

# **PROYECTO CICLOTRON/PET en el URUGUAY**

**Dr. Henry Engler – Director Académico**

## **Instituciones**

**Centro de Investigaciones  
Facultad de Ciencias**

**Dra. Henia Balter  
Dra Patricia Oliver**

**Centro de Medicina Nuclear  
Hospital de Clínicas  
Facultad de Medicina**

**Dr. Javier Gaudiano  
Dra. Graciela Lago  
Dr. Omar Alonso**

**Núcleo de Ingeniería Biomédica  
Facultad de Ingeniería**

**Ing. Franco Simini**

**Cátedra de Radioquímica  
Facultad de Química**

**Dr. Eduardo Savio  
Dra. Ana Rey**

**Comisión Universitaria Ciclotrón/PET  
Resolución CDC N° 2 del 7 de marzo de 2006.**

**SETIEMBRE 2006**

## 1.- SUMARIO

La tomografía de emisión de positrones (PET) es una técnica de imagen tridimensional que proporciona información a nivel metabólico-bioquímico-molecular sobre el funcionamiento de distintos órganos y tejidos in vivo de forma no invasiva. Esta técnica se ha convertido en la metodología diagnóstica más avanzada y precisa en oncología, neurología y cardiología.

Por este motivo se propone la creación de un Centro Nacional Ciclotrón/PET para el desarrollo de la investigación y aplicaciones en ciencias de la salud, donde se fomentaran tres actividades clave:

1. Diagnóstico: Exámenes clínicos de rutina a pacientes con cobertura de salud pública y privada
2. Investigación clínica: A fin de evaluar el impacto en diversas patologías.
3. Investigación biomédica: Servicios a las empresas biotecnológicas y a la industria farmacéutica especialmente en la evaluación de nuevas drogas en investigación y desarrollo.

Este proyecto, de envergadura nacional esta siendo elaborado por la Comisión Universitaria Ciclotrón/PET (CUPU) designada por el Consejo Directivo Central, e integrada por representantes del Centro de Investigaciones Nucleares de la Facultad de Ciencias, del Núcleo de Ingeniería Biomédica de la Facultad de Ingeniería, del Centro de Medicina Nuclear de la Facultad de Medicina y de la Cátedra de Radioquímica de la Facultad de Química y con la dirección académica del Dr. Henry Engler.

Se trata de desarrollar un Proyecto Único Nacional, con la participación del Estado a través del Ministerio de Salud Pública, la Universidad de la República y con el apoyo de instituciones de investigación de relevancia científica internacional.

En suma se entiende que este proyecto basado en ideas y experiencia aportadas por el Dr. Henry Engler y por docentes de la Universidad de la Republica, reportará un gran impacto a nivel científico, tecnológico y clínico, contribuyendo fuertemente al desarrollo de la comunidad científica y al mejoramiento de la calidad de vida de nuestra población.

## 1.- PROPUESTA EJECUTIVA

La tomografía de emisión de positrones (PET) es una técnica de imagen tridimensional que proporciona información a nivel metabólico-bioquímico-molecular sobre el funcionamiento de distintos órganos y tejidos in vivo de forma no invasiva. El PET se ha convertido en la técnica diagnóstica más avanzada y precisa en oncología, neurología y cardiología.

Por este motivo se propone la creación de un Centro Nacional Ciclotrón/PET para el desarrollo de la investigación y aplicaciones en ciencias de la salud, donde se fomentaran tres actividades clave:

4. Diagnóstico: Exámenes clínicos de rutina a pacientes con cobertura de salud pública y privada
5. Investigación clínica: A fin de evaluar el impacto en diversas patologías.
6. Investigación biomédica: Servicios a las empresas biotecnológicas y a la industria farmacéutica especialmente en la evaluación de nuevas drogas en investigación y desarrollo.

Para poder realizar estas actividades de investigación, desarrollo y servicios se requiere la instalación de un ciclotrón de 15 a 20 MeV, dos cámaras PET/CT, celdas y módulos de síntesis y dispensación. Además se considera que la instalación de un laboratorio preclínico para estudios en animales pequeños, que incluiría un PET/CT para animales, sería de gran valor. Asimismo es fundamental contar con infraestructura para trabajo con células, tejidos y receptores.

Este proyecto, de envergadura nacional esta siendo elaborado por la Comisión Universitaria Ciclotrón/PET (CUPU) designada por el Consejo Directivo Central, e integrada por representantes del Centro de Investigaciones Nucleares de la Facultad de Ciencias, del Núcleo de Ingeniería Biomédica de la Facultad de Ingeniería, del Centro de Medicina Nuclear de la Facultad de Medicina y de la Cátedra de Radioquímica de la Facultad de Química y con la dirección académica del Dr. Henry Engler.

Detallamos a continuación la trayectoria académica de los Servicios universitarios involucrados y del Director de la Comisión.

El Dr. Henry Engler trabaja como médico nuclear consultor del Hospital Universitario de Uppsala, fue Jefe Médico del Centro Imanet de Uppsala durante 8 años ( puesto que ha dejado recientemente) estando dedicado hoy a la investigación en enfermedades neurodegenerativas . Ha recibido el premio Schering/Molypharma otorgado por la Academia de Imagenología Molecular (AMI) con sede en San Francisco, EEUU al mejor trabajo (abstract) científico del año 2003. El premio reconoce los avances científicos en la investigación del diagnóstico por imagen. Su equipo de colaboradores recibió el mismo año un premio de farmacología en Versailles, Francia, por el desarrollo del concepto “microdosing”, concepto que es usado en su trabajo para determinar la toxicidad de la nueva sustancia PIB. En la Conferencia Mundial sobre Alzheimer celebrada en Filadelfia en el año 2004, se le ha otorgado al Dr. Engler en coautoría con el Dr. William Klunk el Premio Neuroimagenología al mejor artículo

científico que ha sido publicado en el mundo entre agosto del año 2002 y julio del 2004. El artículo fue publicado en la prestigiosa revista “Annals of Neurology”.

El Centro de Medicina Nuclear (CMN) fue creado en 1962 por convenio entre el Ministerio de Salud Pública, la Comisión Nacional de Energía Atómica y la Facultad de Medicina en dependencias de la Cátedra de Clínica Médica del Hospital Maciel, mudándose al Hospital de Clínicas en 1975. Desde sus inicios realiza funciones de asistencia, docencia e investigación dada su pertenencia a la Facultad de Medicina y a la Universidad de la República. En el área docente realiza la formación de especialistas en Medicina Nuclear avalada por la Escuela de Graduados de la Facultad de Medicina y de tecnólogos nucleares en el marco de la Escuela de Tecnología Médica de dicha Facultad. En los últimos años se ha incorporado a la nómina de posgrados dictados la formación de Maestrías y Doctorados. El CMN ha sido pionero en la región (incorporó la primer Gamacámara de Latinoamérica en 1975) y es centro de referencia para Latinoamérica, recibiendo becarios médicos y tecnólogos en Medicina Nuclear de países de Centro América y América del Sur (aproximadamente 60 personas hasta la fecha). En investigación destaca una muy extensa producción científica que dio lugar a la obtención en varias oportunidades del Premio Nacional de Medicina de Uruguay y Premios al mejor trabajo científico en Congresos Mundiales y de ALASBIMN.

El Centro de Investigaciones Nucleares (CIN), Facultad de Ciencias es un Instituto que funciona desde 1977 y cuenta con infraestructura concebida, construida y equipada específicamente para desarrollar aplicaciones nucleares. Entre sus áreas temáticas se destaca la Radiofarmacia, la Instrumentación Nuclear y la Radioprotección. En el CIN se desarrolla investigación básica y aplicada; docencia a nivel de cursos curriculares y de posgrado, formación de recursos humanos a través de pasantías, maestrías y doctorados tanto a nivel nacional como internacional; extensión y servicios.

La Cátedra de Radioquímica de la Facultad de Química, creada en 1967, cuenta con una trayectoria de más de 30 años en líneas de investigación en Radiofarmacia, tanto en el desarrollo de nuevos compuestos como en la aplicación de nuevos radiofármacos o procedimientos al ámbito clínico. Ha promovido la formación de Doctorados y Maestrías en nuestro medio, en colaboración con centros de referencia del extranjero, así como la capacitación de pasantes de otros países en el área de Radiofarmacia.

El CIN y la Cátedra de Radioquímica realizan investigaciones en conjunto y la formación de recursos humanos de postgrado con el CMN. Como resultado de las mismas se cuentan con numerosas publicaciones en revistas internacionales arbitradas y con premios a nivel nacional de la Academia Nacional de Medicina, regionales e internacionales en el área de Radiofarmacia y Medicina Nuclear.

El Núcleo de Ingeniería Biomédica (NIB) es una estructura académica de las Facultades de Medicina e Ingeniería cuyas actividades abarcan el desarrollo de métodos y sistemas para su aplicación en medicina. Fundado en 1985, el NIB tiene cursos para estudiantes y graduados de ingeniería y medicina, desarrolla prototipos de equipos biomédicos hasta la transferencia tecnológica a la Industria y participa en Convenios con organismos del Estado (Ministerio de Salud Pública, Facultad de Odontología) y entidades de derecho privado. La colaboración del NIB con el Hospital de Clínicas y otros nosocomios se materializa en Ingeniería Clínica y la gestión del Mantenimiento de equipos biomédicos. El NIB fomenta entre sus docentes la realización de Maestrías y la

asistencia a cursos de especialización. En el proyecto PET/ciclotrón en el Uruguay el NIB opera como nexo con la Facultad de Ingeniería en todas sus especialidades.

Estas instituciones cuentan, por lo tanto, con la experiencia, las capacidades técnicas y las bases estructurales a fin de evaluar los aspectos de producción de radionucleidos, síntesis de moléculas marcadas, aplicaciones clínicas e investigaciones biomédicas.

El rol de la Universidad en este proyecto se fundamenta en:

- la promoción de la incorporación a nivel nacional de nuevas tecnologías, cumpliendo de este modo su cometido básico y realizando las adaptaciones necesarias de acuerdo a la realidad del país
- el fomento de la investigación en el área de la salud como instrumento importante para el desarrollo de los sistemas sanitarios nacionales
- la vinculación en forma transversal entre los Servicios de la Universidad involucrados en esta temática

Se trata entonces de desarrollar un Proyecto Único Nacional, con la participación del Estado a través del Ministerio de Salud Pública, la Universidad de la República y con el apoyo de instituciones de investigación de relevancia científica internacional.

Se comenzará con los estudios ya reconocidos y en uso rutinario con  $^{18}\text{F}$ FDG. Un nuevo capítulo en la investigación de primera línea se abre con el empleo del  $^{11}\text{C}$ , permitiendo el desarrollo de nuevos radiotrazadores que serían aplicados en estudios pre-clínicos, pasando después a los estudios clínicos, con la consiguiente creación de conocimiento original fundamentalmente en los aspectos vinculados al cáncer y a las enfermedades neurodegenerativas.

El desarrollo del proyecto y el funcionamiento del centro deberá incluir una propuesta de perfeccionamiento docente y técnico, que le de continuidad y capacidad de difusión. Este equipo multidisciplinario formado en el campo de la medicina, la química y la ingeniería, deberá llevar adelante los aspectos científicos y tecnológicos que esta metodología altamente sofisticada requiere. Se busca entonces planificar la misma en forma racional de acuerdo a las diversas necesidades temáticas.

En este aspecto se puede lograr el apoyo de instituciones u organismos internacionales tales como el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) y la Universidad de Uppsala (Suecia), tanto para obtener becas en centros internacionales de primer nivel como para el financiamiento de expertos.

Para garantizar un buen uso, conocimiento y aplicaciones de esta tecnología en las distintas ramas de la medicina, el Centro llevará a cabo un programa de capacitación y extensión, en cumplimiento con las funciones de la Universidad, el cual estará compuesto de cursos, conferencias y talleres, entre otros.

La viabilidad de este proyecto depende del logro de su autosustentabilidad en el marco del acceso universal a esta tecnología por parte de la población de nuestro país, la que se lograría mediante convenios con el Fondo Nacional de Recursos, venta de servicios a prestadores privados de servicios de salud y a compañías farmacéuticas

El fuerte involucramiento de la Universidad en el presente proyecto es considerado de vital importancia porque recoge la experiencia de los Servicios Universitarios involucrados en el tema como garantía de la calidad de las nuevas aplicaciones a introducir en el país, y tiende a consolidar un polo científico tecnológico en el ámbito universitario.

En suma se entiende que este proyecto basado en ideas y experiencia aportadas por el Dr. Henry Engler y por docentes de la Universidad de la Republica, reportará un gran impacto a nivel científico, tecnológico y clínico, contribuyendo fuertemente al desarrollo de la comunidad científica y al mejoramiento de la calidad de vida de nuestra población.

### **3.- NECESIDADES NACIONALES Y RELACION COSTO-BENEFICIO**

Si bien la instalación de un ciclotrón y cámaras PET tiene un elevado costo, la misma, además de brindar un mejoramiento a la salud de los pacientes portadores de patología oncológica, neurológica y cardiovascular, es autosustentable del punto de vista económico.

Esto se basa en consideraciones tales como la selección adecuada del tratamiento a aplicar y el consiguiente ahorro en otros métodos diagnósticos y/o terapéuticos que no reportarían un beneficio a la salud del paciente.

Cualquier evaluación socio-económica de una tecnología médica debe sustentarse en dos principios básicos de los servicios de salud: primero, el acceso a la atención sanitaria es un derecho de todos los ciudadanos que no debe depender de la riqueza o del salario del individuo, y segundo, el objetivo de los servicios de salud es maximizar el impacto sobre la salud de la población con los recursos que la sociedad coloca a disposición de dichos servicios. Una evaluación socioeconómica trata de analizar la relación entre el consumo de recursos (costos) y las consecuencias (resultados) producidos por cada una de las tecnologías alternativas con vistas a su comparación.

En la actualidad resulta clave analizar el valor de las técnicas en relación con los costos implícitos en prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y en que medida se pueden traducir en ahorro creciente de recursos. Por ello, se ha incluido la información encontrada en la literatura que se relaciona con este aspecto, en especial, en estudios oncológicos.

#### **4.a -SITUACION EN PAISES DE REFERENCIA (ESTADO DEL ARTE EN EL MUNDO)**

Destacamos en los países de referencia el número de cámaras PET en relación a la población. Internacionalmente se considera adecuado una cámara PET cada 500000 habitantes

Tabla I

País	Población (millones)	Cámaras PET	Población servida por cada PET (millones)
Bélgica	10.3	19	0.54
Alemania	82.3	80	1.02
Austria	8.1	7	1.15
Suecia	8.9	7	1.27
Dinamarca	5.4	4	1.35
Finlandia	5.2	2	2.6
España	39.8	14	2.84
Irlanda	3.8	1	3.8
Holanda	16	4	4.0
Italia	57.8	11	5.25
Reino Unido	60	7	8.6

Se han publicado numerosos estudios de relación costo beneficio para distintas patologías entre las que cabe destacar el ahorro de hasta U\$S 360 para estadificación de cáncer bronco pulmonar (Miles et al, 2001), U\$S 500 en cáncer de mama, U\$S 4300 en el diagnóstico de cáncer colorrectal, U\$S 1700 en linfomas (Valk et al, 1997 y 2000)

Por lo tanto el PET resulta ser costo-efectivo un ahorro significativo de recursos, variable según la patología, pero aproximadamente en promedio de U\$S 1.500 por paciente. No obstante, hay que considerar con cautela la extrapolación de estos resultados a otros sistemas de salud.

El ahorro mencionado se debe fundamentalmente en el uso más efectivo de otros métodos diagnósticos y terapéuticos. El ejemplo más claro es el uso racional de la cirugía exploratoria, evitando procedimientos quirúrgicos innecesarios o inapropiados a la luz de los hallazgos del PET.

De acuerdo a los datos del INE, se reporta que por año fallecen alrededor de 16300 personas de cáncer y enfermedades cardiovasculares, cifra que se viene incrementando levemente por efecto de los casos de oncología en los últimos años. Además, dentro de las enfermedades neurodegenerativas, el Mal de Alzheimer es una de las más importantes causas de demencia, diagnosticándose 4518 nuevos casos por año. Queda claro entonces que un número elevado de pacientes se beneficiaría con la incorporación de esta nueva tecnología y además, se aseguraría el uso de los equipos en cuestión.

Como antecedente cabe señalar los costos de los estudios en otros países, los que van de U\$S 760 a U\$S 2000, (Tabla II) e incluyen datos suministrados por IPEN, Brasil; CNEA, Argentina; LUMC, Holanda; Keppler, USA, Imanet, Suecia.

Tabla II

País	Dosis FDG (U\$S)	Estudio PET (U\$S)
Argentina	300	1000-1500
Brasil	317	760-1330
Holanda	--	1050-1600
USA	250-700	900-1400
Suecia	--	2000

#### 4 b-SITUACIÓN NACIONAL Y POLÍTICAS DE SALUD

Uruguay tiene una tradición secular en el desarrollo de la Salud Pública en América Latina. Es así que cuenta con servicios nacionales en estadística, vacunaciones, cobertura universal pública o prepaga y una importante tradición en el ordenamiento de sus recursos para la utilización juiciosa de las tecnologías innovadoras como son los ejemplos con el Fondo Nacional de Recursos y los Institutos de Medicina altamente especializada (IMAE).

La Universidad ha sido un eje central en el desarrollo del Sistema de Salud, siendo la única formadora de Recursos Humanos y por décadas lideró el proceso de incorporación tecnológica en salud y la generación y administración de conocimiento. Existe consenso nacional en fomentar los emprendimiento de integración de la formación de recursos y la producción de conocimiento con una visión moderna aprovechando vínculos académicos internacionales. Ejemplo de este tipo de emprendimientos son el Instituto de Investigaciones agropecuarias (INIA), con convenios con Universidades Europeas como Americanas, el Instituto Pasteur donde se desarrollará investigación de primera línea en convenio con el Instituto Pasteur de Francia, el Centro Latino Americanos de Perinatología (CLAP) convenio de Salud Públicas y la Universidad de la Republica que depende de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) También se refleja en otros ámbitos que estimulan la radicación de capital intelectual en el Uruguay y la interacción a nivel regional y global como es Zona América, y en que la sede del MERCOSUR esté ubicada en nuestra capital.

Desde el punto de vista de la salud, conjuntamente con la transición demográfica se ha producido una transición epidemiológica, evidenciada por el incremento de la esperanza de vida, en el descenso de las tasas de mortalidad proporcional específica por edad en los grupos más jóvenes (menores de 15 años) con elevación en las edades mayores a 65 años (13% de la población). De esta forma, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer son la primera y la segunda causa de mortalidad en el país, determinando respectivamente el 39% y el 23% del total, con tendencias sostenidas y ascendentes.

En el período 1996-1997 fueron diagnosticados 25.988 nuevos casos de cáncer en nuestro país, con tasas globales ajustadas de incidencia (por 100.000 habitantes) de 325 y 251 para hombres y mujeres, respectivamente. Las principales localizaciones fueron para hombres: pulmón (20%), próstata (15%) y cáncer de colon y recto (11%). En el caso de las mujeres el cáncer de mama ocupó el primer lugar de incidencia (28%), seguido por el cáncer colorrectal (13%) y el de cuello uterino (8%).

En 1995 murieron de cáncer 7.029 personas en el Uruguay por todo tipo de tumores. La tasa de mortalidad específica fue de 222 por 100.000 habitantes, mayor en hombres (264/100.000 hab.) que en mujeres (182/100.000 hab.). Asimismo, el cáncer de pulmón



fue la primera causa de mortalidad neoplásica en varones, seguido por el cánceres de próstata, colon y recto, estómago y esófago. En las mujeres, el cáncer de mama sigue ocupando el primer lugar, seguido por los de colon y recto, estómago, endometrio, cuello de útero y páncreas.

Por otra parte, un análisis de las tendencias de mortalidad por cáncer entre 1953 y 1997 en Uruguay reveló que, en hombres, los cánceres de pulmón, boca y faringe y laringe se han incrementado significativamente durante casi todo el lapso estudiado. Además, el cáncer de próstata presentó un incremento marcado y sostenido de mortalidad durante todo el período. En las mujeres, las tasas de cáncer de mama mostraron un incremento significativo durante todo el período, el cáncer de pulmón presentó un incremento marcado durante la última década, y más recientemente los cánceres de riñón y de ovario también exhibieron incrementos significativos. Los cambios en el estilo de vida podrían ser principalmente responsables de estas tendencias seculares.

Para atender estas necesidades, el país realiza un gasto sanitario total estimado en 9.8% del PBI, siendo el gasto sanitario total por habitante de 824 USD.\* De acuerdo al perfil epidemiológico mencionado, las autoridades sanitarias nacionales han dado gran relevancia a las enfermedades neoplásicas, coordinando acciones con la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. En tal sentido, se ha estructurado un plan mediante el cual pretende reducir la incidencia, morbilidad y mortalidad por cáncer, y aumentar las tasas de sobrevivencia. Este objetivo se alcanzará optimizando las acciones ya existentes en el medio, en materia de prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer. De esta forma, cada una de estas tres áreas da origen a estrategias sanitarias específicas.

(\*) Informe sobre la Salud en el Mundo. Organización Mundial de la Salud, Editor. 2006.

## **5- RELEVANCIA POTENCIAL PARA EL PAIS DE LA TECNOLOGÍA CICLOTRÓN-PET**

Un país que pretenda actualmente mantenerse en la vanguardia del campo de la salud, tiene necesariamente que incorporar, en forma acelerada, nuevas tecnologías médicas, según sus características y, en muchos casos, con las transformaciones necesarias para ajustarlas a sus reales necesidades.

La conformación de un nuevo escenario socio-económico, basado principalmente en el cambio y en el uso de recursos intangibles como la información, la investigación científica, los conocimientos y el aprendizaje configura una nueva forma para la gestión de los servicios de salud en aras de un desarrollo sostenible de los pueblos. En este contexto, el capital cognitivo acumulado por las ciencias biomédicas ha generado un desarrollo de la tecnología médica, que permite obtener una alta eficacia diagnóstica y terapéutica, así como elevar la calidad de vida y el bienestar de la población.

Los clásicos principios éticos de Hipócrates pueden ser reducidos a tres: beneficencia, autonomía y justicia. Según el principio de beneficencia (preservar la vida, aliviar el sufrimiento y no hacer daño), los beneficios para el paciente derivados de la aplicación de la tecnología PET deben ser superiores a sus riesgos. Existe amplia evidencia que indica que el PET es una técnica segura, de probado impacto clínico, con riesgos

mínimos para el paciente cuando es ejecutada por personal capacitado, capaz de aplicar en forma adecuada los principios fundamentales de la radioprotección. En este principio ético, la figura clave la constituye el binomio médico referente – médico nuclear, que son los que deben conocer el balance riesgo-beneficio aplicado a una situación clínica concreta.

El principio de autonomía establece la necesidad de informar adecuadamente al paciente sobre las ventajas del PET y respetar su decisión en cuanto a la aplicación de esta tecnología.

Otro aspecto ético fundamental en el acceso a tecnologías médicas efectivas es asegurar su disponibilidad para todos los ciudadanos sin ningún tipo de discriminación. Como es sabido, las políticas sanitarias actuales han propuesto estrategias destinadas a aumentar la eficacia y eficiencia de los servicios de salud, jerarquizando el deber de asegurar el acceso universal y equitativo de la población a servicios de salud de comprobada calidad. En este contexto, las prestaciones médicas especializadas de demostrado beneficio clínico deben ser realizadas con la máxima eficiencia y eficacia conforme a los avances científico-técnicos, tendiendo a la excelencia asistencial ofrecida a toda la población.

Como profesionales de la salud tenemos el deber ético fundamental de cuidar la salud de las personas y de la comunidad sin discriminación alguna, brindándoles todos nuestros conocimientos para que esta se proteja, promueva y recupere su salud. En consecuencia, es nuestro deber ofrecer a los pacientes y médicos referentes, todo lo que nuestra especialidad, Medicina Nuclear, posea como herramienta para la recuperación de la salud poblacional.

Por lo expresado anteriormente, desde las perspectivas de la ética, se subraya la importancia y actitud consciente del médico nuclear y médicos referentes, en el uso de la tecnología PET. Pero, a la vez, es necesario enfatizar la gran responsabilidad de los que toman decisiones en política de salud y en la asignación de recursos, porque son ellos quienes deben: propiciar el desarrollo de procedimientos efectivos, informar a los pacientes y población en general promoviendo su participación y desarrollar un sistema equitativo basado en el principio de justicia

El PET tiene aplicaciones clínicas relevantes en tres grandes áreas: oncología, cardiología y neurología. Las aplicaciones oncológicas constituyen la mayor parte de su uso actual, de forma que esta tecnología representa una herramienta fundamental en el manejo clínico de pacientes con cáncer.

En oncología los aspectos más importantes a valorar son el diagnóstico inicial y precoz, la estadificación tumoral y la determinación del grado de malignidad (pronóstico), la planificación y monitoreo del tratamiento, la determinación de recurrencia de la enfermedad (evolución), entre otros.

Uno de los radiofármacos más utilizados en oncología es la FDG, cuya aplicación se basa en que las células neoplásicas presentan un gran aumento del metabolismo de la glucosa y en consecuencia una mayor captación del radiofármaco. Asimismo la FDG puede evidenciar cambios metabólicos en aquellos tejidos en los que la glucosa es la principal fuente energética, por ejemplo cerebro y músculo cardíaco y de allí surgen sus

aplicaciones en neurología y cardiología. En la actualidad el único radiotrazador con un bien establecido rol en la práctica clínica es entonces la FDG.

En forma general, podemos señalar que la tomografía PET se puede usar en la evaluación de pacientes oncológicos para:

1. Distinguir entre tumores benignos y malignos: nódulo pulmonar solitario, lesiones cerebrales, etc.
2. Establecer el grado de malignidad de un tumor: tumores cerebrales, tumores de partes blandas, etc.
3. Establecer el estadio de la enfermedad: cáncer broncopulmonar, linfoma, etc.
4. Evaluar la existencia de enfermedad recurrente o residual: linfoma, teratoma, seminoma, etc.
5. Establecer la topografía de las lesiones metastásicas en pacientes con niveles elevados o en ascenso de marcadores tumorales: tumores de colon y recto, de células germinales, etc.
6. Identificar el sitio primario de un tumor para biopsia cuando este es desconocido pero con elementos clínicos claramente sugestivos (síndrome paraneoplásico) o con fines terapéuticos.
7. Evaluar la respuesta a la terapia.
8. Planificación de radioterapia.

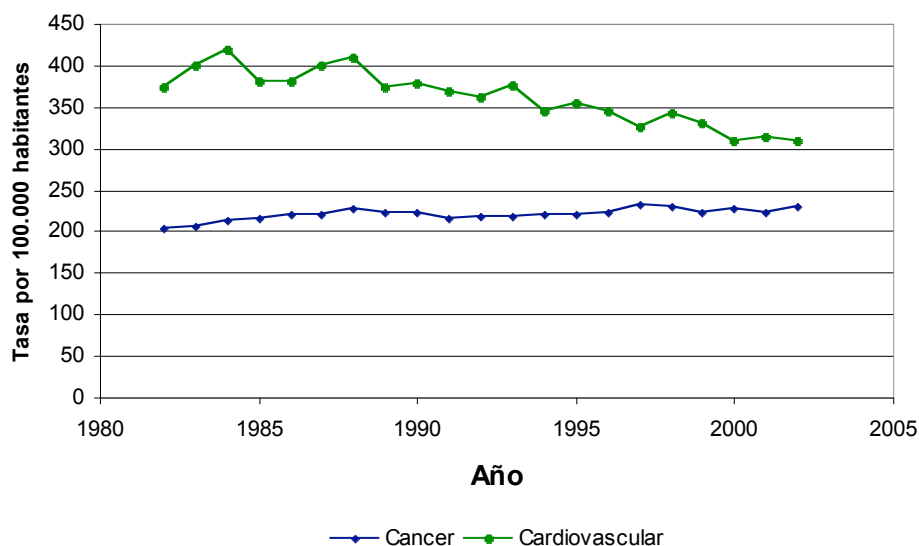
En neurología, la fijación biológica de la FDG en el cerebro es directamente proporcional al metabolismo cerebral y a la actividad neuronal y, además, es muy intensa debido a la baja proporción de glucosa 6-fosfatasa en los tejidos cerebrales, y a que la glucosa es su única fuente de energía. Esto es determinante para que una de las principales indicaciones del PET en epilepsias sea la localización prequirúrgica del foco epileptógeno.

Además es muy importante también para identificar el origen de demencias causadas por distintas patologías degenerativas del tejido nervioso central como el Mal de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, así como para determinar los mecanismos neurofisiológicos que subyacen en ellas (Trampal et al, 2002).

Si bien estas aplicaciones son importantes, el rol de mayor impacto del PET es en oncología, computando un 75% de los estudios, seguido de neurología con un 20% y de cardiología con un 5%, según datos de los Estados Unidos (Keppler et al, 2001).

Como ya se señaló, las principales causas de muerte en nuestro país son el cáncer y las enfermedades cardiovasculares que conllevan a 16300 muertes por año discriminadas en 43% y 57% respectivamente de acuerdo a datos del Instituto Nacional de Estadística. La evolución a lo largo de los últimos 20 años se muestra en la Figura 1. Cada año se diagnostican alrededor de 26000 nuevos casos de cáncer y estos valores tienden a aumentar dada la composición etaria de nuestra población (Vasallo et al, 1997).

Figura 1: Tasa de mortalidad en Uruguay por enfermedades cardiovasculares y cáncer



Otro tema de gran importancia es la alta incidencia de enfermedad de Alzheimer que año a año se incrementa en nuestro país con los consecuentes perjuicios socio-económicos a los que esta enfermedad conlleva dado que irremediamente conduce a una incapacidad laboral y social absoluta. Esta es la forma de demencia mas frecuente en la población anciana, y dado que en nuestro país se ha producido una transición demográfica evidenciada por el aumento de la esperanza de vida y el descenso de la tasa de mortalidad que ha conducido a un incremento de las edades mayores a 65 años ([www.serpaj.org.uy/inf97/mayores.htm](http://www.serpaj.org.uy/inf97/mayores.htm)), es que esta patología aumenta año a año.

Así, podríamos extrapolar la incidencia para nuestro país, considerando los datos reportados para Europa por Fratiglioni, como 4518 nuevos casos por año de Mal de Alzheimer.

La población de nuestro país recibe atención médica a través de diferentes coberturas de salud siendo la mutual la mayoritaria (46,59%), seguida por el MSP (33,67%) y sanidad militar y policial (5,99%) según datos del Censo de 1996 publicados por Instituto Nacional de Estadística (Anuario Estadístico 2004); hoy la información que maneja el FNR atribuye a las IAMC una cobertura del 55% de la población. Esto es un indicativo de la potencial viabilidad de la incorporación de esta nueva técnica diagnostica de alto impacto a través de la prestación de servicios mediante dichos sistemas.

Es en este contexto que el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” es un Hospital Universitario, general, de adultos, de alta complejidad y de referencia nacional. El mismo constituye un ámbito académico en el que se crea, concentra, enseña y difunde el conocimiento de los procesos de salud-enfermedad. Por tal motivo, el Hospital debe constituir un referente auténtico en materia de tecnología de salud, incorporando, evaluando, difundiendo y utilizando tecnologías apropiadas, sustentadas en conocimientos sólidos de su seguridad, efectividad, eficacia y eficiencia.

Sumado a las aplicaciones clínicas que constituyen el impacto positivo en salud más inmediato, son de fundamental importancia las posibilidades de desarrollo de investigación que brinda esta tecnología tanto en el campo básico como aplicado.

Por otra parte las prestaciones de servicios a la industria farmacéutica constituyen un campo de aplicación muy amplio y prometedor para el país.

## 6 PROGRAMA DE PRODUCCIÓN DE RADIONUCLEIDOS Y RADIOFARMACOS

Entre los isótopos de los elementos que constituyen las moléculas del cuerpo humano solo unos pocos radionucleidos son adecuados para estudios in vivo, los más relevantes se detallan en la Tabla III. Entre ellos se destacan el  $^{15}\text{O}$ , el  $^{13}\text{N}$  y el  $^{11}\text{C}$  los que son sumamente atractivos dado que son isotópicos. Sin embargo el  $^{18}\text{F}$ , aunque no es isotópico, es el más usado en la preparación de radiofármacos de ciclotrón ya que su química presenta similitudes con la del hidrógeno. La introducción de Flúor en las moléculas cambia la polaridad y además la energía de unión en el enlace C-F es mayor que la del C-H, esto hace que el comportamiento fisiológico de la molécula marcada cambie, pero esto, lejos de ser una desventaja, hace que por bloqueo de determinados procesos metabólicos, la radiactividad permanezca mas tiempo en el interior de la célula facilitando la adquisición de imágenes. La 2-desoxi -2-[ $^{18}\text{F}$ ] fluoro-D-glucosa (FDG) es el radiofármaco mas ampliamente utilizado dado que es análogo marcado de la glucosa, principal sustrato energético del organismo.

En investigación, el  $^{11}\text{C}$  también presenta un amplio potencial dada su versatilidad para incorporarse en diversas moléculas biológicas y drogas en centros que cuentan con esta tecnología como la Universidad de Uppsala.

Tabla III Radionucleidos orgánicos para aplicaciones en PET

Elemento	Radionucleido	T <sub>1/2</sub> (min)
O: Oxígeno	$^{15}\text{O}$ ( $\beta^+$ )	2.07
N: Nitrógeno	$^{13}\text{N}$ ( $\beta^+$ )	9.96
C: Carbono	$^{11}\text{C}$ ( $\beta^+$ )	20.4
Análogo de H: Flúor	$^{18}\text{F}$ ( $\beta^+$ )	109.8

T<sub>1/2</sub>: periodo de semidesintegración

También otros radionucleidos de ciclotrón están siendo investigados para su aplicación clínica como ser el  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  y  $^{124}\text{I}$ .

Todos estos radionucleidos deben ser producidos en un acelerador de partículas, como el ciclotrón, a partir de blancos de irradiación adecuados. Un factor a tener en cuenta es el corto T<sub>1/2</sub> que hace necesario que el ciclotrón este ubicado cercano a las cámaras PET.

El paso siguiente es la incorporación del radionucleido en la molécula a marcar para dar lugar al radiofármaco, lo cual se realiza en módulos de síntesis operados bajo buenas prácticas de radiofarmacia así como buenas practicas de manufactura, a fin de obtener un producto adecuado para ser administrado por vía intravenosa al paciente.

La Tabla IV presenta los radiofármacos más importantes utilizados para las indicaciones clínicas más importantes del PET. Las moléculas a marcar pueden ser metabolitos como la glucosa o sus análogos, aminoácidos, ácidos grasos, agua y oxígeno. También pueden ser moléculas afines a receptores celulares diversos. Esto le da una característica especial a la técnica de PET respecto a su capacidad de explorar las funciones de la célula y de diversos tejidos u órganos.

Tabla IV

<b>Molécula</b>	<b>Uso</b>
<b>Radiofármacos de <sup>11</sup>C</b>	
Colina	Cáncer de próstata, tumores cerebrales
Acetato	Cáncer de próstata
Metionina	Tumores cerebrales, tumores de parótidas, cáncer de próstata
Metomidato	Cánceres y adenomas adrenocorticales
Raclopride	Receptores D2, prolactinoma; enfermedad de Parkinson
Flumazenil	Epilepsia, neurodegeneración
Hidroxitriptofano	Tumores productores de serotonina (neuroendócrinos)
Hidroxiefedrina	Feocromocitoma
DOPA	Degeneración presináptica. Parkinson,
Parkinsonismo	
Deuterodeprenil	Astrocitosis
PIB	Amiloidosis cerebral, Alzheimer
<b>Radiofármacos de <sup>18</sup>F</b>	
2-Fluoro-2-Desoxy-Glucosa (FDG)	Captación de glucosa y glicolisis
2-Fluoro-2-Desoxy-Timidina (FLT)	Proliferación celular
Fluoromisonidazole (FMISO)	Hipoxia
Análogos de Aminoácidos Fluorados	Captación de aminoácidos
Análogos de Colina Fluorados	Captación de colina y fosforilación
Análogos de Estrógeno Fluorados	Cáncer de mama: Receptores estrogénicos
Análogos de Andrógenos Fluorados	Cáncer de próstata: Receptores androgénicos
<b>Radiofármacos de <sup>15</sup>O</b>	
Agua	Perfusión

En nuestro país, dadas las dimensiones y la densidad de población, un ciclotrón sería suficiente para producir los radionucleidos requeridos para más de una cámara PET cubriendo las necesidades clínicas

En función de lo antes expuesto se propone el siguiente cronograma de desarrollo tecnológico:

1. Comenzar con la producción de  $^{18}\text{F}$  para FDG y concomitantemente con la producción de  $^{11}\text{C}$  para síntesis de moléculas marcadas con este radionucleido con fines de investigación y clínica.
2. A continuación instrumentar la producción de  $^{15}\text{O}$  para estudios de perfusión.
3. Producción de otros radionucleidos a partir de blancos sólidos para diagnóstico (PET y SPECT) y terapia.

Para cubrir estas etapas se debe contar desde el inicio con la infraestructura y equipamiento que se detallan en el ítem siguiente

## 7.- EQUIPAMIENTO E INFRAESTRUCTURA

### 7.1.- EQUIPAMIENTO

La obtención de imágenes por PET requiere de equipamiento e infraestructura para producir los radionucleidos, realizar la síntesis y control de calidad de los radiofármacos, y la adquisición de las imágenes. Para ello es necesario el siguiente equipamiento básico:

1. **Ciclotrón:** Acelerador de partículas, especialmente iones, que interactuando con blancos no radiactivos los transforman en nucleidos inestables, los que por decaimiento dan lugar a positrones. Se prevé la producción principalmente de los siguientes radionucleidos:  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ . Para obtener los niveles de actividad necesarios para la operativa de por lo menos dos cámaras PET dedicadas a asistencia e investigación es necesario que el ciclotrón sea de un mínimo de 15 a 20 MeV. Un ciclotrón de estas características permitiría en una siguiente etapa la producción de otros radionucleidos de interés tales como  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  y  $^{64}\text{Cu}$ , para lo cual se debe contar con la posibilidad de trabajo con blancos externos. Para cada uno de los radionucleidos que se produzcan se debe contar con los blancos de irradiación específicos.
2. **Módulos de síntesis:** Sistemas automatizados que constan de los recipientes, las válvulas y las conexiones necesarias para una preparación de los radiofármacos, sin necesidad de operación manual por parte del personal. Este sistema es imprescindible dado el corto periodo de semidesintegración de los radionucleidos empleados en PET y las normas internacionales de seguridad radiológica en este campo. En función de las características de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y de la diversidad de las moléculas marcadas a investigar, desarrollar y producir sería necesario contar como mínimo con:
  - Módulos dedicados para la producción de  $^{18}\text{F}$ FDG
  - Módulo versátil para otras moléculas marcadas con  $^{18}\text{F}$
  - Módulos versátiles para trabajo con  $^{11}\text{C}$
  - Módulos para otros radionucleidos
3. **Celdas:** Estructura cerrada destinada a albergar los módulos de síntesis y que permite el adecuado control ambiental desde el punto de vista de las BPM y de

la Radioprotección, debiendo respetar la separación física en la producción de cada radionucleido. Deberán estar en función de los módulos de síntesis descritos en el ítem anterior.

4. **Unidades de Dispensación:** Sistemas automatizados que permiten el fraccionamiento de los radiofármacos producidos en dosis unitarias y su esterilización final en concordancia con las BPM. Se requieren al menos dos unidades de dispensación, una para  $^{18}\text{F}$  y otra para  $^{11}\text{C}$ .
5. **Equipamiento para control de calidad:** Se requiere la implementación de un laboratorio analítico para realizar los controles de calidad establecidos en las Farmacopeas oficiales para nuestro país (United States Pharmacopoeia y Farmacopea Europea). Los principales equipos requeridos son: cromatógrafo líquido de alta precisión (HPLC) con detectores (UV, gamma u otros) y columnas para diferentes aplicaciones; balanzas analíticas; contadores de actividad automáticos (calibrador de dosis y de centelleo sólido); monitores de radiación ambiental y personal, así como implementos de blindaje.
6. **Equipamiento para investigación preclínica:** se deberá contar con un laboratorio de desarrollo de nuevas moléculas marcadas independiente del dedicado al control de calidad de la producción de rutina. Los principales equipos requeridos son: cromatógrafo líquido de alta precisión (HPLC) con detectores (UV, gamma u otros) y columnas para diferentes aplicaciones; balanzas analíticas; contadores de actividad automáticos (calibrador de dosis y de centelleo sólido); monitores de radiación ambiental y personal, así como implementos de blindaje. También se requerirán cámaras de cultivo para células, campanas de flujo laminar de bioseguridad, ultracentrífuga, homogeneizadores, freezers (ej:  $-80\text{C}$ ), equipamiento para experimentación con animales de laboratorio, cámara PET/CT para pequeños animales y en caso de ser posible con facilidad para estudios SPECT en el mismo instrumento. Cámaras PET/CT: Equipo destinado a la adquisición de imágenes para efectuar el diagnóstico en el área de la medicina nuclear. Su funcionamiento está basado en el fenómeno de aniquilación y en la emisión de fotones con direcciones diametralmente opuestas las que son captadas por una serie de detectores ubicados en una geometría circular o de anillo. En el caso de PET/CT se obtiene simultáneamente la imagen funcional producida por el metabolismo del radiofármaco y la imagen estructural de tomógrafo de rayos X, lográndose imágenes fusionadas de importantísimo valor diagnóstico. Se considera importante contar con dos cámaras PET/CT. Como referencia, se muestra en la tabla IV la información del número de cámaras PET para diferentes países de Europa en función de la población (Dept. Health, England, 2004).

## 7.2. INFRAESTRUCTURA LOCATIVA

### 7.2.1 Ciclotrón

Deberá estar en una zona controlada por los altos niveles de radiación y para el cumplimiento de los criterios de Radioprotección. La mínima superficie para el mismo, incluyendo el blindaje es del orden de  $100\text{ m}^2$ .



El espacio físico necesario para instalar la infraestructura es de aproximadamente 250m<sup>2</sup>, incluyendo los requerimientos de seguridad nuclear.

La construcción deberá tener características adecuadas para soportar el peso del ciclotrón (aproximadamente 25 toneladas), más el blindaje de hormigón con paredes de elevado espesor. Deberá tener suministro de energía eléctrica adecuado para los elevados consumos de este tipo de equipos.

### 7.2.2 Laboratorios

Deberá contarse con laboratorios que cumplan con los estándares de BPM y los criterios de radioprotección, además de permitir el manejo independiente de los distintos radionucleidos a procesar.

Se plantea entonces:

- Un área constituida por laboratorios para producción y dispensación de radiofármacos.
- Un área de control de calidad de los radiofármacos
- Un área de desarrollo e investigación preclínica constituida por laboratorios o subáreas de: producción y control de calidad de precursores y moléculas marcadas, investigación preclínica con características adecuadas para el trabajo y la obtención de imágenes en animales de experimentación, trabajos con células, receptores y tejidos, etc.

### 7.2.3.- Área Clínica:

Asistencial: Se requiere acondicionar en el Hospital de Clínicas un área para la instalación de una o las dos cámaras PET-CT que se han propuesto y para el manejo apropiado de pacientes. La decisión final de ubicación del ciclotrón y las cámaras se tomará luego del estudio de costos, de la valoración de diferentes alternativas, del capital con que finalmente se cuente y de la valoración que surja de la discusión con varios expertos internacionales, la CUPU, la Comisión Nacional y el Ejecutivo.

Investigación: Se debe prever la infraestructura para el manejo de voluntarios y pacientes en protocolos de investigación o asesoramientos con la industria. Para ello se deberá disponer de un área mínima de 200 m<sup>2</sup>.

## **8- PLAN DE DESARROLLO PROFESIONAL Y DOCENTE**

Dado que el Centro Ciclotrón-PET va a realizar tanto tareas asistenciales, como de investigación y asesoramiento, se requiere dos grupos de personas con perfiles diferentes.

Para asegurar el cumplimiento de los objetivos generales de este proyecto se necesita constituir un equipo docente con fuerte formación en investigación y desarrollo, que será el encargado de establecer las políticas de funcionamiento del centro, elaborar los

nuevos protocolos, de transferir los resultados de la investigación a la rutina clínica, y de desarrollar los estudios/asesoramientos requeridos por terceros.

Estas actividades se complementarán con investigación en áreas temáticas de interés que garanticen la creación de conocimiento y con la formación continua de profesionales en todas las áreas afines a través de maestrías y doctorados

El personal destinado a garantizar la operativa básica del centro debe estar constituido por un equipo multidisciplinario integrado por profesionales y técnicos formados en el campo de la medicina, la química y la ingeniería, los que deberán atender los distintos aspectos de planificación, operación, control y mantenimiento de esta metodología, sin duda altamente sofisticada. Deberán cumplir las siguientes funciones:

- Manejo del ciclotrón
- Producción y control de calidad de radionucleidos y radiofármacos
- Mantenimiento de equipos y áreas
- Adquisición y procesamiento de imágenes
- Evaluación clínica del paciente y diagnóstico imagenológico.
- Seguridad Radiológica
- Garantía de calidad
- Administración
- Servicios

El OIEA podrá apoyar la capacitación de recursos humanos, mediante el otorgamiento de becas, a fin de facilitar la capacitación en centros internacionales de primer nivel, así como en el financiamiento de expertos que se reciban en el país. Otras fuentes de financiación con las que se ha entablado contacto para coordinación de actividades son la Universidad de Uppsala (Suecia) y la Fundación Humboldt (Alemania).

El centro promoverá en su sede, la formación de posgrados en todas las disciplinas vinculadas e estas temáticas.

## **8.1 EDUCACIÓN CONTINUA Y DIFUSIÓN**

Se deberán realizar actividades de educación continua en el ámbito científico nacional a fin de concientizar sobre las distintas aplicaciones y ventajas de la metodología ciclotrón/PET, el cual estará compuesto de cursos, conferencias y talleres, entre otros, y en el que la Universidad de la Republica tendrá un rol primordial.

En particular se llevará a cabo un programa de capacitación y difusión en cuanto a las aplicaciones del PET en las distintas ramas de la medicina.

## **9. PLAN DE TRABAJO**

El primer objetivo planteado por la CUPU fue la elaboración del presente documento marco, para el cual se contó con:

- a) Visita del experto del Organismo Internacional de Energía Atómica Dr. Hernán Vera Ruiz

- b) Visita de una delegación integrada por las Dras. Graciela Ubach (Directora del Hospital de Clínicas), Henia Balter (Directora del CIN, Facultad de Ciencias) y Graciela Lago (Prof. Agregada del Centro de Medicina Nuclear, Facultad de Medicina) al Centro Imanet-Uppsala y a la Universidad de Uppsala (Suecia)

La CUPU considera que las etapas necesarias para la concreción del presente proyecto en el futuro serían:

- Promover el establecimiento de un convenio entre la Universidad de la Republica y la Universidad de Uppsala.

- Realizar una actividad de difusión a nivel nacional con la participación del Dr. Henry Engler y el Prof. Bengt Langstroem (noviembre 2006).

- Realizar una Jornada académica de difusión de las aplicaciones clínicas a nivel universitario con el Dr. Henry Engler.

- Elaboración de un estudio de factibilidad que incluya: equipamiento, infraestructura edilicia, recursos humanos y su capacitación, presupuestos de funcionamiento, estudios de costos, gestión y logística de operación, marco jurídico relativo a radioprotección y producción bajo normas BPM

- Toma de decisión por parte del Poder Ejecutivo

- Realización de las obras civiles y adquisición del equipamiento. Pruebas de aceptación de la tecnología ciclotrón y módulos, entre otros.

- Optimización de la producción y validación de todos los protocolos y procedimientos operativos. Se determinarán los criterios de aceptación de funcionamiento y validación de procedimientos. Por ejemplo para la producción de FDG con rendimiento controlado.

- Obtención de las aprobaciones legales por parte de las autoridades regulatorias, tanto nucleares como sanitarias.

- Inicio de las aplicaciones clínicas.

Las actividades de investigación podrán comenzarse ni bien se cuente con la infraestructura (ciclotrón y laboratorios radioquímico-radiofarmacéutico) en funcionamiento.

A lo largo de las etapas del proceso antes descritas, se deberán ir realizando las capacitaciones que se detallan a continuación:

- Se requiere la realización de visitas científicas para recabar información necesaria para la elaboración del estudio de factibilidad, en las áreas temáticas de: ciclotrón, química, estudios preclínicos y PET.

- Capacitaciones cortas para la operación del ciclotrón, módulos de síntesis, cámaras PET, etc.

- Capacitaciones a nivel nacional a través de cursos de educación continua dirigida a las distintas especialidades de la medicina que se beneficiarían con la técnica PET/CT, así como hacia distintos aspectos químicos, farmacéuticos, física-medica involucrados en el proyecto.
- Capacitaciones en aspectos regulatorios (habilitaciones del punto de vista radiofarmacéutico, radioprotección e instrumentación sofisticada en el área de la medicina)
- Realización de estudios de postgrado en las áreas temáticas involucradas con el proyecto.

Se solicitaría apoyo al OIEA para la instrumentación de las capacitaciones, así como a la Universidad de Uppsala y otras instituciones públicas y privadas relacionadas con el área.

## **CONCLUSIÓN**

Por lo expuesto anteriormente el presente proyecto tendrá un impacto altamente positivo en el desarrollo científico, clínico, tecnológico y asistencial en el área de la Salud y de las aplicaciones pacíficas de la energía nuclear. En consecuencia, lo elevamos a las autoridades universitarias para su consideración.

La Comisión Universitaria Ciclotrón-PET entiende que es fundamental que esta iniciativa sea impulsada por la Universidad de la República, involucrando a todos los Servicios que están participando. Por lo tanto se propone que la Universidad promueva a nivel de las autoridades nacionales la instrumentación del presente proyecto, poniendo sus capacidades a disposición para esta próxima etapa.