



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

DR. D. FACUNDO PÉREZ GIMÉNEZ

RADIOFÁRMACOS: DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICA EN PERMANENTE EVOLUCIÓN

Discurso de presentación del Académico Numerario

Excmo. Sr. Dr. D. José Luis Moreno Frigols

Discurso de recepción como Académico correspondiente

Ilmo. Prof. Dr. D. Facundo Pérez Giménez

Leídos en Valencia el día 1 de abril de 2019

ACADEMIA DE FARMACIA
DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

Presentación como Académico Correspondiente del
Dr. D. Facundo Pérez Giménez

Por el
Excmo. Sr. Dr. D. José Luis Moreno Frigols

Pocas cosas hay tan gratas para quienes hemos dedicado buena parte de nuestro quehacer profesional a la docencia universitaria, como el contemplar que las enseñanzas más o menos elevadas que hemos tratado de impartir han servido para establecer vínculos tales como la amistad y el afecto. Lazos estos que me unen al Dr. D. Facundo Pérez Giménez, a quien hoy tengo la satisfacción de presentar ante la Academia.

Mi primera relación con él se remonta a 1975, cuando lo tuve como alumno de Físicoquímica en la recién creada Facultad de Farmacia de Valencia, a cuya primera promoción pertenece. Tal relación ha permanecido ininterrumpida hasta hoy, por lo que supera ampliamente las cuatro décadas. Pero comencemos por el principio:

Procedía de Utiel, en donde nació en junio de 1957. Allí estudió la formación básica y Bachillerato en el Colegio de los Padres Franciscanos (Beato Francisco Gálvez).

Vino a Valencia con 16 años (en 1973) para realizar el Curso de Orientación Universitaria (C.O.U.) en el C.E.U San Pablo, por aquel entonces en el edificio del antiguo seminario en la calle Trinitarios. Aquí obtuvo una beca de la ACNDP (Asociación Católica Nacional de Propagandistas) que financiaba íntegramente los estudios de Farmacia en el citado C.E.U. San Pablo, durante los tres primeros cursos, que era en aquella época la única opción existente en Valencia. Pero quiso la fortuna que ese mismo año 1974 se iniciasen en la Universidad de Valencia los estudios de Farmacia, y tras superar la prueba de Acceso a la Universidad, optó por matricularse en Farmacia en la nueva Facultad, renunciando a la beca del CEU San Pablo. Es de señalar que los dirigentes de la ACNP tuvieron un trato excelente pues a pesar de haber renunciado a su beca en la Universidad de Valencia, durante los tres primeros cursos de Farmacia le llamaban a final de curso para interesarse por sus estudios y seguir ofreciéndole la continuidad en el CEU.

Como decíamos al principio, al llegar a segundo curso, y siendo delegado de estudiantes de la Facultad de Farmacia (el primero en la historia de la Facultad) me expresó su deseo de acceder al Laboratorio de Radioisótopos del Hospital Clínico como “alumno interno” junto con su inseparable amigo, y hoy cuñado Fernando Barrachina en el verano de 1976, a lo que accedí encantado, pues tenía un gran concepto de ambos como alumnos. Este hecho, según dice él, constituyó un auténtico hito en su vida profesional y personal, pues allí conoció a M^a Teresa Salabert, su auténtica maestra, así como a Carmelo, Fernando Rius, Onofre, Luis, Juanvi, Diego, Maylin (con quien protagonizó un curioso incidente)...y también al Tecnecio, y todo con menos de 20 años. Asimismo, comenzó a interesarse por las Técnicas Instrumentales y por todo lo relacionado con la Radiofarmacia. Ese año comenzó a trabajar en la determinación de la masa de unos coloides de albúmina, empleando una ultracentrífuga que había en Fisiología. Al año siguiente tuvo los primeros contactos con el RIA, comenzando con las valoraciones de CEA del final de la tesis de M^a Teresa.

Finalizó la Licenciatura en 1979 y en 1980 defendía la Tesina de Licenciatura con el título “Estudio comparativo de técnicas Radio y Enzimoimmunoanalíticas de valoración de Antígeno Carcionembrionario CEA y su correlación”, dirigida por M^a Teresa Salabert y obteniendo la calificación de Sobresaliente. Todo ello ocurrió en mitad del periodo de servicio a la Patria, en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Militar de Santa Cruz de Tenerife. Es de señalar que, incluso en la “mili”, Facundo continuó ejerciendo su profesión.

En 1981 fue contratado como Profesor Ayudante de Clases Prácticas, a tiempo parcial, simultaneando el ejercicio profesional privado como Analista Clínico, del que obtuvo el Título de Especialista en 1988. Durante este tiempo dio sus primeros pasos en la investigación, realizando diversas publicaciones y comunicaciones a congresos en el campo de la Radiofarmacia y Radioinmunoanálisis (RIA) además de los conducentes a la realización de su Tesis Doctoral: “Estudio Polarográfico y Espectrofotométrico de la reacción entre el Ácido Dimercaptosuccínico y el Estaño Divalente”, dirigida por los Doctores M^a Teresa Salabert y Jorge Gálvez y que terminó en 1989 obteniendo la calificación de Sobresaliente cum laude.

Dos años después de la obtención del grado de Doctor, en 1991, llegó para Facundo el momento de optar por oposición a una plaza de Profesor Titular de Química Física con perfil de Técnicas Instrumentales, que obtuvo brillantemente. Es curioso señalar que, para la lección a desarrollar ante el Tribunal, eligió la Ultracentrifugación, quizá en recuerdo de sus primeros intentos antes mencionados, cuando la utilizó para estudiar las micelas del coloide de albúmina que, marcado con ^{99m}Tc, se utilizaba como radiofármaco en la obtención de gammagrafías pulmonares.

Una vez obtenida la plaza, le fue asignada la docencia de Técnicas Instrumentales (durante un corto espacio de tiempo se denominó Técnicas Analíticas), asignatura de Farmacia que no ha dejado de impartir desde entonces. También, recordando sus comienzos, se ha encargado de la docencia de Radiofarmacia, una asignatura nueva en los planes de estudio que la Facultad de Farmacia de Valencia implantó en reconocimiento a la labor de algunos de sus profesores en este campo

Pero donde Facundo ha impreso su sello más personal es en la creación y programación de otra asignatura nueva: Técnicas de Análisis Criminal, a impartir en la Licenciatura y Grado en Criminología. Es de señalar que en un principio fue optativa (Cursos 2006-07 a 2010-11), y dada la importancia que adquirió, fue pasada a troncal (Curso 2011-12 hasta la actualidad). Como anécdota, hay que decir que los alumnos la llamaban CSI por su similitud con una serie muy popular de televisión en la que se utilizaban sofisticadas técnicas para el esclarecimiento de crímenes. La actividad docente en este campo se ha ampliado con la impartición del Master en Química Forense en colaboración con el Cuerpo Nacional de Policía, Policía Científica y Colegio Oficial de Químicos de la Comunidad Valenciana, desde su primera edición en 2010-11 ininterrumpidamente hasta la actualidad, y se ha proyectado también al otro lado del

Atlántico, impartiendo cursos de Técnicas Químicas Biológicas en Criminología en la Universidad de Los Andes (U.L.A.), Mérida, Venezuela

Asimismo, desde hace varios años colabora con el Ejército de Tierra, Regimiento de Defensa NBQ "Valencia" nº 1 (Seguridad Nuclear, Biológica y Química), en la formación teórica de sus componentes desde el punto de vista de Técnicas Espectroscópicas y de Elementos Radiactivos del ámbito Sanitario, habiendo impartido cursos de Formación para Especialistas del Ejército de Tierra desde el curso 2010-11 hasta la actualidad. En marzo de 2017 le fue concedida la distinción "Brigada Blas Aguilar" en reconocimiento a dicha colaboración desinteresada con el Regimiento.

A esta intensa labor docente, Facundo ha unido una notable actividad investigadora, que comenzó con los trabajos ya mencionados de su Tesina y su Tesis Doctoral. Es de destacar que un trabajo con el mismo título que la Tesina fue presentado como comunicación al I Congreso de AEFA celebrado en Sevilla en Septiembre de 1980. Tal comunicación fue seleccionada entre las mejores de las presentadas y galardonada en el mismo con el Premio de la Fundación Juan Rico.

En los años sucesivos, derivó hacia los métodos teóricos de conectividad molecular para la predicción de propiedades cromatográficas, pasando luego a la correlación de propiedades farmacológicas conducentes al diseño de fármacos mediante la topología molecular y otros modelos, aplicados a distintos grupos farmacológicos tales como hipolipemiantes, hipoglucemiantes, antibacterianos, antiprotozoarios, antifúngicos, etc.

Fruto de esta labor ha sido la publicación de más de 50 trabajos en prestigiosas revistas internacionales, además de numerosas comunicaciones a congresos, y lo que, a mi juicio, resulta fundamental en la investigación realizada por un profesor universitario: la dirección de Tesis Doctorales, pues es la actividad en que mejor se conjugan las facetas docente e investigadora.

Como resumen de todo lo dicho, hay que señalar que hoy la Academia recibe un nuevo miembro que reúne la excelencia en la triple vertiente profesional, docente e investigadora, a la que hay que añadir una cuarta, más importante, si cabe: la humana. Con estas premisas no es de extrañar que me sienta orgulloso de presentar ante la Academia a una persona cuya trayectoria he seguido (y en la que, modestamente, de alguna forma he participado) desde sus comienzos en la Universidad hasta la actualidad.

Facundo, todos esperamos de tí una larga y fructífera actividad académica. De todo corazón te lo deseo.

He dicho.

Dr. D. José Luis Moreno Frigols

Facundo Pérez Giménez

RADIOFÁRMACOS: DIAGNÓSTICO
Y TERAPÉUTICA EN
PERMANENTE EVOLUCIÓN

Excmo. Sr. Presidente de la Academia,

Illmos. Sres. Académicos,

Autoridades presentes, Sras. y Sres.

Buenas tardes, en primer lugar, agradecer a los Drs. Stübing, Moreno y Rius, que me hayan avalado para poder pertenecer a la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana y al Dr. D. José Luis Moreno Friglos, Excmo. Sr. Presidente de la Academia, el honor que me hace presentándome para que forme parte de dicha Academia.

Farmacéutico de profesión, de vocación y también de convicción, porque tengo la firme convicción de que ser farmacéutico es una profesión que consigue aunar una formación que pocas o ninguna profesión consigue fusionar de manera tan eficaz. Conocimientos de química, de biología, de fisiología y por supuesto de farmacología. Todos ellos a un excelente nivel. No es fácil, pero es que ser farmacéutico no es fácil, entraña un cierto grado de inconformismo. El farmacéutico es un profesional en búsqueda permanente de la perfección, de la innovación y de

todo lo que contribuya a mejorar sus actuaciones. Quizá esto justifique el “hágase según arte” que figuraba al pie de las formulaciones magistrales. Y es que ser farmacéutico es un arte.

Tengo que decir que no procedo de familia de farmacéuticos ni tampoco entre mis familiares existe vinculación alguna con la Farmacia, aunque también tengo que decir que lo mejor que me ha ocurrido en la vida ha girado en torno a Farmacia. Estudiando Farmacia conocía a mi esposa y ahora nuestra hija mayor es farmacéutica y el menor, está a punto de serlo.

Y por si eso fuera poco, como profesor de Universidad en la Facultad de Farmacia he de decir que me siento un verdadero privilegiado por poder transmitir a un gran número de promociones de farmacéuticos, no solo conocimientos sino el amor por nuestra profesión y el orgullo de ser farmacéutico.

Hoy quiero hablar en este momento tan importante de mi vida personal y profesional y ante tan distinguida audiencia, de una de las partes de la ciencia farmacéutica que me ha cautivado desde el principio, la Radiofarmacia. No en vano mi tesina de Licenciatura y mi Tesis Doctoral versan sobre esta Especialidad y es también en Radiofarmacia donde tomé contacto con la vertiente clínica y de investigación en la licenciatura y antes incluso de haber finalizado la titulación. He de reconocer que en ello han influido de manera decisiva mis dos maestros, el Dr. José Luis Moreno y la Dra. M^a Teresa Salabert, de quienes he recibido no solo una excelente formación como profesional, sino que han constituido para mí un verdadero modelo como farmacéuticos y como personas.

El empleo de isótopos radiactivos aprovechando sus especiales características ha permitido avances espectaculares en muy diversos campos de la actividad humana, que van desde la propiamente industrial, como puede ser la obtención de energía eléctrica a la conservación de alimentos, pasando por los fines sanitarios, permitiendo, en este caso realizar determinaciones analíticas, exploraciones diagnósticas y tratamientos terapéuticos muy difíciles, sino imposibles, de realizar por otros métodos. Podemos afirmar, sin temor a equivocarnos, que hoy viven muchas más personas gracias a la utilización de la radiactividad, que todas las que han perdido la vida como consecuencia de accidentes o catástrofes directamente relacionados con ella.

Una de las formas de utilización de compuestos radiactivos con fines clínicos son los trazadores radiactivos in vivo, y así se emplean en Medicina Nuclear. Estos trazadores son los medicamentos radiactivos o radiofármacos, definidos como: “cualquier producto que, cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contenga uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos)” (RD 1/2015, de 24 de julio).

Nace así la RADIOFARMACIA, Especialidad Farmacéutica, desde 1982, como lo son la Farmacia Hospitalaria, Análisis Clínicos, Bioquímica Clínica, Microbiología y Parasitología.

La Radiofarmacia se define como la “especialidad sanitaria que estudia los aspectos farmacéuticos, químicos, bioquímicos, biológicos y físicos de los radiofármacos. Asimismo, la Radiofarmacia aplica dichos conocimientos a los procesos de diseño, producción, preparación, control de calidad y dispensación de los radiofármacos, tanto en su vertiente asistencial –diagnóstica y terapéutica– como en investigación. Se responsabiliza del buen uso de los radiofármacos a través de la adecuada selección, custodia y gestión de los mismos, en aras de conseguir una óptima utilización con calidad, seguridad y efectividad-coste, de acuerdo con los principios de la correcta preparación radiofarmacéutica y la legislación vigente” (Orden SCO/2733/2007, de 4 de septiembre).

La Radiofarmacia también se ocupa de la utilización de los nucleidos como trazadores, así como de su empleo en procedimientos radiométricos, tanto en la práctica clínica como en la investigación.

La Radiofarmacia es una especialidad multidisciplinar y de formación básicamente hospitalaria. Su ámbito de actuación se circunscribe, fundamentalmente a los radiofármacos, de los que muchos exigen un proceso adicional de preparación (preparación extemporánea), antes de su dispensación y posterior administración al paciente, dado que la vida útil de muchos de ellos es extremadamente corta y han de ser preparados en el mismo momento de su uso. La responsabilidad, supervisión y control de esta preparación extemporánea, así como el buen uso de los medicamentos radiofármacos, corresponde legalmente al Especialista en Radiofarmacia, al igual que la preparación de radiofármacos PET, medicamentos marcados con radionucleidos emisores de positrones producidos principalmente en ciclotrones.

Un aspecto destacable de los Radiofármacos es que también se consideran medicamentos radiofármacos los:

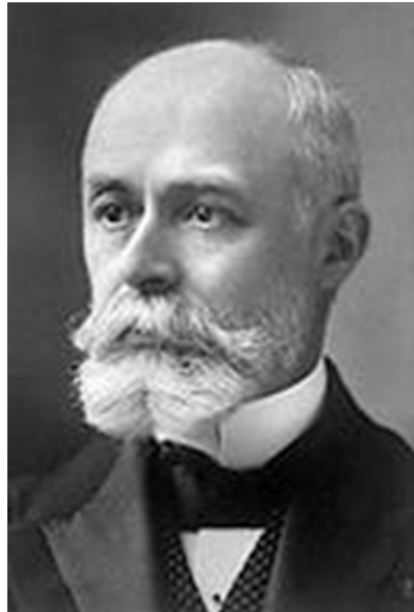
Generadores: entendiéndose como tal, cualquier sistema que incorpore un radionucleido (radionucleido padre) que en su desintegración origine otro radionucleido (radionucleido hijo) que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco.

Equipos reactivos: cualquier preparado industrial que deba combinarse con el radionucleido para obtener el radiofármaco final.

Precursores: todo radionucleido producido industrialmente para el marcado radioactivo de otras sustancias antes de su administración.

En los Radiofármacos se trata además un aspecto especial y muy diferente al de la mayoría de los medicamentos, como he citado anteriormente, es el de la preparación extemporánea, ya sea a partir del marcaje radioisotópico de un equipo o de muestras autólogas del propio paciente (células, proteínas), con un radionucleido precursor o bien producido por un generador de radionucleidos.

Los radiofármacos son medicamentos que contienen una pequeña cantidad de principio activo, conocido como “trazador radiactivo”, que transporta un radionucleido haciendo que emitan una dosis de radiación utilizada tanto con fines diagnósticos como terapéuticos y que han adquirido gran importancia en la práctica clínica. Desde el punto de vista diagnóstico, la radiación emitida se utiliza para medir su distribución en un compartimento biológico, como indicador de una función fisiológica, o para obtener una imagen gammagráfica de la acumulación del radiofármaco en un órgano diana, lo que permite determinar



1.- Antoine H. Becquerel

la morfología y/o función de dicho órgano *in vivo* de manera no invasiva. Desde el punto de vista terapéutico se utilizan radionucleidos emisores Beta Negativos y Alfa dado el poder de ionización que dichas emisiones radiactivas poseen, presentando así elevado daño celular en el órgano diana donde se ubiquen. La elevada transferencia de energía que poseen provoca un alto índice de rotura de cadenas de ADN, pérdidas y roturas de bases, o uniones cruzadas, alterando las divisiones celulares principalmente en células tumorales, que son las que presentan mayor capacidad de división, lo que, unido a su bajo poder de penetración, disminuye el daño colateral en tejidos sanos anexos.



2.- Marie Curie

La utilización de la radiactividad con fines científicos y médicos se remonta al descubrimiento de la radiactividad del uranio en 1896 por Antoine H. Becquerel, y de la radiactividad natural por Marie Curie en 1898. Años más tarde, la construcción del primer ciclotrón por Lawrence en la década de 1930 supuso el inicio de la producción de radionucleidos. (*Figuras 1 y 2*)

Las aplicaciones médicas de los isótopos radiactivos comienzan, en esa misma década con estudios sobre la glándula tiroides con radioyodo y con el primer uso clínico de un radioisótopo con fines terapéuticos, el fosfato de sodio (^{32}P), en un paciente con leucemia.

En los años sucesivos se intensificó la investigación de nuevos radionucleidos y el desarrollo de radiofármacos para uso con los nuevos dispositivos de diagnóstico por imagen. Uno de los acontecimientos más destacado de esta época, en el ámbito de la medicina nuclear, fue el descubrimiento y posterior desarrollo del Tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$),

que es el radionucleido más utilizado hasta el momento, por presentar unas características que lo hacen muy especial. Emite un fotón Gamma único de 140 KeV, que le proporciona un poder de penetración suficiente como poder ser detectado desde el exterior, aun encontrándose en órganos profundos, a la vez que posee un bajo poder de ionización, lo que minimiza el posible riesgo de daño celular. A todo ello hay que añadir que posee un periodo de semidesintegración de tan solo 6 h. y desde el punto de vista químico, su configuración electrónica le permite unirse fácilmente a múltiples compuestos. (Figura 3)

En las últimas décadas del siglo XX y comienzos del siglo XXI se han ido incorporando nuevos radionucleidos y también nuevos radiofármacos que han permitido ampliar el número y tipo de exploraciones gammagráficas y mejorar notablemente su eficacia diagnóstica, gracias en buena medida al desarrollado nuevas técnicas en el campo de la medicina nuclear, como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT o Single Photon Emission Computational Tomography) o por emisión de positrones (PET o Positron Emission Tomography).



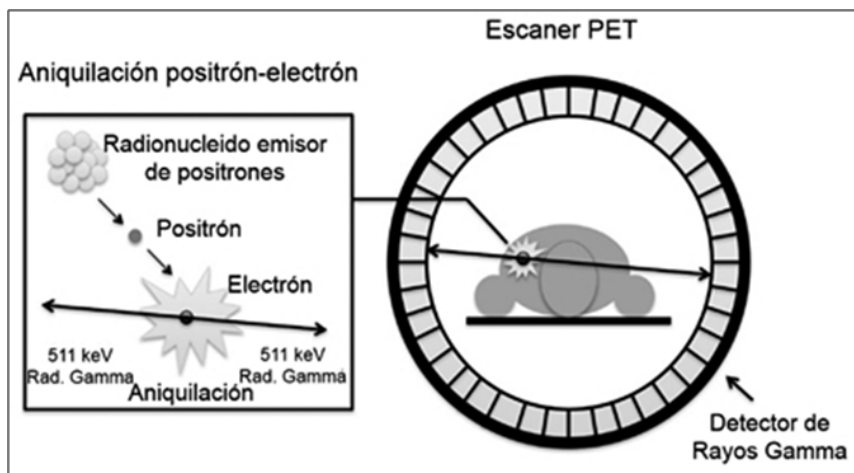
3.- Primer Generador Mo/Tc

La utilización de radionucleidos emisores de positrones, también llamados anti-materia, ha sido sin duda uno de los avances más significativos en Radiofarmacia en los últimos años. La especial característica del proceso de “aniquilación” que presentan las antipartículas positrón-electrón, que al colisionar, se desmaterializan, transformándose en energía, emitiéndose de manera simultánea dos fotones Gamma de 511 KeV, en sentidos opuestos. Esto permite realizar una localización bidimensional (análisis de coincidencia) del punto de aniquilación en el órgano diana, lo que unido al sistema TAC de captura de imágenes, permite realizar una reconstrucción tridimensional de dicho órgano, alcanzando resoluciones hasta ahora imposibles por otros

métodos de diagnóstico por imagen. (Figura 4)

Las primeras imágenes PET publicadas en humanos se consiguieron en 1974 utilizando amoníaco marcado con ^{13}N , agua con ^{15}O y glucosa marcada con ^{11}C como radiofármacos para obtener imágenes del flujo sanguíneo, consumo de oxígeno y metabolismo glucídico, y posteriormente fluoruro de sodio con ^{18}F , para realizar un rastreo óseo (Hoffman *et al*, 1976; Phelps *et al*, 1976). Pero sin duda uno de los avances más significativos en la técnica PET lo ha supuesto la utilización de la fludesoxiglucosa (^{18}F), la aplicación de sistemas de síntesis automatizada de radiofármacos PET y la autorización de comercialización de dicho radiofármaco por las autoridades sanitarias. La fludesoxiglucosa (^{18}F) es hoy uno de los radiofármacos más utilizados en oncología por identificar regiones con alteración del metabolismo glucídico que puedan poner en evidencia la presencia de tumoraciones malignas. Se asocia también a la detección de focos epilépticos y al diagnóstico y evolución de enfermedades degenerativas como el Alzheimer.

Todo ello unido al extraordinario avance que han experimentado los equipos instrumentales de detección y procesamiento de imagen, sin duda de la mano de los avances en microinformática y microelectrónica, ha sido un auténtico revulsivo en el mundo de la Radiofarmacia y Medicina Nuclear, que ha producido un notable incremento en la investigación de nuevos radionucleidos y radiofármacos tanto de uso



4.- Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

diagnóstico como terapéutico.

Así, en el caso de los radionucleidos emisores de positrones utilizados en clínica una de las principales limitaciones que poseen es su periodo de semidesintegración ultracorto, lo que obliga, en la mayoría de los casos a disponer de un ciclotrón y unidad de síntesis cercanos al hospital donde se realiza la exploración tomográfica. De ahí que recientemente se esté planteando la utilización de generadores de radionucleidos como alternativa a la realización de las cuantiosas inversiones que requiere la instalación de aceleradores de partículas.

1.- Producción de Radionucleidos Emisores de Positrones mediante Generadores:

Todos los radionucleidos que se emplean en la preparación de los trazadores radiactivos de uso clínico son de producción artificial. De modo general, las formas de producción de radionucleidos, las podemos clasificar en:

Fuentes Primarias: Reactor Nuclear y Acelerador de Partículas.

Fuentes Secundarias: Generadores.

Un generador puede definirse como un sistema constituido por dos radionucleidos con relación genética (padre e hijo) y que, al no ser isótopos, poseen propiedades químicas diferentes, permitiendo mediante procedimientos fisicoquímicos sencillos la separación selectiva del hijo que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco. Después de la separación comienzan a generarse nuevos átomos de radionucleido hijo, permaneciendo en el generador hasta una nueva separación (*M. Roca Engronyat, 2009*).

Las características ideales que un generador debe cumplir se pueden resumir en:

Que el eluido sea estéril, apirógeno y preferiblemente isotónico.

Que los eluyentes sean salinos y compatibles con la administración en humanos.

Que el almacenamiento se realice en condiciones de temperatura ambiente y en una atmósfera normal.

Que la eficacia de separación sea elevada, la actividad específica alta y sin presencia de radionucleido padre en el eluido.

Que el periodo de semidesintegración del padre sea lo suficientemente corto para facilitar la regeneración del hijo y lo suficientemente largo para que el generador tenga una duración adecuada.

Las propiedades químicas del radionucleido hijo deben permitir la preparación de radiofármacos por medio de equipos reactivos o kits fríos.

Que de la desintegración del radionucleido hijo deriven núclidos estables o radionucleidos de periodo de semidesintegración muy largo para que no irradien al paciente cuando sean administrados.

La protección del sistema padre-hijo debe ser sencilla y el sistema fácilmente recargable.

Que el procedimiento de separación se debe llevar a cabo sin gran intervención del operador, evitando exposiciones innecesarias a la radiación.

Existen diversos generadores de emisores de positrones como los de $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$, $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$, $^{118}\text{Te}/^{118}\text{Sb}$ y $^{128}\text{Ba}/^{128}\text{Cs}$, aunque de todos ellos es el de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ el que ha sido objeto de mayor desarrollo e investigación y se encuentra disponible comercialmente desde hace tiempo en EEUU y en la actualidad también en Europa (Vilkayan, 2008), siendo el único generador autorizado para uso humano. El ^{68}Ge es un isótopo de un periodo de semidesintegración relativamente largo ($T_{1/2} = 270,95$ días) que se desintegra por Captura Electrónica produciendo ^{68}Ga , con un periodo de semidesintegración corto ($T_{1/2} = 68,3$ min), el cual a su vez decae por desintegración Beta Positiva a ^{68}Zn estable. El ^{68}Ga es un excelente emisor de positrones, con un 89% de emisión de positrones acompañado de una emisión de un fotón (1077 KeV, 3,22%) (Zhernosekov, 2007). El generador es realmente una mezcla de radionucleidos emparentados genéticamente en equilibrio secular, por lo que puede ser eluido con bastante frecuencia ya que el máximo de actividad de ^{68}Ga se alcanza en unas pocas horas y además tiene una vida útil aproximada de 12 meses.

Hoy en día, el generador disponible comercialmente está basado

en una columna cromatográfica de intercambio aniónico con una fase sólida de TiO_2 (Zhernosekov, 2007; Meyer, 2004), donde se encuentra adsorbido el ^{68}Ge en forma de óxido. El $^{68}\text{Ga}^{3+}$ iónico es eluido con una solución de HCl 0,1 N y el rendimiento de ^{68}Ga es de más del 60%, con una contaminación de ^{68}Ge que no excede de $5 \times 10^{-3}\%$ (Zhernosekov, 2007). Las actividades con que habitualmente está disponible van de los 20 a 50 mCi (740-1850 MBq) Posee un blindaje de 28 mm de Pb, con unos 14 kg de peso, por lo que es de fácil transporte y se ubica en una celda plomada en una cabina de flujo laminar.

Para la síntesis de los diferentes radiofármacos es necesaria eliminar el HCl, que se puede realizar por evaporación o mediante métodos de intercambio iónico, obteniendo una solución concentrada de ^{68}Ga de alta actividad específica. Existen métodos (Azhdarinia, 2007) de manipulación semiautomáticos para la preparación y producción de radiofármacos marcados con ^{68}Ga , como por ejemplo, sistemas que permiten el marcaje de múltiples péptidos, como es el caso del DOTA (ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético).

La forma química estable en solución en condiciones fisiológicas es el catión Ga^{3+} , que puede formar complejos estables con los quelantes, solos o conjugados con macromoléculas o con pequeñas moléculas orgánicas (Vilkyan, 2008), entre estos agentes quelantes se encuentra el DOTA. Este compuesto acoplado a la molécula de Octreótido marcado con ^{68}Ga , da como resultado un radiopéptido que muestra una afinidad de unión 5 veces mayor por el subtipo 2 del receptor de la somatostatina, a la vez que una mayor captación tumoral en modelo murino, además de una baja captación renal (Maecke, 2005; Breeman, de Jong et al, 2005).

Los receptores de somatostatina se encuentran sobreexpresados en una gran variedad de tumores neuroendocrinos (Froidevaux, 2002). Esto ha provocado el desarrollo de distintos radiofármacos con afinidad por estos receptores (como el caso del Octreoscan®). Se ha observado mediante PET que estos nuevos radiofármacos pueden tener una afinidad alta hacia determinados receptores, en concreto los subtipos 1-5 del receptor de la somatostatina, de un amplio número de tumores (páncreas, adrenales, pituitaria y estómago), aunque no en todos los subtipos se ha presentado la misma capacidad de unión (Anunes, 2007). La mayoría de los tumores estudiados expresan el sub-

tipo 2 del receptor de somatostatina, aunque algunos datos recientes sugieren que también el subtipo 1, 3 y 5 pueden presentarse en algunos tumores humanos (*Win, 2007*).

El uso de este generador en medicina nuclear es muy atractivo por varios motivos (*Breeman, Verbruggen et al, 2007*), entre los que destacan:

a) El periodo de semidesintegración del radionucleido padre, permite el uso del generador por un largo periodo de tiempo, alrededor de un año.

b) El periodo de semidesintegración del ^{68}Ga permite que pueda ser empleado con muchos péptidos y otras pequeñas moléculas en estudios diagnósticos debido a su rápida difusión, localización en la diana y rápido aclaramiento sanguíneo.

c) El ^{68}Ga se encuentra disponible a un coste razonable a partir de dicho generador, para ser utilizado en los centros hospitalarios sin ciclotrón.

d) Además se están desarrollando moléculas análogas de DOTA-somatostatina, así como otros péptidos, tales como la bombesina, sustancia P, neurotesina y CCK. El DOTA es un ligante excelente para unirse al galio, y como consecuencia, los DOTA-péptidos pueden ser marcados de una forma rápida y eficiente con ^{68}Ga , obteniéndose altas actividades específicas, por lo que la masa del péptido administrada es muy baja. Esto es de particular interés en el caso de péptidos con efectos farmacológicos, incluyendo la sustancia P, bombesina y CCK.

Los compuestos marcados con ^{68}Ga son firmes candidatos a convertirse en radiofármacos habituales para el uso rutinario en medicina nuclear. La ausencia de monografías en la Farmacopea Europea de los compuestos marcados con ^{68}Ga hasta la fecha, hace que la única posibilidad de usar tales trazadores en la actualidad sea en forma de preparación magistral bajo la responsabilidad de un médico prescriptor. Según las definiciones legales, los trazadores marcados con ^{68}Ga usados como preparación magistral necesariamente deben realizarse bajo la responsabilidad de un Facultativo Especialista en Radiofarmacia, solo usadas para un paciente y dispensadas en una Unidad de Radiofarmacia autorizada, siendo el Radiofarmacéutico al cargo de esa

preparación quien tiene toda la responsabilidad de la calidad del radiofármaco finalizado.

En Europa existen en la actualidad un número creciente de centros hospitalarios que han optado por la inclusión este generador en su asistencia cotidiana. La introducción de equipos reactivos basados en el ^{68}Ga , que no requieren ciclotrón, aunque sí de la presencia de Especialistas en Radiofarmacia que preparen, controlen y dirijan la síntesis de dichos radiofármacos, podría acelerar la expansión de la medicina nuclear y promover los estudios PET que tan eficaces se están mostrando en el diagnóstico de múltiples patologías.

2.- Radiofármacos de uso terapéutico de reciente incorporación:

De manera similar, con los radionucleidos de uso terapéutico se ha producido un notable avance en los últimos años y se ha pasado de los radiofármacos analgésicos empleados en el tratamiento paliativo del dolor en las metástasis óseas, como es el caso del ^{159}Sm y ^{89}Sr , a los de Radioterapia Metabólica propiamente dicha, es decir, los que constituyen una administración terapéutica de radiaciones ionizantes, utilizando isótopos radiactivos que, bien por sí mismos o unidos a radiotrazadores, se incorporan en el metabolismo del órgano diana o del tumor. Entre ellos, se han incorporado algunos emisores Alfa como el ^{223}Ra y Beta negativos como ^{177}Lu o ^{90}Y .

2.1.- Radiofármacos de ^{223}Ra :

El dicloruro de Radio-223 ($^{223}\text{RaCl}_2$) (nombre comercial Xofigo) se encuentra en forma de solución inyectable, isotónica, transparente e incolora, con un pH comprendido entre 6,0 y 8,0. Se comporta de forma similar al calcio y actúa selectivamente sobre el hueso, en concreto sobre las zonas de metástasis óseas, formando complejos con la hidroxiapatita mineral ósea. El ^{223}Ra es un emisor de partículas alfa con un periodo de semidesintegración de 11,4 días. La desintegración en seis etapas del ^{223}Ra a Plomo-207 ocurre a través de radionucleidos hijos de corto periodo y se acompaña de diversas emisiones Alfa, Beta y Gamma con diferentes energías y probabilidades de emisión.

La fracción de energía emitida por el ^{223}Ra y sus radionucleidos hijos en forma de partículas alfa es del 95,3% (rango de energías de 5,0-7,5 MeV). La fracción emitida en forma de partículas beta es del 3,6% (energías medias de 0,445 MeV y 0,492 MeV) y la fracción emitida en forma de radiación gamma es del 1,1% (rango de energía de 0,01-1,27 MeV).

La elevada transferencia de energía lineal de los emisores alfa (80 keV/micrómetro) genera una alta frecuencia de roturas de ADN de doble cadena en las células tumorales adyacentes y, como consecuencia, un potente efecto citotóxico. Produce una marcada supresión del crecimiento tumoral y una inhibición de la alteración ósea inducida por el tumor. Efectos adicionales sobre el microambiente tumoral incluyendo los osteoblastos y los osteoclastos también contribuyen a la eficacia *in vivo*. El alcance de las partículas alfa emitidas por el ^{223}Ra es menor de 100 micras (menos de 10 diámetros celulares), lo que reduce al mínimo los daños en el tejido normal circundante.

Se elimina principalmente por heces y se ha descrito tras su tratamiento, supresión de la médula ósea, particularmente trombocitopenia, neutropenia, leucopenia y pancitopenia.

Está indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. Es una opción terapéutica novedosa que, por su mecanismo de acción como emisor alfa, difiere tanto de los tratamientos existentes que son antihormonales o quimioterápicos como de ciertos radiofármacos emisores beta. La avidéz del dicloruro de ^{223}Ra por el hueso permite que sea captado selectivamente y retenido de forma prolongada en áreas con aumento de actividad osteoblástica y, así, depositar radiación de energía elevada (alfa) en las mismas. Se recomienda que los pacientes tengan un rastreo óseo previo para tener una valoración global de su afectación ósea.

2.2.- Radiofármacos de ^{177}Lu :

El Lutecio-177 es un emisor Beta negativo de 6,65 días de periodo de semidesintegración y energía beta máxima de 497 keV (79,3%), dando lugar a Hafnio (^{177}Hf) estable. Se presenta en solución estéril

para infusión. Clara, sin color o en solución ligeramente amarillenta, con el nombre comercial de Lutathera (aprobado por la FDA, [¹⁷⁷Lu]-DO-TA0-Tyr3-Octreotate).

El tratamiento consiste en la utilización de un análogo de somatostatina “Octreotate” con alta afinidad para receptores de somatostatina que, marcado con ¹⁷⁷Lu actúa específicamente sobre las células malignas que sobreexpresan dichos receptores, actuando sobre el tejido tumoral y teniendo un efecto muy limitado sobre células vecinas no cancerosas. La radiación Beta emitida tiene una penetración tisular máxima de 2,2 mm (penetración media de 0,67 mm), que es suficiente para destruir las células tumorales diana sin afectar a células sanas anexas. Se elimina principalmente por vía renal en las 24-48 horas siguientes a la administración.

Especialmente indicado para el tratamiento de tumores como adenomas pituitarios, paragangliomas, feocromocitomas, cáncer pulmonar “small cell”, tumores GEPNETs (gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours) carcinomas medulares de tiroides, cáncer de mama y linfomas malignos inoperables o metastásicos y positivos en receptores de somatostatina.

Pertenece al tipo “PRRT”, es decir, “Terapia con Radionucleidos Péptido Receptor”, que constituyen una puerta hacia la radioinmunoterapia, como así ha mostrado su eficacia, al unirse el anticuerpo monoclonal PR81, marcado con ¹⁷⁷Lu, que se enlaza con alta afinidad y especificidad al antígeno MUC1 (Mucina polimórfica epitelial), sobreexpresado en el 80 % de los cánceres de mama.

2.3.- Radiofármacos de ⁹⁰Y:

El Ytrio-90 se desintegra por emisión Beta negativa (100%) con un periodo de semidesintegración de 64 h. Es un emisor Beta de alta energía (2,25 Mev) con una longitud de trayectoria efectiva de 5,3 mm.

2.3.1.- Ibritumomab ⁹⁰Y-Tiuxetan (nombre comercial Zevalin): está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma no Hodgkin. El anticuerpo Ibritumomab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20. Se trata del anticuerpo murino predecesor del Rituximab. El

anticuerpo está unido al Tiuxetan, quelante derivado del DTPA, que muestra una alta afinidad y por el ^{90}Y , con el que forma un enlace de tipo urea. Este anticuerpo monoclonal reconoce específicamente el antígeno CD20 expresado en la superficie de las células tumorales (linfocitos B), transportando el isótopo radiactivo directamente al blanco de irradiación.

El tratamiento con ^{90}Y -Ibritumomab requiere de dos fases terapéuticas, una “fase fría” seguida de una “fase caliente”, separadas ambas por una semana de tiempo. En las dos fases se realiza una infusión inicial del anticuerpo anti-CD20 frío (Rituximab). Esta dosis inicial de Rituximab puede ir seguida, o no, de la administración de una dosis de Ibritumomab marcado con ^{111}In , lo que permite la obtención de imágenes gammagráficas. Siete días después de esta dosis inicial de Rituximab se procede a administrar una segunda dosis de Rituximab, exactamente en las mismas condiciones de dosis y pauta de administración. Esta segunda dosis del Rituximab va seguida de la inyección de la dosis terapéutica de Ibritumomab, esta vez marcado con ^{90}Y . La primera dosis inicial de Rituximab se administra para bloquear y aclarar los linfocitos B CD20 presentes en la circulación sanguínea. Se ha demostrado que el pretratamiento con anticuerpo frío mejora la captación tumoral del anticuerpo marcado y la biodistribución del trazador, ya que favorece el depósito de las células opsonizadas por el anticuerpo frío en el sistema reticuloendotelial, reduciendo la posterior acumulación del anticuerpo marcado con ^{90}Y en pulmones, hígado y bazo.

La dosis terapéutica de ^{90}Y -Ibritumomab también va precedida de una segunda dosis de Rituximab frío. Los anticuerpos anti-CD20 de esta segunda dosis de Rituximab se unen a células de la periferia de la masa tumoral, permitiendo que el anticuerpo marcado pueda penetrar hacia los antígenos CD20 situados en zonas más profundas de la masa tumoral, favoreciendo una irradiación más efectiva. Si no fuera así, todo el isótopo quedaría fijado en la periferia de la superficie tumoral. La penetración media, o el recorrido medio en el que el ^{90}Y cede el 90 % de su energía, es de unos 5 mm. De esta forma, a la propia acción antitumoral del anticuerpo frío o no marcado, se suma el efecto de la irradiación por el ^{90}Y , de las células tumorales cercanas pero no marcadas por el anticuerpo. Este fenómeno, conocido como “fuego cruzado”, aumenta la capacidad antitumoral del anticuerpo, ya que su efecto no

se limita sólo a la superficie del tumor.

Estas características de la radiación beta del ^{90}Y pueden favorecer el tratamiento de las masas voluminosas, los tumores poco vascularizados y los tumores con expresión antigénica heterogénea. En contrapartida, este tratamiento puede aumentar la toxicidad hematológica sobre la médula ósea normal. La ausencia de emisión gamma hace que el tratamiento con ^{90}Y no requiera ingreso hospitalario y que las medidas de protección radiológica para pacientes, familiares y personal sanitario sean menos restrictivas.

2.3.2.- Microesferas de Resina marcadas con ^{90}Y (SIR-Spheres): El aumento en la incidencia de tumores hepáticos primarios y metastásicos ha llevado al desarrollo de nuevas técnicas de tratamiento mínimamente invasivas. La radioembolización hepática (RE) o irradiación hepática selectiva, es una forma de braquiterapia consistente en la administración por vía arterial de microesferas marcadas con ^{90}Y , que en el tejido hepático tiene una escasa penetración (2,5 mm de media).

El hígado recibe la mayor parte de su flujo sanguíneo a través de la vena porta, mientras que los tumores hepáticos primarios como el hepatocarcinoma y las metástasis, se irrigan preferencialmente por la arteria hepática. Como consecuencia de esta diferente vascularización, una mayor proporción de microesferas quedan alojadas en la microvasculatura tumoral, y el tejido tumoral recibe una mayor dosis de radiación que el tejido no tumoral. Esto también se debe en parte al tamaño de las microesferas, suficientemente pequeño como para acceder a los vasos tumorales, pero demasiado grande como para atravesar el lecho capilar hasta la circulación venosa. El daño tisular generado por la radiación beta del ^{90}Y es la causa fundamental tanto de la eficacia del tratamiento como de su toxicidad.

Es necesario realizar una valoración previa del estado del paciente para analizar la viabilidad del tratamiento y hay dos aspectos que justificarían su total contraindicación, como son: la existencia de una comunicación (shunt) hepatopulmonar superior al 20% y las anomalías de la vascularización hepática que pudieran producir un reflujo significativo de la sangre arterial hepática al estómago, páncreas o intestino, no susceptibles de ser embolizadas.

Una vez que el paciente ha sido evaluado por un equipo multidisciplinar (hepatólogos, oncólogos, radiólogos, médicos nucleares, cirujanos hepatobiliares, etc.) y propuesto como candidato a RE, es necesario llevar a cabo una precisa planificación que permita la administración segura y eficaz del tratamiento. Por ello, es imprescindible la realización de una arteriografía hepática, que defina la anatomía vascular hepática, y una gammagrafía con ^{99m}Tc -macroagregados de albúmina, que simule la distribución de las esferas en el tratamiento.

Una vez que se ha comprobado en la arteriografía la posibilidad de acceder al tejido tumoral evitando la llegada de esferas a órganos extrahepáticos, se procede a la segunda parte de la simulación del tratamiento. Para ello se administran durante la arteriografía ^{99m}Tc -MAA a través de la arteria desde la que se planea administrar el tratamiento. Estas partículas, con un tamaño relativamente equiparable al de las microesferas, parecen tener un comportamiento aproximado al que durante el tratamiento presentarán las radioesferas. Aunque esta premisa es fuente de debate, son muchos los estudios que demuestran la capacidad de estas partículas para simular no solo la distribución de las ^{90}Y -microesferas, sino una adecuada estimación dosimétrica.

La mayoría de autores coincide en que la dosis absorbida por el pulmón no debe superar los 25Gy. Las imágenes gammagráficas obtenidas van a permitir: cuantificar el shunt hepatopulmonar, detectar comunicaciones arteriales extrahepáticas no identificadas en la arteriografía hepática, valorar la perfusión del volumen hepático a tratar y calcular el índice tumor/no tumor. El criterio que habitualmente se emplea para determinar la respuesta a los tratamientos recibidos en los tumores hepáticos es la disminución en el tamaño de la lesión. Sin embargo, este criterio anatómico está basado en los efectos citotóxicos de las terapias sistémicas, tales como la quimioterapia o la radioterapia externa.

El empleo de las nuevas terapias locorreionales como la RE que ocasiona habitualmente la muerte celular y la necrosis del tejido ha supuesto un reto en este sentido, siendo necesario ampliar los criterios que hasta ahora se valoraban, por otros más acordes con los factores sobre los que inciden estos tratamientos como son la angiogénesis y proliferación celular y métodos de evaluación de respuesta basados en criterios funcionales o moleculares que se refieren a cambios en la

viabilidad tumoral.

Con todo lo expuesto resulta evidente que la Radiofarmacia ha experimentado en estos últimos años un auge considerable, tanto en lo referente a la aparición de nuevos radiofármacos de uso diagnóstico como en los de uso terapéutico y en este caso, además, con la inclusión de nuevos radionucleidos que hasta hace unos pocos años eran escasamente utilizados.

Por otra parte el uso de anticuerpos monoclonales capaces de detectar antígenos específicos producidos por algunas células tumorales, marcándolos con radionucleidos emisores Gamma, permiten la localización de la lesión tumoral de manera altamente específica (inmunoradiodiagnóstico) indicando el camino de un posible tratamiento, empleando el mismo anticuerpo, pero en esta ocasión marcado con radionucleidos emisores Beta, con lo que dicha “terapia dirigida” será mucho más eficaz y con menor daño en tejidos sanos anexos (radioinmunoterapia), lo que supone un importante avance frente a algunos tratamientos quimioterápicos o por radiaciones externas. Este planteamiento se incluye en el concepto de “Teragnóstico” o de medicamento que aúna la utilización “terapéutica+diagnóstica”. Un notable avance hacia la medicina personalizada, en el que los medicamentos radiofármacos y por tanto la Radiofarmacia también están siendo pioneros.

Así es. Muchas gracias.



**Colegio Oficial
de Farmacéutico
de la Provincia
de Alicante**

MICOF

MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA

**ICOF
CS**



**Il·lustre
Col·legi Oficial
de Farmacèutics
de Castelló**