

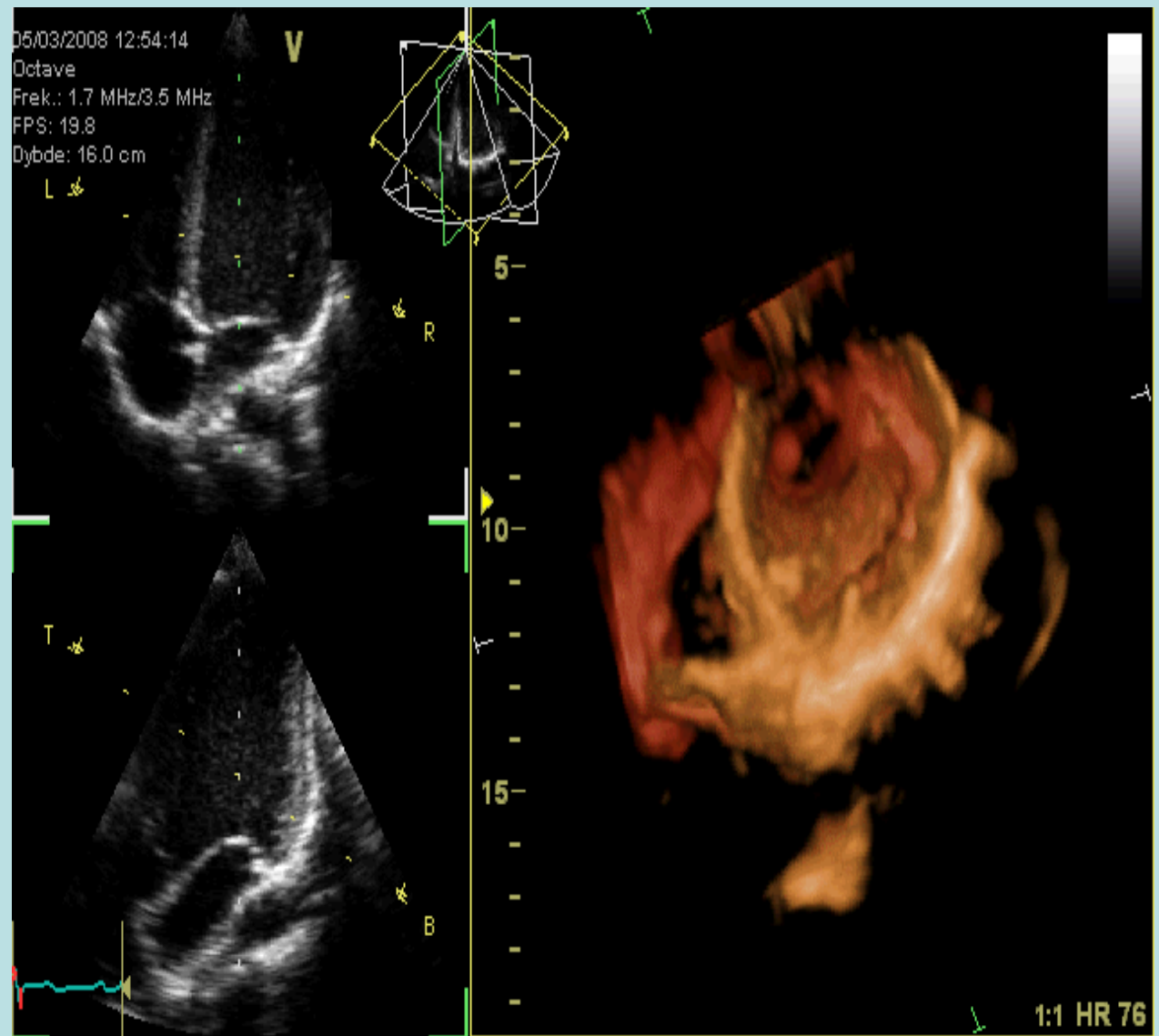
**INSTITUTO DE NEFROLOGIA
“Dr. ABELARDO BUCH LOPEZ”**



Nuevos radiofármacos aplicados en Cardiología Nuclear

Lic. Francisco I. Zayas Crespo. Dr. C. Farmacéuticas

Colaboradores: M. Ciencias: A. Rivero, N. Mesa y Y. Alfonso



**20 000 000 estudios de M. Nuclear/año
se realizan en E. Unidos**



**7 000 000
Cardiología
Nuclear**

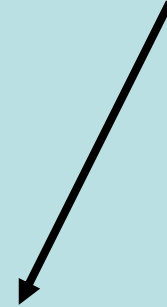
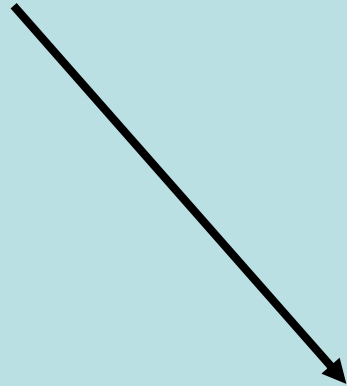


**PET-CT
SPECT-CT**

**Automatización
Miniaturización
Ciclotrones**

**Biología Molecular
Genética
Proteómica**

**Desarrollo
Avances
Radioquímica**



Expansión de los procedimientos nucleares



Medicina Nuclear Molecular



Desarrollo de la medicina personalizada

¿Qué situaciones resuelve la Cardiología Nuclear?

- Permite detectar la presencia de **enfermedad arterial coronaria (CAD)** con gran exactitud
- Puede predecir el **riesgo** de un paciente para sufrir un posterior fallo cardíaco no fatal o un infarto fatal
- Deja conocer si **mejora** la función contráctil tras revascularización
- Precisa la expresión de **cambios metabólicos** en miocardio
- Posibilita evaluar resultado **terapia génica y células madres**
- Permitirá el diagnóstico de la **aterosclerosis coronaria**
- Imágenes híbridas permitirán cuantificar en unidades absolutas los **procesos celulares y moleculares**, lo que ofrece ventajas en la detección **temprana** de la enfermedad, su **caracterización** y el **tratamiento**

La evolución de la cardiología nuclear se ha producido por :

Transformación de la gammagrafía plana en tomográfica (SPECT)

Inclusión de la tomografía por emisión de positrones (TEP o PET)

Avances alcanzados en la instrumentación nuclear (PET-CT y SPECT-CT)

Incorporación de nuevos radiofármacos en la práctica médica.

El objetivo del presente material es describir los radionúclidos y radiofármacos aplicados y en vías de aplicación para los estudios de cardiología nuclear.

Agentes de Perfusión Miocárdica.

El trazador ideal para la evaluación de la perfusión miocárdica debe poseer las siguientes propiedades:

- Distribución en el miocardio en **proporción lineal al flujo sanguíneo** en el rango de valores experimentados en personas sanas y enfermas
- **Eficiente extracción miocárdica** de la sangre en el primer tránsito a través del corazón
- **Retención estable en el miocardio** durante la adquisición de las imágenes
- **Eliminación rápida** que permita la repetición de los estudios bajo diferentes condiciones fácilmente disponible
- Que posea un **costo aceptable** y características imagenológicas tales como: **$T_{1/2}$ corto, alto flujo fotónico**, energía entre **100-511 keV** y **baja dosis** de irradiación al paciente

Características ideales de un RF TEP

- Incorporación en el tejido diana
- Alta absorción específica
- Elevada afinidad por su sitio de unión
- Disociación lenta del sitio de unión
- Metabolismo escaso



Radiofármacos positrónicos explorados en la Cardiología Nuclear

^{11}C - Acetato

metabolismo beta oxidativo

^{11}C - Palmitato

metabolismo beta oxidativo

^{18}F - FDG

glicólisis

^{18}F - Fluoromisonidazol

hipoxia tumoral e isquemia

^{18}F - FTHA

metabolismo beta oxidativo

^{13}N - Amoníaco

flujo sanguíneo

^{15}O - Agua

flujo sanguíneo

^{15}O - Butanol

flujo sanguíneo

^{15}O - Dióxido de carbono

flujo sanguíneo

$^{82}\text{RbCl}$

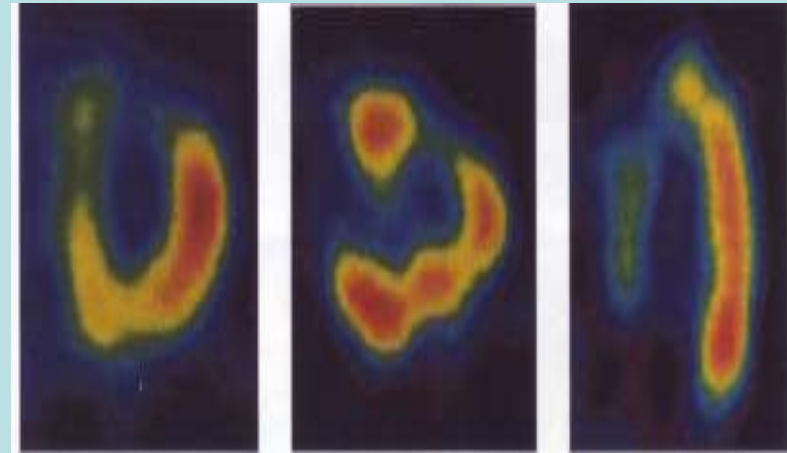
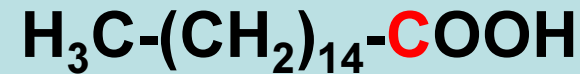
perfusión

^{11}C - Palmitato

Este radiofármaco posibilita el estudio del metabolismo oxidativo celular y es uno de los que se aplican hoy en el mundo.

Fracción de extracción 65 %, captación inicial flujo dependiente.

En la **isquemia**, donde existe una disminución en la entrega de oxígeno, el mecanismo compensatorio hace que se **disminuya** el **metabolismo** de los **ácidos grasos**, **disminuyendo su captación y** aumentando el uso de la glucosa.

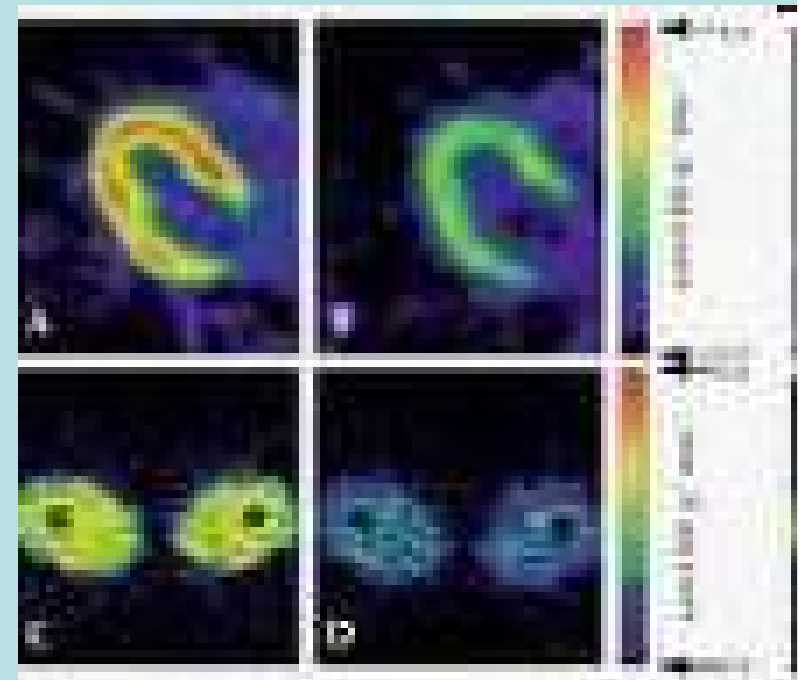
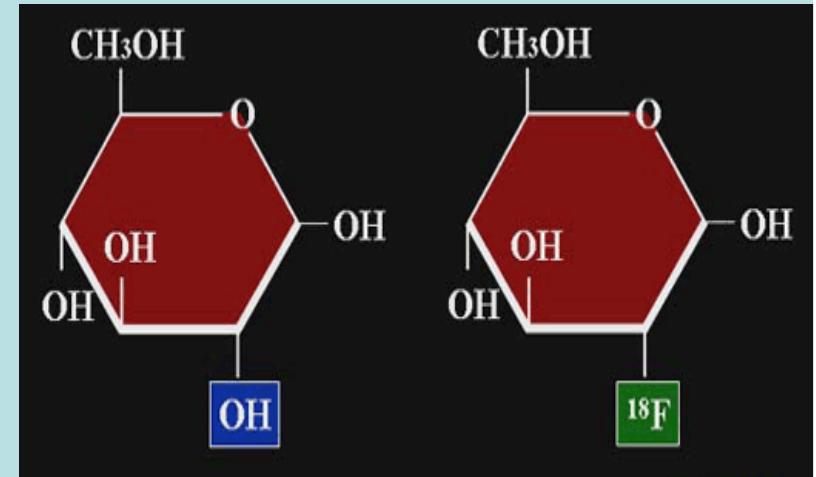


^{18}F - Fluordesoxiglucosa

La FDG permite valorar la capacidad de **recuperación del miocardio isquémico**, puesto que es el sustrato preferente en presencia de glicólisis anaeróbica. Por este motivo la **captación** de FDG es **mayor** en los **territorios isquémicos** que en los sanos.

Este radiofármaco posibilita el estudio del metabolismo glicolítico celular y es el más utilizado en todo el mundo, por su mayor disponibilidad, ya que su $T_{1/2} = 110'$ permite su transportación a centros alejados del Ciclotrón.

La única **tecnología no invasiva** que permite **cuantificar** en términos absolutos la **perfusión** y el **metabolismo** miocárdico es la **TEP**



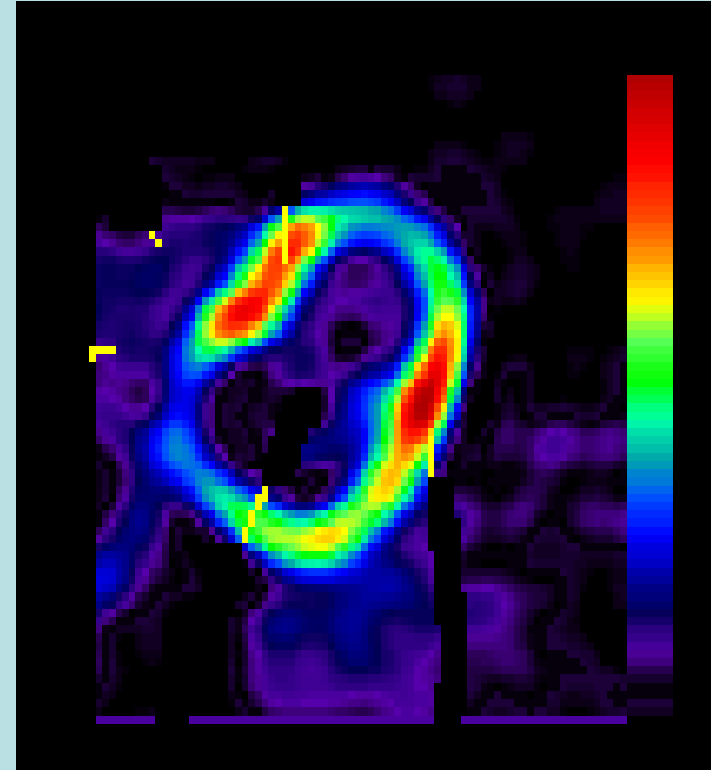


Permite precisar **viabilidad miocárdica**, ya que el patrón de isquemia se define como un defecto de la incorporación del radiofármaco.

Si además incorpora $^{18}\text{F-FDG}$, esto representa un miocardio viable.

Útil cuando se desea evaluar extensión real de **necrosis**, cuantificar **miocardio salvado** y **amenazado** tras trombolisis, o como indicación de **revascularización** de un territorio determinado.

La **imagen de TEP** impactó en la cardiología demostrando presencia de **miocardio viable** en pacientes con enfermedad coronaria.



$^{82}\text{RbCl}$

Metal alcalino análogo al potasio, alta concentración miocárdica y baja concentración sanguínea. Extracción de 74 % con flujo moderado.

Es producido en un generador. El $T_{1/2}$ del isótopo padre es de 26 días y el suyo es de 76". Se usa en el estudio de la perfusión miocárdica de pacientes con afectación de las arterias coronarias.

Se administran de 30-60 mCi. Se toma una imagen estática de 1-3' después de la inyección por un tiempo de 3-7'.

Permite realizar estudios cada 5-10'. Baja dosis de irradiación. Sensibilidad y especificidad de 95 y 92 % en la detección de la enfermedad de las arterias coronarias (CAD).

Radiofármacos explorados para estudio de inervación cardíaca

	Función presináptica	Función postsináptica
Sist. Simpático	¹⁸ F- Fluorotirosina	¹¹ C- CGP 12177
	- Fluorodopamina	- 12388
	¹¹ C - Metahidroxiefedrina	- 26505
	- Epinefrina	- Formoterol
	- Fenilefrina	- Practolol
	⁷⁶ Br-m- Bromobenzilguanidina	- Carazolol
	¹⁸ F- Fluorobenzilguanidina	- Pindolol
	- Metaraminol	
Sist. Parasimpático	¹⁸ F- Fluoroetoxibenzonasamicol	¹¹ C- MQBN

Leyenda:

CGP = (4-(3'-t- butilamino-2'- hidroxipropoxi)- benzimidazol -1

MQNB = metil - quinuclidinil benzilato

¹¹C-Epinefrina

Actúa sobre el sistema nervioso simpático, a través de la acción sobre receptores de membrana en los músculo de fibra lisa, tiene afinidad por receptores adrenérgicos alfa y beta.

¹¹C-CGP 12177

Es uno de los pocos antagonistas de los receptores beta adrenérgicos que se han aplicado, esto es debido a su baja lipofilicidad y elevada afinidad por los receptores beta 1 y 2. Ideal para medir receptores beta activos, ya que no se une a receptores en proceso de internalización.

¹¹C-MQBN

Se aplica en la evaluación de receptores muscarínicos de acetilcolina, ya que es un potente antagonista con gran afinidad por los receptores colinérgicos.

Aplicaciones clínicas en cardiología

- En resumen las principales indicaciones de la TEP en cardiología son:

^{18}F -FDG : Enfermedad coronaria

^{11}C -Ácidos Grasos: Metabolismo oxidativo

^{13}N - NH_3 : Viabilidad miocárdica

Terapias del futuro:

Mejora de la perfusión con células madres

- o con factores angiogénicos
- o con agentes terapéuticos

Requerirá de la obtención de **medidas absolutas** de la perfusión miocárdica y es la **TEP** actualmente el método más preciso para estos estudios.

Péptidos explorados y aplicados en Medicina Nuclear

Cardiología	Radionúclido	Ligando
	^{99m}Tc	Anexina V
	^{111}In	Análogos de endotelinas Octreótido
Infección/ Inflamación	^{123}I ^{99m}Tc	IL-1/IL-1ra, IL-8 e IL-2 IL-8, LTB4, fMLFK, DMP444, EPI-HNE-2/4, Ubiquidina , P483H e IL-2
Aterosclerosis/ Trombosis	^{99m}Tc	P280 , P748, TP-1300, Bitistatina, DMP444, PAC1, Anexina V y la cadena alfa de fibrina

^{99m}Tc -Anexina V

Se enlaza a la fosfatidil serina, fosfolípido constituyente de la membrana plasmática, el cual se expresa al exterior cuando se produce apoptosis, la que aparece en presencia de aterosclerosis, IMA, daño por reperfusión, miocarditis viral y autoinmune, así como en la miocardiopatías no isquémicas. Permite evaluar el efecto terapéutico aplicado para reducir la muerte celular.

^{111}In -Octreótido

Se enlaza a los receptores de somatostatina sobre expresados en los linfocitos que infiltran el rechazo del trasplante cardíaco.

^{99m}Tc -Ubiquidina

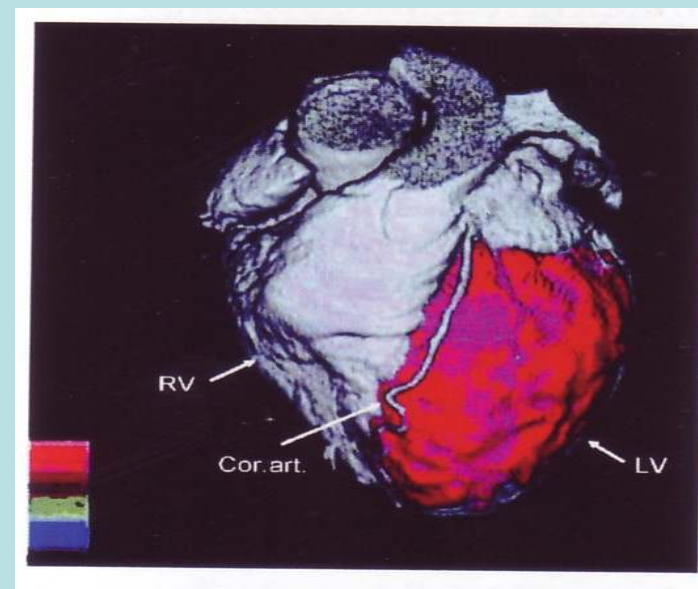
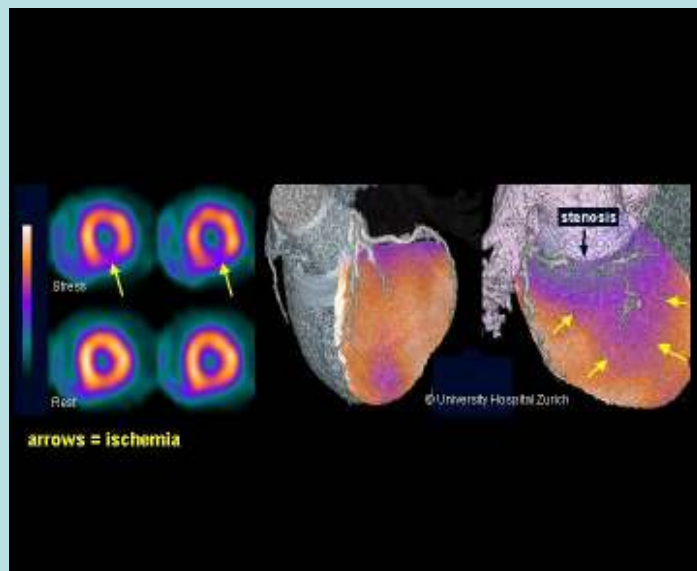
Péptido de 6-18 aas derivado de la ubiquidina, el que posee actividad antimicrobiana lo cual permite su localización en los sitios donde se produce una infección.

^{99m}Tc -P280

Nominado también como Apcitide. Se enlaza al receptor GP IIb/IIIa, el cual se expresa en las plaquetas activadas, las cuales se depositan en zonas donde se ha producido una trombosis.

Instrumentación híbrida

La instrumentación ha permitido la fusión de imágenes nucleares y radiológicas, que integran la fisiología y la anatomía de los diversos órganos bajo estudio.



Procedimientos en uso rutinario hoy día

Perfusión Miocárdica:

Cloruro de Talio

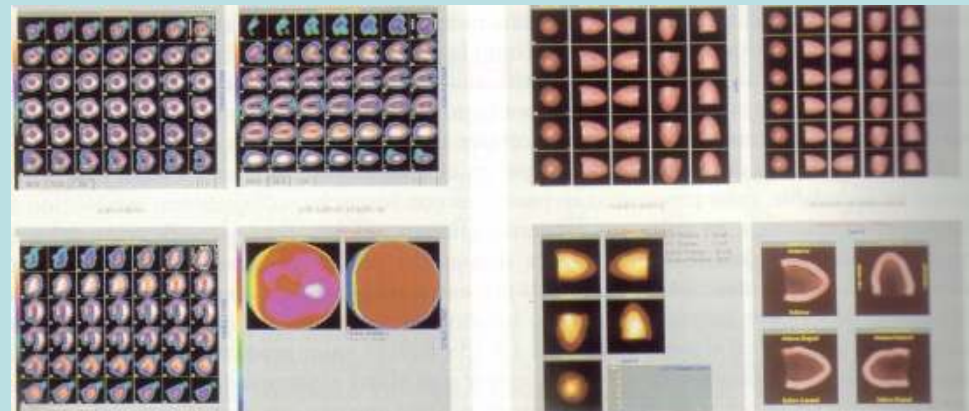
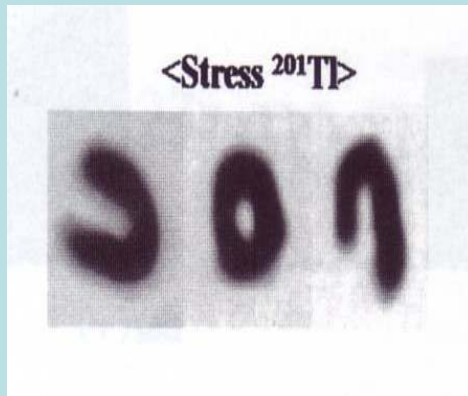
^{201}Tl

emisión gamma

**MIBI, Tetrofosmin,
Teboroxima y N-NOET**

$^{99\text{m}}\text{Tc}$

emisión gamma



Ventriculografía de primer tránsito

Hematíes

ASH

DTPA

^{99m}Tc

emisión gamma

Ventriculografía en equilibrio y bajo esfuerzo

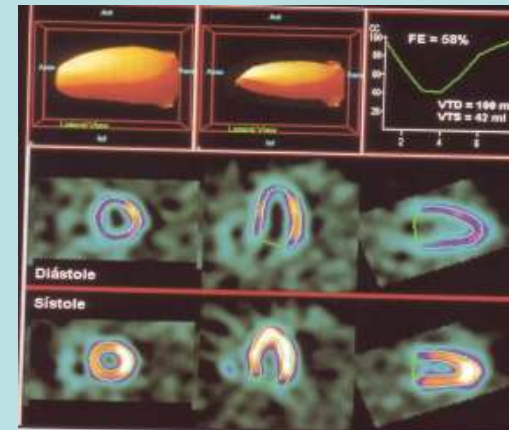
Hematíes

HSA

^{99m}Tc

emisión gamma

FEVI, VTS, VTD, VE, gasto cardíaco, etc.

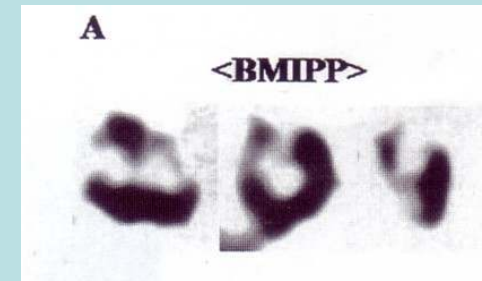


Metabolismo Miocárdico

BMIPP

^{123}I

emisión gamma



Lesión Miocárdica

**Pirofosfato
Glucarato**

$^{99\text{m}}\text{Tc}$

emisión gamma



AcM Anti - miosina

^{111}In

emisión gamma

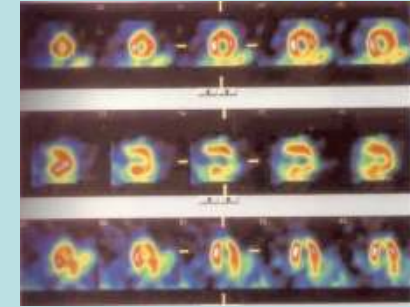


Inervación

MIBG

^{123}I

emisión gamma



Procesos Inflamatorios e Infecciosos

Plaquetas

^{111}In

emisión gamma

Citrato de Galio

^{67}Ga

Leucocitos

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{111}In

emisión gamma

AcM - Antigranulocitos

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{111}In

emisión gamma

Anti-NCA-95: BW 250/183

Anti-CD66: Leukoscan

Anti-CD15: LeuTech

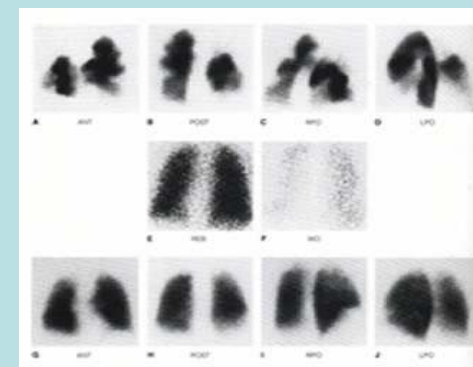
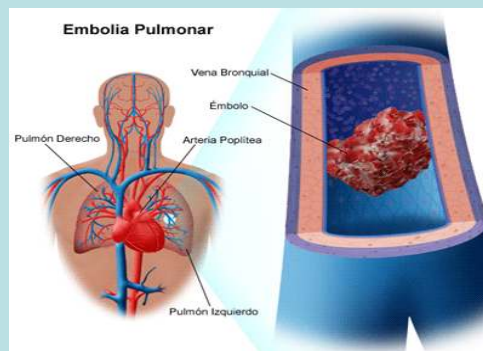
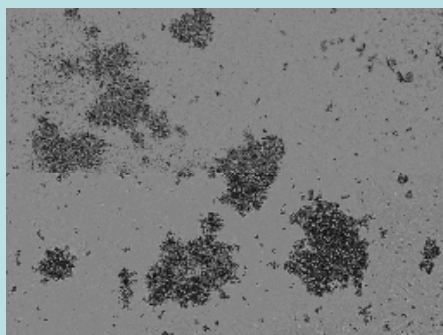
Perfusión pulmonar y coronaria

Macroagregados de albúmina

^{99m}Tc

emisión gamma

Microesferas de albúmina (ausencia de producción)



Tromboembolismo

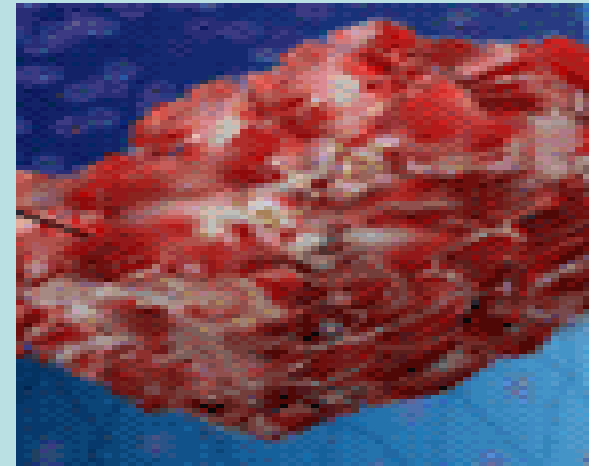
Plaquetas

^{111}In

emisión gamma

AcM Anti - fibrina

$^{99\text{m}}\text{Tc}$



Ateroesclerosis

IgG policlonal humana ^{99m}Tc

emisión gamma

LDL



Over the next five years, we are likely to see substantial changes in cardiac imaging.

The challenges will be great, but the opportunities will be greater.

M. C. Gerson, M. D. President ASNC

2006