

los radiofármacos

Los radioisótopos se utilizan cada vez con mayor profusión en medicina, para fines diagnósticos y terapéuticos.

En el presente artículo, se examinan algunas de sus aplicaciones, así como la posible evolución de éstas. Los autores son Walter Wolf, de la Facultad de Farmacia de la Universidad del Sur de California, Los Angeles (Estados Unidos), y Alexandru T. Balaban, antiguo investigador superior de la División de Investigaciones y Laboratorios del OIEA, que trabaja actualmente en la sección de química del Instituto de Física Atómica de Bucarest (Rumania).

Un compuesto marcado es una sustancia en la que se ha alterado deliberadamente la abundancia isotópica natural de alguno de los elementos que la constituyen. Esta definición comprende tanto los compuestos marcados con núclidos radiactivos como los marcados con núclidos estables. Entre los compuestos marcados con radionúclidos figuran preparados que se pueden administrar al hombre, que se conocen con el nombre de radiofármacos. Estos preparados están comprendidos en la definición de medicamento que da la Organización Mundial de la Salud: «Cualquier sustancia o mezcla de sustancias fabricada, vendida, puesta a la venta o que se presenta como eficaz para los siguientes fines: el de diagnóstico, el tratamiento, la mitigación, la profilaxis de una enfermedad, de una anomalía física o de los síntomas de una u otra en el hombre o en los animales;

el restablecimiento, la corrección o la modificación de las funciones orgánicas en el hombre o en los animales.»

Por consiguiente, han de satisfacer rigurosos requisitos en lo que respecta a pureza, esterilidad, carácter apirógeno, etc.

La marcación radiactiva se puede efectuar sustituyendo una cierta proporción de los átomos estables de un elemento por un radioisótopo, como, por ejemplo, en el hipurán- ^{131}I , en el que algunos de los átomos de ^{127}I han sido sustituidos por el isótopo radiactivo ^{131}I («marcación isotópica»), o bien, puede fijarse un radionúclido a una molécula, por ejemplo, de albúmina, para formar un nuevo material radiactivo, tal como la albúmina- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ («marcación exógena»).

Modalidades de aplicación

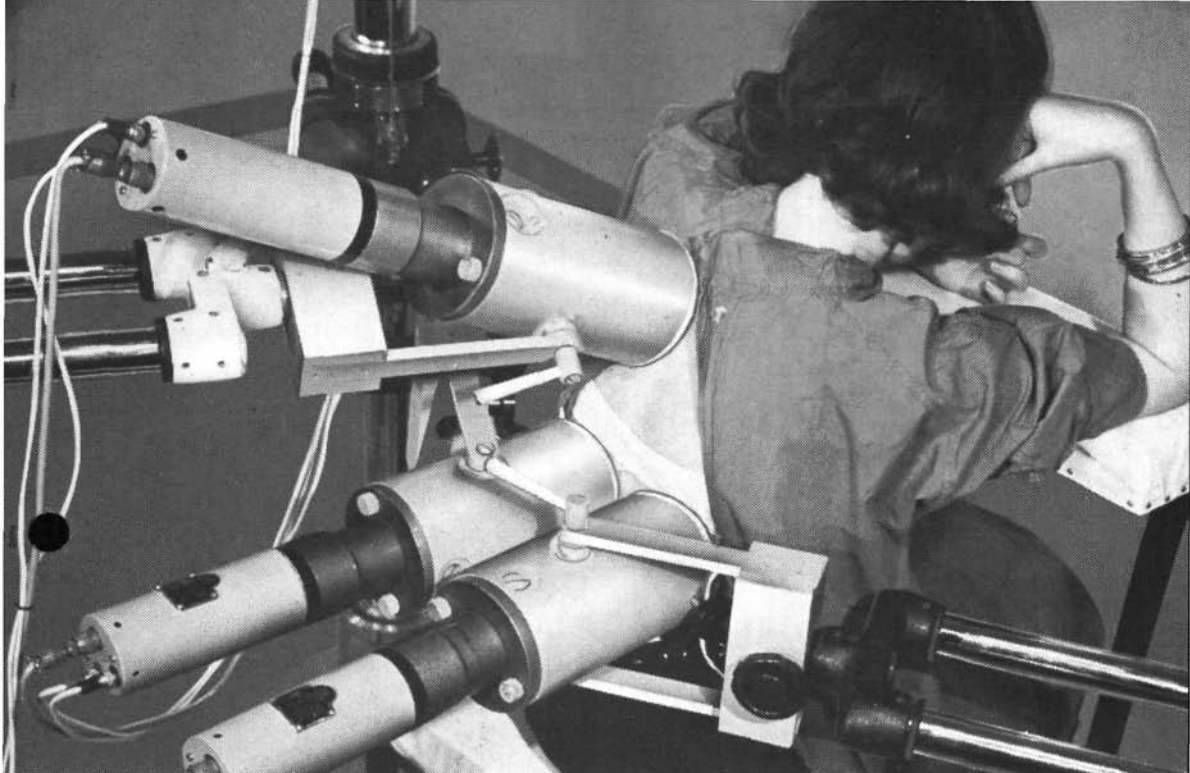
Las aplicaciones de los radiofármacos en medicina nuclear se pueden clasificar en cuatro categorías: estudios de visualización de órganos, estudios dinámicos, estudios metabólicos y terapéutica. La razón de utilizarse los radiofármacos para estas actividades estriba en sus propiedades características: su sensibilidad y selectividad, así como la posibilidad que ofrecen de «visualizar» los órganos. Así, cuando se procede a la exploración de la tiroides, no sólo se delinea (visualiza) el órgano, sino que se puede identificar cualquier anomalía que presente, tales como nódulos con poca radiactividad o muy radiactivos, es decir, zonas en las que el órgano ha sufrido una alteración patológica, que se traduce en una disminución o un aumento de la concentración del radiofármaco específico empleado. Esta información es de la mayor utilidad en diagnosis.

Cuando en 1946 el Oak Ridge National Laboratory envió su primera remesa de ^{14}C a la Free Skin Cancer Clinic de St. Louis, Missouri (Estados Unidos), este acontecimiento vino a marcar el comienzo oficial del empleo de los compuestos marcados para la diagnosis, el estudio y el tratamiento de las enfermedades humanas. Los progresos que se han realizado en los 24 años desde entonces transcurridos son extraordinarios.

Muchos de los radiofármacos que se prepararon inicialmente eran compuestos marcados con ^{131}I . Este radionúclido reúne una serie de notables ventajas. Los compuestos con él marcados se pueden preparar fácilmente en grandes cantidades. Es poco costoso, se puede manejar con facilidad y su período de semidesintegración (8,04 días) es lo suficientemente largo para permitir al fabricante de los radiofármacos preparar un compuesto marcado y suministrarlo a un servicio de medicina nuclear en condiciones aceptables desde el punto de vista farmacéutico, así como desde otros puntos de vista. Emite rayos beta y rayos gamma, por los rayos gamma, se presta para estudios de visualización (exploración) y, por los rayos beta, para fines terapéuticos.

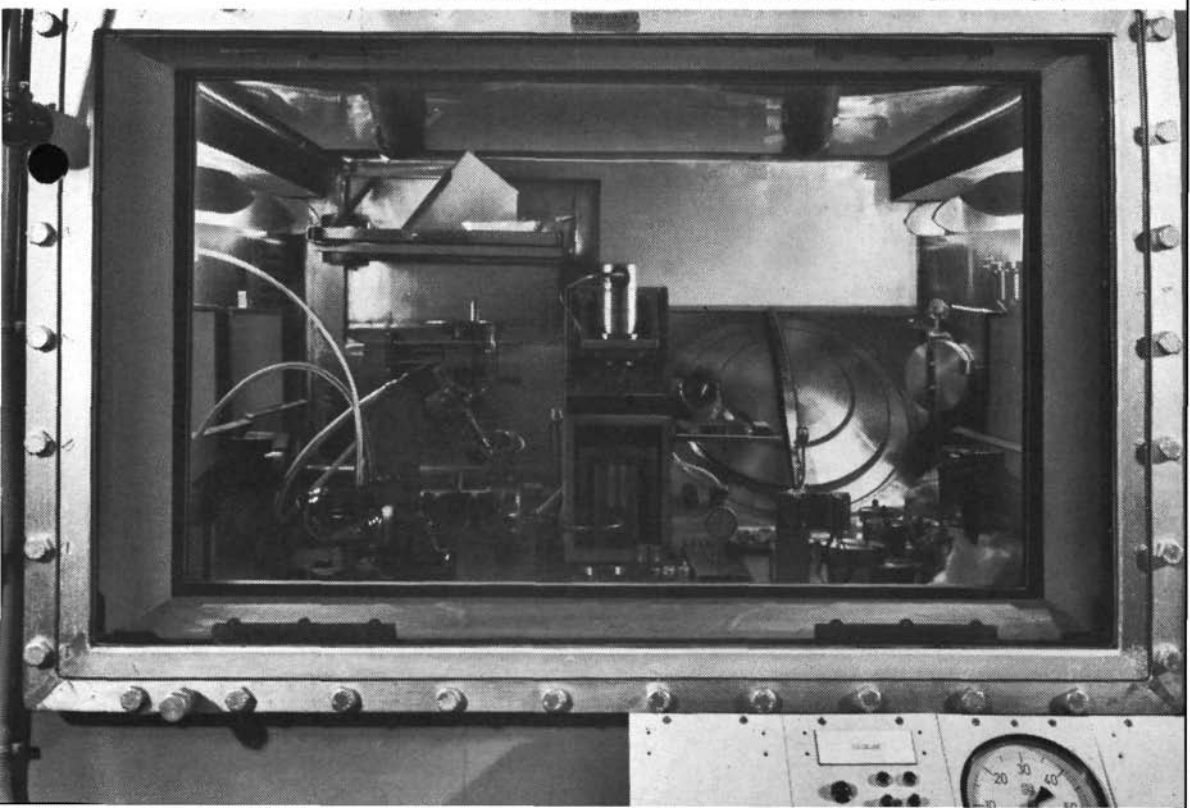
Sin embargo, el radiofármaco empleado es sólo uno de los elementos de cualquier trabajo en medicina nuclear. Para dar un servicio óptimo al paciente, se precisa una conjunción ideal de tres factores: instrumentos, radiofármacos y personal: las tres piedras angulares de la medicina nuclear.

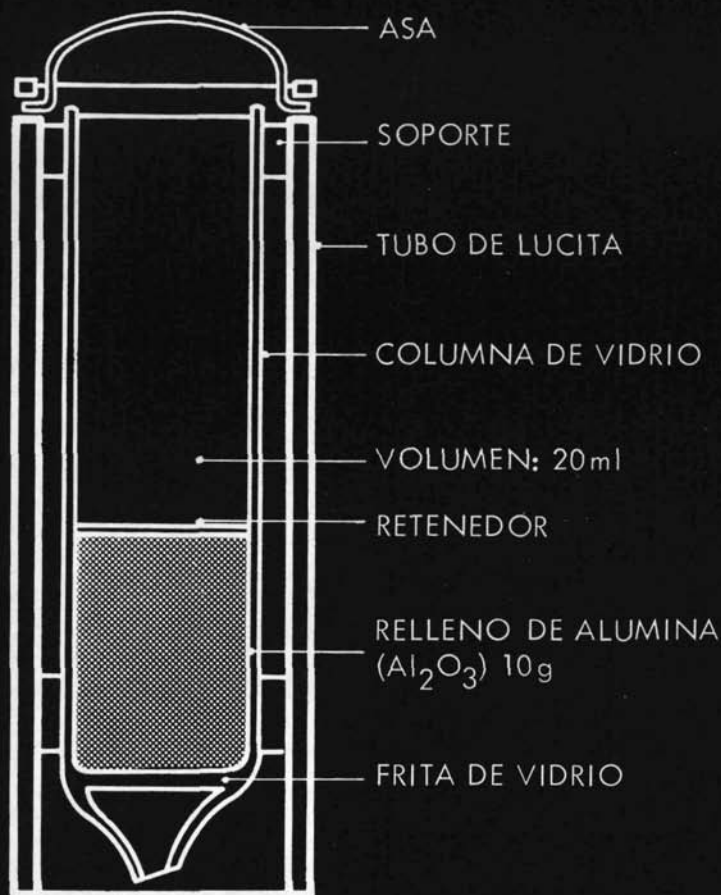
Los aparatos de exploración rectilínea, provistos de detectores de centelleo con cristal de yoduro sódico, funcionan muy bien con el ^{131}I , pero una exploración puede precisar de 20 a 40 minutos, según el tamaño del órgano y la cantidad de radiactividad administrada. Una notable realización es la cámara de Anger, instrumento que lleva incorporado un cristal grande (de 10 a 12 pulgadas de diámetro) y delgado, con tubos fotomultiplicadores múltiples, que permite obtener la imagen de un órgano completo en un plazo de tiempo muy breve, así como realizar estudios dinámicos. El cristal delgado, necesario para conseguir un buen poder de resolución, presenta un rendimiento máximo para energías gamma del orden de los 150 keV, siendo considerablemente menos sensible a la energía de 364 keV, o que tiene el fotón gamma principal del ^{131}I . Además, la mayoría de los trabajos en medicina nuclear precisan para su realización completa desde unos pocos minutos hasta 24 horas; con frecuencia, el empleo de un compuesto marcado con ^{131}I hace que el paciente reciba una dosis de irradiación superior a la necesaria para un fin dado.



Aparato empleado en un hospital inglés en estudios de la función renal. Los detectores se aplican uno sobre el corazón y uno sobre cada riñón. Seguidamente se inyecta a la paciente por vía intravenosa hipurán marcado con yodo-131; las señales emitidas por los detectores se utilizan para preparar un gráfico —o renograma— que representa, en función del tiempo, la cantidad de radiactividad presente en cada riñón y en la sangre que atraviesa el corazón. Foto: UKAEA

Equipo empleado en el Centro de Investigaciones Nucleares de Saclay (Francia) para la preparación del radioisótopo cesio-137. Foto: Commissariat à l'Energie Atomique/Sudre





Elementos esenciales de un generador de radioisótopos

La «vaca» radioisotópica

En vista de ello se ha procurado reducir la dosis recibida por el paciente. Una de las soluciones más satisfactorias es el empleo de radionúclidos de período más corto, como el $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que tiene un período de seis horas. Este radionúclido presenta dos ventajas adicionales: se comporta químicamente como un pseudohalógeno, por lo que las técnicas ideadas para los compuestos marcados con yodo se pueden aplicar en gran parte a los marcados con tecnecio; además, emite rayos gamma de una energía de 140 keV, muy próxima al valor óptimo para la cámara de Anger. Por tres razones, el uso de este radionúclido se halla muy extendido.

Aunque la mayoría de los radionúclidos se obtienen por bombardeo de un blanco, bien en un reactor o bien en un ciclotrón, algunos de ellos son «hijos» o descendientes de radionúclidos de período más largo. El «hijo» se obtiene a partir del «padre» o predecesor, un dispositivo denominado generador, tal como el que aparece en la figura. El radionúclido de período más largo, ^{99}Mo en el presente caso, se introduce en la columna y queda fijado en un agente absorbente, de

manera que una solución eluyente sólo disolverá el radionúclido descendiente y no el predecesor. Este generador recibe también en inglés el nombre de «cow» (vaca), porque el proceso de elución guarda cierta analogía con el ordeño de una vaca. La ventaja que ofrece este sistema es que se pueden obtener repetidas veces en el hospital radionúclidos recientes de actividades específicas muy elevadas, en tanto dure el generador.

El empleo de estos generadores se ha extendido considerablemente desde su aparición en la década de los 60. Dada la gran repercusión que tales aparatos han tenido, y lo que puede entreverse de su evolución en el futuro, se impone una reevaluación de los tres elementos en que se funda la medicina nuclear. Mientras que en los primeros tiempos la mayoría de las sociedades dedicadas a esta especialidad podían perfectamente fabricar, comprobar la pureza y suministrar un radiofármaco a todo departamento de medicina nuclear en cualquier lugar del mundo, el actual interés por los radionúclidos de vida corta ha tenido como consecuencia una restricción de esas posibilidades y, a la vez, un aumento de la demanda en cuanto a los radiofármacos que se preparan y cuya calidad se controla *in situ*. Es cada vez más difícil preparar compuestos marcados con un radionúclido de vida corta, como el ^{99m}Tc , y suministrarlo al cliente cuando y donde lo necesite. Estas operaciones comerciales quedan restringidas a un mercado marcadamente local. Entre las tentativas encaminadas a soslayar este problema figura la realización de equipos para producir los radiofármacos en el lugar en que se utilicen. Aunque se ha obtenido un éxito razonable con este procedimiento, su principal limitación es el elevado costo de tales equipos y, ante todo, el insuficiente control de calidad del producto acabado.

Funciones del radiofarmacéutico

Otra manera de abordar el problema es la creación de una nueva profesión: la de radiofarmacéutico. Como elemento integrante del equipo de medicina nuclear, esta persona ha de desempeñar las siguientes funciones:

Preparación y administración de radiofármacos:

- a) Sintetizar radiofármacos;
- b) Componer y distribuir radiofármacos;
- c) Asesorar sobre la modalidad de dosificación y las incompatibilidades;
- d) Supervisar las medidas de protección radiológica;
- e) Perfeccionar y conservar las instalaciones de radioisótopos;
- f) Encargarse de los aspectos jurídicos y de farmacopea de los radiofármacos.

Participación en los trabajos de investigación y desarrollo:

- a) Perfeccionar las técnicas de preparación y distribución aplicadas;
- b) Estudiar la síntesis y el metabolismo de nuevos radiofármacos;
- c) Colaborar en los trabajos de investigación analizados con compuestos marcados.

Labor de enseñanza:

- a) Instruir a los pacientes;
- b) Capacitar a las enfermeras y a los técnicos;
- c) Dar conferencias al personal interno de distintas categorías.
- d) Instruir a los farmacéuticos en la esfera de la radiofarmacia.

Parece probable que los años venideros se caracterizarán por el empleo de radionúclidos de períodos cada vez más cortos, y por la implantación en los hospitales, casi junto al lecho de los enfermos, de pequeños ciclotrones y fuentes neutrónicas para la generación de radionúclidos. Entre los radionúclidos cuya importancia ha de aumentar considerablemente cabe citar el ^{11}C (período, 20 minutos), el ^{13}N (período, 9 minutos), el ^{18}F (período, 108 minutos) y el ^{123}I (período 13 horas).

Quizá sea oportuno recordar en este punto que, para emplear estos núclidos, es necesario trabajar en equipo. Por ejemplo, el ^{11}C , con su periodo de únicamente 20 minutos, debe producirse en un ciclotrón con alto rendimiento y separarse del blanco en una forma química adecuada, por ejemplo, en forma de $^{11}\text{CO}_2$. A continuación, el radioquímico o el radiofarmacéutico deben, a partir de este gas, preparar otro compuesto, como es el ácido henzoico- ^{11}C , cuya pureza radioquímica, radionuclídica, química y farmacéutica ha de ser controlada; el producto ya verificado pasa entonces a manos del médico para que lo administre al paciente, por ejemplo, para el estudio del riñón. El tiempo que medie entre la producción de este radionúclido y su empleo ha de ser tan sólo una hora.

Otra novedad que puede esperarse es la síntesis de nuevos tipos de radifármacos relacionados en mayor medida con las funciones fisiológicas. En este sentido, ha de ser ciertamente de utilidad el empleo del ^{11}C y del ^{13}N ; asimismo, tal vez entremos en una nueva era de la medicina nuclear gracias a la consecución de productos bioquímicos, marcados con radionúclidos de vida corta (a fin de reducir las dosis de irradiación), para realizar estudios de las funciones metabólicas o estudios de farmacología clínica.

Todas estas tendencias requieren una clara comprensión de las relaciones existentes entre los tres pilares de la medicina nuclear: los instrumentos, los radiofármacos y los especialistas. Exigen en particular de estos últimos un riguroso trabajo en equipo. Debe existir una estrecha colaboración entre los miembros del equipo de medicina nuclear: el médico, el radiofarmacéutico y el técnico y, en sentido más amplio, el radioquímico, el ingeniero nuclear y el físico nuclear.

Evidentemente, esta nueva situación requiere nuevas ideas y aquí es donde adquiere suma importancia la labor de los organismos nacionales e internacionales. En este sentido, corresponde un papel primordial a entidades tales como las comisiones nacionales de energía atómica y los servicios de sanidad pública.

Actividades del OIEA

Por lo general, una de las primeras y más rentables aplicaciones de un reactor de investigación es la producción de radioisótopos y la preparación de radiofármacos. Para ayudar a los países en desarrollo en este terreno, el OIEA ha organizado reuniones regionales de grupos de estudio sobre la producción de radioisótopos (en Lucas Heights, Australia, en 1968, para el Lejano Oriente, y en São Paulo, Brasil, en 1969, para la América Latina) y ha publicado informes técnicos sobre esta materia. Inicialmente se ha hecho hincapié en la producción y, más recientemente, en el control de la calidad. El *Manual of Radioisotope Production* (Manual de producción de radioisótopos) publicado por el

OIEA en 1966, sólo comprende fórmulas para 15 radioisótopos obtenidos en reactores; en una versión ampliada y puesta al día, titulada *Radioisotope Production and Quality Control* (Producción y control de calidad de radioisótopos), que aparecerá en los primeros meses del presente año, se incluirán las fórmulas correspondientes a 22 radioisótopos obtenidos en reactores y, además, capítulos y fórmulas relativos a técnicas especiales (fuentes encerradas, producción de radioisótopos por reacciones nucleares secundarias y por el efecto Szilard-Chalmers), generadores de radioisótopos, radioisótopos obtenidos con aceleradores, compuestos marcados y radiofármacos.

La primera reunión del OIEA dedicada explícitamente a los radiofármacos se celebró en Viena en julio de 1969. En esta reunión de expertos, así como en la monografía *Analytical Control of Radiopharmaceuticals* (Control analítico de los radiofármacos) resultante de la misma, se formularon propuestas específicas acerca del papel de las organizaciones internacionales en esta esfera, y sobre la organización de los centros de control de la pureza en los laboratorios productores de radiofármacos. Con la tendencia actual a utilizar radionúclidos de vida más corta, parte de la producción y del control de calidad habrán de realizarse en los servicios médicos. Al objeto de examinar los problemas relacionados con estos radioisótopos, derivados de radionúclidos predecesores de vida más larga, se reunió en Viena, en mayo de 1970, un grupo de expertos en preparación y control de radiofármacos a base de radionúclidos obtenidos con generadores en laboratorios médicos de radioisótopos. En 1971, se reunirá otro grupo de expertos para estudiar la preparación de compuestos marcados con radionúclidos producidos por aceleradores.

Para fomentar la difusión de información especializada en los países en desarrollo, se celebró, en octubre de 1970 en Trombay (India), un curso regional de demostración sobre radiofármacos, para el Lejano Oriente. En noviembre — diciembre del presente año, se celebrará en Praga un curso interregional de capacitación en la producción y control de calidad de radiofármacos; se proyecta celebrar otros cursos regionales de capacitación.

En 1970, la Sección de Química de la División de Investigaciones y Laboratorios y la Sección de Aplicaciones Médicas de los Radioisótopos de la División de Ciencias Biológicas, del OIEA, iniciaron conjuntamente un programa de investigaciones coordinadas sobre radiofármacos. En 1971, este programa de investigaciones coordinadas se encaminará a la elaboración de métodos rápidos para controlar la pureza de los radiofármacos preparados con radioisótopos procedentes de una secuencia nuclear «padre-hijo».

Todas estas actividades se llevan a cabo en estrecha colaboración con la Organización Mundial de la Salud. Los resultados del mencionado programa de investigaciones coordinadas, así como de las investigaciones realizadas en los laboratorios del Organismo en Seibersdorf (cerca de Viena) sobre temas afines, se ponen a disposición de la OMS; se ha convenido que, dentro de este marco, el Organismo facilitará información técnica a la OMS y que esta organización redactará especificaciones sobre los radiofármacos para incluirlos en la Farmacopea Internacional que publica. Se han preparado ya o se están redactando monografías sobre la mayoría de los radiofármacos más importantes, monografías que constituyen un valioso material de orientación para las farmacopeas nacionales, o para eventuales farmacopeas multinacionales con fuerza legal.