

Discurso de Inauguración del curso 2013

Nuevos radiofármacos

por el Ilmo. Sr.
Dr. D. José Luis Moreno Frigols

EXCMO. SR. PRESIDENTE,
EXCMAS. E ILMAS. AUTORIDADES,
EXCMOS. E ILMOS. SEÑORAS Y SEÑORES ACADÉMICOS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

Me corresponde este año el honor de pronunciar el discurso de apertura de curso de la Academia, y me ha parecido oportuno elegir un tema relacionado con mi especialidad, a propósito de la cual, hace dieciséis años, con motivo de mi ingreso en la Academia (1), declaraba mi absoluta identificación con la frase “Hágase según arte “por considerar que:

“Esta antigua forma de concluir las prescripciones magistrales resume todo cuanto de auténtico y primitivo puede encontrarse en la relación profesional Médico-Farmacéutico, que debe ser un vínculo de amistad e incluso de “complicidad” en lo tocante a la consecución del fin primordial de ambos: La curación o, como mínimo, el alivio de la enfermedad. Desde este punto de vista, la citada fórmula representa todo un homenaje de la Medicina a la Farmacia, al cual sólo podemos corresponder demostrando ser merecedores de la confianza depositada en nosotros, y así hoy puede hablarse de una especialidad, la Radiofarmacia, que surge como consecuencia de la necesidad de aplicar el “arte” a la preparación y control de un tipo muy especial de medicamentos, de cuya existencia se hacía ya eco el diario Pueblo de Madrid, en cuyo número de 4-5-50 aparece un artículo con un titular en el que puede leerse: Farmacias atómicas: Se inicia la aplicación terapéutica en gran escala de las sustancias radiactivas”.

Sin embargo, es de señalar que la primera ocasión en que el concepto de terapia con radioisótopos fue mencionado en la Academia se debe al Dr. Enrique Costa Novella, el cual en las “Conclusiones generales” de su discurso de ingreso (2), titulado “Utilidad terapéutica de las suspensiones de isótopos radiactivos”, pronunciado el 25 de Noviembre de 1958, dijo:

“Como se desprende de los datos recogidos y expuestos la administración de suspensiones radiactivas (particularmente de ^{198}Au coloidal) representa un nuevo tipo de radioterapia interna que está alcanzando rápidamente importancia práctica. Estos métodos son clínicamente seguros y por tanto adecuados para su empleo médico ordinario.

De lo expuesto puede afirmarse finalmente que la administración intracavitaria de ^{198}Au coloidal es capaz de proporcionar, incluso resultados curativos, si se practica a tiempo. También hay razones para anticipar el valor de estos materiales en la investigación básica sobre el sistema retículo-endotelial y para el diagnóstico”.

En la Sesión Inaugural del Curso 2011 el Dr. Petschen Verdaguer, en su discurso titulado “Historia de la Braquiterapia”, glosaba con gran extensión la historia del descubrimiento de la radiactividad (3). Ello me exime de hacer yo otro tanto, pero me gustaría destacar un párrafo, aquel en el que, tras dar cuenta del descubrimiento de los rayos X, dice que:

“Becquerel tuvo la idea de que quizás determinados elementos fosforescentes podían emitir algún tipo de radiación invisible similar a la descubierta recientemente. No es por tanto una asombrosa coincidencia, como es creencia común, que el descubrimiento de la radiactividad se produjera sólo 3 meses después del descubrimiento de los RX, sino que ambos descubrimientos están claramente relacionados entre sí”.

Ello nos recuerda que los avances científicos son el fruto del trabajo de un investigador o grupo de investigadores, pero siempre surgen como continuación de los esfuerzos de quienes les precedieron, y a su vez servirán de base para quienes les sigan.

1. INTRODUCCIÓN

Es sabido que las propiedades químicas de un determinado elemento dependen de la corteza electrónica, siendo, por tanto, independientes de la composición nuclear. De ello se deduce que los distintos isótopos de un mismo elemento deben tener igual comportamiento químico. Las propiedades químicas de los compuestos vienen determinadas por su estructura molecular. Es posible introducir en la molécula algún átomo radiactivo sin alterar dichas propiedades, lo cual da como resultado la obtención de una sustancia cuyo comportamiento es análogo a la original, pero que resulta reconocible gracias a la radiación que emite: se dice que la sustancia se ha marcado. El átomo marcador puede ser un isótopo radiactivo de algún elemento constituyente de la molécula original (marcaje homólogo), o de un elemento distinto (marcaje heterólogo). Naturalmente, en este último caso, es

indispensable que tal átomo ocupe en la molécula una posición que altere lo menos posible las propiedades de ésta.

Lo dicho anteriormente conduce al concepto de Radiofármaco, del que la Farmacopea Española (4) suministra la siguiente definición:

“Cualquier producto medicinal que, cuando está preparado para su utilización, contenga uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos) incluidos para un fin medicinal.”

El comportamiento biológico de la sustancia marcada debe ser tal que, ajustando convenientemente la dosis, y de acuerdo con la actividad utilizada, sea posible obtener desde efectos despreciables hasta otros muy marcados, tales como la destrucción más o menos selectiva de células. Ello nos lleva a establecer una clasificación de tales fármacos en dos categorías: diagnósticos y terapéuticos.

Los radiofármacos diagnósticos tienen por finalidad la exploración de algún órgano o sistema. La radiación emitida por el núclido marcador debe ser detectada externamente, por lo que ha de ser capaz de atravesar los tejidos sin producir efectos locales, lo cual exige a su vez que posean un alto poder penetrante y un bajo poder ionizante. Con ellos se obtienen imágenes morfológicas llamadas gammagrafías, o bien curvas actividad-tiempo, en las que pueden determinarse parámetros cinéticos relacionados con el estado funcional del órgano. Por tanto, los núclidos marcadores deberán ser emisores gamma o bien emisores de positrones. Es de desear que el radionúclido marcador tenga una vida lo más corta posible, con objeto de evitar la irradiación prolongada del paciente, lo cual trae como consecuencia que su “fecha de caducidad” sea, en muchos casos, la del día siguiente e incluso la de pocas horas después de su obtención. Se impone, por tanto, la preparación extemporánea de las dosis que se vayan a utilizar cada día, lo cual exige disponer de “recetas” prácticas, que son consecuencia de un estudio previo, en el que se ha valorado la incidencia de múltiples factores fisicoquímicos.

2. ^{99m}Tc: ASPECTOS GENERALES

Si se me permite una breve y nostálgica evocación de la época de estudiantes por la que todos hemos pasado, debo recordar que estudiamos Química Inorgánica. En ella se daba un extenso repaso a los elementos del Sistema Periódico, y se estudiaban compuestos de Hidrógeno, Oxígeno, Cloro, Azufre, Plata, Hierro, y un etcétera más o menos largo según el profesor que a cada uno nos tocó en suerte. Sin embargo, las limitaciones de tiempo y espacio hacían que el estudio de un gran número de los elementos quedara reducido a la exposición de las características generales de su grupo. Particularmente puedo decir que, si

entonces alguien me hubiera dicho que yo iba a manejar Tecnecio, con mi mentalidad de alumno lo hubiera tenido por un iluminado. Pues bien, el destino (para mí, más bien, la voluntad de Dios cuando actúa de incógnito, como se decía en una obra teatral que ví en televisión) me ha llevado a una situación profesional en que lo manejo todos los días, pues el Tecnecio 99 metastable (^{99m}Tc), es el radionúclido de elección para marcar una amplia variedad de sustancias, gracias a sus favorables propiedades químicas. Se produce naturalmente a partir del ^{99}Mo , de manera que los tiempos de semidesintegración de ambos son adecuados para que se establezca entre ellos un equilibrio transitorio. Tal situación se aprovecha en los generadores de Tecnecio, que básicamente consisten en una columna cromatográfica rellena de alúmina, sobre la cual se encuentran adsorbidos ambos radionúclidos, y de la que puede extraerse selectivamente el Tecnecio, por elución con disolución salina fisiológica. Como resultado se obtiene una disolución isotónica, apirógena y estéril de Pertecnetato sódico ($^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$). La fórmula de esta sustancia recuerda la del Permanganato (lo cual no es sorprendente, ya que el Tecnecio ocupa, en el sistema periódico, la casilla inmediatamente inferior al Manganeso), y ello nos indica que posee un elevado carácter oxidante con posibilidad de reducción del Tecnecio hasta diversos estados de oxidación, lo cual le hace apto para formar compuestos con sustancias muy diversas: HIDA, DMSA, DTPA, MAA, MAG3, ECD, etc.

3. ^{99m}Tc : PERSPECTIVAS ACTUALES

El ^{99m}Tc sigue dando lugar a la aparición de nuevos radiofármacos. A título de ejemplo, podemos mencionar:

3.1. Formulación de un kit para marcaje con ^{99m}Tc Affibody-anti-HER3 (5)

La imagen molecular de la expresión de receptor de factor humano de crecimiento epidémico tipo 2 en tumores malignos provee potencialmente información importante para el tratamiento. Las moléculas de Affibody han mostrado ser trazadores utilizables para aplicaciones en imágenes usando tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) o tomografía por emisión de positrones (PET). Los resultados de una evaluación anterior de la aplicación del marcaje con ^{99m}Tc en un sitio específico de la molécula de Affibody $Z_{\text{HER2}:2395}\text{-C}$, fueron favorables.

Como preparación para la aplicación clínica de este trazador, se ha desarrollado y evaluado un robusto kit refrigerado y desecado en vial único para el marcaje con ^{99m}Tc de la molécula Affibody $Z_{\text{HER2}:2395}\text{-C}$.

La composición del kit que contiene EDTA glucoheptonato y SnCl_2 , así como la cantidad de proteína y el volumen de pertecnetato fueron optimizados para un alto

rendimiento de marcaje (>90%) y mínima presencia de coloides de tecnecio reducido hidrolizado (<1%). La especificidad por los HER2 receptores, la competición por el enlace y la estabilidad en tampón fosfato salino y suero murino fueron verificadas in vitro. La semivida fue también evaluada in vitro, no mostrando reducción en el rendimiento de marcaje o capacidad de enlace a las células expresantes de HER2 después de 400 días de almacenamiento del kit de vial único refrigerado y desecado.

El $Z_{HER2:2395}\text{-C}$ marcado con ^{99m}Tc usando el kit liofilizado fue estable y resultó en una favorable biodistribución en una evaluación in vivo en ratones normales del Naval Medical Research Institute

3.2. Captación miocárdica y mecanismos de excreción de un nuevo agente de perfusión cardíaca: ^{99m}Tc -TMEOP (6)

^{99m}Tc -TMEOP (Tri metoxi tris pirazolil) es un nuevo radiofármaco para perfusión cardíaca que muestra una captación inicialmente alta y persistente, asociada con rápido aclaramiento sanguíneo y hepático. Este estudio pretende determinar los mecanismos de localización miocárdica y aclaramiento hepático de ^{99m}Tc -TMEOP.

La distribución subcelular del radiofármaco se determinó en tejido cardíaco extirpado de rata por centrifugación diferencial y se encontró que más del 73% de ^{99m}Tc -TMEOP fue asociado con la fracción mitocondrial. La comparación con el ^{99m}Tc -sestamibi no mostró diferencia significativa en la acumulación mitocondrial entre los dos radiofármacos.

El efecto de la ciclosporina A en el comportamiento farmacocinético se evaluó a través de estudios in vivo e in vitro de la biodistribución mediante imagen planar, observándose un incremento en la captación renal y hepática que sugiere la participación de los transportadores de múltiples fármacos de resistencia en la determinación de su perfil farmacocinético.

El mecanismo de captación cardíaca ^{99m}Tc -TMEOP es similar al de los otros agentes cardíacos monocationicos y se asocia con su acumulación en las mitocondrias. Los estudios con ciclosporina A indican que la rápida cinética de aclaramiento hepático y renal está mediada por la P-glicoproteína (Pgp), apoyando el potencial interés de este radiotrazador para obtener imágenes de la función de Pgp asociada con tumores resistentes a múltiples fármacos.

3.2. Combinación de dosis y volumen de inyección para buena utilización de un radiofármaco específico para la detección de ganglio centinela (7)

Se define como ganglio centinela al primer ganglio de una cadena linfática que drena un territorio tisular determinado, de manera que, antes de proseguir su camino por la cadena, toda la linfa proveniente de dicho territorio debe pasar primero por el ganglio centinela.

Dicho concepto es de gran trascendencia en el campo de la oncología. De la misma manera que la linfa de un territorio determinado debe progresar escalonadamente por los ganglios de una cadena linfática, las células tumorales que pudieran desprenderse de este mismo territorio, cuando es neoplásico, deberán circular escalonadamente por los ganglios de la cadena, siendo el primero de ellos el centinela.

Así pues, se puede decir que el status del ganglio centinela en cuanto a su invasión o no por células neoplásicas, puede traducir con una elevada exactitud el status del resto de la cadena.

El objetivo de este trabajo fue cuantificar los efectos del volumen de inyección a diferentes dosis del radiotrazador específico Tecnecio-99m en su movimiento en un modelo animal.

Los efectos del volumen de inyección (50, 100 μ l) a diferentes dosis (0.05, 0.135, 0.22 nmol) sobre la detección en el nodo popliteo (PN) fue estudiada en ratas. The radiofármaco en estudio fue ^{99m}Tc -cisteína-manosa-dextrano conjugado (30 kDa).

A la dosis de 0.05 nmol la mayor captación en PN se observó para un volumen de inyección de 50 μ l (2.6 veces mayor). Por otra parte, a la dosis de 0.135 nmol, un aumento de la retención del trazador en PN se obtuvo para el volumen de 100 μ l, 78% más alto que con 50 μ l. Sin embargo, a la dosis de 0.22 nmol, el volumen de inyección influyó en la captación. Considerando como criterio de actuación alta captación y extracción en PN, las mejores combinaciones fueron 0.05 nmol/50 μ l, 0.135 nmol/100 μ l, 0.22/50 μ l.

Resultados óptimos podrían alcanzarse mediante combinaciones adecuadas de dosis, volumen de inyección y la concentración de un radiofármaco específico utilizado en la detección del ganglio centinela.

4. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) (8)

Es una técnica que permite detectar y cuantificar la distribución de un radiofármaco marcado con un radionúclido emisor de positrones en el interior del organismo. Tales radionúclidos se caracterizan por presentar periodos de semidesintegración cortos (del orden de unos pocos minutos hasta varias horas) y las partículas emitidas sufren posteriormente un proceso de aniquilación, con lo que se forman dos fotones que son emitidos en sentidos opuestos. La detección de dichos fotones mediante técnicas que aseguren la simultaneidad de su emisión permite la obtención de imágenes representativas de la distribución espacial del radiofármaco. La resolución alcanzada por los sistemas actuales es del orden de unos 5mm, obteniéndose imágenes de una gran calidad, permitiendo también la cuantificación en términos absolutos, es decir, la concentración del radiofármaco en los distintos tejidos.

De lo dicho se deduce (decíamos en 1996) que la Radiofarmacia del futuro inmediato (o del presente en los centros que ya disponen de las instalaciones adecuadas) exige la utilización de sustancias marcadas con radionúclidos emisores de positrones, cuya vida media es mucho menor que la de los emisores gamma empleados hasta el momento. En contraste con lo expresado anteriormente, podemos ahora hablar de radiofármacos cuya fecha de caducidad es “dentro de unos minutos”, y en los que la emisión que posibilita la obtención de las imágenes está constituida por antipartículas. Nos encontramos, por tanto, ante una aplicación médico-farmacéutica de la antimateria.

El radiofármaco más utilizado en PET hasta la fecha es la ^{18}F FDG (18-Flúor-Desoxi Glucosa). Entre los numerosos estudios actuales para la obtención de nuevos radiofármacos PET citaremos:

4.1. ^{68}Ga -BPAMD: PET de metástasis óseas con un emisor de positrones obtenido de un generador (9)

La detección precoz de metástasis óseas es de gran interés para el tratamiento, y los bisfosfonatos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se usan ampliamente para la gammagrafía convencional de dichas lesiones. Utilizando el generador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ junto con un bifosfonato macrocíclico se obtiene un trazador de PET comparable.

El bisfosfonato DOTA-conjugado BPAMD ligando se marcó con ^{68}Ga . El [^{68}Ga] BPAMD se evaluó in vitro en relación con la unión a la hidroxipatita y estabilidad. La acumulación

del trazador en vivo se determinó por micro-PET en ratas sanas y portadoras de metástasis óseas.

El BPAMD se marcó de manera eficiente con ^{68}Ga después de 10 min a 100 °C. [68Ga] BPAMD mostró alta estabilidad in vitro dentro de 3 horas y elevada unión a la hidroxiapatita. En consecuencia, los experimentos de micro-PET revelaron alta acumulación de [^{68}Ga] BPAMD en regiones de pronunciada actividad de remodelación tales como las metástasis óseas.

El ^{68}Ga BPAMD revela un gran potencial para el diagnóstico de las metástasis óseas mediante PET/CT. El sencillo marcaje con ^{68}Ga podría ser utilizado en un kit de preparación de un trazador PET independiente del ciclotrón disponible instantáneamente en muchos centros hospitalarios mediante el generador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

4.2. Radiomarcaje con ^{64}Cu y evaluación biológica de quelatos bifuncionales para desarrollo radiofarmacéutico (10)

El desarrollo de nuevos quelatos bifuncionales para unir ^{64}Cu a biomoléculas ha sido un área activa de investigación desde hace varios años. Sin embargo, la mayoría de estos quelatos tienen una pobre estabilidad in vivo y difíciles condiciones de radiomarcaje.

En este estudio dos análogos del triazaciclononano, C-NE3TA (4-carboximetil-7-[2-(carboximetil-amino)-3-(4-nitro-fenil)-propl]-[1,4,7]triazonan-1-il-acético ácido) and N-NE3TA (4-carboximetil-7-[2-[carboximetil-(4-nitro-benzil)-amino]-etil]-[1,4,7]triazonan-1-il-actico ácido) fueron estudiados para su eficiencia de marcaje con ^{64}Cu a temperatura ambiente in vitro e in vivo. Los estudios in vitro incluyen la cinética de formación de complejos con Cu(II) usando un método espectrofotométrico y estabilidad en suero de rata, mientras la distribución in vivo se evaluó usando ratones SCID.

C-NE3TA y N-NE3TA se marcaron con un rendimiento >95% superior a ~ 3.4 Ci/ μmol . Ambos formaron complejos con Cu(II) casi inmediatamente, siendo la complejación con C-NE3TA más rápida que con N-NE3TA. Ambos complejos permanecieron intactos en 96.1% y 90.5% después de 48 h de incubación en suero de rata. Puede compararse con los complejos de control p-NH₂-Bn-DOTA and p-NH₂-Bn-NOTA, con 93.9% y 97.9% de retención de ^{64}Cu en el complejo, respectivamente. La evaluación in vivo de ^{64}Cu -N-NE3TA y ^{64}Cu -C-NE3TA demostró buen aclaramiento de los tejidos normales excepto en el hígado, donde el 59% y 51% de las radiactividades presentes a 1 h se retuvieron a las 24 h para ^{64}Cu -N-NE3TA y ^{64}Cu -C-NE3TA, respectivamente. Esto se compara al 78% y 3% de retención para ^{64}Cu -p-NH₂-Bn-DOTA and ^{64}Cu -p-NH₂-Bn-NOTA.

Estos estudios demuestran que mientras *N*-NE3TA y *C*-NE3TA parecen ser mejores quelantes para el ^{64}Cu que el *p*-NH₂-Bn-DOTA, no son mejores que el *p*-NH₂-Bn-NOTA. Sin embargo, todavía puede ser interesante evaluar estos quelantes después de la conjugación a biomoléculas.

4.3. Imagen PET con ^{89}Zr : De la radioquímica a la clínica (11)

El advenimiento de la terapéutica del cáncer basada en anticuerpos ha conducido al aumento concomitante en el desarrollo de métodos de diagnóstico complementarios, particularmente agentes de imagen nuclear. Un considerable número de radioisótopos se han utilizado para la obtención de imágenes en PET y SPECT a través de anticuerpos, particularmente ^{64}Cu , ^{124}I , ^{111}In , y $^{99\text{m}}\text{Tc}$; en los últimos años se ha prestado particular atención al ^{89}Zr , un radiometal con casi ideales propiedades físicas y químicas para imagen en inmunoPET. En esta revisión se ha realizado un comprensible retrato del estado actual de la investigación en la radioquímica y aplicación a la imagen del ^{89}Zr , incluyendo el trabajo en la producción y purificación del isótopo, la síntesis de nuevos quelantes, el desarrollo de nuevas estrategias para la bioconjugación, la creación de nuevos agentes para estudios preclínicos y la traslación de los radiofármacos marcados con ^{89}Zr a la clínica. Se presta también particular atención a las nuevas tendencias en este campo, las aplicaciones usando vectores distintos de los anticuerpos, las ventajas comparativas y limitaciones en comparación con otros isótopos y áreas necesitadas de una más extensa investigación. En el fondo se espera que esta revisión proporcione una visión global y crítica de este campo apasionante y de rápido desarrollo tanto para el investigador experimentado como para el neófito.

5. RADIOFÁRMACOS TERAPÉUTICOS: EMISORES BETA

El fundamento de la terapia con radiofármacos es simple: En la mayoría de los casos se pretende lesionar o destruir selectivamente algún tipo de células. Debe elegirse una sustancia con alta afinidad por el órgano o tejido sobre el que debe actuar. Tal sustancia se marca con un radionúclido que emita una radiación capaz de producir el efecto biológico apetecido, y que debe ser de corto alcance para conseguir que dicho efecto esté tan localizado como sea posible.

De acuerdo con esta idea, los radiofármacos terapéuticos “clásicos” utilizan núclidos emisores de partículas beta. Entre ellos pueden citarse los siguientes⁸: ^{131}I Na, ^{131}I -Metaiodobencilguanidina, ^{89}Sr -Cloruro, ^{153}Sm -Lexidronam, ^{90}Y -Citrato, ^{186}Re -Sulfato, ^{169}Er -Citrato, ^{32}P -Fosfato Sódico y ^{32}P -Fosfato Crómico Coloidal

Hace más de 20 años que fue introducido el término radioinmunoterapia (RIT) o terapia contra el cáncer utilizando anticuerpos radiomarcados, pero ha sido en los últimos años cuando ha experimentado el mayor interés, fundamentalmente en su aplicación en patologías malignas como el linfoma no Hodgkin.

La radioinmunoterapia está influida por tres principales factores interrelacionados: el anticuerpo, el radionúclido y el tumor diana. Básicamente, las estrategias que deben diseñarse para potenciar la radioinmunoterapia pueden agruparse en cuatro puntos:

- Mejorando la captación y distribución de los anticuerpos radiomarcados mediante incremento del flujo y permeabilidad vascular en el tumor, usando moléculas más pequeñas, y posiblemente potenciando estrategias "pretargeting".
- Disminuyendo los anticuerpos no diana en el flujo sanguíneo mediante aclaramiento "in vivo" o por mecanismos de absorción "ex vivo".
- Protegiendo los órganos normales de la radiotoxicidad, empleando factores de crecimiento hematopoyético, reponiendo las poblaciones celulares en sangre periférica y mediante bloqueo de la reabsorción de fragmentos de anticuerpos en los riñones con aminoácidos catiónicos, aminoazúcares y sus polímeros.
- Disminuyendo la inmunogenicidad de las inmunoglobulinas, utilizando anticuerpos humanos.

5.1. Tratamiento del linfoma no Hodgkin con ^{90}Y ibritumomab tiuxetan (12)

Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 marcados con ^{90}Y son nuevos agentes radioinmunoterápicos que se están investigando para el tratamiento del linfoma no Hodgkin (NHL) y otras enfermedades hematológicas. La Unidad de Radiofarmacia del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Valencia participó en un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, randomizado de fase III sobre el ^{90}Y ibritumomab tiuxetan, un nuevo agente radioinmunoterapéutico recientemente aprobado para el

tratamiento de linfomas no Hodkin (NHL), consistente en un anticuerpo monoclonal de ratón unido covalentemente a un quelante de metales que produce complejos estables con ^{111}In para imagen e ^{90}Y para terapia. Usando los criterios de International Workshop para NHL, el ^{90}Y ibritumomab tiuxetan ha producido respuestas del 74%-83% en pacientes con recidivas o resistentes de bajo grado, incluyendo una tasa de respuesta imprevista del 83% en un ensayo clínico realizado en pacientes para los que un tratamiento anterior con rituximab había fallado.

El ^{90}Y es un emisor beta puro con un período de semidesintegración de 64 horas que por desintegración se transforma en Zr. Tiene una alta energía beta y un recorrido efectivo de 5.3 mm^{12} que corresponde a 100-200 diámetros celulares, dando un amplio efecto de “fuego cruzado” cuando se conjuga con un anticuerpo monoclonal tal como el ibritumomab. Se postula que este efecto aumenta la destrucción tumoral más que los anticuerpos no marcados por irradiación de las células tumorales no unidas al anticuerpo, y puede ser particularmente beneficioso en pacientes con tumores voluminosos o pobremente vascularizados.

Se determinó el índice terapéutico (cociente entre la radiación absorbida por las células cancerosas y las normales). Una dosis trazadora de ibritumomab marcado con ^{111}In , que emite radiación gamma, fue usada como agente de imagen para medir la acumulación órgano específica en cada paciente.

La radioinmunoterapia con ^{90}Y combina las ventajas en cuanto a especificidad del anticuerpo monoclonal con la eficacia de la radiación en el tratamiento de NHL, una enfermedad hematológica altamente radiosensible. Puesto que el ^{90}Y es un emisor beta puro, las precauciones en cuanto a protección de los pacientes y el personal sanitario después de la administración son mínimas. Asimismo el tratamiento puede ser aplicado sin perturbar los hábitos diarios de los pacientes.

5.2. Preparación y evaluación preclínica de ^{177}Lu -nimotuzumab dirigido frente a tumores sobreexpresantes de factor de crecimiento epidérmico (13)

Nimotuzumab (h-R3) es un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) que reconoce el dominio externo del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) con alta especificidad. Se demostró que h-R3 tiene un perfil único para inmunoterapia de gliomas en adultos y gliomas pediátricos. La finalidad de este trabajo fue evaluar el conjugado ^{177}Lu -h-R3 como un potencial radioinmunoconjugado para radioinmunoterapia (RIT) de tumores sobreexpresantes de EGFR.

El h-R3 fue modificado con el ligando macrocíclico S-2-(4-isotiocianatobencil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano tetraacético ácido (*p*-SCN-Bn-DOTA) y el ligando acíclico S-2-(4-Isotiocanatobencil)-diethylentriamino pentaacético ácido (*p*-SCN-Bn-DTPA); los inmunoconjugados se marcaron con ^{177}Lu . Se valoraron la especificidad y afinidad usando radioinmunoanálisis en una línea celular sobreexpresante de EGFR. La biodistribución en ratones sanos e implantados con carcinoma, se siguió durante 11 días. Se estudiaron la captación tumoral, influencia de la naturaleza del quelato y vía de administración. La dosis absorbida en el tumor y órganos seleccionados se calculó usando el programa OLINDA/EXM; los datos de los animales fueron extrapolados a humanos.

Los conjugados de ^{177}Lu -h-R3 se obtuvieron con actividad específica superior a 915 MBq/mg sin pérdida significativa de inmunoreactividad. El enlace de los ^{177}Lu -h-R3 conjugados a células A431 mostó ser EGFR específico, y la afinidad fue similar a la de h-R3 nativa. La captación tumoral alcanzó un valor máximo de $22.4 \pm 3.1\% \text{ID/g}$ a las 72 h y permaneció $\sim 20\% \text{ID/g}$ durante más de 1 semana. La aplicación locoregional mostró mejor cociente tumor/no tumor que la aplicación intravenosa.

^{177}Lu -h-R3 debe ser considerado para posteriores evaluaciones como un potencial radiofármaco para RIT de tumores sobreexpresantes de EGFR .

5.3. Farmacocinética, dosimetría y eficacia comparativa de ^{188}Re -liposomas y 5-FU en un modelo metastásico CT26-luc en ratón (14)

La biodistribución, farmacocinética, dosimetría y eficacia terapéutica comparativa de ^{188}Re -N,N-bis(2-mercaptoethyl)-N',N'-diethylethylenediamine (BMEDA)-marcado pegilado liposoma (^{188}Re -liposoma) administrado intravenosamente y 5-FU fueron investigadas en un modelo de metástasis pulmonares CT26-luc. Después de administración intravenosa de ^{188}Re -liposoma, se observó acumulación tumoral de la radiactividad y los niveles de radiactividad se mantuvieron estables (de 5.40 a 5.67 %ID/g) después de 4 a 24 h. En farmacocinética, la $\text{AUC}(0 \rightarrow \infty)$, $\text{MRT}(0 \rightarrow \infty)$ and Cl de ^{188}Re -liposoma en sangre por vía intravenosa fueron 998 h %ID/ml, 28.7 h y 0.1 ml/h, respectivamente. Las fracciones totales excretadas fueron 0.61 y 0.26, respectivamente. Las dosis absorbidas en el hígado y médula roja fueron 0.31 y 0.08 mSv/MBq, respectivamente. Las dosis absorbidas en el tumor variaron de 48.4 a 1.73 mGy/MBq. En eficacia terapéutica, los tiempos de supervivencia después de ^{188}Re -liposoma [80% de la dosis máxima tolerada (MTD); 29.6 MBq], 5-FU (80% MTD; 144 mg/kg), liposomas y suero fisiológico fueron evaluados. Consiguientemente, la radioterapia con ^{188}Re -liposom alcanzó una vida útil más larga (aumento de 34.9%; $P=0.005$) en ratón que en el grupo con suero fisiológico y 2.5 veces mayor

que en el grupo con 5-FU. Por tanto, la administración intravenosa de ^{188}Re -liposoma puede producir un beneficio y es una estrategia prometedora en aplicaciones oncológicas.

6. RADIOFÁRMACOS TERAPÉUTICOS: EMISORES ALFA

La radioinmunoterapia ha probado ser clínicamente efectiva en pacientes con linfoma no Hodgkin. Los ensayos radioinmunoterápicos realizados hasta la fecha se han realizado con isótopos emisores beta. En contraste con esto, la penetración más corta y la mayor transferencia lineal de energía (LET) de las partículas alfa permiten una destrucción de las células tumorales más eficiente y selectiva. Sin embargo, hay varios obstáculos para el uso de la inmunoterapia con partículas alfa, que incluyen problemas con la química de la quelación y toxicidad para los tejidos

6.3. Compuestos de ^{211}At (15)

Llegados a este punto, no resisto la tentación de evocar otro de los recuerdos estudiantiles: Los halógenos eran Flúor, Cloro, Bromo, Yodo y Astat. Se daba la circunstancia de que, mientras los cuatro primeros eran estudiados con gran extensión, el quinto era el gran desconocido.

Se ha obtenido una mejora significativa en la estabilidad in vivo de los radioinmunoconjugados marcados con ^{211}At utilizando un nuevo compuesto, el succinimidil *N*-2-(4-[^{211}At]astatofenetil)succinamato (SAPS) (Compuesto 1). Se encontró que este compuesto se degradaba en 6 meses por almacenamiento a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ por una reacción de ciclación formándose *N*-2-(4-tributylestannilfenetil)succinimida (Compuesto 3) y se desarrolló un procedimiento modificado para la preparación de 1. El análogo estructural *N*-metil de 1, succinimidil *N*-2-(4-tributylestannilfenetil)-*N*-metil succinamato (SPEMS) fue sintetizado para investigar la posibilidad de mejorar la estabilidad de 1. El marcaje de SPEMS con ^{211}At genera succinimidil *N*-2-(4-[^{211}At]astatofenetil)-*N*-metil succinamato (Methyl-SAPS), que es estable durante más de un año. El radiomarcaje de 1 y SPEMS con ^{125}I generó succinimidil *N*-2-(4-[^{125}I]iodofenetil)succinamato (SIPS) y succinimidil *N*-2-(4-[^{125}I]iodofenetil)-*N*-metil succinamato (Metil-SIPS), respectivamente, y mostró un rendimiento similar. Metil-SAPS, SAPS, Metil-SIPS y SIPS fueron conjugados a Herceptina para un estudio comparativo en ratones. Los conjugados de Herceptina con Metil-SAPS o Metil-SIPS mostraron inmunoreactividad equivalente si no superior a los análogos SAPS y SIPS. Los estudios in vivo revelaron que la modificación *N*-metil dio como resultado un comportamiento superior del producto.

6.1. Comparación de la eficacia terapéutica y y biodistribución del anticuerpo monoclonal MX35 marcado con ^{213}Bi y ^{211}At en un modelo de cáncer ovárico (16)

Cien ratones hembras BALB se inocularon por vía intraperitoneal con células humanas de cáncer de ovario (OVCAR-3). Dos semanas más tarde, 40 de estos ratones se inyectaron intraperitonealmente con $\sim 2,7$ MBq de ^{213}Bi -MX35 ($n = 20$) o $\sim 0,44$ MBq de ^{211}At -MX35 ($n = 20$). Cuatro semanas después de la inoculación, 40 nuevos ratones inoculados con OVCAR-3 fueron inyectados con las mismas actividades de ^{213}Bi -MX35 ($n = 20$) o ^{211}At MX35- ($n = 20$). La presencia de tumores y ascitis se investigó 8 semanas después de la terapia. Las biodistribuciones de ^{213}Bi -MX35 y ^{211}At -MX35 inyectado por vía intraperitoneal se estudiaron en ratones BALB libres de tumor ($n = 16$).

Dos semanas después de la inoculación de las células, los animales inyectados con ^{213}Bi -MX35 o ^{211}At -MX35 tenían fracciones libres de tumor (TFFs) de 0,60 y 0,90, respectivamente. El grupo de referencia no tratado tenía una TFF de 0,20. Cuatro semanas después de la inoculación los grupos tratados con ^{213}Bi -MX35 o ^{211}At -MX35 tenían TFFs de 0,25, y los animales de referencia mostraron todos evidencia de enfermedad. Las biodistribuciones de ^{213}Bi -MX35 y ^{211}At -MX35 eran muy similares entre sí y no mostraron niveles de actividad alarmantes en los órganos investigados.

El crecimiento de micrometástasis de una línea celular de cáncer de ovario se redujo en ratones después del tratamiento con ^{213}Bi -MX35 o ^{211}At -MX35. El tratamiento con ^{211}At -MX35 proporciona un resultado no significativamente mejor para los niveles de actividad elegidos. El MX35 radiomarcado no se acumulan en un grado elevado en los órganos investigados. No se observaron signos considerables de toxicidad.

6.2. Un método para predecir la respuesta de poblaciones celulares a cócteles de quimioterápicos y radiofármacos: Validación con daunomicina, doxorubicina y el emisor alfa ^{210}Po (17)

Las células fueron tratadas concomitantemente con el emisor alfa ^{210}Po -citrato y daunomicina o con ^{210}Po -citrato y doxorubicina. Las respuestas de las poblaciones celulares tratadas se midieron en un ensayo de formación de colonias. La incorporación celular no uniforme del radioquímico y los fármacos fue determinada simultáneamente en una base de célula a célula usando citometría de flujo. Se usaron métodos de Monte Carlo para simular la supervivencia celular en base a la incorporación celular individual de cada agente citotóxico y se validaron por comparación directa con la supervivencia celular clonogénica experimental.

Tanto la daunomicina como la doxorubicina aumentaron la toxicidad de las partículas alfa en una magnitud mayor de la esperada basada en las toxicidades de agente único. La supervivencia celular obtenida por simulación de Monte Carlo estuvo en buena concordancia con la supervivencia celular clonogénica para los tratamientos combinados.

La citometría de flujo asistida por simulaciones de Monte Carlo puede usarse para predecir la toxicidad de cócteles de radiofármacos emisores alfa y fármacos quimioterápicos en una forma que tenga en cuenta los efectos de las distribuciones no uniformes de agentes dentro de las poblaciones celulares.

Término haciendo referencia de nuevo a las vivencias de estudiante: En Historia se nos enseñó que “la Farmacia se refugió en los conventos durante la Edad Media”. A este respecto, es interesante señalar que William Shakespeare puso la siguiente frase en boca de Fray Lorenzo, el monje preceptor de Julieta, protector de sus amores con Romeo y causante involuntario de la muerte de ambos:

“Inmensa es la gracia poderosa que reside en hierbas, plantas, piedras y sus raras cualidades, porque no existe en la tierra nada tan vil que no rinda a la tierra ningún beneficio especial: ni hay cosa tan buena que, desviada de su bello uso, trastorne su verdadero origen, cayendo en el abuso”.

Como buen farmacéutico monástico medieval, Fray Lorenzo conocía los efectos que las sustancias de origen natural pueden causar a los organismos vivos, y cómo esos efectos pueden ser beneficiosos o perjudiciales en función de la rectitud de uso de que ellos se haga. En las piedras (la peblenda) observó Bequerel en 1896 la existencia de una propiedad, la radiactividad, que en muchos aspectos ha marcado el destino de la Humanidad en el tiempo (más de un siglo) que ha transcurrido desde entonces. Es ocioso entrar en disquisiciones acerca de la disparidad de efectos que pueden obtenerse de su “gracia poderosa”. Limitémonos, como Fray Lorenzo, a no desviarnos de su “bello uso”.

He dicho.

Bibliografía

1. Moreno Frigols JL. Radiofarmacia y Antimateria. Discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana (1996).
2. Costa Novella E. Utilidad terapéutica de las suspensiones de isótopos radiactivos. Discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana (1958).
3. Petschen Verdaguer I. Historia de la Braquiterapia. Discurso de inauguración. Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana (20011).
4. Farmacopea Española
5. Ahlgren S, Andersson K, Tolmachev V. Kit formulation for ^{99m}Tc -labeling of recombinant anti-HER2 Affibody molecules with a C-terminally engineered cysteine. *Nuc Med Biol*,2010; 37(5), 539-546.
6. Mendes F, Gano L, Fernandes C, Paulo A, Santos I. Studies of the myocardial uptake and excretion mechanisms of a novel ^{99m}Tc heart perfusion agent. *Nuc. Med. Biol.* 2012; 39:2: 207-213
7. Fernández Núñez EG, Aparecida de Oliveira E, Gomes da Silva N, Santos de Oliveira R. Combining dose and injection volume for good performance of a specific radiopharmaceutical for sentinel node detection. *Nuc Med Biol.* 2012; 39(1): 145 –143.
8. Moreno Frigols JL. Radiofarmacia y Antimateria. Discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana (1996).
9. Fellner M, Biesalski B, Bausbacher N, Kuvícek V, Hermann P, Rösch F et al. ^{68}Ga -BPAMD: PET-imaging of bone metastases with a generator based positron emitter. *Nuc Med Biol.* 2012; 39(7): 993 – 999.
10. De Silva RA, Jain S, Lears KA, Chong HS, Kang CS, Sun X et al. Copper-64 radiolabeling and biological evaluation of bifunctional chelators for radiopharmaceutical development. *Nuc Med Biol.* 2012; 39(7): 993 – 999
11. Deri MA, Zeglis BM, Francesconi LC, Lewis JS. PET imaging with ^{89}Zr : From radiochemistry to the clinic. *Nuc Med Biol.* In press

12. Wagner, H.N., Wiseman, G.A., Marcus, C.S. et al.. Administration Guidelines for Radioimmunotherapy of Non-Hodkin's Lymphoma with ^{90}Y -Labeled Anti- CD20 Monoclonal Antibody. *J. Nucl.Med.* 2002; 43(2), 267-272.
13. Beckford Vera DR, Eigner S, Eigner Henke, K, Lebeda O, Melichar F, Beran M. Preparation and preclinical evaluation of ^{177}Lu -nimotuzumab targeting epidermal growth factor receptor overexpressing tumors. *Nuc Med Biol.* 2012; 39(1): 3 – 13.
14. Liang-Cheng C, Yu-Hsien W, I-Hshiang L, Ghung-Li H, Wan-Chi L, Chih-Hsien L et al. Pharmacokinetics, dosimetry and comparative efficacy of ^{188}Re -liposome and 5-FU in a CT26-luc lung-metastatic mice model. *Nuc Med Biol.* 2012; 39(1): 35 – 43.
15. Talanov VS, Garmestani K, Regino CAS, Milenic DE, Plascjak PS, Waldmann TA et al. Preparation and in vivo evaluation of a novel stabilized linker for ^{211}At labeling of protein. *Nuc Med Biol.* 2006; 33(4), 469-480.
16. Gustafsson AME, Bäck T, Elqqvist J, Jacobsson L, Hultborn R, Albertsson P et al. Comparison of therapeutic efficacy and biodistribution of ^{213}Bi - and ^{211}At -labeled monoclonal antibody MX35 in an ovarian cancer model. *Nuc Med Biol.* 2012; 39(1): 15 – 22.
17. Akudugu JM, Howell RW. A method to predict response of cell populations to cocktails of chemotherapeutics and radiopharmaceuticals: Validation with daunomycin, doxorubicin, and the alpha particle emitter ^{210}Po . *Nuc Med Biol.* 2012; 39(7): 954 – 961.