

La producción de radiofármacos en el Centro de Isótopos

Jorge Cruz Arencibia

Director del Centro de Isótopos.

Ave. Monumental y Carretera La Rada, km 3 ½, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba

jcruz@centis.edu.cu

Resumen

Próximo a sus 20 años el Centro de Isótopos consolida sus resultados como uno de los pilares de la medicina nuclear en el país. Se expone a continuación una breve reseña sobre el estado de la radiofarmacia en el centro y los principales retos que, desde nuestra perspectiva, enfrentará la institución en ese campo.

Palabras clave: radiofármacos; usos terapéuticos; usos de diagnóstico; medicina nuclear; radisótopos; procedimientos administrativos; producción

The production of radiopharmaceuticals at the Isotope Center

Abstract

Next to the 20th anniversary of its creation, the Isotope Centre consolidates its results as one of the pillars of nuclear power sustainability in the country. It includes a brief review of the centre's current status in radiopharmacy and its main challenges that, from our perspective, the mentioned institution shall face.

Key words: radiopharmaceuticals; therapeutic uses; diagnostic uses; nuclear medicine; radioisotopes; administrative procedures; production

Introducción

Próximo a los 20 años del Centro de Isótopos (CENTIS) y en los marcos del XX Aniversario de la AENTA conviene reflexionar sobre lo alcanzado y lo por venir a los efectos de identificar vías y medios de perfeccionar la actividad del centro. Ello va orientado a aumentar la productividad del trabajo y elevar las exportaciones como premisas necesarias para asegurar, en las actuales condiciones, el cumplimiento de la misión asignada. A manera de resumen a continuación se exponen los hitos principales de nuestro quehacer:

- √ 20 años de operación de la instalación radiactiva más compleja del país.
- √ Suministro sostenido de radiofármacos y diagnósticos.
- √ Desarrollo del patrón nacional de actividad y el servicio de calibración de activímetros a los centros hospitalarios.
- √ Estudios de distribución biológica y farmacocinética de nuevos fármacos para la biomedicina.
- √ Aplicación de los principios de buenas prácticas en todas las actividades: licencias sanitarias y

radológicas, registro de productos, acreditación de servicios.

- √ Personal capacitado y conocedor de la importancia de su misión social.

La misión del CENTIS

Su misión se vincula a la salud con dos sectores destinos principales: las instituciones hospitalarias de base, módulos de Medicina Nuclear y Unidades de Oncología, y los centros e institutos de investigación en Biomedicina. Además de radiofármacos y moléculas marcadas, sus líneas principales de productos, CENTIS suministra diagnosticadores con base a sustancias radiactivas (juegos de reactivos para radioinmunoanálisis (RIA) y de análisis inmunoradiométricos (IRMA)). Brinda además un grupo de servicios especializados como el de marcaje de moléculas y estudios farmacocinéticos.

Los productos del CENTIS permiten aplicar en Cuba cerca del 60 % de los protocolos diagnósticos y terapéuticos más usados en el mundo, con lo que se ha evitado hasta la fecha gastos por concepto de sustitución de importaciones de cerca de 10 millones de USD. Sus

exportaciones han sido crecientes en el último lustro, sobrepasaron los 600 000 USD en el año 2013 [1].

Radiofármacos de uso diagnóstico

El CENTIS satisface el 100 % de la demanda nacional en 13 productos fundamentales de la medicina nuclear. La producción de generadores de molibdeno-99m-tecnecio 99m, junto con la de juegos de reactivos (kits) liofilizados, que el centro suministra regularmente, aseguran buena parte de las aplicaciones diagnósticas, ya que el tecnecio 99m (^{99m}Tc) reúne características ideales para obtener imágenes en cámara gamma, por lo que es el radionúclido más usado en Medicina Nuclear (alrededor del 80 % de las aplicaciones). Se ha indicado que se realizan unos 25 millones de estudios con radiofármacos de ^{99m}Tc [2,3]. Los kits liofilizados constituyen productos no radiactivos que se combinan en el hospital con el tecnecio 99m de los generadores y permiten, según el kit de que se trate, investigar distintas funciones. El kit de MIBI se utiliza en gammagrafía de perfusión miocárdica (enfermedad coronaria) y diagnóstico de cáncer de mama y de paratiroides; el DMSA (Succinato-Sn) en gammagrafía renal para detectar la presencia y severidad de daño renal; el MAG_3 (Benzoilmercaptoacetiltriglicina-Sn) en el registro de renograma isotópico para verificar la sospecha de obstrucción del sistema colector, en monitoreo de trasplante renal y para obtener imágenes mediante gammagrafía renal; el DTPA (Pentetato cálcico trisódico-Sn) en el registro de renograma isotópico para investigar hipertensión de causa vasculorenal y en el monitoreo de trasplante renal y para obtener imágenes mediante gammagrafía renal; el Fitato-Sn en gammagrafía hepática para detectar lesiones focales y determinar masa funcional y el MDP (Metilendifosfonato-Sn) en gammagrafía ósea para detectar metástasis.

Además de los radiofármacos de tecnecio 99m se suministra MIBG (Metaiodobencilguanidina) marcada con I-131 para el diagnóstico de tumores de origen neuroendocrino: feocromocitoma, neuroblastoma, carcinóide y cáncer medular de tiroides de interés en oncología pediátrica.

Radiofármacos de uso terapéutico

El cáncer, como es sabido, constituye una de las principales causas de muerte, por lo que son enormes los esfuerzos que se realizan en el mundo para disminuir la mortalidad por esta enfermedad y aumentar la calidad de la vida de los pacientes portadores de tumores malignos. Dentro del Programa Nacional de Cáncer se ha prestado particular atención al uso de radiofármacos terapéuticos. El principal es el Ioduro de sodio (I-131) que se utiliza, tanto en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides como más recientemente en el cáncer no diferenciado de tiroides a dosis elevadas, a partir de experiencias en China.

En el tratamiento de la Policitemia Vera, una poliglobulia, se utiliza Fosfato de Sodio marcado con P-32, aunque la principal aplicación de este radiofármaco es en el tratamiento del dolor por metástasis óseas, no con la extensión que se debiera, dada la elevada prevalencia de la enfermedad ósea metastásica. Otro producto es la formulación radioterapéutica de la Metaiodobencilguanidina-I 131(MIBG) para el tratamiento de tumores neuroendocrinos, dependiente de la presencia de receptores adrenérgicos en el tumor.

En aplicaciones no oncológicas resalta la incorporación en la práctica clínica en el 2011, de una suspensión radiofarmacéutica de Fosfato de Cromo (III)- ^{32}P , la que es útil en el tratamiento de la sinovitis crónica en artropatías reumáticas y hemofílica, lo que ha sido reconocido por su impacto social, sobre todo en el mejoramiento de la calidad de vida de pacientes hemofílicos [4].

Desarrollo de radiofármacos

Como las enfermedades resultan de la introducción de defectos en los sistemas bioquímicos del organismo por medio de virus, bacterias, anormalidades genéticas y drogas o por efecto del envejecimiento, de los patrones de conducta o del medio ambiente [5], la detección de señales biológicas a nivel tisular y celular asociadas a una molécula específica resulta de gran importancia. La imagen nuclear brinda de manera no invasiva, información funcional mediante la medición de la captación y movimiento de trazadores radiactivos de blancos específicos en los tejidos. Se utilizan dos tecnologías: la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) de elevada sensibilidad para visualizar procesos moleculares en comparación con la tomografía axial computarizada (TAC), ecografía o imagen de resonancia magnética (IRM), aunque esta última y la imagen óptica son hoy parte esencial de la llamada imagen molecular [6,7].

La imagen molecular juega un importante papel en la evaluación de dianas celulares y su respuesta a terapia, en diagnóstico diferencial, en la selección de pacientes que se pueden beneficiar de un determinado tratamiento y en la dosimetría para terapia de diana [7]. Es decir, al diagnóstico temprano que conduce a terapia molecular individualizada y orientada también por la imagen. Los avances tecnológicos del equipamiento de imagen y el desarrollo de nuevos radiofármacos con base a péptidos y anticuerpos monoclonales es una de las líneas de acción en medicina nuclear para el diagnóstico temprano y el tratamiento del cáncer y otras patologías. Sirva de ejemplo la combinación en un solo equipo de la información funcional de SPECT y sobre todo de PET con la mejor delimitación anatómica de TAC, lo que favorece el diagnóstico y la terapia radiacional [8].

En relación con el diagnóstico, la producción de generadores de molibdeno 99m-tecnecio 99m en CENTIS asegura la base de las aplicaciones con radiofármacos de ese radionúclido y SPECT. La instalación de un sistema híbrido SPECT/TAC en el Instituto de Nefrología

marca el paso de la imagen molecular en esa dirección, al combinar la sensibilidad del SPECT con la resolución anatómica del TAC, hecho que se reconoce como un nuevo estándar en las aplicaciones diagnósticas [6]. En ese sentido CENTIS debe incorporar en perspectiva radiofármacos para perfusión pulmonar, infección y estudio de vías biliares, para completar las principales aplicaciones de radiofármacos tecneciados.

Un hito importante en la extensión de la imagen molecular es la decisión del país de adquirir un ciclotrón y laboratorios radiofarmacéuticos para producir radiofármacos PET y la instalación de sistemas PET/TAC, lo que permitirá acceder a las más modernas metodologías de imagen. Materializar este empeño es uno de los principales retos a corto plazo de las instituciones participantes en este proyecto, CENTIS entre ellas. Además de las aplicaciones con ^{18}F , Fluorodeoxiglucosa (FDG) en particular, se abre un útil campo de trabajo en la radiofarmacia del ^{68}Ga , radionúclido al que CENTIS ha prestado interés. Su disponibilidad a partir de sistemas generadores de larga vida $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, utilizable durante tiempo prolongado y la rica química de coordinación del Ga^{3+} , han posibilitado la incorporación a la práctica médica de algunos radiofármacos, así como la investigación de una variedad de complejos estables de Ga^{3+} acoplados a biomoléculas para el diagnóstico por imágenes de cáncer y enfermedades de los sistemas cardiovascular y nervioso [9].

En la terapia radionuclídica se han introducido radiofármacos útiles en el tratamiento del linfoma no Hodgkin y tumores de origen neuroendocrino, entre otros [7]. Se desarrollan también radiofármacos basados en anticuerpos monoclonales [10]. A este respecto la puesta en marcha en CENTIS de un generador electroquímico de ^{90}Y de alta productividad y excelentes características abre magníficas posibilidades a la introducción de manera sostenible de radiofármacos terapéuticos en patologías de elevada prevalencia en cáncer como la enfermedad ósea metastásica, en sinovitis crónica entre otras patologías [11,12]. Las evaluaciones preclínicas de dos radioinmunoconjugados ^{90}Y -DOTA-hR3 y ^{90}Y -DTPA-rituximab están listas para continuar al siguiente paso en los estudios clínicos. Se trabaja de forma integrada en varias instituciones con vistas a obtener las formulaciones correspondientes en condiciones de buenas prácticas de producción para iniciar un ensayo clínico para el tratamiento de pacientes con linfomas no Hodgkin [11].

Desarrollo de fármacos

Las empresas farmacéuticas dedican importantes recursos a la búsqueda de moléculas líderes y la imagen molecular ha probado ser eficaz en abaratar los costos de esas investigaciones y se ha convertido en paso casi obligado antes de pasar a la fase clínica de investigación. El desarrollo en Cuba de fármacos, tanto a partir de fuentes naturales como por los métodos de la Ingeniería Genética y la Inmunología Molecular,

ha requerido de estudios no clínicos con trazadores, incluida la imagen molecular. Es de interés el estudio de absorción percutánea *in vivo* en ratas e *in vitro* en celdas de difusión de Melagenina marcada con ^{125}I , con el objetivo de probar que el producto de uso tópico no se incorporaba al lecho vascular, factor que contribuyó al registro médico de este fármaco cubano eficaz en el tratamiento del vitíligo [13]. Otras investigaciones han sido la obtención del perfil farmacocinético de una formulación del anticuerpo monoclonal humanizado hR3 y la preparación de radiofármacos para diagnóstico y terapia de cáncer, marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{186}Re y ^{90}Y , basados también en productos asociados al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-r), blanco celular de interés en Cuba desde hace varios años [11,13]. Un producto de esta línea, el Heberprot de aplicación local en ulceraciones de extremidades en pacientes diabéticos, ha permitido implementar un tratamiento efectivo ante esta complicación, que conduce frecuentemente a la amputación del miembro. Bien probada la utilidad clínica del Heberprot; el marcaje del producto con ^{125}I se realizó mediante el método del iodógeno, la purificación por exclusión molecular, los estudios de farmacocinética y biodistribución en ratones y ratas después de una administración y a dosis repetidas [13].

Mirada al futuro

Ante las transformaciones económicas que tienen lugar en el país y el fortalecimiento de los requisitos reguladores es necesario remodelar y hacer eficiente la tecnología instalada para satisfacer la creciente demanda de radiofármacos, incluidos los destinados al mercado regional y hacer sostenible la producción en el tiempo. Como tareas a corto plazo se destacan entonces:

- √ Obtener la certificación de Buenas Prácticas en la fabricación de generadores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$.
- √ Asimilar la producción de radiofármacos PET y servicios asociados: metrológicos y de aplicaciones no clínicas.
- √ Introducir en la práctica las cápsulas de ^{131}I para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades del tiroides como vía para mejorar la seguridad radiológica de los pacientes y el personal de los servicios de Medicina Nuclear.
- √ Desarrollar la radiofarmacia de ^{90}Y para terapia, en particular para el tratamiento del dolor óseo metastásico.

Referencias

- [1] Centro de Isótopos. Balance anual de trabajo. CENTIS, 2013.
- [2] International Atomic Energy Agency (IAEA). Technetium-99 radiopharmaceuticals: manufacture of kits. Technical Reports Series No. 466. Vienna: IAEA, 2005.
- [3] DUATI A. Is Technetium-99m dead or still alive? An outlook to recent developments with special focus on myocardial perfusion imaging. *Nucleus*. 2012; (52): 41-49.

- [4] Agencia de Energía Nuclear y Tecnologías de Avanzada (AENTA). Fosfato de Cromo (III)-³²P de CENTIS en el tratamiento de la sinusitis crónica. Informe técnico. La Habana: AENTA, 2013.
- [5] WAGNER HN. Disease as dissonance. J Nucl Med. 1995; 35(8):13N-26N.
- [6] HAURER AH. 2013 SNMMI Highlights lecture: general clinical nuclear medicine: clinical SPECT/CT-time for a new standard of care. J. Nucl. Med. 2013; 54(10): 19N-27N.
- [7] WAHL RL. 2013 SNMMI Highlights lecture: oncology. J. Nucl. Med. 2013; 54 (11): 11N-22N.
- [8] TOWNSEND DW, CARNEY JP, YAP JT, et. al. PET/CT today and tomorrow. J. Nucl. Med. 2004; 45 (Suppl 1):4S-14S.
- [9] MORÍN ZORRILLA J, CRUZ ARENCIBIA J. Radiofármacos de galio-68. Nucleus. 2012; (51): 1-7.
- [10] LEYVA R, PERERA A, MORÍN J. Radiofármacos en inmunocentelleografía y radioinmunoterapia. Nucleus. 2012; (52): 68-72.
- [11] ALBERTI RAMÍREZ A, CRUZ MORALES A, MORÍN ZORRILLA J. Itrio-90 como radionúclido para terapia. Nucleus. 2012; (52): 62-67.
- [12] CRUZ ARENCIBIA J, MORÍN ZORRILLA J, CRUZ MORALES A, et. al. Fosfato de Cromo (III) marcado con diferentes radionúclidos para uso en radiosinoviortesis. Rev. Cub. Farm. 2012; 46(2): 162-172.
- [13] HERNÁNDEZ I. Investigaciones no clínicas en el Centro de Isótopos en función de la industria farmacéutica y biotecnológica. Nucleus 2012; (52): 35-40.

Recibido: 3 de diciembre de 2014

Aceptado: 17 de diciembre de 2014