Radiofármacos como agentes terapéuticos en la atención y el tratamiento médicos

Nuevo programa de investigación del OIEA presta asistencia a los países interesados en utilizar radiofármacos mejorados en la terapia médica

por Hernán Vera-Ruiz

En la actualidad se están empleando aplicaciones de las radiaciones en la investigación, la atención y el tratamiento médicos para ayudar a millones de pacientes en todo el mundo.

Quizás las aplicaciones más ampliamente conocidas sean las que se usan para el diagnóstico en la esfera de la medicina nuclear, que se han difundido notablemente en los dos últimos decenios. En esas aplicaciones se emplean típicamente radionucleidos como trazadores, con el propósito de contribuir a diagnosticar o estudiar los estados patológicos. Por ejemplo, el yodo 131 resulta eficaz para localizar los tumores del cerebro y determinar la actividad del hígado y el tiroides, y el tecnecio 99m es un agente común en los estudios basados en la obtención de imágenes.

Otras aplicaciones de las radiaciones están orientadas al tratamiento de enfermedades graves, usualmente del cáncer. Entre éstas se incluyen, por ejemplo, el bien conocido uso del cobalto 60 en el tratamiento anticanceroso. Tradicionalmente, en las esferas de la oncología, la endocrinología y la reumatología se usaron otros radionucleidos, tales como el yodo 131, el fósforo 32 y el estroncio 89. No obstante, en los últimos 30 a 40 años, por diversas razones la incorporación de nuevos radionucleidos al armamentario de la terapia médica ha sido lenta.

Con todo, en los últimos años la comunidad médica ha presenciado un renacimiento de la aplicación de las radiaciones con fines terapéuticos, sobre todo del estroncio 89 para aliviar el dolor ocasionado por la metástasis ósea. El cambio se ha producido, principalmente, gracias al avance de la industria de los radiofármacos en el último decenio, a la mayor disponibilidad de radionucleidos con características nucleares y químicas mejoradas para la utilización médica, y a los alentadores resultados de los estudios clínicos sobre el uso terapéutico de los radiofármacos.

El Sr. Vera-Ruiz es funcionario superior de la División de Ciencias Físicas y Químicas del OIEA.

Los radiofármacos usados como agentes terapéuticos (generalmente conocidos como RPT), están diseñados de manera que hagan llegar altas dosis de radiaciones a zonas malignas seleccionadas de los órganos o tejidos objetos del tratamiento, y a la vez sólo permitan llegar dosis mínimas a las células sanas circundantes. En los últimos años se han obtenido resultados prometedores, al utilizar en ensayos clínicos con animales y seres humanos, diversos tipos de RPT dotados de propiedades especiales, entre ellos compuestos para marcar anticuerpos monoclonales.

La tendencia moderna en las investigaciones de radiofármacos para la oncología consiste en el desarrollo de RPT que podrían denominarse detectores de tumores y específicos para tumores. En las aplicaciones de radiofármacos con fines terapéuticos, a diferencia de la terapia de radiación externa, en la cual las radiaciones que emite una fuente radiactiva sellada externa se concentran en el lugar que se ha de irradiar, el producto se administra al paciente por vía oral o intravenosa y es captado o se localiza selectivamente en el lugar que debe irradiarse. Es preciso diseñar agentes apropiados para explotar las características metabólicas y biológicas de los tumores a fin de guiar los RPT y asegurar un buen tratamiento localizado.

Entre los RPT prometedores que se mencionan en la literatura médica figuran el renio 186 y el samario 153. Ambos pueden producirse en reactores de investigación que están disponibles en numerosos países.

A la luz del creciente interés médico en el uso de los RPT, y con el propósito de alentar la investigación constante en esta esfera, a principios de 1993 el OIEA inició un programa coordinado de investigación. Dicho programa complementa las actividades en curso del OIEA, principalmente por conducto de su programa de cooperación técnica, el cual tiene por objeto asistir a los países en el desarrollo de sus capacidades y conocimientos técnicos relativos a la producción de radionucleidos con fines médicos e industriales.

Los objetivos del programa de investigación son optimizar la producción de radiofármacos terapéuti-

cos en los reactores de investigación, teniendo en cuenta, sobre todo, las características de los reactores que funcionan en los países en desarrollo. También se procurará la elaboración ulterior de los protocolos sobre radiomarcación y control de la calidad. En estos trabajos participan países de Africa, América Latina y Asia y el Pacífico. También está en ejecución otro programa coordinado de investigación del OIEA relativo a las aplicaciones terapéuticas de radionucleidos a pacientes que padecen metástasis ósea.

En el presente artículo se hace una breve reseña selectiva de algunos de los últimos adelantos registrados en la producción y preparación de RPT, específicamente los que se evalúan desde el punto de vista de su capacidad para aliviar el dolor en los casos de cáncer de hueso.

Selección de radionucleidos apropiados

A los fines terapéuticos, la selección de un radionucleido apropiado para una aplicación específica requiere que se tengan en cuenta varios factores, a saber, las características físicas del propio radionucleido, principalmente el tipo y la energía de la radiación emitida, el período de semidesintegración del radionucleido, y la ubicación exacta de la zona que ha de ser tratada.

La fundamentación o estrategia de los RPT consiste en depositar en las células malignas objetivos la mayor cantidad de energía dentro del más breve plazo posible sin que las células sanas reciban una dosis nociva. La energía depositada se mide con lo que se conoce como transferencia lineal de energía (TLE), que difiere según se trate de radiaciones alfa, beta o gamma.

La radiación gamma presenta bajos valores de TLE porque su penetración es relativamente profunda, del orden de algunos centímetros, y en su trayectoria no deposita mucha energía. En consecuencia, los radionucleidos que sólo emiten radiaciones gamma no suelen usarse con fines terapéuticos. Por otra parte, los radionucleidos emisores de partículas depositan mayor cantidad de energía cerca del lugar de la localización y, por tanto, son más apropiados para las aplicaciones terapéuticas.

En la práctica, los radionucleidos emisores de partículas beta, así como los que capturan electrones y emiten lo que se conoce como electrones de Auger, son los únicos que se han utilizado en la medicina nuclear terapéutica. Ello obedece a diversas razones, a saber, los rangos de penetración en los tejidos de las partículas beta son del orden de milímetros hasta varios centímetros, lo cual se considera una profundidad apropiada para irradiar tumores de tamaño pequeño a mediano. En segundo lugar, algunos de los radionucleidos emisores de radiaciones beta que ofrecen mejores perspectivas tienen períodos de semidesintegración convenientes que oscilan entre algunas horas y días. Por último, muchos de estos radionucleidos se pueden producir fácilmente en reactores nucleares de investigación, lo que facilita su disponibilidad. *(Véase el cuadro.)*

Los radionucleidos emisores de partículas beta tienen un uso muy difundido. Entre ellos se encuentran el fósforo 32, el estroncio 89 y el yodo 131, que pueden considerarse la "primera generación" de radionucleidos terapéuticos. Su uso en la medicina se remonta a fines del decenio de 1930. Por ejemplo, se estima que más de un millón de pacientes de todo el mundo han recibido un tratamiento seguro y eficaz con yodo 131 para combatir el hipertiroidismo. En la actualidad se está usando un compuesto marcado conocido como yodo 131 MIBG para el tratamiento de diversos tumores.

Entre la "segunda generación" de RPT de emisores de partículas beta figuran el samario 153, el renio 186, el cobre 67 y el holmio 166.

Entre los emisores de partículas alfa sólo se han considerado y estudiado dos radionucleidos como posibles agentes terapéuticos: el ástato 211 y el bismuto 212. Debido en gran parte a la radiotoxicidad extraordinariamente alta y a los cortos períodos de semidesintegración de los RPT emisores de partículas alfa, aún se requiere llevar a cabo un gran número de investigaciones de laboratorio para desarrollarlos con vista a su empleo en la terapia médica.

Emisores beta:

Radionucleido	Período de semidesintegración	Energía máxima (megavoltios)
Fósforo 32	14,3 días	1,71
Estroncio 89	50,5 días	1,46
Itrio 90	2,7 días	2,27
Yodo 131	8,0 días	0,606
Disprosio 165	2,3 horas	1,34
Samario 153	1,95 días	0,80
Holmio 166	1,1 día	1,6
Renio 186	89,3 horas	1,07
Renio 188	17,0 horas	2,11
Cobre 67	2,4 días	0,57

Emisores de Auger:

Radionucleido	Periodo de semidesintegración
Yodo 123	13,3 horas
Yodo 125	59,7 días
Mercurio 197	2,7 días
Galio 67	3,2 días
Platino 193m	4,3 días
Rutenio 97	2,9 días

Emisores alfa:

Radionucleido	Período de semidesintegración	Energía media (MeV)
Bismuto 212	60,5 minutos	7,8
Astato 211	7,2 horas	6,7
Fermio 225	20,1 horas	7,0

Radionucleidos para la terapia médica

Producción de radionucleidos

Con independencia del uso a que se destinen, los radionucleidos pueden producirse en reactores nu-

Radionucleido	Período de semidesintegración	Energía máxima (MeV)
Renio 186	89,3 horas	1,07
Samario 153	46,8 horas	0,80
Holmio 166	26,4 horas	1,60
Lutecio 177	6,7 días	0,50
Disprosio 165	2,3 horas	1,34
Itrio 90	64,8 horas	2,27
Estoncio 89	50,5 días	1,46

Radionucleidos producidos en reactores de investigación para su posible aplicación en la terapia del cáncer de los huesos

cleares de investigación y en aceleradores de partículas como los ciclotrones. De los más de 300 reactores nucleares de investigación que se encuentran funcionando en todo el mundo, más de 80 están instalados en países en desarrollo. Tanto en los países industrializados como en los países en desarrollo se está instalando una cantidad cada vez mayor de ciclotrones diseñados para la producción de radionucleidos. Se estima que en los próximos años estarán en explotación unos 150 ciclotrones dedicados total o parcialmente a la producción de radionucleidos.

Reactores nucleares de investigación. Como los reactores nucleares constituyen una fuente prolífera de neutrones de energía baja, se usan para producir radionucleidos por medio de la activación neutrónica de materiales a irradiar apropiados.

Según el flujo de neutrones del reactor nuclear, los radionucleidos producidos por el método de la activación neutrónica tienen, por lo general, una radiactividad específica de baja a mediana. Esto limita en gran medida la producción de ciertos radionucleidos, como los que se requieren en el prometedor campo de la radioinmunoterapia que usa anticuerpos monoclonales marcados. Aunque a un costo más elevado, el problema podría resolverse en parte con el uso de materiales a irradiar enriquecidos isotópicamente. El uso de reactores de investigación que posean un elevado flujo neutrónico contribuiría también a incrementar la radiactividad específica de los radionucleidos, pero en el mundo no existen muchos reactores de investigación de este tipo.

Sin embargo, hay varias aplicaciones médicas importantes que no precisan actividades específicas altas, como por ejemplo, los agentes terapéuticos destinados a los huesos que se basan en radiofármacos osteófilos. Estos radionucleidos pueden producirse sin mayores dificultades en los reactores nucleares de investigación que ya están instalados en los países en desarrollo. *(Véase el cuadro.)*

Ciclotrones. El acelerador de partículas cargadas que se emplea más comúnmente en la producción de radionucleidos es el ciclotrón. Estas máquinas aceleran las partículas ligeras a energías elevadas que, al golpear contra objetivos apropiados, pueden inducir reacciones nucleares capaces de producir radionucleidos de una actividad específica sumamente alta. Los ciclotrones pueden producir un espectro de radionucleidos más amplio que los reactores nucleares, y son especialmente adecuados para producir el tipo de radionucleidos que se emplea en la marcación de anticuerpos monoclonales. Por ejemplo, el cobre 67 puede producirse bombardeando un objetivo de zinc con partículas de protones energéticas. Con todo, en estos momentos se dispone de un número menor de ciclotrones que de reactores de investigación, sobre todo en los países en desarrollo.

Radiofármacos para la terapia del cáncer

En los últimos años se ha manifestado un gran interés en el uso de radiofármacos para aliviar los intensos dolores que ocasionan las metástasis óseas del cáncer de mama, de próstata y de pulmón. Su aplicación ha quedado demostrada en la práctica clínica y varios laboratorios gubernamentales y comerciales se dedican activamente al desarrollo y la evaluación clínica de RPT para el tratamiento de pacientes con metástasis óseas dolorosas.

La incidencia del cáncer óseo por metástasis en casi todos los países impone la urgente necesidad de crear nuevos agentes paliativos. Se estima que aproximadamente la mitad de todos los pacientes con cáncer de próstata, de mama y de pulmón a la larga presentarían una metástasis ósea.

La enfermedad ocasiona intensos dolores y sufrimientos a los pacientes. Frecuentemente se usan analgésicos para aliviar el dolor, o cuando se hace intolerable, incluso narcóticos como la morfina. En los pacientes con cáncer terminal, el uso de RPT osteófilos podría ser un buen sustituto de los narcóticos.

Los radionucleidos más apropiados para la terapia de los huesos son los que emiten partículas beta de mediana energía en la desintegración. Se ha demostrado la eficacia de las partículas beta de una energía de 1 a 2 MeV, ya que pueden penetrar los escasos milímetros del tejido maligno sin rebasarlo y, por ende, sin comprometer demasiado la médula ósea, lo cual es una característica de importancia capital en el diseño de RPT nuevos para la terapia ósea.

Además del fósforo 32 y el estroncio 89, hay varios radionucleidos que están despertando interés rápidamente en relación con la terapia del cáncer óseo. Entre éstos se incluyen el samario 153, el renio 186 y, en menor medida, el holmio 166 y el disprosio 165.

El renio 186, el samario 153 y algunos otros radionucleidos osteófilos se pueden producir en reactores de investigación de flujo de neutrones de mediano a alto mediante la irradiación neutrónica de los blancos apropiados. Aunque su disponibilidad en el mundo en desarrollo es limitada, hay reactores de investigación con alto flujo neutrónico en explotación en países como Indonesia, el Perú, China y la India.

En los últimos años se han venido investigando varios compuestos osteófilos de renio y samario destinados a aliviar los dolores óseos, y algunos se encuentran sometidos a ensayos clínicos en los Estados Unidos, Europa, China, el Japón y Australia. Los estudios arrojan que los compuestos de renio y samario son eficaces para aliviar el dolor ocasionado por la metástasis generalizada en los huesos, en dosis inyectadas de 0,2 a 1,0 milicurios por kilogramo de peso corporal.

Se ha observado que esta cantidad de radiactividad emite dosis de radiaciones suficientes para aliviar el dolor con una supresión de mínima a ligera de la médula ósea. Los estudios de la mielotoxicidad indican sólo una disminución transitoria del total de plaquetas, granulocitos y linfocitos.

La mayoría de los estudios notificados indican que se produce un alivio apreciable del dolor en el 60% al 80% de los pacientes durante un período de cuatro a 35 semanas. Se observa un alivio total del dolor en el 20% de los casos. Aparte de la supresión transitoria de la médula ósea, en un período de dos a tres semanas, no se indica ningún otro efecto secundario tóxico de importancia. Es preciso seguir estudiando diversas situaciones oncológicas para confirmar estos resultados, lo que a su vez permitirá formular protocolos clínicos apropiados.

Los estudios realizados en perros con cáncer primario y metastático de los huesos demostraron que en alrededor del 20% de los casos, esta forma de terapia puede tener también efectos curativos y dar lugar a una remisión completa de la enfermedad. En un estudio complementario llevado a cabo en seres humanos se llegó a conclusiones análogas. Si se confirman estos resultados, la medicina nuclear terapéutica se ampliará y complementará de manera efectiva otras modalidades terapéuticas.

Posibilidades en los países en desarrollo

Muchos de los reactores nucleares de investigación que funcionan en los países en desarrollo son apropiados para la producción de radiofármacos terapéuticos. Además, existe un buen nivel de conocimientos especializados en la producción de radionucleidos y radiofármacos, así como instalaciones de laboratorio básicas. En consecuencia, parece que los países en desarrollo tienen excelentes posibilidades para acometer la producción nacional de radionucleidos de renio y samario y de sus compuestos marcados para la medicina nuclear terapéutica, sobre todo de los que se usan para aliviar el dolor provocado por el cáncer metastático de los huesos.

Constituye un posible inconveniente la disponibilidad de materiales enriquecidos para blancos a precios asequibles, por lo que sería necesario realizar investigaciones para demostrar la posibilidad de usar materiales naturales que sean abundantes y menos costosos. En algunos países, el bajo nivel de potencia de los reactores de investigación sería un inconveniente aunque no insuperable.

En respuesta a esta serie de oportunidades y a los posibles beneficios de las aplicaciones médicas, el OIEA ha emprendido sus nuevos programas coordinados de investigación para la producción y aplicación de radiofármacos terapéuticos. Por medio de esta modalidad de cooperación, los países interesados podrán fortalecer su capacidad para brindar una atención de la salud y un tratamiento eficaces en la esfera de la medicina nuclear.

Algunos radiofármacos se usan con frecuencia en los estudios de obtención de imágenes *para el diagnóstico.* Otros están en estudio con vista a su aplicación en la terapia médica del cáncer. (Cortesía: Tech-Ops)