



UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA
MÁSTER UNIVERSITARIO EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA QUÍMICA

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
MÓDULO DE QUÍMICA INORGÁNICA E INGENIERÍA QUÍMICA

APLICACIONES DE LOS RADIOISÓTOPOS EN
MEDICINA

Autor/a: Marta María Llordén Alonso

Tutor/a: Antonio José López Peinado

FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y QUÍMICA TÉCNICA
FEBRERO 2021

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA
MÁSTER UNIVERSITARIO EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA QUÍMICA**

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
MÓDULO DE QUÍMICA INORGÁNICA E INGENIERÍA
QUÍMICA**

**APLICACIONES DE LOS RADIOISÓTOPOS EN
MEDICINA**

Autor/a: Marta María Llordén Alonso

Tutor/a: Antonio José López Peinado

**FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y QUÍMICA TÉCNICA
FEBRERO 2021**

Índice

Índice de abreviaturas.....	7
Índice de tablas.....	8
Índice de figuras	8
Introducción	9
¿Qué es un radioisótopo?	9
Historia de la radiactividad	13
Aplicaciones de la radiactividad.....	14
Objetivo	15
Desarrollo del trabajo.....	15
Radiaciones ionizantes en Medicina	15
Radiodiagnóstico.....	16
Medicina Nuclear	17
Generación de radioisótopos de uso médico	20
Aplicaciones de la medicina nuclear	22
Diagnóstico.....	23
Técnicas terapéuticas.....	29
Radioterapia oncológica.....	29
Teleterapia.....	30
Braquiterapia	31
Radioisótopos más empleados	33
Situación actual.....	37
Avances e investigaciones	38
Aplicaciones terapéuticas	38
Nuevos radiofármacos.....	39
Producción de radioisótopos.....	40
Teranóstica.....	41

Tratamiento de infecciones	42
Conclusiones	43
Referencias	44

Índice de abreviaturas

- CAF: Cancer-Associated Fibroblast (fibroblastos asociados al cáncer)
- eV: electronvoltio
- FAPI: Fibroblast activation protein inhibitor (Inhibidor de la proteína de activación de fibroblastos)
- FDG: fluorodesoxiglucosa
- LINAC: Linear Accelerator (acelerador lineal)
- MeV: megaelectronvoltio
- NCEPT: Neutron Capture Enhanced Particle Therapy (Terapia de partículas mejorada por captura de neutrones)
- NIBIB: National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering
- OIEA: Organismo Internacional de Energía Atómica
- PET: Positron Emission Tomography (Tomografía por Emisión de Positrones)
- PSA: Prostatic Specific Antigen (Antígeno prostático específico)
- PSMA: Prostate-Specific Membrane Antigen (Antígeno de membrana específico de la próstata)
- RIA: Radioimmunoassay (radioinmunoanálisis)
- SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography (Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Únicos)
- TAC: Tomografía Axial Computarizada
- TAT: Targeted Alpha Therapy (terapia alfa dirigida)
- TC: Tomografía Computarizada
- TGF: Transforming Growth Factor (factor de crecimiento transformante)

Índice de tablas

Tabla 1. Partículas fundamentales del átomo ²	9
Tabla 2. Principales radioisótopos empleados en diagnóstico y terapia ^{31,44,49}	33
Tabla 3. Principales radioisótopos empleados para esterilización ^{31,44,49}	34
Tabla 4. Principales radioisótopos empleados en diagnóstico (I) ^{31,44,49}	34
Tabla 5. Principales radioisótopos empleados en diagnóstico (II) ^{31,44,49}	35
Tabla 6. Principales radioisótopos empleados en radioinmunoanálisis ^{31,44,49}	36
Tabla 7. Principales radioisótopos con aplicaciones terapéuticas (I) ^{31,44,49}	36
Tabla 8. Principales radioisótopos con aplicaciones terapéuticas (II) ^{31,44,49}	37

Índice de figuras

Figura 1. Representación esquemática del poder de penetración de los distintos tipos de radiación ⁸	12
Figura 2. Ejemplo de radiografía ²¹	16
Figura 3. Cronología de la Medicina Nuclear ^{25,26}	19
Figura 4. Representación esquemática de un ciclotrón.....	22
Figura 5. Comparativa SPECT y TAC ³³	26
Figura 6. Comparativa imágenes TAC, PET y PET/TAC ³³	28
Figura 7. Esquema de radiocirugía con bisturí de rayos gamma ⁴⁵	31

Introducción

Los radioisótopos tienen aplicaciones en campos muy diversos. En el presente trabajo se pretende ofrecer una visión general de las aplicaciones que tienen los radioisótopos en medicina. Antes de ellos se ha considerado conveniente aclarar algunos conceptos elementales.

¿Qué es un radioisótopo?

Un átomo es la partícula más pequeña en que un elemento químico puede ser dividido sin perder sus propiedades químicas¹. Cuando se descubrieron esas partículas se pensaba que no se podían dividir más, aunque hoy se sabe que los átomos están constituidos por partículas aún más pequeñas.

Una primera aproximación a la composición del átomo es que se trata de un núcleo, que condensa la mayor parte de la masa del átomo, alrededor del cual orbitan electrones. Actualmente se dispone de más información sobre la composición del núcleo, llegándose a la conclusión de que está formado por una serie de partículas fundamentales, de modo que las más importantes desde el punto de vista químico son el protón y el neutrón, que se conocen como nucleones². Las partículas fundamentales del átomo y algunas de sus características se recogen en la Tabla 1:

Tabla 1. Partículas fundamentales del átomo²

Partícula	Símbolo	Masa (u*)	Carga (e**)
Electrón	e	$5,485806 \cdot 10^{-4}$	-1
Protón	p	1,007276	+1
Neutrón	n	1,008665	0

*1u = unidad de masa atómica = $1,660538 \cdot 10^{-27}$ kg
 **Carga del electrón = $1,602176 \cdot 10^{-19}$ C

En un átomo eléctricamente neutro, el número de protones en el núcleo es igual al número de electrones y se conoce como número atómico Z, mientras que la suma de protones y neutrones se conoce como número másico A, por lo que el número de neutrones se calcula como

$$N = A - Z$$

De este modo, una especie atómica (X) con un número atómico Z y un número másico A se representa como



Todos los átomos con el mismo valor de Z son el mismo elemento químico, pero puede ocurrir que átomos con el mismo valor de Z, tengan un valor de A distinto, estos átomos se denominan *isótopos* y prácticamente todos los elementos químicos conocidos tienen al menos un isótopo. Como los átomos son eléctricamente neutros, la diferencia entre los valores de A de un isótopo a otro se debe a una diferente cantidad de neutrones.

El núcleo atómico es un sistema complicado, ya que hay dos clases de partículas sobre las que actúan dos tipos de fuerzas: fuerzas electrostáticas y fuerzas nucleares fuertes de corto alcance y, como se ha mencionado anteriormente, concentra casi toda la masa del átomo en una fracción muy pequeña del volumen del mismo (el radio del núcleo varía entre $1/10^4$ y $1/10^5$ del radio del átomo). Al encontrarse tan cerca, se producen fuerzas de repulsión entre los protones, pero también hay fuerzas nucleares de atracción entre los protones, entre protones y neutrones y entre los neutrones; de este modo, un núcleo es estable si las fuerzas de atracción superan las de repulsión.²

De esto se deduce que la estabilidad del núcleo depende de la relación N/Z. En los isótopos varía el número de neutrones, lo que puede causar un desequilibrio en esa relación y por tanto en las fuerzas que mantienen al núcleo estable, convirtiéndose así en isótopos inestables.^{2,3}

Todos los elementos tienden a la estabilidad y al estado de menor energía. En el caso de los isótopos inestables, su forma de alcanzar esa estabilidad es desintegrarse emitiendo una radiación o una partícula, de forma que el isótopo se convierte en otro elemento distinto que puede ser estable o no. Si el nuevo elemento sigue siendo inestable, el proceso de desintegración se repite hasta alcanzar un estado estable. El primer radioisótopo se denomina isótopo padre y los generados por su desintegración (o sucesivas desintegraciones) son los isótopos hijos, de modo que el conjunto de isótopos padre e isótopos hijo constituye una familia o serie radiactiva.⁴ Esta emisión es lo que conocemos como *radiactividad* y los isótopos inestables se denominan isótopos radiactivos o *radioisótopos*.¹

Cada radioisótopo se caracteriza por su período de semidesintegración (también llamado semiperíodo), que se define como el tiempo necesario para que su actividad disminuya

hasta la mitad debido a la desintegración de sus átomos, es decir, es el tiempo que tarda la mitad de sus átomos en desintegrarse⁴. Este puede variar entre una fracción de segundo y cientos de millones de años, por ejemplo, el yodo 131 (¹³¹I) tiene un período de semidesintegración de 8,02 días, mientras que el carbono 14 (¹⁴C) tiene un semiperíodo de 5730 años o el uranio 235 (²³⁵U), que tiene un período de semidesintegración de unos 700 millones de años.⁵ Es importante conocer el semiperíodo de cada radioisótopo en función de la aplicación que tenga.

La *actividad* es una medida de la cantidad de un radioisótopo^{4,5} y se define como el número de desintegraciones por segundo y su unidad es el becquerel (Bq)⁵, de modo que 1 Bq = 1 desintegración/s,

Si la radiación emitida por el radioisótopo tiene suficiente energía, es capaz de arrancar electrones, neutrones o protones (siendo los dos últimos menos probables ya que la energía que los une es mucho mayor). En ese caso se trata de *radiación ionizante* y el proceso por el que arranca los electrones se conoce como *ionización*. Hay varios tipos de radiaciones ionizantes.¹⁻⁴

Radiación alfa (α)

Es un tipo de radiación de alta energía. Consiste en 2 protones y 2 neutrones (lo que equivale a un núcleo de helio) unidos fuertemente entre sí. Al ser partículas de gran tamaño, su capacidad de penetración en los tejidos es muy reducida. Pueden interactuar con la materia debido a su carga eléctrica y son absorbidos fácilmente por los materiales, sin embargo, solo pueden viajar por el aire unos pocos centímetros y una hoja de papel o simplemente la piel humana bastan para detenerlas.

Radiación beta (β)

En términos generales, cuando se habla de radiación β , se refiere a la radiación beta negativa (β^-), que se trata de un flujo de electrones. Pero también existe la radiación beta positiva (β^+) que se trata de un flujo de positrones (partículas de masa similar a la del electrón, pero con carga positiva, e^+). Estas partículas tienen una masa muy inferior a la radiación alfa, lo que hace que sea mucho más penetrante; puede atravesar hasta 2 cm de tejido vivo, pero no una lámina de aluminio.

Radiación gamma (γ)

Es un tipo de radiación electromagnética (no tiene carga ni masa) como la luz visible, pero de frecuencia muy elevada. Procede de la reestructuración de los núcleos inestables y su energía es muy alta. Este tipo de radiación es mucho más penetrante que las anteriores, de modo que se requiere una lámina de plomo de cierto espesor para frenarla.

Rayos X

Son también un tipo de radiación electromagnética de frecuencia elevada y alta energía y, al igual que la radiación γ , son mucho más penetrantes, siendo necesario un cierto espesor de plomo para frenarlos. Proceden de las capas externas del átomo.

Neutrones liberados

Consiste en neutrones liberados como consecuencia de reacciones nucleares. No son ionizantes por sí mismos, sino que, como no tienen carga eléctrica, los neutrones pueden penetrar en la estructura de los átomos desestabilizándolos, lo que hace que emitan radiación para estabilizarse.⁶ El hecho de no tener carga eléctrica hace que no se vean afectados por los campos eléctricos, a diferencia de las ondas electromagnéticas, por ello son el tipo de radiación con mayor capacidad de penetración y requieren capas gruesas de materiales con alto contenido en hidrógeno, como agua u hormigón para frenarlos.⁷

En la Figura 1 se puede ver un esquema de los tipos de radiación explicados junto con los materiales que pueden detenerlas.

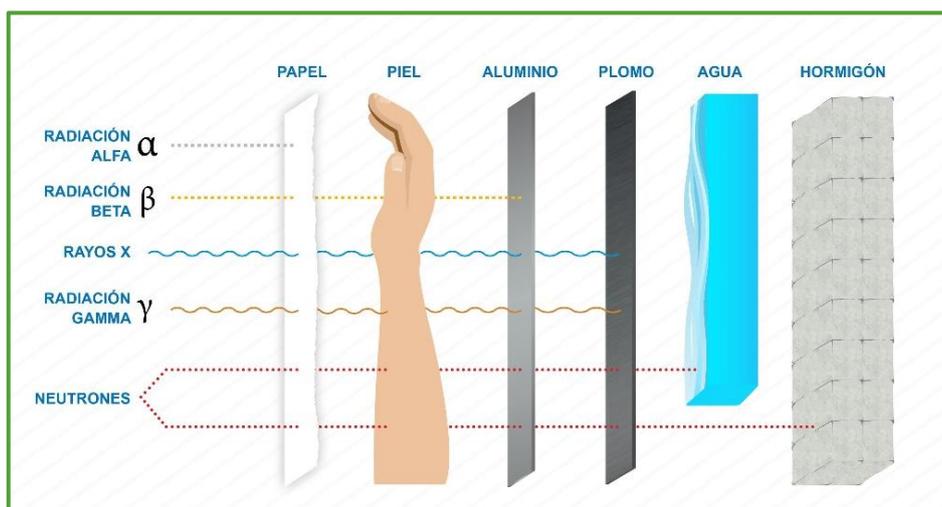


Figura 1. Representación esquemática del poder de penetración de los distintos tipos de radiación⁸

Según el origen de la radiactividad, se puede clasificar en:^{4,9}

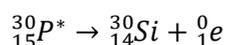
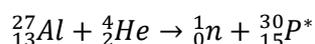
- Radiactividad natural: está presente natural y constantemente en el medio ambiente y no tiene origen antropogénico. Ejemplos de radiactividad natural son la radiación cósmica o la debida a los elementos radiactivos presentes en la corteza terrestre,
- Radiactividad artificial: es aquella que tiene su origen en isótopos preparados mediante reacciones nucleares por la acción humana, por ejemplo, en aceleradores o reactores nucleares. La radiación artificial tiene aplicaciones en múltiples campos, como la medicina, la industria o la generación de energía.

Historia de la radiactividad

La radiactividad fue descubierta de forma casi accidental en 1896 por el científico Antoine Henri Becquerel mientras realizaba investigaciones sobre la fluorescencia del sulfato doble de uranio y potasio.¹⁰ Durante sus experimentos, descubrió que el uranio emitía espontáneamente una radiación sin ser excitado previamente. Este descubrimiento dio lugar a numerosas investigaciones sobre la radiactividad, siendo las más importantes las realizadas por el matrimonio compuesto por Marie y Pierre Curie, que descubrieron en 1898 el polonio y el radio.¹⁰

La radiación y la radiactividad fueron estudiadas en Inglaterra por Ernest Rutherford y Frederick Soddy. Estos estudios llevaron a saber que la radiación podía ser de varias clases y que, tras el proceso radiactivo, el átomo original se había transformado en otro átomo distinto.¹⁰

Actualmente se conocen más de 3000 radioisótopos, de los cuales solo 84 aproximadamente son naturales.^{11,12} Algunos ejemplos de radioisótopos naturales son el uranio 238 (^{238}U), potasio 40 (^{40}K), torio 232 (^{232}Th) y sus núcleos hijos (obtenidos por desintegración radiactiva de los anteriores) radio 226 (^{226}Ra), radón 222 (^{222}Rn) y polonio 218 (^{218}Po). También se producen radioisótopos naturales continuamente por acción de radiación cósmica sobre las capas superiores de la atmósfera, como es el caso del carbono 14 (^{14}C), el tritio (^3H) y berilio 7 (^7Be).¹³ Sin embargo, también se pueden obtener artificialmente isótopos radiactivos de elementos estables. El primer isótopo artificial fue obtenido en 1934 por el matrimonio formado por Irene Curie (hija de Marie Curie) y Frédéric Joliot, que utilizaron una fuente de radiación alfa natural para bombardear aluminio 27 (^{27}Al), produciendo así radioisótopos de fósforo 30 (^{30}P), los cuales se desintegran a silicio 30 (^{30}Si) emitiendo radiación beta. Las reacciones que se producen se muestran a continuación:



Esto supuso el descubrimiento de la radiactividad artificial.¹⁰

Aplicaciones de la radiactividad

Las aplicaciones de la radiactividad se fundamentan en la interacción y comportamiento de la radiación con la materia. Los radioisótopos y sus radiaciones tienen numerosas aplicaciones en campos como la medicina, la industria o la agricultura, aunque, probablemente, el más conocido sea la generación de energía en centrales nucleares. Algunas de estas aplicaciones son las siguientes:^{14,15}

- Medicina: esterilización de productos de uso frecuente en clínica y en cirugía, técnicas de diagnóstico y análisis y como tratamiento de ciertas enfermedades.
- Farmacología: estudiar el metabolismo de nuevos fármacos antes de su comercialización
- Aumentar la producción de los cultivos: para ello se añaden marcadores radiactivos para analizar la eficacia y absorción de distintos tipos de fertilizantes y para optimizar los recursos hídricos. Otra aplicación es crear nuevas especies resistentes a plagas.
- Ganadería: se emplean marcadores radiactivos para optimizar el uso de piensos analizando su movimiento en el sistema digestivo y su absorción en el organismo o para desarrollar vacunas.
- Erradicación de plagas: se trata de un proceso de cría masiva del insecto que se pretende erradicar, tras lo que se emplea radiación para esterilizar a los machos antes de liberarlos al medio ambiente. Si la proporción de machos estériles es mayor que la de machos sanos, la plaga desaparecerá.
- Procesado de alimentos: se puede aplicar radiación ionizante (rayos X, gamma o beta) a los alimentos como forma de esterilización, consiguiendo inhibir el crecimiento de bacterias como la salmonela o la listeria, aumentando así la vida útil del producto sin necesidad de frío. Es una técnica con un gran potencial, pero no se ha implantado debido al rechazo de la población.¹⁶
- Industria: se emplean radioisótopos en muchos procesos. La gammagrafía industrial se emplea para evaluar la integridad y calidad tanto de soldaduras como de distintos materiales para tuberías, estructuras o piezas;² es habitual su uso para medir el espesor en industrias que fabriquen materiales en láminas (como el papel, por ejemplo), para determinar la densidad de fluidos en la industria petrolera, desarrollar nuevos materiales, estudiar patrones de mezcla, localizar fugas, analizar el desgaste de los equipos y los patrones de corrosión.
- Cosmética: se emplean radiaciones gamma para esterilizar soluciones salinas para lentillas o cosméticos antes de su empaquetado, asegurar el contenido óptimo de

humedad en la fabricación de cristales o aumentar la capacidad de absorción de líquido de ciertos materiales, como los pañales.

- Arte: restauración de objetos, verificación de objetos artísticos o históricos, etc.
- Arqueología: es conocido el uso de carbono 14 (^{14}C) para la datación de restos arqueológicos de origen orgánico, como tejidos, madera, huesos o semillas. Para la datación de material inorgánico, como rocas, se usa el potasio 40 (^{40}K).¹⁷
- Otros campos: la radiación tiene un creciente rol en la seguridad, por ejemplo, se usa americio 141 (^{141}Am) en detectores de humo.² También se usa radiación para medir y controlar fuentes de contaminación. Otro importante uso es en la industria aeroespacial, como es el caso del plutonio 238 (^{238}Pu), que se usa como fuente de calor para evitar la congelación de los dispositivos. Por supuesto también se emplean radioisótopos en investigación en múltiples disciplinas y ciencias aplicadas, como son la Medicina, la Física o la Astronomía.

Objetivo

Una vez conocidos los conceptos básicos de radiactividad, el presente trabajo tiene la finalidad de explicar, de forma general, cómo se usan los radioisótopos en medicina, las técnicas empleadas y qué radioisótopos son los más utilizados.

Por último, se va a realizar una revisión bibliográfica de las aplicaciones, la situación actual y los avances e investigaciones en el campo de la medicina nuclear.

Desarrollo del trabajo

Radiaciones ionizantes en Medicina

En el campo de la medicina, las radiaciones ionizantes se usan tanto para el diagnóstico, como para el tratamiento de algunas enfermedades.

Hay varias especialidades de la Medicina que emplean radiaciones ionizantes: la Radiología las emplea para obtener imágenes con el objetivo de diagnosticar enfermedades o alteraciones de los órganos y tejidos; la Medicina Nuclear utiliza la radiación introduciendo en el cuerpo una sustancia radiactiva con objetivos tanto de diagnóstico como de tratamiento y la Oncología Radioterápica utiliza distintas formas de radiación para tratar diferentes tipos de cáncer.¹⁸

Además, las radiaciones ionizantes procedentes de isótopos radiactivos se aplican en investigación médica.

Radiodiagnóstico

También se llama radiología o radiología diagnóstica. Es la rama de la medicina que se ocupa de generar imágenes del interior del cuerpo mediante diferentes agentes físicos (rayos X, ultrasonidos, campos magnéticos, entre otros) y de utilizar estas imágenes para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades.¹⁹

El radiodiagnóstico emplea radiaciones ionizantes (rayos X) pero, en el caso de los equipos de uso médico, estas no proceden de fuentes radiactivas, es decir, no proceden de radioisótopos. Además, las técnicas de radiodiagnóstico se combinan con otras técnicas de medicina nuclear o radioterapia que sí emplean radioisótopos.

Probablemente, la técnica de radiodiagnóstico médico más conocida es la *radiografía*,^{19,20} que se emplea para obtener imágenes precisas del interior del cuerpo, especialmente de los huesos². Para ello se coloca al paciente entre una fuente de rayos X y un detector, de manera que los rayos X atraviesan los tejidos y se absorben en mayor o menor medida en función de la densidad del tejido, obteniéndose así una imagen en escala de grises, siendo más oscuros en las zonas menos densas que no absorben bien la radiación y más claros en las partes más densas, como los huesos. Esto se puede observar en la radiografía mostrada en la Figura 2.



Figura 2. Ejemplo de radiografía²¹

Un tipo de detector es la película fotográfica, pero actualmente se tiende más a usar detectores que generen una imagen digital.²⁰

Otras técnicas de radiodiagnóstico son el ultrasonido, las ecografías, las mamografías, la tomografía axial computarizada (TAC), la angiografía y la resonancia magnética. Sin embargo, ni el ultrasonido ni la resonancia magnética emplean radiaciones ionizantes.

Las mamografías son un tipo especial de radiografía de la mama. Es una técnica que utiliza rayos X en bajas dosis para detectar el cáncer de mama.²²

La TAC emplea un haz de rayos X que rota alrededor del paciente, obteniéndose imágenes de secciones perpendiculares del organismo. A partir de estas secciones se pueden generar imágenes radiográficas en secciones progresivas de la zona en estudio e incluso imágenes tridimensionales de los órganos.

Una angiografía²³ es una prueba diagnóstica que permite obtener información del estado de las arterias. Para ello, emplea un catéter, que se introduce en la arteria o arterias que se quiera estudiar y por el que se inyecta un contraste yodado. Mientras el contraste circula por las arterias, se realizan sucesivas radiografías o una película, lo que permite conocer en tiempo real cómo circula la sangre por el organismo.

También existe la radiología dental, que utiliza equipos y procedimientos especiales como películas o tubos de rayos X intraorales o equipos extraorales para realizar radiografías panorámicas de la boca (ortopantomografía).

Medicina Nuclear

“La *Medicina Nuclear* es la rama de la medicina que emplea los isótopos radioactivos, las radiaciones nucleares, las variaciones electromagnéticas de los componentes del núcleo y técnicas biofísicas afines para la prevención, diagnóstico, terapéutica e investigación médica.”^{24,25}

El término “Medicina Nuclear” empieza a utilizarse en 1952, pero su historia comienza con el descubrimiento de los rayos X en 1895; los consecuentes estudios e investigaciones que se llevaron a cabo en los años siguientes sobre energía nuclear llevaron a su aplicación médica. (la Figura 3 muestra un eje cronológico del desarrollo de esta disciplina).²⁵

En 1923 Hevesey empleó por primera vez radioisótopos naturales como trazadores en exploración biológica y, tras el descubrimiento de la radiactividad artificial, se llevaron a cabo los primeros estudios de la fisiología del tiroides empleando yodo 131 (¹³¹I) en 1938; seguidamente, en 1939 comienzan las primeras aplicaciones terapéuticas, momento en

que empieza el desarrollo de la Medicina Nuclear como especialidad. Es especialmente importante el año 1946, en el que se obtuvieron por primera vez radioisótopos en un reactor, el "Graphite Reactor", construido por el Oak Ridge National Laboratory (ORNL). En agosto de 1946 tuvo lugar la primera producción de isótopos de carbono 14 (^{14}C) destinados a la investigación sobre el cáncer de piel.²⁶ Esto llevó al reconocimiento de la medicina nuclear como especialidad al ser descrita por Sam Seidlin en el "*Journal of the American Medical Association*", en el que informaba del éxito en el tratamiento de un paciente con cáncer de tiroides avanzado usando yodo 131 (^{131}I).²⁷

A partir de los años 60 el desarrollo de esta disciplina es imparable. Son especialmente importantes la aparición de generadores de tecnecio 99 metaestable ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), que permitió el desarrollo de los radiofármacos y la puesta a punto de las técnicas del SPECT en los años 70 y del PET en los años 80.^{25,28}

Actualmente, la medicina nuclear es de gran utilidad en muchas especialidades médicas a la hora de detectar enfermedades en sus etapas tempranas, antes de que las técnicas de imagen convencionales sean capaces de revelar anomalías. Esto se debe a que las técnicas de diagnóstico de la medicina nuclear posibilitan el estudio de las funciones celulares.²⁹

La Medicina Nuclear tiene estrecha relación con diversas ciencias básicas y aplicadas y con otras ramas de la medicina como fisiología, fisiopatología, radiodiagnóstico y otras técnicas de diagnóstico por la imagen.³⁰

La Medicina Nuclear también incluye el estudio de los fenómenos biológicos originados por el uso de radioisótopos, además del empleo de ciclotrones y reactores nucleares para producir radioisótopos para uso médico y la aplicación de técnicas de reconstrucción de imagen y procesamiento de datos. Esta disciplina se aplica en los siguientes aspectos:³⁰

- Prevención: higiene, medicina profiláctica y preventiva y protección radiológica.
- Investigación: investigación básica y aplicada en medicina nuclear utilizando radioisótopos y otras técnicas.
- Diagnóstico: pruebas funcionales, morfológicas, dinámicas, morfofuncionales y analíticas con el objetivo de conseguir un mejor entendimiento del cuerpo humano en estado de salud o enfermedad.
- Terapéutica: comprende tanto el tratamiento mediante la administración de radiofármacos y otras terapias como el tratamiento y prevención de los efectos biológicos provocados por la exposición a radiaciones ionizantes.

Aplicaciones de los radioisótopos en Medicina

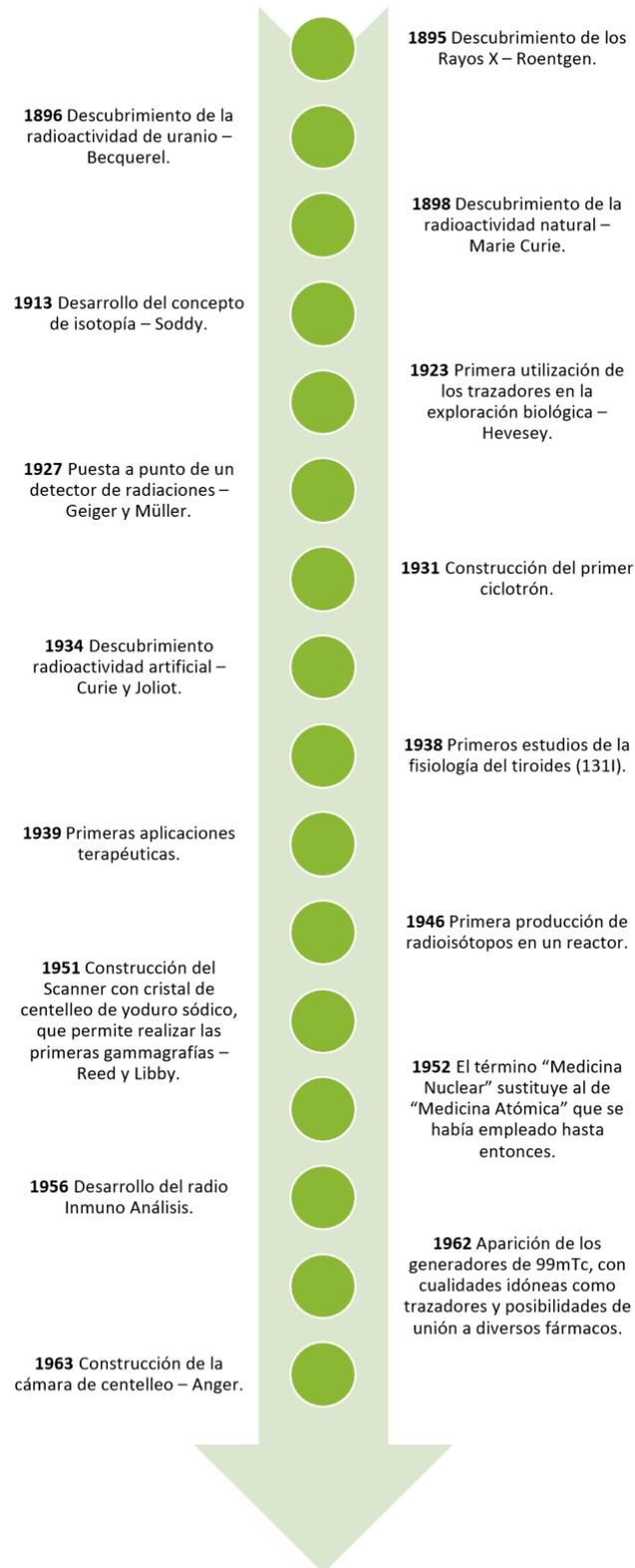
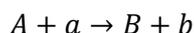


Figura 3. Cronología de la Medicina Nuclear^{25,26}

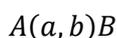
Generación de radioisótopos de uso médico

Desde el descubrimiento de la radiactividad artificial se han producido muchos radioisótopos nuevos. Los radioisótopos se producen utilizando haces energéticos de iones, que van desde protones hasta uranio 238 (^{238}U), empleando aceleradores de partículas (principalmente ciclotrones o aceleradores lineales) o reactores.^{31,32}

Los métodos de generación de radioisótopos implican reacciones nucleares.² En una reacción nuclear, un átomo A (blanco) es bombardeado con partículas de alta energía a (proyectil), de manera que el núcleo del blanco se transforma en otro núcleo distinto, B , produciéndose al mismo tiempo otras partículas, b .



Esta reacción se puede escribir de forma abreviada como:



Las reacciones nucleares pueden ser de distintos tipos, dependiendo del blanco, del proyectil y de la energía del proyectil:²

Si el proyectil, a , es *absorbido* por el blanco, A , se forma un núcleo inestable, Z , el cual se desintegra formando otro núcleo, B , y emitiendo una partícula, b :



En este caso, se pueden dar varios tipos de reacciones:

- Captura radiactiva: el blanco absorbe el proyectil y se genera un núcleo excitado, el cual pasa a su estado fundamental emitiendo radiación gamma. En función del tipo de proyectil, puede ser captura electrónica, captura neutrónica o térmica o captura de protones.
- Emisión de partículas: el blanco absorbe el proyectil y, en la desintegración del núcleo excitado se forma un nuevo núcleo y se emite una partícula.
- Fotodesintegración: el proyectil es un fotón y en la desintegración se emiten partículas.
- Fisión: el proyectil es un neutrón y se forma un núcleo excitado e inestable, el cual se rompe en 2 núcleos más ligeros, además de producir neutrones y energía. Este es el tipo de reacciones que se utilizan en las centrales nucleares para producir energía.
- Fusión: dos núcleos ligeros colisionan para constituir un núcleo pesado. Es el tipo de reacciones que se producen en las estrellas.

En el caso de que el proyectil *no sea absorbido* por el núcleo, hay dos tipos de reacciones:

- Choque elástico: el proyectil colisiona con el blanco y sale despedido, sin provocar cambios en el núcleo. Es una dispersión elástica.
- Choque inelástico: el proyectil colisiona con el blanco y le cede parte de su energía, de modo que el núcleo queda excitado y pasa a su estado fundamental emitiendo radiación gamma.

El tipo de radioisótopos producidos en un ciclotrón o en un reactor depende del tipo y la energía de la partícula empleada y del material del blanco.³² En función de la energía cedida por la partícula incidente, el núcleo irradiado emite un número al azar de nucleones (partículas que forman parte del núcleo atómico, es decir, protones o neutrones), de modo que, cuanto mayor es la energía, más nucleones se emiten, lo que lleva a la producción de una mayor variedad de radioisótopos

Generación en ciclotrones

Un ciclotrón es un tipo de acelerador de partículas. Impulsa las partículas cargadas (cationes o aniones), a las que se les transfiere alta energía acelerándolas a altas velocidades, cercanas a la velocidad de la luz, en órbitas circulares mediante campos electromagnéticos alternos hasta hacerlas colisionar sobre unos blancos, lo que provoca una reacción nuclear y la producción de radioisótopos emisores de positrones.³²

Los ciclotrones están equipados con cámaras metálicas que contienen un campo electromagnético. Estas cámaras se denominan cavidades de radiofrecuencia o Ds, debido a su forma, tal como se puede ver en la representación esquemática de la Figura 4. Al inyectar las partículas cargadas en el acelerador, el impulso eléctrico de las cámaras de frecuencia las acelera mientras que los imanes enfocan los haces de partículas y las dirigen.²⁹ Las partículas repiten el mismo circuito tantas veces como sea necesario, aumentando su energía en cada vuelta, hasta que alcanzan la energía suficiente para salir de la órbita y colisionar con el blanco, donde se producen las reacciones nucleares.³²

Los radioisótopos generados mediante ciclotrones suelen desintegrarse mediante emisión de radiación beta positiva o por captura de electrones. Algunos ejemplos de radioisótopos generados en ciclotrón son el flúor 18 (^{18}F) o el galio 68 (^{68}Ga), entre otros.³²

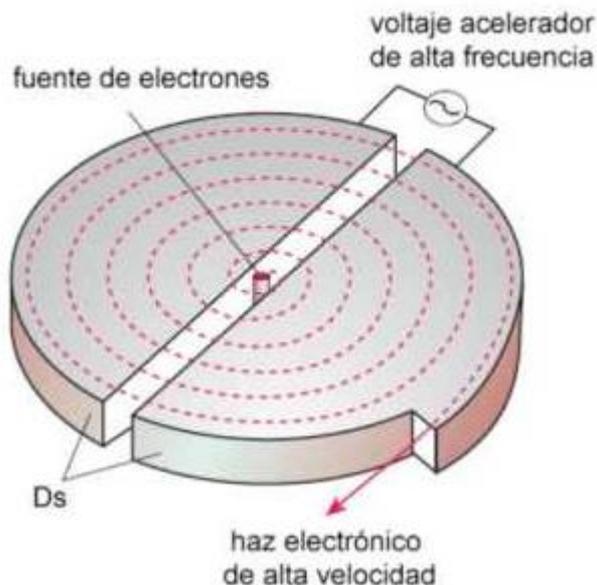


Figura 4. Representación esquemática de un ciclotrón

Generación en reactores

La producción de radioisótopos de aplicación en medicina nuclear mediante reactores nucleares se basa en dos tipos de reacciones nucleares: la captura de neutrones y la fisión de elementos pesados, ambas explicadas anteriormente.³²

Algunos ejemplos de radioisótopos producidos por captura de neutrones son el molibdeno 99 (^{99}Mo), el hierro 59 (^{59}Fe) o el cromo 51 (^{51}Cr).³²

Mediante la fisión del uranio 235 (^{235}U) se obtienen muchos radioisótopos de utilidad en medicina, como el yodo 131 (^{131}I) o el cesio 137 (^{137}Cs).³²

Aplicaciones de la medicina nuclear

Prevención

Se emplea la radiación gamma procedente de fuentes de cobalto 60 (^{60}Co) para esterilizar productos y materiales médicos. Es una técnica en general más barata y efectiva que la esterilización con vapor y, como es un método "frío" puede usarse para esterilizar productos termosensibles, como es el caso de sangre para transfusiones o tejidos biológicos para injertos (como hueso, nervios o piel). También existen dispositivos más pequeños que emplean cesio 137 (^{137}Cs).¹³

Además del coste y efectividad, tienen la ventaja de que pueden usarse para esterilizar un producto empaquetado, de modo que este se mantiene estéril hasta que se rompa el sello.³³

Habitualmente se usa esta técnica para esterilizar jeringuillas, algodones, ropa, guantes, válvulas cardíacas e instrumentos quirúrgicos.¹³

Investigación

La investigación en medicina nuclear, en líneas generales, se ocupa de la búsqueda de nuevas terapias o mejorar las existentes mediante el desarrollo de nuevos radiofármacos o la aplicación de radioisótopos diferentes. Además de la posibilidad de aplicar la radiación como tratamiento para otras enfermedades.

También se trabaja en técnicas de diagnóstico como la imagen molecular y en la mejora de las técnicas de diagnóstico por imagen utilizadas actualmente que, además, reduzcan el coste del proceso.

Cada servicio tiene sus propias líneas de investigación, algunos ejemplos de ello son los siguientes:

- El Hospital Universitario Rey Juan Carlos²⁴ tiene proyectos de investigación en PET-TC con 18F-FDG en Linfomas y Gammagrafía ósea en Cáncer de Próstata
- Los investigadores financiados por el NIBIB³³ avanza en el desarrollo de nuevos radiotrazadores y en mejorar las técnicas de imagen.
- El Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínic de Barcelona³⁴ tiene como objetivos el desarrollo de técnicas para mejorar el diagnóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes oncológicos, el desarrollo y aplicación de nuevas técnicas en oncología y diversos estudios de diagnóstico, bases genéticas y tratamiento de melanoma y cáncer de piel.

Diagnóstico

Las técnicas de diagnóstico de medicina nuclear emplean las radiaciones ionizantes procedentes de los radioisótopos para realizar estudios morfológicos y funcionales de numerosos órganos, además de determinaciones radio analíticas de sustancias contenidas en el organismo.

Estas técnicas se basan en los *radiofármacos* (o trazadores), que pueden definirse como un ente compuesto por un radioisótopo y una molécula transportadora, la cual tiene gran afinidad con un tejido o una función específica; también puede estar formado solo por el radioisótopo si este cumple las propiedades adecuadas.

La medicina nuclear emplea diferentes tipos de radioisótopos, dependiendo de la técnica y el objetivo del estudio, además, deben cumplir las siguientes condiciones:¹³

- Fácil disponibilidad: el radiofármaco debería ser de fácil producción, bajo coste y de fácil disponibilidad en el Servicio de Medicina Nuclear, ya que los isótopos de vida corta no resisten a un transporte a larga distancia
- Período de semidesintegración corto: el período de semidesintegración debe ser relativamente corto y no superior al tiempo requerido por el estudio, considerando el tiempo transcurrido desde la administración hasta la toma de la imagen. En general se busca un compromiso entre un tiempo suficientemente largo para que el radioisótopo se acumule en el órgano objetivo, pero no demasiado largo para que la radiación no cause daños en los tejidos.
- Tipo de radiación emitida: para aplicaciones de diagnóstico como la gammagrafía o SPECT se emplean radioisótopos emisores de radiación gamma, ya que es la que detectan los equipos. Sin embargo, los radioisótopos emisores de radiación beta negativa también se emplean en el PET. Para aplicaciones terapéuticas se emplean emisores de radiación alfa o beta negativa.
- Alta relación de actividad lesión/fondo: en función del radiofármaco administrado y la forma de administración se puede acumular en tejido sano o en lesiones. Lo ideal sería que, si, por ejemplo, se administra un marcador tumoral, este se acumule únicamente en el tejido tumoral sin aparecer en el tejido sano, de forma que se pueda localizar de forma precisa o viceversa, es decir, que, si el radiofármaco se emplea para marcar tejido sano, este no se acumule en las lesiones.

Además, y dado que se emplean con humanos, los radiofármacos no deben ser tóxicos y deben ser de rápida eliminación, factores que, en ocasiones, depende del estado del paciente y deben estudiarse en cada caso particular.¹³Estos métodos de diagnóstico no implican peligro o molestias para el paciente y los efectos secundarios son mínimos, ya que la dosis de radiación empleada es igual o menor a la empleada en estudios radiológicos de rutina.

Las técnicas diagnósticas se basan en la imagen de los órganos del cuerpo, sin embargo, también hay una técnica de análisis in vitro denominada radioinmunoanálisis (RIA)

Diagnóstico por imagen

Consiste en obtener imágenes del órgano u órganos que se deseen estudiar mediante el empleo de una fuente emisora de radiación gamma y un aparato receptor de la radiación, generalmente conectado a un ordenador. Dicha fuente emisora es un radiofármaco, seleccionado en función del tejido que se desee estudiar.

Los radiofármacos se introducen en el organismo del paciente, generalmente por vía intravenosa, pero también pueden introducirse por vía digestiva o por inhalación. Los

radiofármacos, por su especial afinidad, se fijan en un tejido, órgano o sistema determinado y emiten radiación gamma, que puede ser captada desde el exterior del cuerpo mediante un dispositivo especial (gammacámara). Las señales generadas son procesadas en un ordenador permitiendo generar una imagen o la visualización de imágenes sucesivas para evaluar la funcionalidad del órgano o sistema que se pretende estudiar.

El radioisótopo empleado dependerá del órgano que se pretenda estudiar, por ejemplo, para estudios de tiroides, se emplea el yodo 131 (^{131}I) pero el más usado es el tecnecio 99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), que es un estado excitado metaestable del núcleo tecnecio-99 (^{99}Tc).

Las gammacámaras actuales permiten realizar estudios de cuerpo completo y estudios SPECT o SPECT-TC.¹³

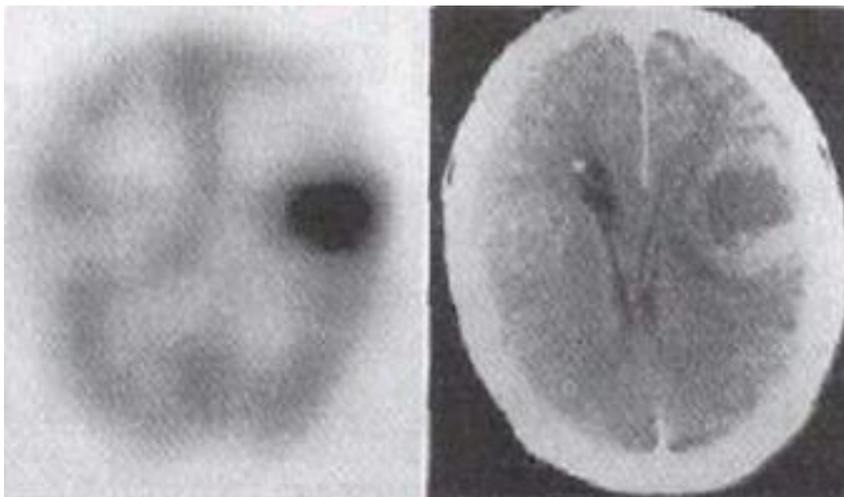
SPECT

SPECT son las siglas en inglés de *Single Photon Emission Computed Tomography* (Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Únicos o TCEFU).^{13,33}

El principio es el mismo que el de la gammagrafía, sin embargo, cambia el receptor y el radioisótopo usado. La obtención de la imagen conlleva la rotación de un conjunto de detectores alrededor del paciente, lo que permite obtener medidas desde diferentes ángulos para encontrar la distribución y concentración del radioisótopo.¹³

En esta técnica se emplean radioisótopos como el tecnecio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) que tiene un semiperíodo de 6 horas y yodo 123 (^{123}I) cuyo período de semidesintegración es de 13,22 horas.

Esta técnica es muy utilizada en estudios del cerebro, ya que permiten una mayor definición que otras técnicas como los rayos X. Esto se puede ver en la Figura 5, en la que se puede ver un glioma cerebral. En la imagen de la izquierda se ve el resultado del SPECT, con el glioma claramente definido como un punto negro debido al tecnecio 99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), mientras que en la derecha se ve una tomografía tomada por rayos X donde el glioma no se ve definido.^{13,33}

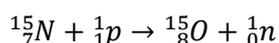
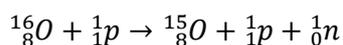
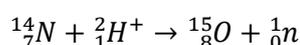
Figura 5. Comparativa SPECT y TAC³³

PET

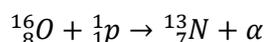
PET son las siglas en inglés de *Positron Emission Tomography* (Tomografía por emisión de positrones). En esta técnica se emplean radioisótopos, que se unen a una sustancia química como glucosa, agua o amonio para formar un radiofármaco, el cual es introducido en el cuerpo del paciente y viaja hasta el órgano que metabolice la sustancia química elegida. Por ejemplo, para detectar tumores se emplea ¹⁸F-FDG (fluorodesoxiglucosa), que son moléculas de un análogo de glucosa radiomarcadas con flúor 18 (¹⁸F).³³

Tiene mayor resolución que la SPECT, sin embargo, su gran desventaja es que los radioisótopos han de ser generados prácticamente en un ciclotrón “a pie de escáner” ya que los que se emplean tienen una vida demasiado corta para ser transportados. Esto hace que sea una técnica más cara.³³ Estos radioisótopos son los siguientes:

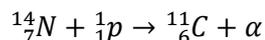
- Oxígeno 15 (¹⁵O): tiene un período de semidesintegración de 122 segundos. Actualmente se obtiene mediante 3 reacciones: ¹⁴N(d,n)¹⁵O, ¹⁶O(p,pn)¹⁵O o ¹⁵N(p,n)¹⁵O, donde d son deuterones, p son protones y n son neutrones.³⁵ Dichas reacciones se muestran a continuación:



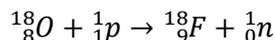
- Nitrógeno 13 (¹³N): su período de desintegración es de 10 minutos y la reacción³⁶ que se emplea para su producción es ¹⁶O(p,α)¹³N:



- Carbono 11 (^{11}C): tiene un período de semidesintegración de 20,4 minutos y para su producción³⁷ se emplea la reacción $^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$:



- Flúor 18 (^{18}F): su período de semidesintegración es de 110 minutos y, habitualmente se produce³⁸ mediante la reacción $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$:



Al desintegrarse, estos radioisótopos emiten positrones (e^+). Al emitirse, los positrones penetran en el tejido (en general menos de 1 mm) hasta colisionar con un electrón (e^-), con lo que se aniquilan liberando energía en forma de dos fotones gamma que se disparan en direcciones opuestas. Los detectores del escáner PET miden estos fotones y utilizan la información para generar imágenes de los órganos en estudio.³³

Esta técnica estudia más la funcionalidad de los órganos que su anatomía. Hace posible la obtención en varios instantes de tiempo de información sobre la farmacocinética y farmacodinámica de la molécula marcada, lo que la convierte en una técnica muy útil para estudiar el metabolismo.

Los escáneres PET se emplean para diagnosticar enfermedades como diferentes tipos de cáncer (cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón, linfomas o nódulos pulmonares son las indicaciones más frecuentes de esta prueba), enfermedades coronarias y desórdenes cerebrales como la epilepsia o el Alzheimer. También se usan para monitorizar la evolución del tratamiento de tumores y detectar la metástasis y en investigación.³³

En realidad, lo que se realiza en la actualidad es un híbrido entre dos técnicas de imagen, la TAC (Tomografía Axial Computarizada) y la PET. La combinación de estas técnicas permite obtener mayor definición, lo que mejora el diagnóstico; de hecho, un equipo capaz de realizar estos dos tipos de escaneo a la vez (escaneo PET/TC), se ha convertido en la principal herramienta de imagen para la evaluación del estado (estadiaje) de la mayoría de los cánceres.³³

La Figura 6 muestra una comparativa entre las técnicas PET y TAC por separado y combinadas. La imagen de la izquierda es una imagen TAC y la central es una imagen PET; tal como se puede observar en la imagen de la derecha, se obtiene una imagen más completa en la combinación de ambas técnicas.³³

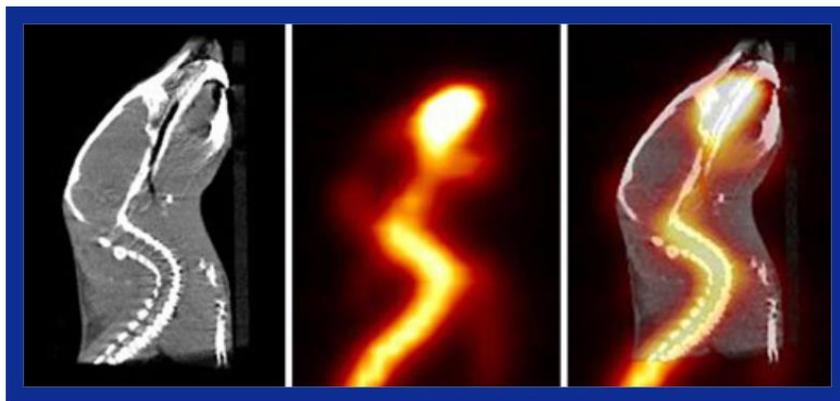


Figura 6. Comparativa imágenes TAC, PET y PET/TAC³³

Radioinmunoanálisis

El radioinmunoensayo o radioinmunoanálisis (RIA del inglés Radioimmunoassay) fue desarrollado en 1960 por Solomon A. Berson y Rosalyn Yalow^{39,40} para determinar la concentración de insulina en el plasma sanguíneo. Es una técnica de análisis in vitro, que no implica que el paciente se someta a la radiación. Actualmente se emplean para detectar y cuantificar sustancias que se encuentran en concentraciones muy pequeñas en mezclas de muchos componentes, como la sangre o la orina. Es una técnica muy sensible y precisa.⁴⁰ Generalmente, los radioisótopos empleados habitualmente son el yodo-125 (¹²⁵I) y tritio(³H).²⁸

La Clínica Universidad de Navarra⁴¹ define el radioinmunoanálisis como una “*técnica cuantitativa basada en la competición que se establece entre un antígeno, marcado radiactivamente, y el mismo antígeno no marcado por unirse a un anticuerpo específico*”.

Implica una combinación de tres principios:⁴⁰

1. Una reacción inmune (unión antígeno-anticuerpo)
2. Una reacción competitiva de enlace o desplazamiento
3. Medida de una emisión radiactiva

Se marca una cantidad conocida de antígeno con un radioisótopo y se le permite unirse con un anticuerpo con el que tiene elevada afinidad. Cuando el fluido a analizar se añade a la mezcla, los antígenos presentes no marcados desplazan a los marcados. Tras esto se separan los antígenos no unidos y se mide la radiactividad.⁴⁰

La medida de la radiactividad de los antígenos no unidos permite determinar la cantidad de antígeno marcado que se ha unido al anticuerpo. Se puede construir una curva que relacione el porcentaje de uniones antígeno marcado – anticuerpo frente a concentraciones

de un antígeno no marcado estandarizado, de modo que la concentración de antígeno en la muestra puede determinarse a partir de la curva.^{39,40}

Técnicas terapéuticas

Aunque la medicina nuclear se centra más en el diagnóstico por imagen, también emplea radiofármacos en aplicaciones terapéuticas. Este es el caso de la radioterapia metabólica.

Radioterapia metabólica

La *radioterapia metabólica* es el tratamiento mediante radiación de tumores basado en la administración de radiofármacos que tienen afinidad por el tejido afectado, por lo que se acumulan en él proporcionándole elevadas dosis de radiación. El caso más habitual es el tratamiento de enfermedades tiroideas con yodo 131 (¹³¹I), que se administra al paciente en forma líquida y, como implica mayores dosis que las aplicaciones diagnósticas, supone la hospitalización del paciente durante unos días.²⁸

También se emplean emisores beta como tratamiento de artritis o metástasis ósea; sin embargo, esta aplicación no exige hospitalización por la escasa capacidad de penetración de la radiación beta.^{28,31}

Además del yodo 131 (¹³¹I), otros radioisótopos empleados son el samario 153 (¹⁵³Sm), el erbio 169 (¹⁶⁹Er), el estroncio 89 (⁸⁹Sr) y el ytrio 90 (⁹⁰Y).³¹

Radioterapia oncológica

La *radioterapia* (o terapia de radiación) es una forma de tratamiento del cáncer que emplea altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores.⁴²

La radioterapia, en dosis altas, daña el ADN de las células cancerosas, lo que las destruye o ralentiza su crecimiento. Cuando el ADN está dañado de forma irreparable, esas células dejan de dividirse y mueren, con lo que el cuerpo las elimina. No es una terapia instantánea, sino que se requieren días o semanas de tratamiento hasta que la dosis de radiación es suficiente para dañar lo necesario el ADN de las células cancerosas.⁴³

La radioterapia también puede emplearse con fines paliativos en el caso de pacientes incurables en los que la masa tumoral produce obstrucciones o compresiones de otros órganos, lo que causa molestias y empeora la calidad de vida del paciente. En este caso, la radioterapia se emplea para reducir el tamaño del tumor y así aliviar los síntomas.^{42,43}

En función de las características de la radiación y del equipo que la genera, hay diferentes modalidades de radioterapia.

Teleterapia

Es una forma de radioterapia en la que la fuente de radiación se encuentra a cierta distancia de la zona a tratar, fuera del cuerpo del paciente.⁴² Este tipo de tratamiento comprende una amplia gama de equipos. Actualmente los equipos utilizan radiación gamma de alta energía, del orden de megaelectronvoltio (MeV), que alcanzan más profundidad, pero también hay equipos de rayos X de baja energía que se emplean para tratamientos cutáneos.⁴²

El equipo de alta energía más utilizado es la “bomba de cobalto”, que se trata de un emisor de rayos gamma que contiene una fuente de cobalto $60(^{60}\text{Co})$ de 1- 2 cm de diámetro situada en una carcasa con un pequeño orificio diafragmado por el que se emite y dirige la radiación. El cobalto 60 tiene una vida media de 5,27 años⁴⁴ y, gracias a la radiación de alta energía (1,2 MeV) que emite, es capaz de irradiar tumores de gran volumen y de localización profunda.^{31,42}

Existen equipos más avanzados, como los aceleradores lineales, que tienen mayor energía (más de 3 MeV) y trabajan con electrones. Estos equipos permiten elegir la energía adecuada para cada caso y solo emiten radiación mientras están en uso. Su principal inconveniente es que son equipos caros.⁴²

En lugares donde la cirugía tiene difícil acceso, como es el caso del cerebro, se puede aplicar la radiocirugía con bisturí de rayos gamma, también conocida como “gamma-knife”. Esta técnica utiliza un equipo especializado para enfocar alrededor de 200 haces de radiación sobre un tumor u otro objetivo con gran precisión, lo que permite que solo se transmita una radiación mínima a los tejidos sanos. La fuente radiactiva suele ser cobalto 60 (^{60}Co)^{31,42,45} La Figura 7 muestra un esquema de esta técnica. En general, las técnicas de teleterapia son efectivas en la reducción de los tumores, sin embargo, no son lo suficiente precisas como para extirparlos.³¹

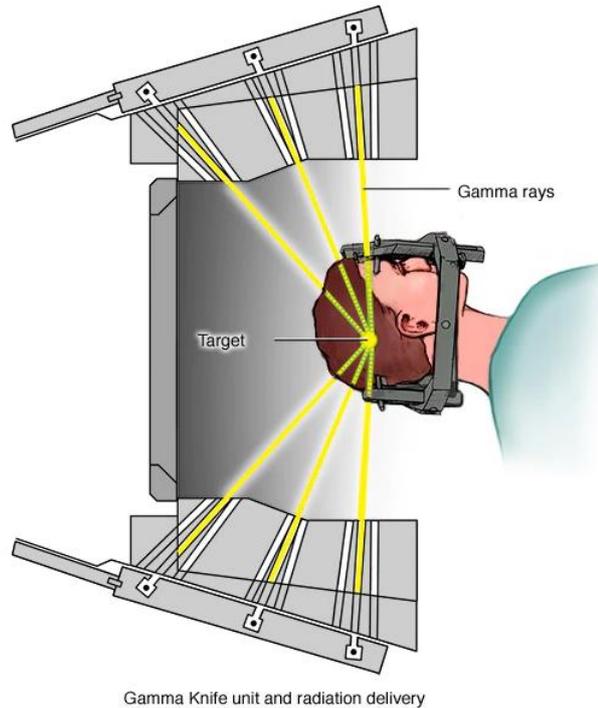


Figura 7. Esquema de radiocirugía con bisturí de rayos gamma⁴⁵

Todos los equipos de teleterapia son rigurosamente controlados y tienen un gran número de dispositivos de seguridad, destinados a proteger tanto al paciente como al personal que lo manipula. Además, para evitar daños innecesarios, se emplean diferentes filtros de la radiación para optimizar la dosis aplicada.

Braquiterapia

La braquiterapia es una forma de terapia con radiación que produce menos daños por radiación en el cuerpo ya que es más localizada. Consiste en implantar una fuente de material radiactivo (convenientemente cerrada) directamente en el tumor o en contacto con él. Se emplean radioisótopos que, en su desintegración, emiten radiación beta. Este tipo de radiación tiene una capacidad de penetración reducida, con lo que la radiación se concentra en el tumor y apenas irradia el tejido sano.⁴⁶ Según donde se coloque la fuente de radiación hay varias modalidades:^{31,42}

- Braquiterapia superficial: las placas de material radiactivo se colocan sobre la zona tumoral.
- Braquiterapia endocavitaria: el material radiactivo se introduce en la cavidad del organismo.

- Braquiterapia intersticial: se implantan quirúrgicamente agujas, alambres o semillas radiactivas en el seno del tumor.
- Braquiterapia intraluminal: la radiación se aplica por dentro de la luz de alguno de los conductos orgánicos.

Todas estas modalidades requieren la hospitalización del paciente en unidades de medicina nuclear con las apropiadas medidas de radioprotección hasta que se retira la fuente radiactiva y el paciente es dado de alta.^{31,42,47}

Existen los siguientes tipos de braquiterapia:⁴⁷

- Implantes con índice de dosis baja: la fuente de radiación permanece en el lugar entre 1 y 7 días, durante los cuales el paciente permanece hospitalizado. Tras el tratamiento se retira la fuente de radiación.
- Implantes con índice de dosis alta: la fuente de radiación solo permanece en el cuerpo 10-20 minutos y el tratamiento se repite de forma periódica en función del tipo de cáncer. Tras el tratamiento se retira la fuente de radiación.
- Implantes permanentes: en este caso se coloca la fuente de radiación en el lugar requerido y los implantes permanecen de por vida en el cuerpo, sin embargo, la radiación se irá debilitando con el paso del tiempo (semanas o meses). Por ejemplo, el implante permanente más usado a nivel clínico⁴⁶ es el de semillas de yodo 125 (¹²⁵I), que tiene un período de semidesintegración de 60 días y se usa para tratar el cáncer de próstata.

El radioisótopo más empleado es el yodo 131 (¹³¹I), especialmente para tratar el cáncer de tiroides (con gran éxito) y otros tipos de desórdenes tiroideos. El iridio 192 (¹⁹²Ir) es especialmente empleado para implantes en el pecho y la cabeza (como el implante de hilos de iridio para el tratamiento del carcinoma de labio⁴⁸); esto se hace con fuentes radiactivas en forma de alambre que se implantan con un catéter en la zona objetivo y se retiran tras alcanzar la dosis adecuada. También se emplean agujas de iridio 192 (¹⁹²Ir) para tratar el cáncer de próstata, como terapia alternativa a la implantación permanente de semillas de yodo 125 (¹²⁵I) o paladio 103 (¹⁰³Pd). Otros radioisótopos empleados son el estroncio 90 (⁹⁰Sr), cesio 137 (¹³⁷Cs), y cobalto 60 (⁶⁰Co), que son más idóneos que el radio 226 (²²⁶Ra) que se usaba hace años.^{31,42}

Radioisótopos más empleados

El radioisótopo más empleado es el tecnecio ^{99m}Tc , que se usa en todas las técnicas de imagen porque es muy buen trazador para el estudio de órganos como el cerebro, el hígado y los pulmones y por su semiperíodo de 6 horas, lo que evita una exposición prolongada a la radiación. El yodo 131 (^{131}I), se lleva usando más de 50 años para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades tiroideas y el flúor 18 se usa especialmente en PET; sin embargo, se emplean más de 40 radioisótopos, algunos de ellos se emplean en varios campos mientras que otros solamente se usan en terapia o diagnóstico. Las siguientes tablas recogen los radioisótopos usados en medicina según su campo de aplicación. Los radioisótopos sombreados se aplican en varios campos. A continuación, se recoge un resumen de los principales radioisótopos empleados en diagnóstico y terapia (Tabla 2), esterilización (Tabla 3), diagnóstico (Tabla 4 y Tabla 5), radioinmunoanálisis (Tabla 6) y en aplicaciones terapéuticas (Tabla 7 y Tabla 8).^{31,44,49}

Tabla 2. Principales radioisótopos empleados en diagnóstico y terapia^{31,44,49}

Radioisótopos empleados en diagnóstico y en terapia ^{31,44,49}			
Radioisótopo	Símbolo	Semiperíodo	Aplicación
Holmio 166	^{166}Ho	26 horas	Diagnóstico y tratamiento de tumores hepáticos
Yodo 125	^{125}I	59,9 días	Braquiterapia para cáncer de próstata y cerebro. Diagnósticos de trombosis profunda en las piernas. Evaluación de la filtración de los pulmones
Yodo 131	^{131}I	8 días	Tratamiento e imagen del cáncer de tiroides. Diagnóstico de funcionalidad anormal del hígado, flujo sanguíneo en los riñones y obstrucciones del tracto urinario. Terapia con radiación beta
Cobre 64	^{64}Cu	12,7 horas	Estudio de enfermedades que afectan al metabolismo del cobre. Imágenes PET. Terapia del cáncer

Tabla 3. Principales radioisótopos empleados para esterilización^{31,44,49}

Radioisótopos empleados para esterilización^{31,44,49}			
Radioisótopo	Símbolo	Semiperíodo	Aplicación
Cesio 137	¹³⁷ Cs	30,2 años	Esterilización de baja intensidad de sangre
Cobalto 60	⁶⁰ Co	5,27 años	Equipos de esterilización de material

Tabla 4. Principales radioisótopos empleados en diagnóstico (I)^{31,44,49}

Radioisótopos empleados en diagnóstico (I)^{31,44,49}			
Radioisótopo	Símbolo	Semiperíodo	Aplicación
Cromo 51	⁵¹ Cr	2,7 días	Marcaje de hematíes para cuantificar la pérdida de proteína gastrointestinal o el sangrado
Hierro 59	⁵⁹ Fe	44,5 días	Estudio del metabolismo del hierro en el bazo
Potasio 42	⁴² K	12,4 horas	Determinación del potasio intercambiable en el flujo sanguíneo coronario
Selenio 75	⁷⁵ Se	120 días	Estudio de la producción de enzimas digestivas
Sodio 24	²⁴ Na	15 horas	Estudio de los electrolitos dentro del cuerpo
Tecnecio 99m	^{99m} Tc	6 horas	Obtención de imágenes del esqueleto, corazón, cerebro, tiroides, pulmones, hígado, bazo, riñones, vesícula biliar, médula ósea, glándulas salivales y lacrimales, acumulación de sangre en el corazón, infecciones...
Xenón 133	¹³³ Xe	5,2 días	Estudios de ventilación de los pulmones

Tabla 5. Principales radioisótopos empleados en diagnóstico (II)^{31,44,49}

Radioisótopos empleados en diagnóstico (II)^{31,44,49}			
Radioisótopo	Símbolo	Semiperíodo	Aplicación
Iterbio 169	¹⁶⁹ Yb	32 días	Estudio del fluido cerebroespinal en el cerebro
Carbono 11	¹¹ C	20,4 minutos	Son emisores de positrones empleados en PET para estudiar la fisiología y patologías del cerebro. También se usan en cardiología. El ¹⁸ F en fluorodesoxiglucosa es muy usado en la detección y monitorización del cáncer mediante PET
Nitrógeno 13	¹³ N	9,97 minutos	
Oxígeno 15	¹⁵ O	2,04 minutos	
Flúor 18	¹⁸ F	1,83 horas	
Galio 67	⁶⁷ Ga	3,26 días	Obtener imágenes de tumores y localizar lesiones inflamatorias
Galio 68	⁶⁸ Ga	1,13 horas	Usado en PET y PET-TAC
Indio 111	¹¹¹ In	2,8 días	Estudios de diagnóstico especializados (cerebro, infecciones y tránsito de colon). También para localizar coágulos de sangre, inflamaciones y cánceres raros
Yodo 123	¹²³ I	13,2 horas	Diagnóstico de la función tiroidea
Yodo 124	¹²⁴ I	4,18 días	Imagen de tiroides por PET
Kriptón 81m	^{81m} Kr	13 segundos	El ^{81m} Kr gas puede conseguir imágenes funcionales de la ventilación pulmonar
Rubidio 82	⁸² Rb	1,26 minutos	Obtener imágenes de perfusión miocárdica en PET
Talio 201	²⁰¹ Tl	3,04 días	Diagnóstico de enfermedades de las arterias coronarias y otras afecciones cardíacas. localización de linfomas. Sustituye al ^{99m} Tc en estudios cardíacos

Tabla 6. Principales radioisótopos empleados en radioinmunoanálisis^{31,44,49}

Radioisótopos utilizados en RIA^{31,44,49}		
Radioisótopo	Símbolo	Semiperíodo
Yodo 131	¹³¹ I	8 días
Yodo 125	¹²⁵ I	60 días
Tritio	³ H	12 años
Cobalto 57	⁵⁷ Co	270 días
Carbono 14	¹⁴ C	5736 años

Tabla 7. Principales radioisótopos con aplicaciones terapéuticas (I)^{31,44,49}

Radioisótopos empleados en terapia (I)^{31,44,49}			
Radioisótopo	Símbolo	Semiperíodo	Aplicación
Cesio 131	¹³¹ Cs	9,69 días	Usado en braquiterapia. Emite rayos x de baja energía
Cobalto 60	⁶⁰ Co	5,27 años	Usado para teleterapia. El ⁶⁰ Co de alta actividad específica (HSA) se usa para el tratamiento del cáncer cerebral
Disprosio 165	¹⁶⁵ Dy	2 horas	Hidróxido agregado para el tratamiento de la artritis
Erbio 169	¹⁶⁹ Er	9,4 días	Alivio del dolor provocado por la artritis
Iridio 192	¹⁹² Ir	73,8 días	Se suministra en forma de alambres para su uso en braquiterapia. Emisor beta fuerte
Paladio 103	¹⁰³ Pd	17 días	Implantes permanentes para braquiterapia en cáncer de próstata. Emite rayos X

Tabla 8. Principales radioisótopos con aplicaciones terapéuticas (II)^{31,44,49}

Radioisótopos empleados en terapia (II)^{31,44,49}			
Radioisótopo	Símbolo	Semiperíodo	Aplicación
Fósforo 32	³² P	14,3 días	Emisor beta. Se usa en el tratamiento del exceso de hematíes
Samarium 153	¹⁵³ Sm	47 horas	Efectivo en el alivio del dolor causado por cánceres secundarios alojados en el hueso. Muy efectivo para el tratamiento del cáncer de próstata y pecho. Emisor beta
Estroncio 89	⁸⁹ Sr	50,7 días	Emisor beta. Reducción del dolor de cáncer de próstata y huesos
Ytrio 90	⁹⁰ Y	2,7 días	Braquiterapia para aliviar el dolor de la artritis. Emisor beta puro. Tratamiento del cáncer de hígado
Cobre 67	⁶⁷ Cu	2,58 días	Emisor beta usado en terapia
Rutenio 188	¹⁸⁸ Ru	17 horas	Braquiterapia en arterias coronarias
Rutenio 186	¹⁸⁶ Ru	3,8 días	Alivio del dolor en cáncer de huesos

Situación actual

Actualmente ya es algo rutinario el empleo de procedimientos diagnósticos con radioisótopos, tanto es así que la demanda de radioisótopos crece hasta un 5% cada año. Aproximadamente se realizan 40 millones de procedimientos de medicina nuclear al año, especialmente en países desarrollados, en los que 1 de cada 50 personas es diagnosticada mediante medicina nuclear y un 10% de esas personas es tratada con radioisótopos.³¹

Unos 10000 hospitales de todo el mundo emplean radioisótopos en procesos médicos, especialmente en diagnóstico (un 90% de los procedimientos). Como se ha explicado anteriormente, el radioisótopo más empleado es el tecnecio 99m (^{99m}Tc), implicado en el 80% de los procedimientos de medicina nuclear y el 85% de los escáneres diagnósticos.³¹

Cada vez se usan más los radiofármacos para diagnóstico, concretamente el crecimiento es del 10% anual.³¹

Con el mayor uso de radiofármacos y demanda de radioisótopos, también se está investigando continuamente el desarrollo de nuevos radiofármacos que faciliten el diagnóstico o sean más efectivos en sus aplicaciones terapéuticas, además del desarrollo de nuevos tratamientos o formas de producir radioisótopos.

Avances e investigaciones

Aplicaciones terapéuticas

Aunque en la medicina nuclear el uso de radioisótopos es más diagnóstico, el uso terapéutico no es menos importante. Muchos de estos procedimientos terapéuticos son para aliviar el dolor; por ejemplo, como se indica en la Tabla 8, el estroncio 89 (⁸⁹Sr) y el samario 153 (¹⁵³Sm) se emplean para aliviar el dolor inducido por el cáncer de huesos. El renio 186 (¹⁸⁶Re) es un nuevo producto para aplicación terapéutica, empleado para tratar la artritis reumatoide.³¹

El lutecio 177 (¹⁷⁷Lu) es un emisor beta que tiene mayor penetración y energía que otros radioisótopos⁵⁰ y que ha demostrado efectividad en el tratamiento de tumores como los neuroendocrinos mediante su unión con proteínas llamadas receptores de somatostatina, un ejemplo es el radiofármaco ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.⁵⁰⁻⁵³ También está en estudio para el tratamiento de otros tipos de cáncer.^{51,54}

Un nuevo campo de investigación es la TAT³¹, del inglés Targeted Alpha Therapy, también llamada alfa radioinmunoterapia. La radioinmunoterapia es un tipo de terapia con anticuerpos en la que se une un anticuerpo con un radioisótopo para administrar radioterapia específica y directamente a las células cancerosas. La TAT se emplea especialmente para controlar la metástasis. La poca capacidad de penetración de la radiación alfa en el tejido significa que la mayoría de la radiación emitida cede su energía a las células cancerosas, afectando muy poco al tejido sano. Un radioisótopo empleado es el bismuto 213 (²¹³Bi), que es un isótopo hijo del actinio 225 (²²⁵Ac). El actinio 225 tiene un semiperiodo de 10 días y puede ser usado directamente como un emisor alfa ligado a una proteína o un anticuerpo para tratar el cáncer de próstata. Se están realizando ensayos clínicos para la leucemia, el glioma quístico y el melanoma. La TAT empleando plomo 212 (²¹²Pb) está tomando importancia en el tratamiento de cáncer pancreático, ovárico y de melanomas. Otros radioisótopos empleados en esta terapia son radio 223 (²²³Ra), torio 227 (²²⁷Th), actinio 225 (²²⁵Ac) y astato 211 (²¹¹At).

La *protonterapia*⁵⁵ o radioterapia con protones es un tratamiento muy preciso que minimiza el daño en los tejidos sanos que rodean el tumor. Utiliza protones extraídos de moléculas de hidrógeno que se inyectan en un acelerador de partículas que los expulsa a baja velocidad. El haz de protones obtenido se enfoca de forma muy precisa en el tumor, consiguiendo que casi toda la energía del haz se deposite en el tumor. Esto permite reducir el daño en los tejidos sanos que se encuentren por delante del tumor y eliminar el daño en los tejidos posteriores. Es la mejor alternativa para el tratamiento de tumores de difícil acceso o rodeados de órganos vitales sanos. Proporciona buenos resultados en el tratamiento de tumores pediátricos, melanoma ocular, en tumores de la base del cráneo, cerebrales, de cabeza y cuello, linfomas y los sarcomas espinales y peritoneales. Se está investigando su uso en otro tipo de tumores como mama, pulmón, hígado, próstata y ginecológicos.

La *terapia de partículas mejorada por captura de neutrones* (NCEPT)^{31,56}, está en desarrollo. Implica inyectar al paciente un agente de captura de neutrones justo antes de irradiarlo con protones o iones pesados. De esta forma se consigue aumentar la dosis en el objetivo sin aumentar la dosis recibida por el tejido sano, además de administrar una dosis significativa a las lesiones secundarias más alejadas de la zona de tratamiento. Se utilizan boro 10 (¹⁰B) o gadolinio 157 (¹⁵⁷Gd) como agentes de captura de neutrones, los cuales se acumulan en las células cancerosas mientras que el paciente es irradiado con neutrones térmicos (neutrones de baja energía, del orden de 0,025 eV^{2,4}) o protones, los cuales son absorbidos por el boro y producen partículas alfa de alta energía que destruyen las células cancerosas.⁵⁷

Nuevos radiofármacos

18F-PSMA

Un nuevo radiofármaco que ya se usa en EEUU, pero aún está en fase de ensayo en Europa es el 18F-PSMA, que detecta la recidiva del cáncer de próstata con niveles muy bajos de PSA. Esto supone un gran avance en el control del estado de los pacientes. España ha sido el primer país europeo en conseguir la autorización para el ensayo, que se inició el 15 de julio de 2020 con el primer estudio PET-TC en el hospital MH Sanchinarro (Madrid).⁵⁸

68Ga-FAPI

En una investigación publicada en 2019 en la revista "*The Journal of Nuclear Medicine*", se detalla que la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT)

usando ^{68}Ga -FAPi proporciona imágenes de alto contraste con una calidad igual o mejor que la de las imágenes estándar ^{18}F -FDG.⁵⁹

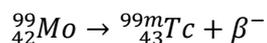
En procesos que implican la remodelación de tejidos (como la cicatrización), las células llamadas fibroblastos se activan por diversos factores, siendo uno de estos factores el TGF (factor de crecimiento transformante), el cual conduce a la expresión de la proteína de activación de fibroblastos (FAP). Esta proteína se produce en cantidades anormalmente grandes en los fibroblastos asociados al cáncer (CAF), los cuales promueven el crecimiento del tumor y su migración y progresión. La nueva clase de radiofármacos ^{68}Ga -FAPi, basados en galio 68 (^{68}Ga), se unen específicamente a esa proteína, con lo que se mejora el diagnóstico. Dado que los CAF están presentes en más del 90% de los carcinomas epiteliales, este nuevo radiofármaco es atractivo tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.

El estudio comparativo⁶⁰ entre ^{68}Ga -FAPi y ^{18}F -FDG indica que el ^{68}Ga -FAPi permite obtener mayor sensibilidad en regiones en las que el ^{18}F -FDG tiene menor contraste, ya que tiene baja captación de fondo en hígado, mucosa oral y cerebro. Esto ayuda a los médicos a mejorar el diagnóstico y permite detectar lesiones más pequeñas, sin embargo, la alta sensibilidad puede provocar falsos positivos.

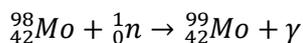
Este radiofármaco también tiene ventajas para el paciente, ya que su cinética es más rápida, lo que la hace apropiada para obtener imágenes poco tiempo después de su administración y no implica cambios en la dieta previos a la prueba, lo que aumenta la comodidad del paciente.

Producción de radioisótopos

Como se ha comentado a lo largo de este trabajo, el tecnecio 99 metaestable ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) es el radioisótopo más empleado en la medicina. Este se obtiene por decaimiento β^- del molibdeno 99 (^{99}Mo):



El tecnecio 99m tiene un período de semidesintegración demasiado corto para permitir su transporte, por lo que es el isótopo padre, es decir el molibdeno 99 el que se suministra a hospitales, clínicas, etc. Esto convierte al molibdeno 99 (^{99}Mo) en un radioisótopo importante. Este radioisótopo puede obtenerse mediante la reacción⁶¹ ${}^{98}\text{Mo}(n,\gamma){}^{99}\text{Mo}$:



El molibdeno 99 (^{99}Mo) es uno de los productos de fisión del uranio 235 (^{235}U), siendo esta la vía más empleada actualmente para obtener radioisótopos de uso médico, pero, debido a los tratados de no proliferación, se está abandonando, lo que supone la necesidad de encontrar otras formas de obtenerlo

En 2020 el Instituto Nacional de Radioelementos (IRE) de Bélgica produjo por primera vez molibdeno 99 (^{99}Mo) para aplicaciones médicas a partir de uranio de bajo enriquecimiento irradiado.⁶²

La producción de radioisótopos en reactores nucleares implica mayor riesgo para la seguridad, mayores costes de operación y residuos más peligrosos, además del riesgo que plantean de proliferación de armas nucleares. En cambio, los aceleradores funcionan con electricidad, por lo que los costes de operación son menores, los residuos son menos peligrosos y no presentan riesgo de producir armas nucleares.

Aunque muchos de los radioisótopos empleados actualmente se obtienen en ciclotrones, los aceleradores lineales (LINACs) no están muy extendidos para este fin. En los aceleradores lineales se emplean electrones para obtener fotones, que causan procesos fotonucleares.⁶³ Mediante estos procesos se han obtenido radioisótopos de vida corta, como escandio 47 (^{47}Sc), flúor 18 (^{18}F) y cobre 67 (^{67}Cu).⁶⁴

Teranóstica

La teranóstica⁶⁵ es un método que combina los usos terapéuticos y diagnósticos de los radiofármacos. Si bien es una técnica que se lleva usando más de 70 años (como tratamiento para el cáncer de tiroides), los avances en medicina y tecnología han posibilitado el desarrollo de nuevos radiofármacos y equipos médicos, ampliando su uso al tratamiento de cáncer de próstata, hígado, sistema gastrointestinal y sistema nervioso. Un ejemplo destacado es el empleo de ^{177}Lu -DOTATATE (mencionado anteriormente) para el tratamiento de tumores neuroendocrinos. Debido a que es un método que requiere instalaciones especiales, aún no está disponible a gran escala.

Su funcionamiento se basa en la capacidad de los radiofármacos de transportar los materiales radiactivos al tumor objetivo. En primer lugar, se realiza el diagnóstico por imagen PET/TC, lo que permite determinar el tratamiento más conveniente. Si el tratamiento elegido es teranóstica, se puede emplear la misma molécula que se usó en el diagnóstico para el tratamiento, modificando el radioisótopo. Esto elimina las incertidumbres derivadas de usar compuestos distintos.

En palabras de Diana Páez, directora de la Sección de Medicina Nuclear e Imagen Diagnóstica del OIEA⁶⁵, “el resultado es la selección de la terapia correcta para el paciente correcto.”

Los radioisótopos empleados para diagnóstico y tratamiento deben emitir radiación beta y gamma. En el caso del diagnóstico también hay que considerar el período de semidesintegración.

Actualmente se emplean yodo 131 (¹³¹I), cobre 64 (⁶⁴Cu), renio 186 (¹⁸⁶Re), itrio 90 (⁹⁰Y) y lutecio 177 (¹⁷⁷Lu), además de investigarse el uso de lutecio 177 (¹⁷⁷Lu), prometio 147 (¹⁴⁷Pm), escandio 47 (⁴⁷Sc) y cobre 67 (⁶⁷Cu) sin portador, es decir, introducir el radioisótopo en el organismo sin emplear una molécula portadora.⁶⁶

Tratamiento de infecciones

A principios del siglo XX era habitual emplear la radiación (especialmente los rayos X) como tratamiento para distintas enfermedades, como la neumonía, la gangrena o infecciones de garganta y oídos. Esto se debía a la falta de mejores alternativas y al desconocimiento de los efectos a largo plazo. A partir de 1940, fue decayendo su uso en favor del empleo de antibióticos.⁶⁷

Sin embargo, actualmente, el mal uso de los antibióticos ha llevado a la creación de bacterias resistentes a los antibióticos, lo que se une a la guerra contra nuevas bacterias; esto ha reavivado el interés en la radiación como tratamiento para las infecciones.⁶⁷

Un campo especialmente interesado es el de la cirugía ortopédica, ya que el 1-4% de los pacientes con prótesis articular desarrollan una infección bacteriana. Esta infección es difícil de tratar con antibióticos ya que suelen ser metabólicamente inactivas. El tratamiento con radiación, tanto externa como interna, parece ser una alternativa prometedora.⁶⁷

En el caso de la radiación externa se emplearían técnicas de radioterapia de alta precisión y, en la radiación interna, se investiga el uso de radiofármacos, usando como portadores anticuerpos específicos para la bacteria a tratar, como en la radioinmunoterapia.⁶⁷

Conclusiones

- Los radioisótopos son isótopos inestables debido a un exceso o defecto de neutrones, que emiten radiación o partículas para estabilizarse. Esta emisión se conoce como radiactividad. Se conocen más de 3000 radioisótopos, y solo 84 son naturales. La investigación en este campo va aumentando el número de radioisótopos conocidos.
- Desde su descubrimiento, se ha estudiado la aplicación de la radiactividad en diversos campos. Si bien el más conocido es la generación de energía en centrales nucleares, la radiactividad se aplica en una amplia variedad de campos: desde medidas de nivel de líquidos en la industria, a la datación de restos arqueológicos o incluso en la conservación de alimentos.
- En el ámbito de la medicina se emplean radioisótopos en técnicas de diagnóstico, especialmente diagnóstico por imagen, en el tratamiento de enfermedades, como es el caso de la eliminación de tumores o el alivio del dolor y también como método de esterilización, permitiendo esterilizar no solo material médico, sino también material biológico, como tejidos para injertos o sangre, sin dañarlos.
- Los avances en medicina y tecnología han permitido el desarrollo de técnicas de diagnóstico cada vez con mayor calidad de imagen, facilitando el diagnóstico y el posterior tratamiento de enfermedades.
- En cuanto a las aplicaciones terapéuticas, los avances en investigación han posibilitado el desarrollo de nuevas técnicas de radioterapia más precisas de modo que se reduce el daño a los tejidos sanos.
- La tendencia en investigación se centra en encontrar nuevas formas de diagnóstico y terapia que permitan tratar tumores de difícil tratamiento, como los del sistema neuroendocrino, o mejorar las técnicas existentes de modo que los efectos secundarios de estas terapias sean mínimos, mejorando así la calidad de vida del paciente.
- La teranóstica es especialmente llamativa, ya que se trata, prácticamente, de diseñar la terapia específica para cada paciente.
- Se está trabajando también en técnicas de producción de radioisótopos, ya que la producción de estos en reactores nucleares implica ciertos riesgos.

Referencias

1. Planas, O. Átomo. Características y estructura de los átomos. <https://energia-nuclear.net/que-es-la-energia-nuclear/atomo> (acceso 31 ago, 2020).
2. Ávila Rey, María Jesús del Pilar; Calvino Casilda, V.; López Peinado, A. J. *Introducción a la Radioquímica*; Editorial UNED: 2018; .
3. Consejo de Seguridad Nuclear Radiaciones ionizantes. <https://www.csn.es/radiaciones-ionizantes> (acceso 31 ago, 2020).
4. Peral Yuste, Á Tema 8, Centrales Nucleares. **2014**, 1-20.
5. Organización Mundial de la Salud Radiaciones ionizantes: efectos en la salud y medidas de protección. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ionizing-radiation-health-effects-and-protective-measures> (acceso 31 ago, 2020).
6. Foro de la Industria Nuclear Española Tipos de Radiaciones Ionizantes. <http://www.rinconeducativo.org/es/recursos-educativos/tipos-de-radiaciones-ionizantes> (acceso 2 feb, 2021).
7. United States Nuclear Regulatory Commission Radiation Basics. <https://nrc.gov/about-nrc/radiation/health-effects/radiation-basics.html> (acceso 2 feb, 2021).
8. IAEA IEC IAEA IEC en Twitter: "Aquí tienes 5 tipos de radiación y los materiales que se pueden utilizar para protegerse de cada tipo". <https://twitter.com/IAEAIEC/status/1295024266631507969> (acceso 31 ago, 2020).
9. Consejo de Seguridad Nuclear Radiación natural y artificial. <https://www.csn.es/radiacion-natural-y-artificial2> (acceso 31 ago, 2020).
10. Foro de la Industria Nuclear Española ¿Qué es la radiactividad? *Foro Nuclear* .
11. Henriques, S. Siete cosas que hay que saber sobre los radioisótopos. *Boletín del OIEA* **2014**, 55-4, 8-9.

12. AnonymousRadioisótopos | OIEA. <https://www.iaea.org/es/temas/radioisotopos> (acceso 21 dic, 2020).
13. Nuclear Physics Experience La radiación nuclear en la medicina. <http://www.nupecc.org/NUPEX/index.php?q=textcontent/nuclearapplications/nuclearinmed&lang=es> (acceso 31 ago, 2020).
14. Consejo de Seguridad Nuclear Usos de las radiaciones. <https://www.csn.es/usos-de-las-radiaciones> (acceso 31 ago, 2020).
15. Waltar, A. E. Nuclear Technology's Numerous Uses. *Issues in science and technology*. **2004**, 20, 48-54.
16. Morató, N. G. Radiaciones ionizantes en alimentos. <https://www.consumer.es/seguridad-alimentaria/radiaciones-ionizantes-en-alimentos.html> (acceso 1 sep, 2020).
17. The Editors of Encyclopaedia Britannica Potassium-argon dating. <https://www.britannica.com/science/potassium-argon-dating> (acceso 7 nov, 2020).
18. Junta de Castilla y León Las radiaciones ionizantes en medicina. <https://www.saludcastillayleon.es/AulaPacientes/es/pruebas-diagnosticas/pruebas-diagnostico-imagen/radiaciones-ionizantes-medicina> (acceso 1 sep, 2020).
19. Planas, O. Radiodiagnóstico, ¿En qué consiste la radiología? | Medicina nuclear. <https://energia-nuclear.net/aplicaciones/medicina-nuclear/radiologia> (acceso 1 sep, 2020).
20. Instituto nacional de Bioingeniería e Imágenes Biomédicas Rayos X. <https://www.nibib.nih.gov/sites/default/files/2020-06/Rayos%20X.pdf> (acceso 30 jun, 2020).
21. Sociedad Chilena de Radiología Radiografía Osteoarticular. <https://www.sochradi.cl/informacion-a-pacientes/musculo-esqueletico/radiografia-osteoarticular/> (acceso 7 sep, 2020).
22. CDC ¿Qué es una mamografía? https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/basic_info/mammograms.htm (acceso 1 sep, 2020).

23. Sociedad Española de Radiología Vascul ar E Intervencionista Que es una angiografía o arteriografía. <https://servei.org/informacion-para-pacientes/que-es-una-angiografia-o-arteriografia/> (acceso 1 sep, 2020).
24. Hospital Universitario Rey Juan Carlos Medicina Nuclear. <https://www.hospitalreyjuancarlos.es/es/cartera-servicios/servicios-centrales/medicina-nuclear> (acceso 31 ago, 2020).
25. Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular Historia de la Medicina Nuclear. <https://semnim.es/la-medicina-nuclear/historia-de-la-medicina-nuclear/> (acceso 31 ago, 2020).
26. Oak Ridge National Laboratory History of the Graphite Reactor at Oak Ridge National Laboratory. <https://www.ornl.gov/content/seventy-five-years-great-science> (acceso 3 sep, 2020).
27. Mandal, A. History of Nuclear Medicine. <https://www.news-medical.net/health/History-of-Nuclear-Medicine.aspx> (acceso 8 sep, 2020).
28. Foro de la Industria Nuclear Española ¿Cuáles son los isótopos más utilizados en medicina nuclear? <https://www.foronuclear.org/descubre-la-energia-nuclear/preguntas-y-respuestas/sobre-aplicaciones-de-la-tecnologia-nuclear/cuales-son-los-isotopos-mas-utilizados-en-medicina-nuclear/> (acceso 30 jun, 2020).
29. Chain, Y.; Illanes, L. Radiofármacos en medicina nuclear Fundamentos y aplicación clínica Yamil Chain Luis Illanes Libros de Cátedra. **2015**, 189.
30. Planas, O. Medicina nuclear | Aplicaciones de la tecnología nuclear. <https://energia-nuclear.net/aplicaciones/medicina-nuclear> (acceso 31 ago, 2020).
31. World Nuclear Association Radioisotopes in Medicine. <https://www.world-nuclear.org/information-library/non-power-nuclear-applications/radioisotopes-research/radioisotopes-in-medicine.aspx> (acceso 2 sep, 2020).
32. Institut de Radiofarmàcia Aplicada de Barcelona Producción de radionúclidos. <https://www.irab.cat/es/produccion-radionuclidos/#1536054067885-30461e73-34cb> (acceso 7 sep, 2020).

33. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering Nuclear Medicine. <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/nuclear-medicine> (acceso 3 sep, 2020).
34. Hospital Clínic Barcelona Servicio de Medicina Nuclear. Investigación. <https://www.clinicbarcelona.org/servicio/medicina-nuclear/investigacion> (acceso 31 ene, 2021).
35. Queern, S. L.; Cardman, R.; Loveless, C. S.; Shepherd, M. R.; Lapi, S. E. Production of ^{15}O for medical applications via the $^{16}\text{O}(\text{g},\text{n})^{15}\text{O}$ reaction. *Journal of Nuclear Medicine* **2019**, *60*, 424-428.
36. Kumar, R.; Singh, H.; Jacob, M.; Pal Anand, S.; Bandopadhyaya, G. P. Production of nitrogen-13-labeled ammonia by using 11MeV medical cyclotron: our experience. *Hell J Nucl Med* **2009**, *12*, 248-250.
37. Taddei, C.; Pike, V. W. [^{11}C] Carbon monoxide: advances in production and application to PET radiotracer development over the past 15 years. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry* **2019**, *4*, 1-31.
38. Jacobson, O.; Chen, X. PET Designated Fluoride-18 Production and Chemistry. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2010**, *10*, 1048-1059.
39. Ardila, E. El radioinmunoensayo. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* **2016**, *3*, 41-42.
40. Aryal, S. Radioimmunoassay- Principle, Uses and Limitations | Microbe Notes. <https://microbenotes.com/radioimmunoassay-principle-uses-and-limitations/> (acceso 8 sep, 2020).
41. Clínica Universidad de Navarra Radioinmunoensayo. Diccionario médico. <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/radioinmunoensayo> (acceso 8 sep, 2020).
42. Foro de la Industria Nuclear Española Aplicación de isótopos en medicina. <http://www.rinconeducativo.org/es/recursos-educativos/aplicacion-de-isotopos-en-medicina> (acceso 30 jun, 2020).

43. Instituto Nacional Del Cáncer Radioterapia para el cáncer.
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia> (acceso 2 sep, 2020).
44. Sociedad Española de Protección Radiológica Radioisótopos.
https://www.sepr.es/profesionales/radioisotopos?option=com_joodb&view=catalog&format=html&reset=true&ordering=&orderby=&Itemid=1120&task=&search=&limit=5 (acceso 3 sep, 2020).
45. Mayo Clinic Radiocirugía estereotáctica del cerebro.
<https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/brain-stereotactic-radiosurgery/about/pac-20384679> (acceso 29 ene, 2021).
46. Clínica Universidad de Navarra Radioterapia interna o braquiterapia. Tratamientos. <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/tratamientos/radioterapia-interna-braquiterapia> (acceso 2 dic, 2020).
47. Instituto Nacional del Cáncer Braquiterapia para el cáncer.
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia/braquiterapia> (acceso 2 dic, 2020).
48. Pérez Casas, A. M.; García-Aranda Pez, M. O. Braquiterapia de alta tasa de dosis. *Aula de apoyo a la gestión* **2001**, 2, 122-130.
49. National Nuclear Data Center Nudat 2.8.
<https://www.nndc.bnl.gov/nudat2/chartNuc.jsp> (acceso 1 sep, 2020).
50. Maqsood, M. H.; Tameez Ud Din, A.; Khan, A. H. Neuroendocrine Tumor Therapy with Lutetium-177: A Literature Review. *Cureus* **2019**, 11.
51. Instituto Nacional del Cáncer Definición de lutecio Lu 177-dotatate.
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/lutecio-lu-177-dotatate> (acceso 9 sep, 2020).
52. Hervás, I.; Bello, P.; Falgas, M.; del Olmo, M. I.; Torres, I.; Olivas, C.; Vera, V.; Oliván, P.; Yepes, A. M. Tratamiento con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE en tumores neuroendocrinos. Estudio preliminar. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* **2017**, 36, 91-98.

53. Marín-Oyaga, V.; Gutiérrez-Villamil, C.; Mejía-López, A.; Valenzuela-Rincón, A.; Guzmán, G. S. d.; Arévalo-Leal, J. S. Terapia con [177Lu - DotaO - Tyr3]-Octreotate (177-Lu-Dotatate) en pacientes con tumores avanzados de origen neuroendocrino: experiencia inicial y resultados preliminares. *Revista Ciencias de la Salud* **2017**, *15*, 335-344.
54. Oliván-Sasot, P.; Falgás-Lacueva, M.; García-Sánchez, J.; Vera-Pinto, V.; Olivas-Arroyo, C.; Bello-Arques, P. Uso del 177Lu-DOTATATE como terapia en carcinomas de tiroides yodorrrefractarios. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* **2017**, *36*, 116-119.
55. Clínica Universidad de Navarra Protonterapia. Terapia con Protones. <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/tratamientos/protonterapia> (acceso 7 dic, 2020).
56. Australian Nuclear Science and Technology Organisation Neutron capture enhanced particle therapy . <https://www.ansto.gov.au/neutron-capture-enhanced-particle-therapy-ncept> (acceso 22 ene, 2021).
57. Safavi-Naeini, M. Neutron Capture Enhanced Particle Therapy: A new frontier in hadron therapy. **2019**.
58. HM Hospitales Noticias. <https://www.hmhospitales.com/prensa-hm/noticias-hm/Paginas/hm-sanchinarro-realiza-el-primer-estudio-pet-tac-espana-que-utiliza-radiotrazador-18fpsma-para-deteccion-cancer-prostata.aspx> (acceso 3 dic, 2020).
59. Europa Press Identifican dos nuevos marcadores de medicina nuclear que facilitan el diagnóstico y tratamiento del cáncer. <https://www.redaccionmedica.com/ultimas-noticias-sanidad/identifican-dos-nuevos-marcadores-de-medicina-nuclear-que-facilitan-el-diagnostico-y-tratamiento-del-cancer> (acceso 7 dic, 2020).
60. Chen, H.; Pang, Y.; Wu, J.; Zhao, L.; Hao, B.; Wu, J.; Wei, J.; Wu, S.; Zhao, L.; Luo, Z.; Lin, X.; Xie, C.; Sun, L.; Lin, Q.; Wu, H. Comparison of [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [18F] FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in patients with various types of cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **2020**, *47*, 1820-1832.

61. Pascual Vallés, J. *Técnicas de radiofarmacia*; Síntesis: Madrid, 2019; , pp 45-48.
62. Anonymous Nuevos avances que mejoran la medicina nuclear - Foro Nuclear. <https://www.foronuclear.org/actualidad/noticias/nuevos-avances-que-mejoran-la-medicina-nuclear/> (acceso 9 sep, 2020).
63. Starovoitova, V. N.; Tchelidze, L.; Wells, D. P. Production of medical radioisotopes with linear accelerators. *Applied radiation and isotopes* **2014**, *85*, 39-44.
64. Dzhilavyan, L. Production of Short-Lived Radioisotopes for Nuclear Medicine in Electron Accelerators. *Phys. Atom. Nuclei* **2018**, *81*, 1337-1343.
65. Elisa Mattar; Nicole Jawerth Observar y destruir células cancerosas. <https://www.iaea.org/es/newscenter/news/observar-y-destruir-celulas-cancerosas> (acceso 15 dic, 2020).
66. Yang, S. In *In Precision Medicine and Theranostic Radioisotopes*; jul, 2020; .
67. Van Dijk, B.; Lemans, J. V. C.; Hoogendoorn, R. M.; Dadachova, E.; De Klerk, J. M. H.; Vogely, H. C.; Weinans, H.; Lam, M. G. E. H.; Van Der Wal, B. C.H. Treating infections with ionizing radiation: A historical perspective and emerging techniques. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* **2020**, *9*, 1-12.