



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO
RADIOFÁRMACOS COMO AGENTES
TERAPÉUTICOS

Autora: Gallego Navarro, Raquel

Tutora: Cabañas Criado, María Victoria

Convocatoria: Febrero de 2018

RESUMEN

La radioterapia consiste en administrar un fármaco marcado con un átomo radiactivo. Éste átomo, radionucleido, emite radiación al desintegrarse y daña las células ionizando el ADN o generando especies reactivas de oxígeno. De este modo, se produce la muerte celular de células tumorales, mientras que los tejidos sanos deberán recibir la mínima dosis de radiación o una dosis tolerable. Este trabajo se centra en los radiofármacos empleados en el tratamiento paliativo del dolor en metástasis ósea, una de las complicaciones más graves de tumores sólidos y tumores hematológicos. Sobre todo, se utilizarán cuando los analgésicos y opioides no resulten eficaces. Se clasifican en calcimiméticos (^{32}P , ^{89}Sr y ^{223}Ra) y fosfonatos (^{153}Sm -EDTMP, ^{177}Lu - EDTMP y ^{131}I -BDP3). La localización de los calcimiméticos está controlada por los mismos mecanismos fisiológicos y metabólicos que regulan el calcio, mientras que los fosfonatos son análogos del pirofosfato natural y se unirán al calcio de la hidroxiapatita del hueso. Dependiendo de la forma en la que se administre el radionucleido, tanto en forma de sal como unido a un agente quelante u otra molécula vectora, tendrá una aplicación terapéutica u otra en función de cual sea su diana biológica. De este modo, algunos de los radionucleidos empleados en el tratamiento del dolor, pueden utilizarse en el tratamiento de otros tipos de cáncer o enfermedades autoinmunes, como la artritis.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los radiofármacos son medicamentos caracterizados por contener un principio activo o una molécula vectora marcados con un radionucleido o átomo radiactivo capaz de emitir radiación para fines diagnósticos y terapéuticos (figura 1).



Figura 1. Esquema de un radiofármaco

Un radionucleido es un núcleo atómico inestable que, debido a cambios en su estructura interna, se desintegra y emite de forma espontánea radiación ionizante en forma de partículas alfa (α), beta (β), electrones Auger o radiación gamma (γ), o ambas a la vez.¹

La capacidad de penetración de las partículas radiactivas se representa en la Figura 2. Las partículas α de alta energía, no pueden atravesar una hoja de papel o la piel humana, sin

embargo, si se inhalan o acceden a la sangre a través de heridas pueden ser muy dañinas. Las partículas β , en cambio, tendrán un rango de penetración más amplio debido a las diferentes energías que pueden presentar. La mayoría puede atravesar la piel pero son frenadas por pocos centímetros de madera o una lámina de metal. La radiación γ es la más penetrante debido a la alta energía que posee, puede atravesar la piel y los órganos internos, por lo que es también la más nociva. Solo podrán ser detenidas por una pared de plomo u hormigón.²

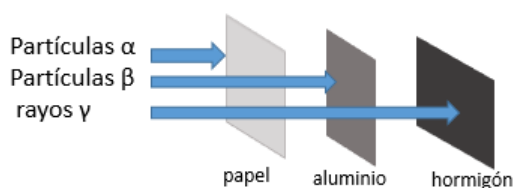


Figura 2. Poder de penetración de las radiaciones

Los radiofármacos para diagnóstico permiten obtener imágenes de dianas biológicas específicas, utilizando bajas concentraciones de fármaco. Una vez administrado el radiofármaco, una cámara emplea la radiación γ emitida por el paciente para detectar la distribución del radionucleido. Así obtienen una imagen impresa antes de tener que tomar una muestra real del tejido. Se utilizan para diagnosticar cáncer, enfermedades cardiológicas, infecciones, anormalidades en hígado y riñón y desórdenes neurológicos. Los radionucleidos empleados en diagnóstico son emisores de radiación γ o de positrones (partículas β^+).^{3,4}

Los radiofármacos empleados como agentes terapéuticos tienen una elevada reactividad química y pueden provocar alteraciones en las estructuras celulares, siendo de particular importancia las que ocurren en las moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN). La radioterapia se suele administrar a pacientes con cáncer en los que tendrá un papel importante en el control del tumor y en el aumento de la esperanza de vida. La tasa de curación por irradiación se debe a su capacidad para inducir daños en el ADN del tejido tumoral, ionizándolo directamente o produciendo especies reactivas de oxígeno. Cuando el daño producido en el ADN es mayor que su capacidad de reparación, se pone en marcha una cascada de señales que derivan en muerte celular o pérdida de la capacidad reproductiva mediante apoptosis, senescencia o catástrofe mitótica. Tendrán que aportar dosis terapéuticas de radiación ionizada en lugares específicos de la enfermedad, incluso cuando la localización de ésta es desconocida, mientras que deberán producir una mínima

o tolerable radiación en tejidos sanos. Para alcanzar este objetivo hay que tener en cuenta factores directamente relacionados con las características químicas y físicas del radiofármaco. El diseño de estos radiofármacos terapéuticos requiere un equilibrio entre la unión específica al lugar de la enfermedad y la eliminación de la radiactividad de tejidos no diana, al mismo tiempo que el control del re-crecimiento del tumor. Necesita dosis de radiofármaco más altas que las usadas para diagnóstico y unos requisitos más exigentes como: afinidad por la molécula vectora y distribución uniforme en ella, relación dosis-respuesta efectiva, determinación exacta de la dosimetría de la radiación y protección radiológica. Los radionucleidos con fines terapéuticos serán emisores de electrones (partículas β^-) y partículas α , y podrán ir acompañados o no de emisión de radiación γ .^{1, 3-6}

Los radionucleidos utilizados para el marcaje de estos medicamentos son producidos usando neutrones en reactores nucleares o mediante partículas cargadas en ciclotrones. Fueron construidos hace más de 40 años por grupos de investigación gubernamental. Actualmente, el problema es la escasa disponibilidad de estos reactores específicos. Los ciclotrones son los únicos aceleradores usados en la producción de isotopos en medicina.⁷

La combinación de las propiedades de diagnóstico y de terapéutica en un único radiofármaco se conoce con el término de “teragnóstico”. Permite obtener imágenes diagnósticas muy precisas antes de la terapia. De este modo nos facilita tanto la planificación del tratamiento como la dosimetría y la evaluación de la respuesta del tratamiento.^{8,9}

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica acerca de las características de los radiofármacos empleados en terapéutica, tanto en el tratamiento de los diferentes tipos de cáncer como en el tratamiento paliativo del dolor en metástasis ósea.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo la revisión bibliográfica ha sido necesario utilizar bases de datos como PubMed, Medline y ScienceDirect. Además de haber usado como herramienta adicional Google Académico. Todo ello con el objetivo de buscar información relacionada con el

uso de radiofármacos en terapéutica, incluyendo sus indicaciones y características físico-químicas. Se ha introducido palabras clave en el buscador como: radiofármacos, radioinmunoterapia, medicina nuclear, tratamiento paliativo del dolor, metástasis ósea.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para que un radiofármaco sea empleado como agente terapéutico tiene que cumplir unos requisitos que serán diferentes a los que se empleen en diagnóstico. Habrá que tener en cuenta las características físico-químicas del radionucleido y de la molécula vectora a la que irá ligado.

El tiempo de vida media del radionucleido, esto es, el tiempo que debe transcurrir para que la mitad del radionucleido desaparezca del organismo, es un punto crítico a la hora de diseñar un radiofármaco. Debe de ser apropiado para la biolocalización in vivo y para la eliminación del radiofármaco. Es importante que no sea excesivamente largo, para que no afecte a tejidos normales, pero sí lo suficiente como para que el radiofármaco pueda alcanzar el tumor antes de desintegrarse. Si la llegada de éste al tumor es lenta y el tiempo de residencia de la radiactividad es prolongado, entonces se necesita radionucleidos con una vida media prolongada. Pero si la absorción del radiofármaco por el tumor y la eliminación de la sangre y de fluidos corporales es rápida, sería necesario emplear radionucleidos que tengan una vida media corta.^{6, 10}

Es necesario determinar la dosis interna mediante modelos radiofarmacocinéticos, es decir un conjunto de ecuaciones matemáticas que describen su distribución biológica en función del tiempo y así predecir su comportamiento en el organismo. Los órganos excretores, como el intestino o la vejiga, son de especial interés ya que si no se cuantifica la excreción se supondrá que el radiofármaco es eliminado del cuerpo únicamente por decaimiento radiactivo, es decir, el proceso espontáneo de desintegración en el cual el núcleo inestable se transforma en uno estable liberando energía. Esto puede suponer un problema sobre todo para radionucleidos que tienen una vida media prolongada porque ocasionaría una sobreestimación de dosis en la mayoría de órganos, pero una subestimación en los órganos excretores.¹¹

A continuación se exponen los criterios más importantes para el uso de radiofármacos in vivo:

- Afinidad: debe tener una alta afinidad por la diana y la unión debe ser preferiblemente fuerte y rápida, mientras que la disociación del complejo radiofármaco-diana debe de ser lenta.
- Especificidad: alta. Mayor en tejidos diana que en tejidos sanos.
- Peso molecular: bajo (<60 kDa). Por encima de este peso se ve afectado el aclaramiento renal.
- Lipofilia: baja. Una alta lipofilia supone que el hígado consuma elevadas cantidades de radiofármaco y por lo tanto será hepatotóxico. Además, se producirían uniones no específicas con proteínas de la sangre y habría problemas de solubilidad.
- Carga: baja cantidad de carga. Una alta carga positiva pone en compromiso la reabsorción tubular, mientras que una alta carga negativa produce uniones no específicas.
- Estabilidad: vida media larga. Estable en fluidos biológicos, dentro de un rango de pH de 1.5-8 y a una temperatura de 37°C.
- Internalización: capacidad de atravesar la membrana celular y así tener una mayor posibilidad de dañar el ADN.
- Penetración en tejido y tumor: elevada y rápida. Las moléculas pequeñas penetran mejor.
- Toxicidad e inmunogenicidad: baja.
- Estabilidad radioquímica: alta. Resistentes a la transhalogenación y a la transquelación.
- Pureza radioquímica: alta. No debe haber radionucleido libre.¹²

RADIONUCLEIDO

La selección del radionucleido depende del tiempo de vida media, las características de desintegración, las propiedades de emisión nuclear, la farmacocinética del radiofármaco, el coste y la disponibilidad. Los más usados en la radioterapia son aquellos que en su proceso de desintegración emiten partículas β , α y electrones Auger.

Los radionucleidos que emiten partículas β deben diferenciarse entre los que se desintegran emitiendo positrones (partículas β^+) o electrones (partículas β^-). Estos últimos son los más usados en terapéutica. El proceso de desintegración consiste en que uno de los nucleones que esté en exceso (protón o neutrón) se transforme en el otro, emitiendo

un electrón o un positrón de forma que se conserve la carga eléctrica. Permiten producir altas dosis de radiación homogénea a pesar de que la deposición en los tejidos diana sea heterogénea. Presentan un amplio rango de energía, y dependiendo de ésta, el tamaño del tumor para conseguir una curación efectiva varía. Además, alcanzan un rango de penetración en tejidos entre 0.05 y 12 mm y son capaces de irradiar células en los alrededores del tumor. Por ello, son adecuados tanto para tumores muy vascularizados como pobremente vascularizados. Sin embargo, esto podría ser negativo puesto que reduce la efectividad terapéutica y aumenta la exposición de la médula ósea. La introducción de nuevos radiofármacos emisores de partículas α podría solucionar los problemas de toxicidad hematológica. Algunos de los radionucleidos emisores de partículas β que tienen un potencial citotóxico adecuado para el uso terapéutico se encuentran recogidos en la tabla 1.⁶

Tabla 1. Características nucleares de los radionucleidos emisores β usados en terapéutica

Radionucleido	$t_{1/2}$ (días)	energía β (MeV)	Energía rayos- γ (MeV)	Rango de penetración
³² P	14.3	1.71	--	2-3 mm
⁸⁹ Sr	50.5	1.46	--	2.4 mm
⁹⁰ Y	2.7	2.27	--	2.5 mm
¹³¹ I	8.0	0.81	0.364 (81%)	2.2 mm
¹⁵³ Sm	1.9	0.8	0.103 (29%)	0.6 mm
¹⁷⁷ Lu	6.7	0.50	0.113 (6.4%)	0.5 mm
¹⁸⁶ Re	3.8	1.07	0.137 (9%)	1.1 mm

Los radionucleidos emisores de partículas α (núcleos de helio-4 ($^4\text{He}^{2+}$)) suponen un paso importante en la evolución de la radioterapia, ya que asocia un rango de penetración pequeño (40- 100 μm), con una alta radiación y una alta transferencia lineal de energía (LET), a diferencia de las partículas β que presentan una baja LET. Esto es, la cantidad de energía depositada por la radiación α en el medio que es atravesado por ella, es alta comparada con la depositada por la radiación β . Este aspecto es relevante porque el hueso es un tejido relativamente hipóxico y la radiación de alta LET es más efectiva en

condiciones hipóxicas. Los emisores de partículas α son más apropiados para el tratamiento de tumores de pequeños diámetros y cuya localización sea más homogénea. El problema es que la mayoría tienen vidas medias excesivamente largas como para tener aplicaciones in vivo, además de que son difíciles de producir en grandes cantidades y con una pureza adecuada.

Los emisores de electrones Auger de baja energía depositan su radiación sobre dimensiones subcelulares ya que tienen un rango de penetración de 2 a 500 nm. Producen una alta densidad de energía localizada. Si tiene que depositarse en el núcleo celular, los radionucleidos emisores de electrones Auger serían los más adecuados para acabar con la célula, mientras que si la deposición tiene que ser en la superficie celular, son preferibles los radionúclidos de emisión α o β . Pero el diseño de estos radiofármacos aún se encuentra en investigación ya que el radionucleido debería ser transportado directamente al núcleo de cada célula tumoral y esto restringe la naturaleza de la molécula vectora.

La emisión de partículas γ (constituidas por fotones) puede acompañar o no al proceso de desintegración del radionucleido. Para que esta emisión sea una ventaja, el rendimiento de los rayos γ debe ser bajo y la emisión debe encontrarse dentro del rango de energía útil para el diagnóstico (75-250 keV). La emisión de fotones para imágenes gammagráficas es útil para hacer un seguimiento de la farmacocinética, la localización y la dosimetría en pacientes. La emisión de rayos γ fuera del rango de diagnóstico, contribuye mínimamente en la efectividad terapéutica pero aumenta la radiación en los tejidos normales, ya que es una radiación con mayor rango de penetración. Por ello, los emisores de radiación γ se suelen usar en diagnóstico.^{3, 5,6}

MOLÉCULA VECTORA

El interés en el desarrollo de estos radiofármacos para el tratamiento del cáncer ha aumentado mucho en los últimos años debido a la aparición de diversas moléculas vectoras. Estas moléculas pueden ser derivadas de la expresión del genoma, como proteínas, enzimas, receptores y anticuerpos, o estar relacionadas con el genoma, como nucleósidos y nucleótidos, ácidos nucleicos, aptámeros y oligonucleótidos, o proporcionar energía como la glucosa, el acetato y los ácidos grasos. La estructura y las propiedades físico-químicas de la molécula vectora deben ser compatibles con la alta especificidad de absorción del radiofármaco por el tejido diana. El radio-marcaje debe

optimizar el proceso bioquímico o celular que maximiza el tiempo de residencia de la radiactividad en el tejido diana y favorecer la eliminación de ésta en los tejidos no diana.^{1,6}

Una variante de la radioterapia es la radioinmunoterapia (RIT), en la cual se conjugan anticuerpos monoclonales con radionúclidos debido a la capacidad de estos anticuerpos para formar complejos con antígenos de tumores con altísima afinidad y especificidad. Teóricamente, con esto conseguimos un aumento de la respuesta terapéutica antitumoral. Es necesario tener en cuenta las características del anticuerpo monoclonal, la farmacocinética, la biodistribución del radioinmunoconjugado, las características de las células tumorales y la seguridad radiológica. El hecho de que los anticuerpos monoclonales no sean capaces de atravesar la vasculatura del tumor y que tengan bajos coeficientes de permeabilidad a través de la pared capilar, supone una limitación de su uso en tumores sólidos ya que se necesitaría altísimas concentraciones para conseguir la penetración.^{4, 10}

Como alternativa a la RIT surge el uso de aptámeros como radiofármacos en terapéutica. Son considerados una herramienta muy prometedora en la medicina nuclear debido a sus aplicaciones terapéuticas. Los aptámeros son unos oligómeros compuestos de ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos o aminoácidos que forman diversas estructuras tridimensionales. Son moléculas sintéticas que gracias a su pequeño tamaño y su flexibilidad, son capaces de unirse a lugares escondidos o que no pueden ser alcanzados por anticuerpos. Una ventaja es que el radio marcaje en el extremo es completamente independiente de la secuencia del aptámero. Pueden ser producidos en grandes cantidades, con bajo coste y con alta reproducibilidad. No solamente no son tóxicos, sino que son considerados poco antigénicos debido a su parecido con moléculas endógenas. Son capaces de interrumpir la función de una proteína sobreexpresada que produce la patogénesis de una enfermedad. Pueden interactuar estructuralmente con una molécula de ARN_m y así inhibir la función de una proteína, enzima o receptor. Por último, afectan a la angiogénesis mediante su unión a factores de crecimiento angiogénicos. Debido a estos efectos antagónicos, los aptámeros están siendo utilizados como estrategia en la oncología.¹²

TRATAMIENTO PALIATIVO DEL DOLOR EN METÁSTASIS ÓSEA.

Una de las complicaciones más graves de tumores sólidos y tumores hematológicos es la metástasis ósea, principalmente, en aquellas personas diagnosticadas con cáncer de próstata o cáncer de mama, y en menor porcentaje, cáncer de pulmón, vejiga y tiroides.¹³

El hueso está formado por una matriz ósea extracelular la cual está integrada por materia orgánica (colágeno tipo I y proteínas no colágenas) y por materia inorgánica (fosfato de calcio, mayoritariamente en forma de cristales de hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Además, se caracteriza por tener un equilibrio entre la actividad de los osteoclastos y osteoblastos dentro de la superficie trabecular y por lo tanto, un proceso continuo de resorción y formación de matriz.

En la metástasis ósea está alterado el balance entre la formación de nuevo hueso por los osteoblastos y la resorción de hueso por los osteoclastos. En el análisis histopatológico se observa un elevado número de osteoblastos en comparación con el hueso sano. Los mecanismos involucrados en la metástasis ósea son complejos e incluyen: liberación de la matriz extracelular del tumor primario; transporte de células tumorales por el torrente sanguíneo o por el sistema linfático; huida de los procesos de detección y destrucción del sistema inmune; y proliferación tumoral en una localización alejada del lugar de origen. La mayoría de las complicaciones asociadas son dolor severo, compresión de la médula espinal, hipercalcemia y fracturas patológicas, todas ellas ponen en compromiso la calidad de vida del paciente. En este estadio tardío de la enfermedad, el tratamiento paliativo del dolor con analgésicos fuertes, como opioides y radiación externa puede producir efectos adversos graves y no son siempre eficaces.¹³⁻¹⁶

La terapia nuclear consistirá en administrar vía intravenosa radiofármacos con afinidad por el hueso. Los radiofármacos usados en el tratamiento paliativo del dolor de hueso serán capaces de alcanzar altas concentraciones donde la remodelación del hueso sea activa, es decir, donde la actividad de los osteoblastos esté incrementada. Estos radiofármacos se pueden clasificar en dos grupos: los calcimiméticos y los fosfonatos. La localización de los calcimiméticos está controlada por los mismos mecanismos fisiológicos y metabólicos que regulan el calcio. En este grupo se encuentran por ejemplo el ^{32}P , ^{89}Sr y ^{223}Ra . Como estrategia alternativa, la eficacia y velocidad de acumulación de los radionucleidos en hueso se puede aumentar mediante la incorporación de fosfonatos. Los fosfonatos son análogos, no hidrolizables, del pirofosfato natural, el cual

tiene una elevada afinidad por el hueso y regula la mineralización de éste. Los radiofármacos basados en fosfonatos son absorbidos por unión a los átomos de calcio en la hidroxiapatita. Suprimen la osteolisis y la reabsorción del hueso, inhiben la función de los osteoclastos y la maduración de los precursores de osteoclastos y estimulan los osteoblastos. Reducen el dolor mediante inducción de la apoptosis de los osteoclastos, inhibición de la proliferación de células malignas, reducción de la producción de citoquinas y secreción de la metaloproteinasa. Con todo esto, consiguen reducir la presión en el espacio periosteal y alteran la transmisión de la nocicepción.^{15,17}

Algunos radionucleidos empleados en el tratamiento paliativo del dolor en metástasis ósea:

➤ ESTRONCIO-89 (⁸⁹Sr)

El ⁸⁹Sr es un emisor puro de partículas β, solo tiene un 0,01% de emisión γ. Tiene una vida media de 50.5 días. El coste de una terapia basada en ⁸⁹Sr es bastante alto.

Se administra en forma de cloruro de ⁸⁹Sr (Metastron®), aprobado en 1993 por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento paliativo del dolor en metástasis ósea. Es un compuesto soluble de estroncio que se comporta como sus análogos de calcio, se elimina rápido de la sangre y se localiza selectivamente en el hueso mineral. Normalmente la absorción de este compuesto se da en lugares donde la osteogénesis es activa, de modo que los lugares con metástasis y el tumor primario podrán acumular las cantidades de radiofármaco necesarias sin que se vea afectado el hueso normal. El ⁸⁹Sr, una vez inyectado, sustituye al calcio en la hidroxiapatita del hueso. Un efecto adverso que ocurre tras la administración es la toxicidad sobre medula ósea y la consecuente disminución de los linfocitos y de las plaquetas. El 25% de los pacientes son capaces de suspender el tratamiento con analgésicos, y un 5-20%, aseguran un alivio completo del dolor. Además el tratamiento también reduce la incidencia de desarrollar nuevas metástasis óseas y retrasa el tiempo de aparición de recurrencias o nuevas zonas de dolor. Probablemente su eficacia se deba a su larga vida media en el hueso.^{9,15}

➤ SAMARIO-153 (¹⁵³Sm)

El ¹⁵³Sm es un radionucleido emisor de partículas β y γ (29%). Actualmente es uno de los más comunes usados en el tratamiento paliativo de la metástasis ósea. Tiene una vida media de 1.9 días. Fue autorizado en 1998 y comercializado en 2012 como Quadramet®

(^{153}Sm -lexidronam pentasódico). Es un complejo de Sm radiactivo y el agente quelante etilendiamino tetrametilenfosfonato, EDTMP (figura 3). El EDTMP es un análogo del pirofosfato y por lo tanto, es absorbido por la matriz de hidroxiapatita del hueso ya que ésta interacciona con los grupos oxigenados del fosfato. Se concentra en áreas con elevada actividad osteoblástica. Cuanto mayor es la lesión osteoblástica, mayor es la retención en el hueso. Tras ser administrado vía intravenosa, el aclaramiento sigue una farmacocinética biexponencial. La primera fase se debe a la rápida captación por el hueso y la segunda, al aclaramiento sanguíneo y excreción renal. El aclaramiento renal rápido y eficiente de este radiofármaco se debe a la elevada carga negativa del complejo. En la producción del Quadramet, es necesario utilizar una elevada proporción de EDTMP para evitar la disociación del ^{153}Sm y que éste forme en plasma especies insolubles con grupos hidroxilo. La relación entre la captación por el tumor y la médula ósea normal es de 5/1. 6, 9, 18



Figura 3. Quadramet® (^{153}Sm -lexidronam pentasódico)

➤ FÓSFORO-32 (^{32}P)

El radionucleido ^{32}P es un emisor de partículas β y tiene una vida media de 14.26 días. Fue el primero en ser evaluado para el tratamiento paliativo de metástasis ósea, y su primer uso clínico fue en el año 1941.

Se administra en forma de ortofosfato sódico por vía oral o en una única inyección intravenosa. Tras la administración, se incorpora en la hidroxiapatita del hueso. La médula ósea recibirá una cantidad de radiación considerable, lo cual se traduce en una serie de efectos adversos como es la supresión de médula ósea. En comparación con otros radionucleidos, el ^{32}P es el que mayor grado de mielosupresión produce, lo cual limitará la dosis terapéutica. Tras la administración, se puede producir una pancitopenia reversible. Por ello, está totalmente contraindicada la terapia con ortofosfato en personas con una función hematológica deficiente. Esta es la causa del desuso del ^{32}P a pesar de

los buenos resultados en el alivio del dolor. La proporción tumor/no-tumor no es del todo favorable, y el alivio del dolor se debe sobre todo a la absorción por el hueso mineral más que por el tumor. Además este radiofármaco tiene una absorción elevada en tejidos con células de rápida división, como es la pared intestinal o la médula roja.^{9, 15}

➤ LUTECIO-177 (¹⁷⁷Lu)

El ¹⁷⁷Lu es un emisor de partículas β y de una radiación γ (6.4%) apropiada para obtener imágenes in vivo y estudios dosimétricos. Presenta unas atractivas características físicas, como una vida media de 6.7 días y una penetración en tejidos considerablemente más baja que la de ³²P o ⁸⁹Sr. Por ello, produce menor grado de supresión de médula ósea. Su vida media y la emisión de partículas β de baja energía es lo que le permite una adecuada deposición de dosis de radiación con una distribución homogénea durante el tratamiento a seguir. Además el Lu solo existe en su estado de oxidación +3, lo cual le permite tener un gran potencial de unión a diferentes moléculas vectoras como péptidos, proteínas o anticuerpos.

Fue aprobado en 1990 en forma de una sal de ¹⁷⁷Lu-Etilendiamino tetrametilfosfonato (¹⁷⁷Lu- EDTMP). Al igual que su análogo ¹⁵³Sm-EDTMP, presenta una alta fijación en hueso y un rápido aclaramiento renal. Gracias al agente quelante tiene una buena biolocalización, incluyendo una captación selectiva por el esqueleto y una alta afinidad por el tumor óseo.^{9, 13, 15}

➤ RENIO-186 (¹⁸⁶Re)

El ¹⁸⁶Re produce una emisión combinada de partículas β y γ (9%). Tiene una vida media de 3.8 días. Gracias a su vida media corta y su bajo rango de penetración en tejido, se le considera un radionucleido muy útil en pacientes con poca reserva de médula ósea. Fue autorizado en 1980 para el tratamiento del dolor óseo y se administra en forma de sulfuro de ¹⁸⁶Re coloidal. Consigue un alivio del dolor desde un 30% a un 80% y solo produce una transitoria toxicidad hematológica. Si se administra vía intraarticular se puede emplear en el tratamiento de la artritis reumatoide.¹⁵

➤ YODO-131 (¹³¹I)

El ¹³¹I unido al α-amino-4-hidroxi-bencilidendifosfonato (¹³¹I-BDP3) (figura 4), se utiliza en el tratamiento del dolor en metástasis ósea debido a sus atractivas propiedades biológicas como agente osteotrópico. Tiene una alta afinidad por el hueso y la absorción

en tejidos no óseos es baja. Para evitar que el tiroides absorba parte del radioyodo libre se administra una solución de lugol (yodo molecular y yoduro potásico en agua destilada). Tras el tratamiento no se ha observado variaciones en el número de células sanguíneas.¹⁷

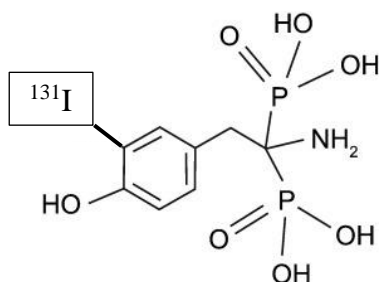


Figura 4. α -amino- (3-¹³¹I-4-hidroxibenciliden)- difosfonato (¹³¹I-BDP3)

➤ RADIO-223 (²²³Ra)

Es un radionucleido de emisión α y de bajo rango de penetración en tejidos (<100 μ m). Se concentra en la superficie del hueso sin necesidad de quelantes por su inclusión en la hidroxiapatita como sustituto del calcio durante la formación mineral. Por ser de emisión α supone menor toxicidad hematológica para la superficie del hueso en comparación con los emisores de partículas β . Además, al tener mayor LET que los emisores β , presenta una mejor efectividad biológica. Lleva a cabo una terapia controlada y selectiva contra células malignas pero con cantidades indetectables en tejido normales. Además, no se observa efectos relevantes en médula ósea.

Se administra como cloruro de ²²³Ra (Xofigo®, Bayer Pharmaceuticals) (figura 5). Fue el primer radiofármaco emisor de partículas α aprobado para uso clínico por la FDA. Además, es considerado el único radiofármaco usado en el tratamiento paliativo del dolor en metástasis ósea que tiene capacidad de mejorar la esperanza de vida de los pacientes. La absorción del ²²³Ra se correlaciona con la intensidad del metabolismo en el hueso. Debido a su afinidad por los osteoblastos, la concentración será más alta en aquellas partes donde la formación del hueso está incrementada. Solo se ha observado algún caso de mielosupresión reversible en la que los neutrófilos se ven más afectados que las plaquetas, mientras que un radionucleido emisor de partículas β normalmente produce trombocitopenia como efecto toxicológico más frecuente.^{9, 15}

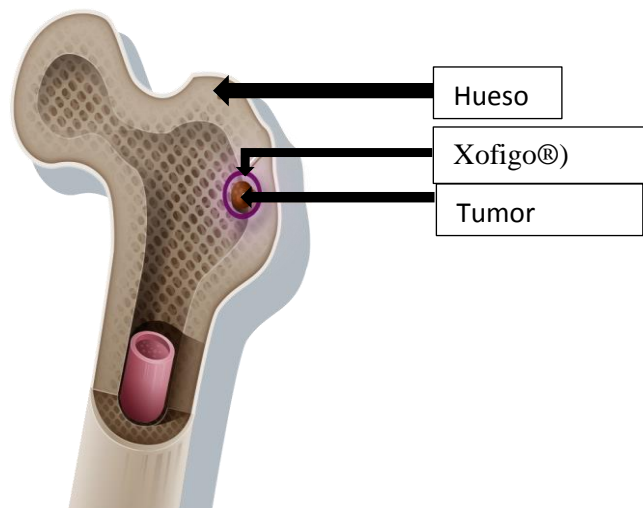


Figura 5. Localización del cloruro de ^{223}Ra (Xofigo®) en el hueso

OTRAS APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS RADIOFÁRMACOS

Algunos radionucleidos pueden ser administrados de formas diferentes, es decir, pueden emplearse en forma de sal o ligados a moléculas vectoras muy variadas. Esto va a permitir que tengan diferentes aplicaciones según cual sea su diana biológica. El itrio-90 (^{90}Y) puede formar complejos estables con una gran variedad de moléculas y constituirán radiofármacos empleados en el tratamiento de diferentes tumores primarios y artritis. El yodo-131 (^{131}I) también puede utilizarse en diversos tratamientos. Al emplearse en forma de sal, tendrá como diana la glándula tiroidea, pero anteriormente hemos visto que unida a un ligando de tipo fosfonato tendrá afinidad por la hidroxiapatita del hueso.

➤ ITRIO-90 (^{90}Y)

El ^{90}Y es un emisor puro de partículas β (no emite radiación γ). Tiene una vida media de 2.67 días.⁷ Existen muchos radiofármacos estables basados en anticuerpos monoclonales, péptidos y partículas, marcados con ^{90}Y que son regularmente usados en el tratamiento de cánceres primarios y artritis.

Algunos de los radiofármacos marcados con ^{90}Y son:

- ^{90}Y -ibritumomab-tiuxetan (Zevalin®) fue aprobado por la FDA en el año 2002 (figura 6). En los últimos años este radiofármaco ha sido muy eficaz en el tratamiento del linfoma no Hodgkin ya que se ha demostrado una mejoría en la recuperación libre de recaídas y en la tasa de supervivencia global. El antígeno

CD-20 es una proteína transmembrana hidrofóbica que se encuentra sobreexpresada en las células B maduras y está presente en el 95% de los linfomas de células B. El Ibritumomab es un anticuerpo monoclonal murino (IgG) que se une específicamente al antígeno CD20 y está marcado con ^{90}Y gracias al quelante tiuxetan, un derivado bencílico del ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA). Este agente quelante consigue una alta afinidad entre el anticuerpo y el ^{90}Y mediante uniones estables de tipo tiourea.¹⁹

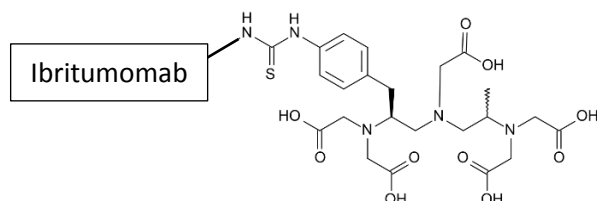


Figura 6. ^{90}Y -ibritumomab-tiuxetan (Zevalin®)

- Microsfemas de ^{90}Y hechas tanto de vidrio (TheraSphere®), como de resina (SIR-Sphere®). Se están utilizando para el tratamiento del carcinoma hepatocelular. La administración de estas microsferas a través de las ramas arteriales hepáticas y la deposición en la vasculatura terminal del tumor (figura 7), permite la llegada de altas dosis de radiación de manera selectiva, mientras que el parénquima hepático normal recibirá dosis de radiación dentro de los límites tolerables.¹⁹



Figura 7. Entrada de las microsferas de resina marcadas con ^{90}Y (SIR-Sphere®) en el tumor hepático, a través de pequeños capilares

- Citrato ^{90}Y coloidal. Se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide, una de las enfermedades autoinmunes más comunes. Se inyecta en la cavidad articular donde será fagocitado por las células del revestimiento sinovial, de este modo, tanto el proceso inflamatorio como la proliferación y el proceso destructivo se paralizan. Gracias a su mecanismo se consigue un alivio del dolor junto con una mejora de la movilidad.¹⁹

➤ YODO-131 (^{131}I)

El ^{131}I es un emisor β y uno de los radionucleidos más importantes en terapéutica a pesar de producir cierta emisión de radiación γ y tener una vida media más larga de lo deseable (tabla 1).

Puede tener diferentes aplicaciones terapéuticas según la forma en la que se presente. Anteriormente, el ^{131}I unido al α -amino-4-hidroxi-bencilidendifosfonato (^{131}I -BDP3) (figura 4), ha sido mencionado en el tratamiento paliativo del dolor en metástasis ósea. Se debe a que es una molécula vectora de tipo fosfonato que tiende a unirse al calcio de la hidroxiapatita del hueso. Pero el primer uso del ^{131}I fue descrito en 1941 para el tratamiento del hipertiroidismo y del cáncer de tiroides en forma de ^{131}I -yoduro sódico.⁶

El yodo, un elemento escaso, es esencial en la constitución de las hormonas tiroideas T_3 y T_4 , las cuales regulan el metabolismo celular y son esenciales para el desarrollo, crecimiento, maduración sexual y funcionamiento normal del cuerpo. El transportador Na^+/I^- es una proteína que se encarga del consumo activo del yodo en la glándula tiroidea y es la diana más eficaz en el tratamiento del cáncer de tiroides. Las células tiroideas cancerígenas pierden su capacidad de captación de yodo, por lo tanto, el nivel de absorción de éstas es menor que el del tejido tiroideo normal. Debido a que el comportamiento químico del ^{131}I , es idéntico al del isótopo estable ^{127}I , se emplea en el tratamiento de este cáncer.²⁰⁻²² La magnitud exacta de la dosis de radiación que recibe la glándula depende del tamaño de ésta y del porcentaje de yoduro absorbido. La principal desventaja de este tratamiento es la incidencia de hipotiroidismo. El hecho de que emita radiación γ , le permite obtener imágenes para diagnóstico.⁶

CONCLUSIÓN

Los radiofármacos como agentes terapéuticos se usan como medida de último recurso en los estados más avanzados de diferentes tipos de cáncer como es el de próstata, de mama, de pulmón, de vejiga y de tiroides, y sobre todo en aquellos donde las células malignas han alcanzado los huesos. Tienen especial interés en personas de edad avanzada donde la cirugía y la quimioterapia suponen un riesgo para la salud.

Para el desarrollo de estos radiofármacos es importante tener especial cautela a la hora de elegir el radionucleido y la molécula vectora. La naturaleza bioquímica del radionucleido determina la distribución de la radiactividad y tendrá efecto sobre la efectividad

terapéutica del radiofármaco. Además, su vida media tendrá que ser compatible con el rango de penetración en los tejidos diana y con su eliminación en los tejidos normales. Debido a la poca penetración en tejidos, los radiofármacos emisores de partículas α y electrones Auger, producen menos toxicidad en médula ósea que los emisores de partículas β . Por ello, es más conveniente usar los emisores de partículas α y de electrones Auger para el tratamiento de micro-metástasis. Los emisores β son más adecuados para acabar con grandes zonas de tumores. La molécula vectora es la que determina cual es la diana biológica del radiofármaco y por lo tanto, la aplicación terapéutica. La toxicidad hematológica es el efecto adverso más común debido al uso de radiofármacos. Por ello, será el factor que limitará la dosis terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferro Flores, G., Arteaga de Murphy, C. *Radiofármacos de tercera generación*. Comité de Radiofarmacia. Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear. Radiofármacos terapéuticos (2007) 8-16.
2. William Daub, G., Seese, W. *Química*. 8ª Edición. Pearson (2005) 567
3. Mjos, K.D., Orvig, C. *Metallo drugs in Medicinal Inorganic Chemistry*. Chemical Reviews (2014) 114: 4540-4563.
4. Cortés-Blanco, A., Esteban Gómez, J. *Radiofármacos de uso humano: marco legal e indicaciones clínicas autorizadas en España*. Seguridad Nuclear (2003) 26: 5-15
5. Krause, M., Dubrovskaja, A., Linge, A., Baumann, M. *Cancer stem cells: Radioresistance, prediction of radiotherapy outcome and specific targets for combined treatments*. Advanced Drug Delivery Reviews (2017) 109: 63-73.
6. Volkert, W.A., Goeckeler, W.F., Ehrhardt, G.J., Ketring, A.R. *Therapeutic radionuclides: Production and decay property considerations*. The Journal of Nuclear Medicine (1991) 32: 174-185.
7. Jastrzebski, J. *Radioactive nuclei for medical applications*. Acta Physica Polonica B (2012) 43: 193-207.
8. Beijst, C., Kunnen, B., Lam, M., de Jong, H. *Technical Advances in Image Guidance of Radionuclide Therapy*. J Nucl Med Technol. (2017) 45: 272-279.

9. Schmidt, A., Schottelius, M., Herz, M., Wester, H.J. *Production of clinical radiopharmaceuticals: general pharmaceutical and radioanalytical aspects*. J Radioanal Nucl Chem (2017) 311: 1551-1557.
10. Crombet Ramos, T., Casacó Parada, A. *Uso del anticuerpo monoclonal Nimotuzumab (H-R3) en el tratamiento de pacientes portadores de gliomas de alto grado de malignidad*. Comité de Radiofarmacia. Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear. Radiofármacos terapéuticos (2007) 35-49.
11. Ferro Flores, G., Arteaga de Murphy, C. *Modelos radiofarmacocinéticos y cálculo de dosis interna*. Comité de Radiofarmacia. Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear. Radiofármacos terapéuticos (2007) 51-59.
12. Gijs, M., Aerts, A., Impens, N., Baatout, S., Luxen, A. *Aptamers as radiopharmaceuticals for nuclear imaging and therapy*. Nuclear Medicine and Biology (2016) 43: 253-271.
13. Van der Pol, J., Voo, S., Bucerius, J., Mottaghy, F. *Consequences of radiopharmaceutical extravasation and therapeutic interventions: a systematic review*. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2017) 44: 1234-1243.
14. Prieto, S. Fisiología del hueso. Tresguerres, J. Fisiología humana. 3ª Edición. Madrid: McGraw-Hill (2005) 981-994.
15. Florimonte, L., Dellavedova, L., Maffioli, L.S. *Radium-223 dichloride in clinical practice: a review*. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2016) 43: 1896-1909.
16. Freeman, A., Sumathi, V., Jeys, L. *Metastatic tumours of bone*. Surgery (2018) 36: 35-40.
17. Lange, R., Ter Heine, R., Knapp, R., de Klerk, J., Bloemendal H., Hendrikse, N.H. *Pharmaceutical and clinical development of phosphonate-based radiopharmaceuticals for the targeted treatment of bone metastases*. Bone (2016) 91: 159-179
18. Pons, F., Fuster, D., Vidal-Sicart, S. *Tratamiento paliativo del dolor óseo metastásico*. Revista Española de Medicina Nuclear (2003) 22: 428-437.
19. Chakravarty, R., Dash, A., Pillai, M.R.A. *Availability of Yttrium-90 from Strontium-90: A Nuclear Medicine Perspective*. Cancer biotherapy and radiopharmaceuticals (2012) 27: 621-641

20. Guerra Liberal, F., Tavares, A.A., Tavares, J.M. *Palliative treatment of metastatic bone pain with radiopharmaceuticals: A perspective beyond Strontium-89 and Samarium-153*. Applied Radiation and Isotopes (2016) 110: 87-99
21. Darrouzet, E., Lindenthal, S., Marcellin, D., Pellequer, J., Pourcher, T. *The sodium/iodide symporter: State of the art of its molecular characterization*. Biochimica et Biophysica Acta (2014) 1838: 244-253.
22. Lu, J., Cheng, W., Chen, K., Lin, C., Chang, C., Kuo, K., Chen, P. *Using Ion Torrent sequencing to study genetic mutation profiles of fatal thyroid cancers*. Journal of the Formosan Medical Association (2017) 1-9.