

El Residente

REVISIÓN - ENSAYO

Radiofármacos para PET, una nueva perspectiva de la medicina nuclear molecular en México

Miguel A Ávila-Rodríguez,* Héctor Alva-Sánchez*

RESUMEN. La creciente disponibilidad y uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) en el diagnóstico y manejo de enfermedades ha experimentado un crecimiento exponencial en los últimos años y actualmente juega un papel esencial en la oncología, neurología y cardiología clínica. Esta técnica de imagenología molecular, cuya aplicación en el pasado estaba restringida a ser una herramienta sólo en investigación básica, es ahora más accesible en el ámbito clínico gracias a los avances tecnológicos y a la creación de centros regionales de producción de radiofármacos que permiten su distribución a centros de diagnóstico u hospitales que carecen de un ciclotrón para su producción. El radiofármaco para PET más comúnmente utilizado es la [^{18}F] fluorodeoxiglucosa, mejor conocido como FDG. Sin embargo, el uso del FDG está limitado a estudios de procesos fisiológicos relacionados con el metabolismo glucolítico, de ahí la necesidad de contar con radiofármacos adicionales para el estudio de otros procesos fisiológicos de interés clínico que nos permitan aprovechar al máximo el potencial de esta técnica de diagnóstico. En este trabajo se hace una revisión del estado actual del PET en México, así como de los avances recientes en cuanto a la producción de nuevos radiofármacos en la Facultad de Medicina de la UNAM.

Palabras clave: PET, radiofármacos, medicina nuclear molecular.

ABSTRACT. In the last few years the availability and use of positron emission tomography for the early diagnosis and treatment of various diseases has had an exponential rise and today it plays a major role in clinical oncology, neurology and cardiology. This molecular imaging technique, initially used for research purposes, has become more accessible in the clinical practice thanks to the recent technological developments and the creation of regional radiopharmaceutical-producing centers which allow their distribution to hospitals or imaging clinics which lack a cyclotron. [^{18}F]fluorodeoxyglucose, commonly known as FDG, is the most widely used PET radiopharmaceutical. However, its use is mainly limited to physiological processes related to glycolytic metabolism. Therefore, the need exists of additional radiopharmaceuticals to study other relevant physiological mechanisms which will allow the full potential of PET to be exploited as a diagnosis tool. In this work, the actual state of PET in Mexico, together with the recent advances of new radiopharmaceutical production at the School of Medicine, UNAM, is reviewed.

Key words: PET, radiopharmaceuticals, molecular nuclear medicine.

* Unidad PET, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Dirección para correspondencia:
Dr. Miguel A Ávila-Rodríguez
Correo electrónico: avilarod@uwalumni.com

Recibido: 21 de Septiembre del 2010
Aceptado con modificaciones: 21 de Octubre del 2010

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/elresidente>

Introducción

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica no invasiva de medicina nuclear que, junto con otros métodos de diagnóstico como la gammagrafía, la tomografía por emisión de fotón único (SPECT), la imagenología óptica y ciertos procedimientos de la resonancia magnética funcional (fMRI), pertenece al grupo de

técnicas de imagenología molecular.¹ Mediante un estudio PET se obtienen imágenes funcionales que reflejan la concentración de un radiofármaco específico proporcionando información de procesos biológicos a nivel molecular. La PET representa hoy en día la técnica más avanzada de diagnóstico médico por imagen, ya que provee información metabólica o bioquímica de los procesos bajo estudio,² en comparación con las modalidades de imagen por rayos X, ultrasonido y resonancia magnética, que ofrecen principalmente información estructural o anatómica. Esto permite la detección temprana de procesos patológicos, inclusive antes de que se manifiesten los primeros síntomas de la enfermedad, ya que generalmente los cambios fisiológicos anteceden a los cambios anatómicos.

Los radiofármacos para PET tienen la característica de estar marcados con un radionúclido emisor de positrones. El positrón es la antipartícula del electrón. Tiene las mismas propiedades que un electrón, pero es de carga positiva. Cuando un positrón se encuentra con su contraparte, el electrón, ambos se aniquilan, convirtiéndose toda su materia en energía. La energía es liberada en la forma de dos fotones, los cuales son emitidos simultáneamente, en direcciones opuestas y ambos con la misma energía. Mediante la detección simultánea de los fotones de aniquilación, es posible la identificación de la línea a lo largo de la cual se emitieron y así una mejor localización de la acumulación del radiofármaco para la formación de imágenes. La sensibilidad, resolución espacial y precisión de cuantificación del PET, todas superiores a la del SPECT, lo hacen la técnica de diagnóstico de medicina nuclear molecular por excelencia.

Al igual que en estudios PET en pacientes, el reto en los sistemas de microtomografía por emisión de positrones (microPET) para estudiar animales pequeños es el conseguir imágenes de alta calidad administrando al sujeto la menor cantidad del radiofármaco. Esto constituye una dificultad adicional en cuanto a la diferencia tan grande en tamaño y peso entre los sujetos a estudiar: mientras que la masa de un ser humano típico es 70 kg, la de una rata es de unos 250 g y la

de un ratón de aproximadamente 30 g. Para obtener datos funcionales de utilidad, los sistemas microPET deben proporcionar idealmente imágenes con una resolución espacial de fracciones de milímetros. Con los estudios microPET es posible realizar pruebas de los nuevos radiofármacos *in vivo* en modelos animales antes de su aplicabilidad clínica.³ Sirven para explorar las rutas metabólicas y tiempos de biodistribución, la especificidad y, de existir, los efectos negativos o contraproducentes de los radiofármacos. Asimismo, estos ensayos permiten realizar proyectos de investigación relacionados con el seguimiento de las enfermedades en modelos animales e investigar nuevas estrategias de tratamiento.

PET en México, estado actual y perspectivas

La primera unidad PET en el país, perteneciente a la Facultad de Medicina de la UNAM, entró en operaciones en el 2001, y en enero del 2002 se realizó el primer estudio PET utilizando FDG. Durante varios años fue el único centro en el país donde se realizaban estudios PET. Paulatinamente, una vez probada la eficacia y utilidad del PET en el diagnóstico y manejo de enfermedades, otros centros de diagnóstico y hospitales en la Ciudad de México adquirieron equipos PET/CT y no pasó mucho tiempo antes de que se instalaran otros ciclotrones para la producción de radionúclidos y radiofármacos. Actualmente existen 4 ciclotrones y 15 centros que realizan estudios PET en el país (12 utilizando equipos dedicados PET/CT y 3 utilizando cámaras SPECT con detección en coincidencia), tal y como se muestra en el *cuadro I*. Asimismo, se cuenta en el país con dos equipos microPET para la realización de estudios preclínicos y de investigación básica en animales pequeños (roedores).

A casi una década de haberse realizado el primer estudio PET en México, la Unidad PET de la Facultad de Medicina de la UNAM sigue a la vanguardia en tecnología y es el único centro en Latinoamérica que cuenta con las cuatro áreas fundamentales que conforman una Unidad PET

Cuadro I. Estado actual del PET en México (septiembre de 2010).

Instituciones que cuentan con ciclotrón para la producción de radionúclidos

1. Facultad de Medicina, UNAM, México, D.F. (Eclipse RD-HP, Siemens, protones 11 MeV)
2. Hospital Ángeles Pedregal, México, D.F. (Eclipse RD, Siemens, protones 11 MeV)
3. Hospital Oca, Monterrey, N.L. (MINITrace, GE, protones 9.6 MeV)
4. Guadalajara PET, Zapopan, Jal. (PETTrace, GE, protones 16 MeV, deuterones 8 MeV)

Instituciones que cuentan con equipos PET/CT

1. Facultad de Medicina, UNAM, México, D.F.*
2. Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.*
3. Hospital General Naval de Alta Especialidad, México, D.F.*
4. Hospital ABC, México, D.F.*
5. Hospital Médica Sur, México, D.F.*
6. CT Scanner de México, México, D.F.*
7. Hospital Ángeles Pedregal, México, D.F.
8. Hospital Ángeles Lomas, México, D.F.
9. Hospital Ángeles Puebla, Puebla, Pue.
10. Hospital Oca, Monterrey, N.L.
11. Hospital San José (Tec de Monterrey), Monterrey, N.L.
12. Guadalajara PET, Zapopan, Jal.

Instituciones que hacen estudios PET utilizando cámaras SPECT (detección en coincidencia)

1. Instituto Nacional de Cardiología, México, D.F.*
2. Hospital General «Dr. Manuel Gea González», México, D.F.*
3. Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, Edomex.*

Instituciones que cuentan con sistemas microPET

1. Facultad de Medicina, UNAM, México, D.F. (MicroPET Focus 120, Siemens)*
2. Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F. (MicroPET/SPECT/CT, Albira)*

*Equipos que utilizan radiofármacos producidos en la Unidad PET de la Facultad de Medicina, UNAM.

Integral: un ciclotrón para la producción de radionúclidos para uso médico, un laboratorio de radiofarmacia completamente equipado para la elaboración y control de calidad de radiofármacos, un microPET para estudios preclínicos y de investigación básica en animales pequeños y un equipo PET/CT para estudios de diagnóstico clínico. En esta unidad se producen radiofármacos para 9 de los 12 centros que realizan estudios PET en la Ciudad de México y el Estado de México.

Existe también un número cada vez más creciente de hospitales interesados en adquirir equipos PET/CT para estudios de diagnóstico. Se estima que en los próximos 5 años se pueda duplicar el número de equipos PET/CT en la Ciudad de México. Igualmente, otras instituciones han expresado su interés por adquirir un acelerador y se espera que durante el 2011 entre en operación otro ciclotrón en la Ciudad de México, incrementando a 3 el número de estos equipos en el centro del país. Con 3 ciclotrones se tendrá

un exceso en la capacidad de producción, ya que tan sólo el ciclotrón de la UNAM, con 3-4 horas de operación diaria, produce el 80% de la demanda actual de radiofármacos para PET de la capital. Por otra parte, todas estas acciones harán posible que un mayor número de personas tengan acceso a este tipo de diagnóstico clínico, ya que al incrementar la oferta se espera que tanto los radiofármacos como los estudios alcancen un precio más accesible para la población en general. Sin embargo, seguirá estando centralizado en la Ciudad de México, dando muy poca oportunidad a otras entidades de la provincia mexicana al acceso a un ciclotrón cercano que les pueda proveer de radiofármacos.

Radiofármacos para PET

Los radiofármacos usados en PET constan de una molécula específica, la cual determina la ruta metabólica, unida a un átomo radiactivo

emisor de positrones que permite la detección externa de la biodistribución del radiofármaco dentro del organismo. Los emisores de positrones ^{18}F (vida media 110 min), ^{11}C (20 min), ^{13}N (10 min) y ^{15}O (2 min), enlistados en orden descendente a su vida media y, no sorpresivamente, al número de moléculas que han sido exitosamente marcadas con ellos, son los radionúclidos más utilizados en PET, todos producidos en un acelerador de partículas tipo ciclotrón. El éxito de estos radionúclidos se debe en buena parte a que pertenecen a elementos biológicos nativos que permiten su incorporación a una gran cantidad de moléculas de interés biológico, sin perturbar sus propiedades químicas, y a su alto porcentaje de emisión de positrones (> 96%). Por otro lado, debido a su vida media corta, es necesario contar con un ciclotrón para su producción en sitio o en un lugar cercano a donde se realizan los estudios.

La fluorodeoxiglucosa, una molécula análoga a la glucosa, marcada con ^{18}F (^{18}F]FDG), es el radiofármaco más utilizado en el diagnóstico clínico y en muchas ocasiones es sinónimo de radiofármaco para PET. De hecho, la evolución del PET como una herramienta de diagnóstico tiene sus orígenes en la síntesis del FDG a mediados de los 70 en el Laboratorio Nacional de Brookhaven, en Estados Unidos.⁴ Tiene una gran variedad de aplicaciones en oncología, neurología y cardiología. Su captación es preferentemente por aquellas células que tienen una tasa metabólica alta, por lo que el FDG se utiliza ampliamente en estudios oncológicos y de viabilidad miocárdica. De igual manera permite el «mapeo» del metabolismo de glucosa en el cerebro, lo que ayuda en el entendimiento de enfermedades neurológicas. Sin embargo, el uso del FDG está limitado a estudios de procesos fisiológicos relacionados con el metabolismo glucolítico; de ahí la necesidad de contar con radiofármacos adicionales para el estudio de otros procesos fisiológicos de interés clínico que nos permitan aprovechar al máximo el potencial de esta técnica de diagnóstico. A continuación se enlistan los diferentes radiofármacos que actualmente se producen en el laboratorio de radiofarmacia de la Unidad PET de la Facultad de Medicina de la UNAM.

- ^{18}F]FDG: La fluorodeoxiglucosa marcada con ^{18}F es un análogo de la glucosa y el radiofármaco más utilizado en PET. Permite evaluar la actividad glucolítica que es más elevada en células neoplásicas comparada con células normales. Útil también en estudios de viabilidad cardiaca y enfermedades neurológicas involucradas con el metabolismo glucolítico.
- ^{18}F]NaF: Fluoruro de sodio marcado con ^{18}F , útil en estudios óseos para la detección de tumores primarios y metástasis, así como para diferenciar lesiones malignas y benignas.
- ^{18}F]FLT: La fluorotimidina marcada con ^{18}F es un marcador de proliferación celular que permite evaluar la respuesta temprana a tratamientos oncológicos de manera más precisa que el FDG.
- ^{11}C]Acetato: Acetato marcado con ^{11}C para estudiar el metabolismo β -oxidativo del miocardio, útil también en oncología, principalmente en cáncer de próstata y carcinoma hepatocelular, difíciles de evaluar con FDG.
- ^{13}N]Amoníaco: El amoníaco marcado con ^{13}N , que se difunde libremente a través de la membrana celular y se convierte en glutamina, es usado para estudios de perfusión miocárdica (*Figura 1*).

Una de las metas de la administración actual de la Facultad de Medicina es seguir ampliando la lista de radiofármacos para estudios PET. Con este fin, recientemente se adquirieron 3 módulos de síntesis química automatizados para producir radiofármacos más específicos que permitan estudiar procesos fisiológicos en sus diferentes áreas de aplicación.

Radiofármacos para aplicaciones oncológicas

A la fecha no se sabe a ciencia cierta cuáles son los factores específicos que participan en la transformación de células normales a células malignas que terminan generando algún tipo de tumor cancerígeno. Sin embargo, a través de la

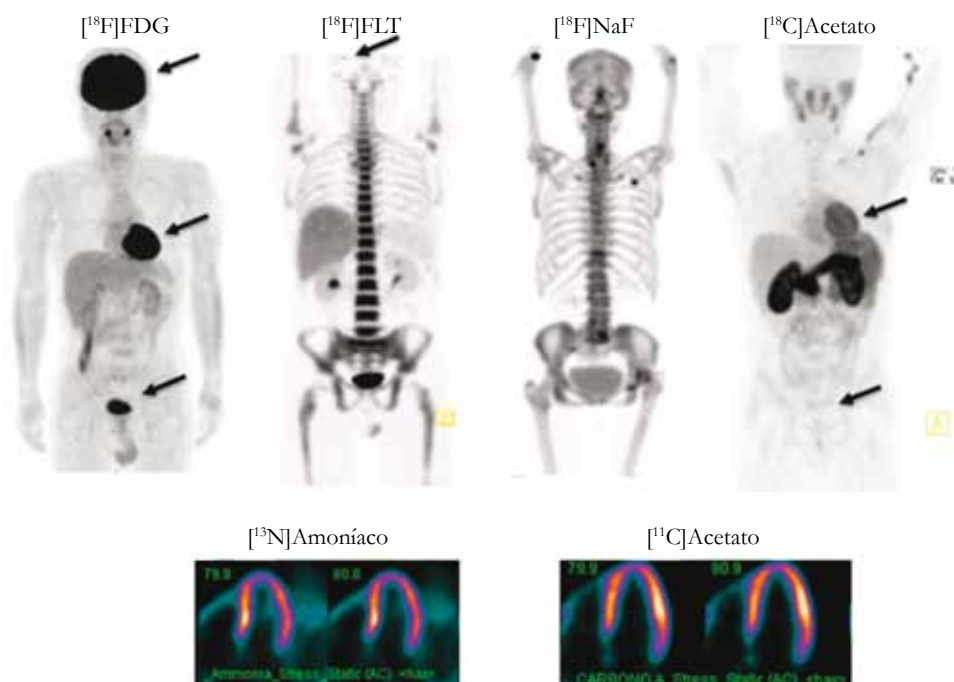


Figura 1. Biodistribución normal de los diferentes radiofármacos producidos en la Unidad PET de la Facultad de Medicina, UNAM.

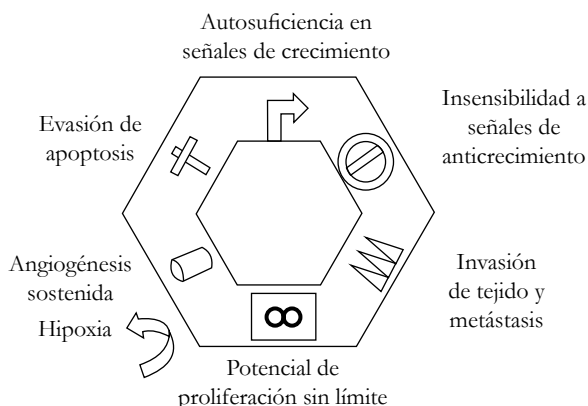


Figura 2. Etapas comunes en procesos neoplásicos (Adaptada de [5]).

observación y el estudio continuo de este tipo de patologías se puede clasificar de forma general la tumorigénesis como un proceso de seis etapas, que reflejan la alteración genética y el progreso tumoral. Estas etapas se presentan en la gran mayoría de los procesos neoplásicos durante su desarrollo y están esquematizadas en la *figura 2*.⁵

El FDG se utiliza de manera casi universal para el estudio de cualquier tipo de tumor. Sin embargo, está lejos de ser un radiofármaco es-

pecífico de neoplasias, ya que existen otros procesos fisiológicos que presentan una captación alta de glucosa, como los procesos infecciosos e inflamatorios, que generan resultados falsos positivos. Además, el FDG está limitado a evaluar una sola de las etapas que presentan los procesos neoplásicos (invasión de tejidos y metástasis). Afortunadamente, existen ahora otros radiofármacos para PET que permiten estudiar de manera específica cada uno de los procesos fisiológicos esquematizados en la *figura 2*. Ejemplos de ellos se resumen en el *cuadro II*, en donde se han incluido sólo aquellos que se pueden producir en los nuevos módulos de síntesis química recientemente adquiridos por la UNAM.

Se sabe que los procesos biológicos del cáncer mencionados anteriormente tienen un impacto importante en el éxito o fracaso de los tratamientos tradicionales de quimioterapia y radioterapia. La posibilidad de cuantificar estos procesos de manera no invasiva permitiría no sólo la detección temprana y evaluar el estado de los tumores: también permitiría la selección de los tratamientos apropiados para cada paciente, así como la verificación de su eficacia durante el transcurso del mismo. Aún más: las imágenes

PET de estos procesos biológicos pueden ser usadas para definir el volumen blanco a tratar en radioterapia o para dar un incremento de dosis a áreas del tumor que así lo requieran.

Radiofármacos para aplicaciones neurológicas y cardiológicas

Como se mencionó anteriormente, el FDG es de gran utilidad en la identificación de procesos neurológicos y cardíacos relacionados con el metabolismo glucolítico, como lo son el «mapeo» del metabolismo de glucosa en el cerebro, útil en el estudio de algunas enfermedades neurológicas como Alzheimer y epilepsias, así como estudios de viabilidad cardíaca. Sin embargo, el estudio de otros procesos fisiológicos de gran interés en neurología y cardiología como la proliferación

celular, angiogénesis, apoptosis, metabolismo de aminoácidos, síntesis de proteínas, flujo sanguíneo, actividad enzimática y densidad y afinidad de receptores, es sólo posible con el uso de radiofármacos dirigidos a blancos moleculares específicos como los que se muestran en los cuadros III y IV. El lector interesado también podrá encontrar información adicional de éstos y otros radiofármacos para PET en el libro de S. Vallabhajosula.²⁷

Conclusiones

La tomografía por emisión de positrones juega hoy en día un papel fundamental en el diagnóstico y manejo de enfermedades y el potencial que pueda alcanzar la medicina nuclear molecular está directamente relacionado con la capacidad

Cuadro II. Radiofármacos para PET con aplicaciones oncológicas.

Radiofármaco	Aplicación común	Referencia
[¹⁸ F]Fluorotimidina	Estudios de proliferación celular	[6]
[¹⁸ F]Fluoromisonidazol	Procesos de hipoxia	[7]
[¹⁸ F]FAZA*	Procesos de hipoxia	[8]
[¹⁸ F]Anexina V	Procesos de apoptosis (externalización de fosfatidilserina)	[9]
[¹⁸ F]RGD	Procesos de angiogénesis (expresión de integrinas $\alpha_v\beta_3$)	[10]
[¹⁸ F]Octreótido	Tumores de origen neuroendocrino	[11]
[¹⁸ F]-Fluorodopamina	Tumores de origen neuroendocrino	[12]
[¹⁸ F]-Fluoroestradiol	Receptores estrogénicos en tumores	[13]
[¹¹ C]Colina	Síntesis de acetilcolina, actividad tumoral	[14]
[¹¹ C]Metionina	Transporte de aminoácidos, actividad tumoral	[15]
[¹¹ C]Acetato	Cáncer de próstata y carcinoma hepatocelular	[16]

*Fluoroazomycin arabinoside

Cuadro III. Radiofármacos para PET con aplicaciones neurológicas.

Radiofármaco	Aplicación común	Referencia
[¹⁸ F]Fallypride	Receptores dopaminérgicos D2 y D3	[17]
[¹⁸ F]Fluorodopamina	Sistema dopaminérgico (Parkinson)	[18]
[¹⁸ F]Fluorometatirosina	Sistema dopaminérgico, receptores tipo D2	[19]
[¹¹ C]PIB*	Medición de la placa β -amiloide (Alzheimer)	[20]
[¹¹ C]Raclopride	Receptores dopaminérgicos post-sinápticos (D2)	[21]
[¹¹ C]DTBZ**	Expresión del transportador vesicular de monoaminas tipo 2	[22]

* N-methyl-[¹¹C]2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole, **dihydrotrabenazine

Cuadro IV. Radiofármacos para PET con aplicaciones cardiológicas.

Radiofármaco	Aplicación común	Referencia
[¹⁸ F]FTHA*	Metabolismo de ácidos grasos (anaeróbico)	[23]
[¹¹ C]Acetate	Metabolismo β -oxidativo	[24]
[¹¹ C]Palmitato	Metabolismo de ácidos grasos	[25]
[¹¹ C]Meta-hidroxi efedrina	Neurotransmisión adrenérgica	[26]

*14(R,S)-(¹⁸F)-fluoro-6-thia-heptadecanoic acid

de producir y utilizar radiofármacos dirigidos a blancos moleculares específicos. A diez años de estar utilizando esta técnica de diagnóstico en México, el balance es positivo y las perspectivas de crecimiento son alentadoras, principalmente en el centro del país. No obstante, su crecimiento en otros estados se ha visto frenado por la falta de centros regionales localizados estratégicamente que cuenten con un ciclotrón para la producción de los radionú-

clidos y radiofármacos, indispensables para la creación de nuevos centros de diagnóstico con sistemas PET/CT.

Agradecimientos

Al CONACyT, proyecto 121652 «Producción de nuevos radionúclidos y radiofármacos para tomografía por emisión de positrones dirigidos a blancos moleculares específicos».

Bibliografía

- Bicher BJ, Wehrl HF, Judenhofer MS. Latest Advances in Molecular Imaging Instrumentation. *J Nucl Med* 49, (2008) 5S-23S.
- Phelps ME. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci* 2000. USA, 97: 9226-9233.
- Chatziioannou AF. Molecular imaging of small animals with dedicated PET tomographs. *European J Nucl Med* 2002; 29(1): 98-114.
- Fowler JS, Ido T. Initial and subsequent approach for the synthesis of 18FDG. *Semin Nucl Med* 2002; 32(1): 6-12.
- Hanahan D, Weinberg RA. «The Hallmarks of Cancer». *Cell* 2000; 100: 57-70.
- Shields AF, Grierson JR, Kozawab SM, Zheng M. Development of labeled thymidine analogs for imaging tumor proliferation. *Nucl Med Biol* 1996; 23(1): 17-22.
- Lee ST, Scott AM. Hypoxia positron emission tomography imaging with ¹⁸F-fluoromisonidazole. *Semin Nucl Med* 2007; 37(6): 451-61.
- Morand P, Machulla HJ, Picchio M et al. Hypoxia-Specific Tumor Imaging with ¹⁸F-Fluoroazomycin Arabinoside. *J Nucl Med* 2005; 46(1): 106-113.
- Yagle KJ, Eary JF, Tait JF et al. Evaluation of ¹⁸F-annexin V as a PET imaging agent in an animal model of apoptosis. *J Nucl Med* 2005; 46(4): 658-66.
- Zhang X, Xiong Z, Wu Y et al. Quantitative PET imaging of tumor integrin $\alpha\beta_3$ expression with ¹⁸F-FRGD2. *J Nucl Med* 2006; 47(1): 113-121.
- Wester HJ, Schottelius M, Scheidhauer K et al. PET imaging of somatostatin receptors: design, synthesis and preclinical evaluation of a novel ¹⁸F-labelled, carbohydrate analogue of octreotide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(1): 117-122.
- Becherer A, Szabó M, Karanikas G. Imaging of Advanced Neuroendocrine Tumors with ¹⁸F-FDOPA PET. *J Nucl Med* 2004; 45(7): 1161-1167.
- Mankoff DA, Tewson TJ, Eary JF. Analysis of blood clearance and labeled metabolites for the estrogen receptor tracer [F-18]-16 alpha-fluoroestradiol (FES). *Nucl Med Biol* 1997; 24(4): 341-348.
- DeGrado TR, Baldwin SW, Wang S et al. Synthesis and evaluation of (18)F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. *J Nucl Med* 2001; 42(12): 1805-1814.
- Becherer A, Karanikas G, Szabó M et al. Brain tumour imaging with PET: a comparison between [¹⁸F]fluorodopa and [¹¹C]methionine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(11): 1561-1567.
- Oyama N, Akino N, Kanamaru N et al. 11C-Acetate PET Imaging of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2003; 43(2): 181-186.
- Mukherjee J, Christian BT, Dunigan KA. Brain imaging of ¹⁸F-fallypride in normal volunteers: blood analysis, distribution, test-retest studies, and preliminary assessment of sensitivity to aging effects on dopamine D-2/D-3 receptors. *Synapse* 2002; 46(3): 170-188.
- Marshall V, Grosset D. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003; 18(12): 1415-1423.
- De Jesus OT, Endres CJ, Shelton SE et al. Evaluation of fluorinated m-tyrosine analogs as PET imaging agents of dopamine nerve terminals: comparison with 6-fluoroDOPA. *J Nucl Med* 1997; 38: 630-636.
- Ng S, Villemagne VL, Berlangieri S. Visual Assessment Versus Quantitative Assessment of ¹¹C-PIB PET and ¹⁸F-FDG PET for Detection of Alzheimer's Disease. *J Nucl Med* 2007; 48(4): 547-552.

21. Slifstein M, Hwang DR, Martinez D. Biodistribution and Radiation Dosimetry of the Dopamine D2 Ligand ¹¹C-Raclopride Determined from Human Whole-Body PET. *J Nucl Med* 2006; 47(2): 313-319.
22. Frey KA, Koeppe RA, Kilbourn MR. Imaging the vesicular monoamine transporter. *Adv Neurol* 2001; 86: 237-247.
23. Stone CK, Pooley RA, DeGrado TR et al. Myocardial Uptake of the Fatty Acid Analog 14-Fluorine- 18-Fluoro-6-Thia-Heptadecanoic Acid in Comparison to Beta-Oxidation Rates by Tritiated Palmitate. *J Nucl Med* 1998; 39: 1690-1696.
24. Sciacca RR, Akinboboye O, Chou RL et al. Measurement of Myocardial Blood Flow with PET Using 1-¹¹C-Acetate. *J Nucl Med* 2001; 42(1): 63-70.
25. Buckman BO, Van Brocklin HG, Dence CS et al. Synthesis and tissue biodistribution of [omega-¹¹C]palmitic acid. A novel PET imaging agent for cardiac fatty acid metabolism. *J Med Chem* 1994; 37(15): 2481-2485.
26. Münch G, Nguyen N, Nekola S et al. Evaluation of Sympathetic Nerve Terminals With [¹¹C]Epinephrine and [¹¹C]Hydroxyephedrine and Positron Emission Tomography. *Circulation* 200; 101: 516-523.
27. Vallabhajosula S. *Molecular Imaging, Radipharmaeuticals for SPECT and PET*. Springer-Verlag, Primera Edición, 2009.