona ^{5,6}. Las imágenes gammagráficas pueden ser captadas por SPECT 15-30 minutos después de la administración.

Diagnóstico de la epilepsia.

Los receptores de benzodiazepinas (BZD) son abundantes en la corteza cerebral y el cerebelo de sujetos sanos, pero están disminuidos en sujetos con epilepsia. Cerca de un tercio de los pacientes con epilepsia no responden al tratamiento farmacológico convencional, por lo que una intervención quirúrgica puede mejorar su enfermedad. Para determinar la extensión de la zona de resección quirúrgica, el foco epiléptico debe ser localizado con precisión, lo cual es posible mediante la administración intravenosa de **Iomazenil [I^{123}]**, un análogo del Flumazenil (antagonista del receptor de BZD) que se acumula rápidamente en el cerebro, siendo su captación deficiente en el foco epiléptico ⁵.

Diagnóstico del Parkinson.

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la degeneración de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra ¹². El transportador de dopamina (DAT) es una proteína de membrana que se expresa de forma abundante en la sustancia negra del cerebro y se encarga de la recaptación de la dopamina liberada desde las terminaciones nerviosas dopaminérgicas en el nigroestriado. La expresión de DAT está disminuida en pacientes con Parkinson ⁵.

El **Ioflupano [I^{123}] o FP-CIT - I^{123}** es un análogo de la cocaína que se une con alta afinidad al transportador de dopamina (DAT), lo que le convierte en un agente ideal para la obtención del imágenes del DAT ⁶. Tras la administración intravenosa, la captación de Ioflupano I^{123} por el cerebro es rápida. La obtención de imágenes mediante SPECT debe realizarse entre 3 y 6 horas tras la administración. En sujetos sanos la captación de Ioflupano es bilateral y simétrica, por lo que se visualizan dos áreas con forma de media luna e igual intensidad ⁴. En sujetos con Parkinson cuando el Ioflupano es administrado la radiactividad acumulada desciende gradualmente, debido a que la expresión del DAT está disminuida, lo que da como resultado imágenes asimétricas o simétricas con intensidad desigual y/o pérdida de la forma de media luna ⁵.

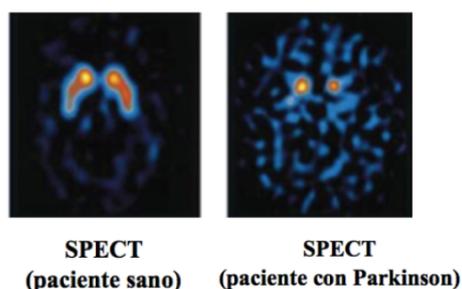


Figura 2. SPECT tras administración de Ioflupano [I^{123}] ⁵

4.1.2. Exploraciones no gammagráficas sin obtención de imágenes

En este tipo de exploraciones se aprovecha el comportamiento del radiofármaco en un determinado compartimento biológico para poder detectarlo por la radiación que emite y cuantificarlo, obteniendo información sobre el órgano o la función estudiada pero sin obtener imágenes ¹.

4.1.2.A. Captación y descarga tiroidea.

Es una prueba que permite explorar la función tiroidea con respecto a la síntesis de hormonas, localizando a qué nivel de la síntesis hormonal se produce la alteración. El radiofármaco empleado en la exploración de la captación tiroidea es el **yoduro radiactivo** [I^{123} o I^{131}]. En estas exploraciones se emplean actividades mucho menores que en las exploraciones gammagráficas, por vía oral. Tras la administración del radioyodo se determina la tasa de contaje del tiroides con una sonda de centelleo sólido, y tomando como referencia el contaje de la dosis administrada, se determina la fracción acumulada por el tiroides. Se debe descontar la actividad de fondo determinada en el muslo, que representa la actividad circulante. El contaje se realiza a diferentes tiempos tras la administración del radioyodo, a las 2, 4, 24 y 48 horas.

Para comprobar si el tiroides organifica adecuadamente el yoduro captado, o existe un fallo enzimático que impida su incorporación a la tiroglobulina, se administra al paciente una dosis de perclorato. El ion ClO_4^- bloquea competitivamente el tiroides e impide la captación del yodo así como la organificación del yodo captado y aún no incorporado a la tiroglobulina por inhibir las enzimas necesarias. De esta forma el radioyodo captado y no organificado saldrá del tiroides por difusión y disminuirá la fracción de radiactividad captada por el tiroides; si el yodo está organificado no disminuirá la fracción de radiactividad atrapada en el tiroides ^{1,3,6}.

4.1.2.B. Renograma.

La prueba consiste en la administración de una dosis traza de **Ortoyodohipurato** [I^{131}], situando dos sondas de centelleo sólido sobre cada riñón del paciente. Tras la administración del radiofármaco se cuenta la actividad del trazador en cada riñón, obteniéndose así las correspondientes curvas actividad/tiempo de cada riñón y por comparación entre sí se calcula la función de cada órgano ^{1,6}.

4.1.2.C. Volumen plasmático.

El volumen total de plasma puede determinarse fácilmente con albúmina sérica humana purificada y marcada con radioyodo (**SARI-I¹²⁵ o SARI-I¹³¹**). La albúmina por sus características, no sufre extravasación apreciable a tiempos cortos ni ningún tipo de secuestro en ningún órgano, sino que permanece en el torrente circulatorio donde difunde y se diluye hasta alcanzar el equilibrio. La prueba se realiza inyectando vía endovenosa SARI-I¹²⁵ o SARI-I¹³¹. Se conserva un patrón de referencia de la dosis inyectada. Tras un periodo de 15 minutos para que el trazador se difunda totalmente y alcance el equilibrio, se extrae una muestra de sangre del paciente. Contando la actividad de la sangre completa o de suero, y comparándolo con el patrón de referencia, se calcula el volumen sanguíneo o plasmático respectivamente ^{1,3}.

4.1.2.D. Localización y caracterización de trombos venosos en las piernas.

La administración de **Fibrinógeno [I¹²⁵]** permite la localización y caracterización de trombos venosos en las piernas. El radiofármaco se presenta normalmente liofilizado, siendo necesaria la reconstitución del polvo con una solución salina para su administración intravenosa. Tras la inyección en bolo, el Fibrinógeno [I¹²⁵] se distribuye por el espacio vascular, acumulándose finalmente en un trombo de formación reciente.

La presencia de un trombo se detecta realizando medidas de la radiactividad en ambas piernas con un detector apropiado, comparando estas medidas con las tomadas sobre el corazón que se tomará como referencia (100%). La medida se realiza a las 24-48 horas tras la administración del radiofármaco porque éste se acumula en la zona afectada en un 20% más que en la zona equivalente de la pierna opuesta ¹.

4.2. Radioterapia metabólica

La Radioterapia se emplea para destruir células patológicas, normalmente tumorales, aprovechando la especial sensibilidad de las células cancerosas frente a las radiaciones ionizantes. Esta sensibilidad se debe a que las células cancerosas son muy proliferativas, por lo que el número de células en división es mayor que en el tejido sano. Tienen el ADN más expuesto por estar en duplicación y tienen menor capacidad de reparación.

En la Radioterapia metabólica por radiofármacos se aprovecha la capacidad de estos trazadores de acumularse en un órgano diana tras su administración para irradiarlo de forma selectiva y no dañar células sanas. Es importante señalar que el tratamiento con radionucleidos puede dirigirse a órganos o células diana en todo el cuerpo, por lo tanto, la radioterapia metabólica puede abordar el

tratamiento de metastásis, que son el principal obstáculo para la curación de pacientes con cáncer, que no pueden ser alcanzada por radioterapia convencional ¹.

Los radionúclidos que se emplean en la preparación de radiofármacos con aplicaciones terapéuticas son emisores β por ser más ionizantes que los emisores gamma ⁷.

4.2.1. Tratamiento Patología tiroideas.

El radiofármaco de elección para el tratamiento de patologías tiroideas es el **yoduro I¹³¹**, emisor de radiación gamma y beta. El efecto terapéutico del I¹³¹ se debe a la radiación beta, mientras que la radiación gamma emitida, de energía relativamente elevada, hace que sea necesario tomar medidas de protección radiológica en torno al paciente tratado. La administración se realiza en forma de NaI por vía oral, en forma de cápsulas o forma líquida, o bien vía endovenosa ^{1,5}. El yodo se elimina fundamentalmente vía urinaria, por lo que es frecuente tratar la orina como residuo radiactivo tras estos tratamientos ¹⁰.

4.2.1.A. Hipertiroidismo.

El tiroides en estado de hiperfunción captará una fracción alta de yoduro radiactivo, irradiándose con destrucción parcial del tejido tiroideo y disminuyendo la función de la glándula. Las dosis a administrar deben ser ajustadas en cada caso por el médico. En el tratamiento de patologías no malignas el ajuste de la dosis puede requerir el conocimiento del peso del tiroides, bocio o adenoma, así como la captación y la vida media efectiva determinadas en los estudios preterapéuticos ¹.

En hipertiroidismo se administran actividades de I¹³¹ muy inferiores a las administradas en el cáncer tiroideo, por ello los tratamientos de hipertiroidismo se suelen realizar de forma ambulatoria, aunque es importante tener en cuenta que la radiación gamma emitida por el I¹³¹, de energía relativamente elevada, hace que sea necesario tomar medidas de protección radiológica en torno al paciente tratado ¹⁰.

4.2.1.B. Cáncer diferenciado de tiroides: CDT.

Si en el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria extirpada se confirma que se trataba de un carcinoma, el tratamiento habitual es administrar una dosis muy alta de **yoduro I¹³¹** para completar la ablación ¹.

En las primeras 24 horas tras la administración del radioyodo se elimina por orina hacia el 80% de la dosis, por lo que hay que recogerla y almacenarla en depósitos diseñados especialmente para

ello, hasta que la actividad contenida disminuya por debajo de un valor establecido en la legislación. Conviene añadirle un agente reductor a la orina, como metabisulfito, para estabilizar químicamente al radioyodo excretado como yoduro y evitar la volatilización del radionúclido.

Debido a que en este caso se administran dosis de yoduro I^{131} 10 veces mayores, por motivos de radioprotección, el paciente es normalmente ingresado en habitaciones especiales, blindadas frente a la radiación, hasta que la tasa de dosis de radiación que emite no suponga un riesgo significativo para las personas de su entorno y pueda considerarse un paciente ambulatorio. En los dos o tres días siguientes a la administración de I^{131} , la actividad residual en el paciente disminuye a un valor para el cual las dosis de radiación que recibirían las personas de su entorno se hallan por debajo de las restricciones establecidas, pudiendo entonces dar el alta hospitalaria. Con el fin de garantizar el cumplimiento de esas restricciones de dosis, es posible que el paciente tenga que modificar sus hábitos de vida durante un periodo de tiempo tras la salida del hospital (contacto interpersonal en el ámbito familiar y laboral, asistencia a espectáculos públicos, viajes etc). La duración de este periodo dependerá de características específicas del paciente ¹⁰.

Habitualmente, al tiempo, (unos 6 meses) se administra otra dosis trazadora de radioyodo, y se rastrea todo el cuerpo para detectar si han quedado restos, o si la enfermedad ha recidivado, o si han aparecido metástasis a distancia. Si algo se detecta, se administra una nueva dosis muy alta, terapéutica con el fin de destruir dichas formaciones.

4.2.2. Tratamiento de tumores adrenérgicos.

El **io Benguano** [I^{131}] está indicado para el tratamiento de tumores de feocromocitomas, neuroblastomas, carcinoides y cáncer medular de tiroides. También es útil para establecer la dosis terapéutica necesaria conociendo la dosimetría en los puntos a tratar. El tratamiento puede repetirse entre los 6 y 8 meses siguientes ¹.

4.2.3. Tratamiento de hepatocarcinoma.

El **lipiodol** [I^{131}] está indicado para el tratamiento de hepatocarcinomas, cuando no son resecables ni se puede realizar un transplante de hígado. Se administra por vía intraarterial directamente en el hígado mediante inyección, a través de un catéter introducido por vía femoral. Tras la administración, la mayor parte del radiofármaco se acumula en el hígado ^{1,3,6}.

4.2.4. Radioinmunoterapia.

La inmunoradioterapia utiliza anticuerpos radiomarcados para el tratamiento de tumores que no pueden ser fácilmente resecados. El **Yoduro-I¹³¹-Tositumomab** ha sido aprobado para el tratamiento del linfoma no Hodgkin (LNH). Este radiofármaco consiste en anticuerpos monoclonales anti-CD20 radioyodados. El CD20 es un antígeno específico de linfocitos B (normales o tumorales). El fundamento de este tratamiento es que el 95 % de las células de un LNH son linfocitos B ⁵.

4.3. Radioinmunoensayo (RIA)

El radioinmunoensayo es una técnica competitiva en la que la molécula antigénica que se quiere determinar compete con un trazador radiactivo por unirse a un mismo anticuerpo, de forma que la fracción de trazador radiactivo unido al anticuerpo disminuye al aumentar la cantidad de antígeno presente en el tubo.

De los radionúclidos emisores gamma empleados en el marcaje del trazador para RIA, el radionúclido de elección es el **I¹²⁵**. ¹

Conclusiones.

El empleo de radioisótopos de yodo con fines médicos comenzó en los años 40, cuando se utilizó el I¹³¹ para el tratamiento del hipertiroidismo. Desde entonces el conocimiento de los diferentes radioisótopos de este elemento ha ido en aumento. Los procedimientos tanto diagnósticos como terapéuticos, en los que se utiliza son numerosos hoy en día, como se ha detallado en esta memoria. Esto se debe a que el yodo radiactivo presenta ventajas sobre otros elementos, ya que cada uno de los isótopos empleados presentan un tiempo de semidesintegración y un tipo de emisión, que les hace adecuados para diferentes aplicaciones biomédicas. Así por ejemplo, para la obtención de imágenes se dispone de un radioisótopo adecuado para SPECT (I¹²³) y un radioisótopo adecuado para PET (I¹²⁴), lo que le hace único. Además la terapia con I¹³¹ continúa siendo el tratamiento con radiofármacos más importante en cuanto a su frecuencia de uso y del que se tiene mayor experiencia

Bibliografía

1. Mallol, J: Manual de Radiofarmacia. Madrid, Díaz de Santos , 2008.
2. Mallol, J: Medicamentos radiactivos: radiofármacos y productos radiofarmacéuticos. Madrid, Díaz de Santos, 1995
3. Chain, Y y Illanes, L: Radiofármacos en Medicina Nuclear, fundamentos y aplicación. Buenos Aires, Editorial de la Universidad de la Plata, 2015
4. Gómez Perales, JL: Radiofarmacia. España, Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional, 2016.
5. Tatsuo Kaiho : Iodine Chemistry and Applications. New Jersey , John Wiley & Sons, 2015
6. F. Sharp, P, G. Gemmell, H and D. Murray, A: Practical Nuclear Medicine, 3ª ed. London, Springer-Verlag, 2005.
7. J. Adam, M and D. Scott, W : Radiohalogens for imaging and therapy. The Royal Society of Chemistry, 2005.
8. Welch, MJ and Redvanly, CS: Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications. New York, John Wiley & Sons. 2003.
9. Saha, GB: Fundamentals of Nuclear Pharmacy, 5ª ed. New York, Springer-Verlag, 2004.
10. Guía: Criterios de alta de pacientes y medidas para la protección radiológica del público después de tratamientos metabólicos con I-131. Consejo de Seguridad Nuclear, Sociedad Española de Protección Radiológica, Sociedad Española de Física, Médica. España, 2011.
11. Guía: Unidades de Radiofarmacia y Normas de correcta preparación de Radiofármacos. Sociedad Española de Radiofarmacia, versión 01, 2017.
12. Ortega Lozano, S.J. , Martínez del Valle Torres, M.D. , Jiménez-Hoyuela García, J.M. , Delgado García, A. , Campos Arillo, V. : Aplicación del FP-CIT-I-123 en la prácticas clínica de pacientes con Parkinson. Servicio de Medicina Nuclear y Servicio de Neurología. Hospital Universitario de la Victoria. Málaga, 2005.
13. Guías de procedimientos radiofarmacéuticos. Real Farmacopea Española. Madrid, 1998-2004.