



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN**

**“RADIOTERAPIA DIRIGIDA AL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER”**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A:
NANCY ARLETTE RAMÍREZ LOBO

ASESORA: M. EN C. EVA MARÍA MOLINA TRINIDAD



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

- ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Radioterapia Dirigida al Tratamiento del Cáncer

que presenta la pasante: Nancy Arlette Ramírez Lobo
con número de cuenta: 09507049-4 para obtener el título de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de abril de 2005

PRESIDENTE	<u>OFI. Leticia Zuñiga Ramírez</u>	
VOCAL	<u>QFB. Ma Esther Revuelta Miranda</u>	
SECRETARIO	<u>MC. Eva Ma. Molina Trinidad</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>MC. Francisco López Mejía</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>QFB. Ma. Virginia Olive Arellano</u>	

Agradecimientos

A mis padres: Cristina y Antonio

Por todo el apoyo mostrado en todo momento para que yo terminará esta carrera, gracias por todos los valores inculcados y por la educación recibida porque sin ellos no habría llegado hasta aquí. Este trabajo es para ustedes con mucho cariño.

Mami: aunque somos tan diferentes siempre has tratado de comprenderme y ayudarme en todo momento, y valoro todos esos momentos en que has respetado mi forma de ser y de pensar, aun sobre tus ideales para conmigo. Te quiero mucho.

A mis hermanos: Claudia, César Humberto, Antonio y Ricardo.

Gracias por todo su cariño, su apoyo y por la maravillosa vida que me han regalado a su lado, sin ustedes todo habría sido más difícil. Gracias por ayudarme a formar el carácter y la persona que soy, les dedico este logro porque son las personas que más amo en la vida.

A mis nenas: Paola, Arean, Cecia y Jacqueline.

Por ser las muñequitas que me dan alegría y tranquilidad que a veces me hace falta, son una gran bendición y el mejor regalo que Dios pudo darme. Las quiero mucho pollitos.

A mis tías: Blanca Lobo, Guadalupe Lobo y Rosa Lobo.

Porque son tan diferentes y cada una de ustedes me ha guiado y orientado a su manera, tomando así lo mejor de cada una, gracias por sus aportaciones, las quiero mucho.

A Fernando Paz, Blanca Olvera, Rocío Mendoza, Miguel Espinosa y Lucio Solorio gracias por todo lo que me han enseñado en todos los aspectos, principalmente en el laboral y porque cada consejo es una aportación más a mi crecimiento personal.

A mis amigos del CCH, principalmente a Naxhielli, Itzel, y Adriana, por estar conmigo siempre y por los buenos momentos que siempre hemos compartido. Y ojalá que no terminen.

Y a mis compañeros Jessica, Silvia, Gina, Luisa, Renata, Marlene, Luis A., Saúl, Omar, César L., Alberto, J. Alberto, Lalo, Rafa, Olga L., por ser tan buenos compañeros, por hacerme reír en todo momento, por estar conmigo en esta etapa tan importante, gracias por caminar conmigo.

Gaby R., Yunn, David, Carlos A., y Alicia. A ustedes les agradezco su amistad incondicional y sincera.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
OBJETIVO.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
RESUMEN.....	10
1. ANTECEDENTES.....	11
2. RADIOACTIVIDAD Y DEFINICIÓN DE RADIOFÁRMACOS.....	18
3. GENERADORES.....	33
4. RADIOFARMACOCINÉTICA.....	46
5. DOSIMETRÍA.....	57
6. CÁNCER.....	69
7. TERAPIA DEL CÁNCER.....	89
8. RADIOTERAPIA DIRIGIDA.....	95
DISCUSIÓN.....	111
CONCLUSIONES.....	113
GLOSARIO.....	114
ABREVIATURAS.....	123
ANEXO I.....	125
ANEXO II. Normas suplementarias para la correcta fabricación de medicamentos radiofármacos.....	133
ANEXO III. Normas de correcta preparación extemporánea y uso de radiofármacos.....	135
REFERENCIAS.....	139

ÍNDICE ESPECÍFICO

ÍNDICE.....	1
OBJETIVO.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
RESUMEN.....	10
1. ANTECEDENTES.....	11
2. RADIOACTIVIDAD Y DEFINICIÓN DE RADIOFÁRMACOS.....	18
2.1) Clasificación de radiofármacos de acuerdo a su uso.....	18
2.2) Tipos de radiación.....	21
2.3) Tipos de Radioactividad.....	26
2.3.1) Radioactividad Natural.....	26
2.3.2) Radioactividad Artificial.....	30
2.4) Teoría del Decaimiento Radioactivo.....	31
3. GENERADORES.....	33
3.1) Principios de un generador.....	33
3.2) Generador ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	38
3.3) Generador ^{113}Sn - $^{113\text{m}}\text{In}$	40
3.4) Generador $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$	40
3.5) Preparación de radiofármacos a partir de equipos reactivos y radionucleidos precursores o generadores.	41
3.6) Radiofármacos listos para su uso.	41
3.7) Radiofármacos preparados de generadores y equipos reactivos.	42
3.8) Otros radiofármacos.	42
3.9) Radiofármacos obtenidos a partir de equipos reactivos o kits marcados con tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).	43
3.10) Radiofármacos obtenidos a partir de equipos reactivos marcados con otros radionucleidos.	44
3.11) Radiofármacos obtenidos a partir de muestras autólogas del propio paciente, de equipos reactivos de fabricación propia etc.....	44

4. RADIOFARMACOCINÉTICA.....	46
4.1) Modelo bicompartimental.....	48
4.2) Excreción y Biotransformación.....	51
4.3) Modelo Unicompartimental.....	52
4.4) Los estudios de los radionúclidos se han dividido en las siguientes etapas.....	54
5. DOSIMETRÍA.....	57
5.1) Actividad.....	57
5.2) Dosis Absorbida.....	57
5.3) Dosis Equivalente.....	58
5.4) Dosis Efectiva.....	59
5.5) Radiotrazadores, radiofármacos y radiomoléculas.....	63
5.6) Ejemplos de dosis de radiofármacos que se administran para fines diagnósticos o terapéuticos.....	64
5.7) Enfermedades específicas y dosis de radiofármacos.....	64
5.8) Edad, peso y talla y su relación con la dosis de radiofármacos.....	65
5.9) El material radiactivo.....	66
6. CÁNCER.....	69
6.1) Invasión y diseminación.....	72
6.2) Causas del cáncer.....	73
6.3) Biopsia.....	78
6.4) Principales tipos de Cáncer.....	78
6.4.1) Cáncer de mama.....	79
6.4.2) Cáncer de Próstata.....	81
6.4.3) Cáncer cervicouterino.....	83
6.4.4) Cáncer de Pulmón.....	87
7. TERAPIA DEL CÁNCER.....	89
7.1) Radioterapia.....	91
7.2) Quimioterapia.....	93
7.3) Cirugía.....	94

8. RADIOTERAPIA DIRIGIDA.....	95
8.1) Mecanismos de Acción.....	95
8.2) Riesgo-Beneficio.....	96
8.3) Radiofármacos para uso diagnóstico.	98
8.4) Radioterapia dirigida para el tratamiento del cáncer.....	103
8.5) Cáncer de cérvix.	105
8.6) Radiofármacos para el tratamiento de la artritis reumatoidea.	106
8.7) Radiofármacos para el tratamiento del dolor óseo en pacientes con cáncer.....	106
8.8) Tratamiento en el cáncer de mama.	108
DISCUSIÓN.	111
CONCLUSIONES.....	113
GLOSARIO.....	114
ABREVIATURAS.....	123
ANEXO I.....	125
ANEXO II. Normas suplementarias para la correcta fabricación de medicamentos radiofármacos.	133
ANEXO III. Normas de correcta preparación extemporánea y uso de radiofármacos.....	135
REFERENCIAS.....	139

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Desintegración de una sustancia radioactiva en función del tiempo.....	31
Figura 2. Esquema de un generador.....	33
Figura. 3. Generador de Mo ⁹⁹ -Tc ^{99m}	38
Figura. 4. Esquema del Generador de Mo ⁹⁹ -Tc ^{99m}	39
Figura. 5. Modelo biocinético.....	47
Figura 6. Modelo Abierto de un compartimento.	48
Figura 7. Gráfica Concentración plasmática/tiempo.....	49
Figura 8. Modelo de un compartimento.....	51
Figura.9. Invasión y diseminación del cáncer.....	71
Figura 10. Tratamiento farmacológico y no farmacológico del cáncer:	88
Fig 11. Estudio realizado en el Hospital de Pediatría CMS XXI, con el radiofármaco ⁹⁹ Tc-ECD desarrollado en el ININ.....	103

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla I. Propiedades importantes de los distintos tipos de radiaciones.	23
Tabla II. Tipos de desintegración que pueden producirse en un átomo y radiaciones a las que dan lugar tras el proceso.....	25
Tabla III. Las cuatro familias radioactivas naturales.....	27
Tabla IV. Principales Radionucleidos naturales de la corteza terrestre y que no producen cadenas radioactivas.....	28
Tabla V. Principales radionucleidos producidos por los rayos cósmicos.....	29
Tabla VI. Factor de Ponderación W_T	60

OBJETIVO

Recopilar información acerca de la radiación y sus aplicaciones terapéuticas, principalmente la radioterapia dirigida al cáncer, así como los radiofármacos empleados en el tratamiento del mismo, para lograr que esta recopilación ayude a formar interés y exista una mayor difusión y conocimiento del tema.

INTRODUCCIÓN.

Hoy en día un alto índice de mortandad en la población mundial se debe al cáncer, y este alto índice se debe en gran parte porque este no es detectado a tiempo. Los cánceres que producen mayor mortalidad en Estados Unidos y en Europa son el cáncer de pulmón (primero en los dos sexos), el cáncer colorectal (segundo si se suman ambos sexos), el cáncer de mama y de útero en las mujeres, y el cáncer de próstata en los varones. Los mencionados son responsables de más del 55% de todas las muertes por cáncer.

El cáncer constituye un problema de salud pública. En nuestro país constituyó la segunda causa de muerte en el año de 1998, con 48,222 decesos, el 11.2% del total de muertes. La detección, diagnóstico y manejo terapéutico de las neoplasias malignas requieren de una estructura organizada de médicos, paramédicos, técnicos, instituciones y tecnología de elevado costo. La evaluación de la incidencia de cáncer es una herramienta importante en las decisiones de prevención y tratamiento del mismo. Los datos obtenidos provienen del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México (RHNNM)^(59,60).

Entre 1995 y 2001 se reportaron 73, 299 casos nuevos de cáncer en México con predominio del sexo femenino 64.7% contra el 35.3% en hombres.^(59,60)

La distribución por edad de acuerdo al sexo muestra en el sexo masculino el primer lugar en el grupo de 75 años y más con el 20%, seguido por el 60 a 64 con el 11.8%. En las mujeres también fue el grupo de 75 años y mayores el más elevado con el 11.5% seguido por el grupo de 45 a 49 años con el 11.2% y después el grupo de 40 a 44 años (10.0%).^(59,60)

Los primeros cinco lugares según su topografía fueron: El cuello del útero 21.5%, glándula Mamaria 10.6%, Glándula Prostática 5%, Estómago 3.9%, Ganglio Linfático 3.7%

Respecto a la notificación por institución, el IMSS reportó el 40.8% de los casos, seguido por el sector privado con el 22.6%. La entidad federativa con más alto porcentaje fue el Distrito Federal con el 35.6%, seguida por nuevo León con el 10.4% Sonora con 169 casos representó el 1.9%.

Desde décadas anteriores se ha tratado de erradicar esta enfermedad, y se ha podido controlar gran parte de ella cuando ha sido posible detectarla a tiempo y contrarrestar los síntomas sobre todo cuando aproximadamente, en dos terceras partes de enfermos terminales se presenta una de las más temibles secuelas del cáncer: el dolor, el cual debe ser aliviado para aumentar las expectativas de sobrevivencia del paciente, pues de lo contrario desaparece su voluntad para continuar el tratamiento e incluso se pierde la de vivir, explicó un grupo de investigadores en radiofarmacia del ININ.

La Radiofarmacia es hoy en día la oportunidad de vida para los enfermos de cáncer y puede definirse como la aplicación de la práctica farmacéutica al estudio, preparación y control de los medicamentos radiofármacos, tanto en su vertiente industrial como hospitalaria, definiéndose los medicamentos radiofármacos como cualquier producto que cuando esté preparado para su uso con una finalidad diagnóstica o terapéutica, contenga uno o más radionucléidos (isótopos radiactivos).

Por ello la importancia de informar que la radioterapia dirigida es una de las nuevas alternativas terapéuticas para los enfermos de cáncer. Así mismo cabe mencionar que como profesionistas de la salud, los Q.F.B. formamos parte del estudio y aplicación de esta nueva alternativa terapéutica.

Este trabajo indica de una manera sencilla y resumida los agentes de la radiación y parte de los objetivos del mismo es dar a conocer la Radioterapia Dirigida como una rama del estudio de la Radiofarmacia, la cual forma parte de los estudios en Ciencias Farmacéuticas.

RESUMEN

Como profesional de la salud con el presente trabajo pretendo difundir la Radioterapia Dirigida al tratamiento del Cáncer dentro del área Farmacéutica y por ello se resumen en primer término las propiedades de la Radioactividad, los tipos de radiación y sus características, y la forma de obtención de estos radiofármacos, así como las diferentes aplicaciones que se le dan a la radioactividad en otras áreas como la agricultura, la industria y la medicina.

Dado que el Cáncer es una de las principales causas de muerte en la población general, es importante conocer las alternativas que ofrecen en conjunto la Medicina y la Industria Farmacéutica proponiendo el uso de radiofármacos en Diagnóstico y terapia, por lo que es importante conocer a esta enfermedad y las principales manifestaciones de la misma; desde su causa y hasta su comportamiento y evolución en un órgano determinado para lograr así su erradicación del organismo humano empleando un radiofármaco ya que la radiación emitida por los radiofármacos tiene alta efectividad.

Se mencionan también las principales características que como fármacos deben de contener los radiofármacos, la dosis que va a ser administrarse al paciente y el comportamiento que presentan una vez administrados. Todo esto para que puedan ser empleados en las terapias para el tratamiento de los diferentes tipos de cáncer (como son: cáncer de mama, de próstata, en los huesos, cáncer cervicouterino y algunas leucemias) ya que el uso de estos en el organismo humano es delicado y se deben de tener cuidados especiales para que las radiaciones emitidas ofrezcan mayor beneficio al paciente.

1. ANTECEDENTES.

La radioactividad consiste en la emisión espontánea de radiaciones por parte de los núcleos de las llamadas sustancias radioactivas, la forma espontánea en que ocurren estas emisiones es una manifestación de la inestabilidad o exceso de energía de los núcleos radioactivos.

La radioactividad tiene gran variedad de aplicaciones en diferentes campos de la ciencia, especialmente en medicina nuclear. El uso de las radiaciones nucleares ha evolucionado, se emplean en radiodiagnóstico, tomografías y emisión de positrones (PET), radiaciones alfa y beta en el tratamiento de tumores, y tal vez su aplicación más importante sea en radiofarmacia.⁽¹⁾

En 1895, W.C. Rontgen descubrió un nuevo tipo de radiaciones penetrantes que denominó rayos X. Al inicio de 1896, H. Becquerel evidenció que radiaciones similares eran emitidas espontáneamente de minerales que contenían uranio, y en 1898, Pierre y Marie Curie descubrieron el polonio (y le dieron ese nombre en honor a su patria, Polonia) y el radio, dos nuevos elementos a igualdad de peso, pero unos dos millones de veces más activos que el uranio; esta investigación fue la que permitió a Marie Curie dar a conocer la existencia de la radioactividad y en su honor se definió como Curie (Ci) la unidad de la radioactividad que es igual a 3.7×10^{10} desintegraciones por segundo.⁽¹⁾

Las investigaciones posteriores de los Curie, Becquerel, Schmidt, Debieme y otros, llevaron al poco tiempo el aislamiento de otros elementos nuevos de los minerales de uranio y el torio, los cuales enturbiaban las placas fotográficas, de ahí el uso de las radiografías. En 1899 Rutherford dedujo que las radiaciones eran de dos clases, a las que llamó alfa y beta. Al año siguiente Pierre Curie y Villard observaron un tercer tipo de radiación, más penetrante, que denominaron gamma.

La teoría de la desintegración radioactiva fue propuesta por Rutherford y Soddy en 1903, quienes sugirieron que los átomos de elementos radioactivos emiten en forma espontánea partículas alfa y beta con la formación de átomos de un nuevo elemento. El electrón, que resultó ser idéntico a la partícula beta, había sido descubierto por Thomson en 1897. En 1909, Rutherford y Royds identificaron la partícula alfa como un núcleo de helio, y en 1911, los datos sobre la dispersión de las partículas alfa permitieron a Rutherford proponer la teoría nuclear que dice que la carga positiva de un átomo se concentra en un núcleo central en lugar de mezclarse con los electrones cargados negativamente.

En 1913, Bohr publicó su teoría de la estructura atómica, en el mismo año Soddy propuso el nombre de isótopo (en griego: el mismo lugar) pues Aston acababa de separar dos isótopos de neón por difusión fraccionada, confirmando el descubrimiento de Thomson de estas dos formas de neón en 1912.⁽³⁾

Rutherford, en 1919 observó por primera vez e identificó la transmutación de un elemento en otro; lo logró bombardeando nitrógeno con partículas alfa. La investigación constructiva sobre el núcleo del átomo no sólo nos ha proporcionado un medio para utilizar esta enorme potencia en la producción de electricidad y otras formas de energía útil, sino que ha dado a los científicos más de 2500 especies de átomos con aplicaciones en la industria, medicina, farmacia y agricultura, entre otras.

Así la Radiofarmacia puede definirse como la aplicación de la práctica farmacéutica al estudio, preparación y control de los radiofármacos, tanto en su vertiente industrial como hospitalaria, definiéndose los radiofármacos como cualquier producto que cuando esté preparado para su uso con una finalidad diagnóstica o terapéutica, contenga uno o más radionucléidos (isótopos radiactivos).

Los isótopos son núclidos que poseen el mismo número de protones, pero no de neutrones, es decir, que son del mismo elemento, pero que difieren por su masa y también pueden hacerlo por su estabilidad. Ciertos números de masa pueden representar núcleos estables y otros núcleos radioactivos. Un núclido es cualquiera de las más de 2500 especies conocidas de átomos caracterizados por el número de protones y neutrones de su núcleo.⁽³⁾

La radioactividad natural es una fuente importante de radiación a la que estamos expuestos. Todos los alimentos que ingerimos son naturalmente radioactivos. Incluso las personas son radioactivas al ingerir alimentos con potasio.⁽³⁾

Los radionúcleos presentes en la naturaleza son aquellos que tienen un tiempo de vida media ($t_{1/2}$) muy alto. Algunos radionúcleos naturales se emplean en radioquímica con sustancias marcadoras para conocer la edad del sistema en el cual se encuentran. Como las propiedades químicas de todos los isótopos de un elemento son idénticas, se puede usar un radioisótopo para marcar un compuesto químico sin variar dichas propiedades y revelarlo con facilidad; de esta forma, se puede estudiar in vivo el metabolismo de los azúcares, grasas y aminoácidos, marcándolos con ^3H y ^{14}C .⁽³³⁾

Sólo es radiofármaco cuando está unido a una especie química: biomolécula o Ac's (anticuerpos) monoclonales, pero no es un fármaco en el sentido clásico del término, ya que no debe tener necesariamente efecto terapéutico; pero tiene la propiedad de interactuar específicamente con el sistema biológico, no debe de ser tóxico y debe de ser excretado inalterado o en tiempos breves para evitar problemas de acumulación.⁽³³⁾

Con el uso de radiofármacos que contienen radionúcleos gamma emiten a fotones simples, se inició la era de la medicina nuclear. La mayor parte de los radiofármacos utilizados en medicina nuclear hasta finales de los años 60 eran marcados con ^{131}I o bien, utilizando un radionúcleo para una molécula específica ($^{201}\text{TlCl}$), que provenían de industrias especializadas, listas para su manipulación.

Los núcleos artificiales se pueden obtener en los ciclotrones, bombardeando los precursores que son partículas subnucleares.

La construcción de ciclotrones en zonas estratégicas vecinas a grandes complejos hospitalarios y a la construcción de los denominados generadores, ha evolucionado la técnica, dejando disponibles radionúcleos de vida breve vecinos al sitio de utilización. En 1965, Richards y colaboradores obtuvieron el generador ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ que hoy constituye el radionúcleo utilizado para el 85% de las investigaciones en medicina nuclear, teniendo como medida ideal la propiedad del radionúcleo idóneo para radiodiagnóstico. Por esta razón se han ido sintetizado una gran variedad de moléculas para complejar el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de manera adecuada y que puedan ser utilizados en estudios relacionados con problemas cardíacos, renales, cerebrales, etc. ⁽³³⁾

Para que un radiofármaco pueda ser utilizado con fines diagnósticos, debe contener un radionúcleo bien fijado a su interior (complejo de alta constante de formación (Kf)), de forma que la estructura del complejo no varíe durante la transferencia in vivo al sitio de acción.

La medicina nuclear diagnóstica se basa en el uso de los radiofármacos, donde un isótopo radiactivo se incorpora a una molécula orgánica o inorgánica que se dirige selectivamente a un órgano de interés o que se incorpora a un proceso metabólico o fisiológico del organismo. ⁽¹⁾

En el contexto de la biología celular, el cáncer tiene una importancia única, ya que la familia de enfermedades agrupadas bajo ese título, refleja alteraciones en el comportamiento de las células en un organismo pluricelular. El cáncer es un término informal para designar distintas clases de enfermedades que manifiestan una proliferación sexual anormal. El control del desarrollo normal se ha perdido y las células proliferan a una tasa inapropiada para formar crecimientos conocidos como tumores (neoplasmas). ⁽³⁶⁾

Los tumores benignos crecen sólo en un sitio concreto y no invaden otros tejidos. Un tumor se considera canceroso, sólo si es maligno, es decir, si sus células tienen la capacidad de invadir tejidos circundantes, la capacidad invasora implica, generalmente la habilidad de liberarse y entrar en el torrente sanguíneo o en los vasos linfáticos. Las células de los tumores malignos continúan la proliferación y además invaden tejidos cercanos o se extienden a distintas partes del cuerpo a través de la sangre a los vasos linfáticos comenzando nuevos focos de crecimiento celular incontrolado llamado metástasis.⁽³⁶⁾

Si la afinidad de un radiofármaco por células tumorales o lugares en los cuales se ha desarrollado una patología es alta, la radiación emitida del radionúcleo podrá tener una acción terapéutica, logrando interactuar con las células dañadas. De ahí que uno de los tratamientos para el cáncer sea mediante el uso de radiofármacos.

El desarrollo de la aplicación de la radioactividad en medicina nuclear llega a considerar radioisótopos con tiempos de vida media breves y con propiedades muy interesantes, aunque resulta muy costoso.

Durante muchos años el radio elemento gozó de gran popularidad en medicina como fuente de radiación anticancerosa, se usaba por lo general en forma de agujas de radio de aplicación vaginal para el tratamiento del cáncer del cuello uterino, y en menor grado en algunas lesiones malignas de la cavidad oral; sin embargo, los procedimientos modernos utilizan otras formas menos dañinas de radiación y hoy en día ya no se usa.

Para aliviar el dolor que padecen enfermos terminales de cáncer, en el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) se desarrolló la formulación del complejo Samario-153-EDTMP, que mejora sustancialmente la calidad de vida de quienes padecen graves sufrimientos por ese mal, ya que con una sola inyección el dolor disminuye en 79 por ciento; el efecto se puede prolongar hasta por ocho meses, además de que en muchos pacientes aumenta el tiempo de sobrevivencia.

También debe tomarse en cuenta que 80 por ciento de los pacientes que presentan cánceres primarios de mama, pulmón y próstata desarrollan simples o múltiples metástasis óseas (invasión de células tumorales en los huesos). De hecho, parte de las prácticas oncológicas está dedicada a paliar el dolor en esos enfermos.⁽³⁷⁾

Cuando las ramificaciones del cáncer ya han llegado a los huesos se da tratamiento con radioterapia y analgésicos. El consumo de estos últimos puede llegar a ser tan elevado que el enfermo se mantiene la mayor parte del tiempo en estado de inconsciencia, que lo lleva a la muerte por inanición e inmovilidad más que el propio cáncer.

Asimismo, la radioterapia irradiación externa con un haz dirigido a la zona afectada también se utiliza en la lucha contra el dolor. Sin embargo, un problema común en quienes tienen metástasis óseas es que desarrollan sitios de dolor que a menudo ocurren secuencialmente, por lo que es necesario irradiar varias partes del cuerpo.

Por ello, actualmente se pretende remplazar esas técnicas con radiofármacos terapéuticos (agentes químicos marcados con radionúclidos emisores beta), que al aplicarse al paciente se dirigen específicamente a los sitios del dolor para contrarrestarlo.⁽³⁷⁾

La dificultad para curar un cáncer es como las malas hierbas. Las células cancerosas pueden ser extirpadas quirúrgicamente o destruidas con agentes tóxicos o con radiación, pero es difícil erradicarlas todas y cada una de ellas. La cirugía raramente puede descubrir todas las metástasis, y los tratamientos que matan a las células cancerosas generalmente también son tóxicos para las células normales.

Además, con que queden unas cuantas células cancerosas, pueden proliferar y producir un resurgimiento de la enfermedad; a diferencia de las células normales, pueden desarrollar

resistencia a los tóxicos utilizados en su contra. Se han desarrollado curas efectivas utilizando drogas o fármacos anticancerosos (solos o en combinación con otros tratamientos) contra algunos cánceres. Así, para el caso de algunos de los cánceres más comunes, una cirugía apropiada o una radioterapia local permiten la recuperación de una gran proporción de pacientes si la enfermedad se diagnóstica en una etapa razonablemente temprana. ⁽³⁷⁾

2. RADIOACTIVIDAD Y DEFINICIÓN DE RADIOFÁRMACOS.

Un radiofármaco es una molécula orgánica que contiene un átomo radioactivo dentro de su estructura y no provoca una respuesta fisiológica, y que por su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación se utiliza con fines de diagnóstico o para terapia.^(6,41)

En los últimos 30 años varios radiofármacos han sido ampliamente usados en medicina nuclear, tanto para diagnóstico como para terapia en México^(33,6). Generalmente no se calcula la dosis absorbida por el paciente, lo cual es importante, ya que determina el riesgo-beneficio que recibe el paciente a quien se le administra un radiofármaco; por ello es muy importante el estudio de los mismos mediante la **radiofarmacocinética** que se encarga de determinar los efectos cinéticos de los radiofármacos en el organismo para evaluar la biodistribución de estos compuestos en el organismo con la finalidad de determinar la dosimetría adecuada para cada individuo. En muchos casos es imposible medir directamente la dosis absorbida (D) que es la energía (d_E) depositada por unidad de masa (d_m).

Es importante determinar la actividad desde que entra el radiofármaco en el organismo, hasta que es eliminado, considerando la depuración biológica o bien el decaimiento radioactivo (efecto físico) del radionúclido.

2.1) Los radiofármacos se clasifican de acuerdo a su uso como:

- Radiofármacos de diagnóstico y
- Sistemas de radioterapia dirigida o Sistemas terapéuticos.

2.1.1) Propiedades de un radiofármaco ideal utilizado para diagnóstico⁽⁴⁵⁾

- Debe ser emisor de energía gamma.
- Mantener la energía que emite en un intervalo de $100 < \text{energía gamma} < 250\text{KeV}$.
- Tiene que tener una vida media efectiva = $1.5 \times$ duración de prueba.
- Tener una alta resolución de acuerdo al órgano blanco.
- Manejar una dosis de radiación mínima para pacientes y personal de medicina nuclear.
- Mantener la seguridad con el paciente.
- Ser reactivo químicamente.
- Debe ser un radiofármaco no expansivo y rápidamente biodisponible.
- Debe ser preparado en el lugar en donde va a ser utilizado y tener una preparación y control de calidad simple.

2.1.2) Propiedades de un radiofármaco ideal utilizado para terapia: ⁽⁴⁵⁾

- Debe mantener una alta energía ($\sim 1 \text{ meV}$). Debe tener una energía de emisión beta negativa.
- En el medio Debe de tener una vida media efectiva moderadamente grande (horas o días).
- Debe de tener una alta resolución de acuerdo al órgano blanco.
- Manejar una dosis de radiación mínima para pacientes y personal de medicina nuclear.
- Debe mantener la seguridad con el paciente.
- Ser reactivo químicamente.
- Debe ser un radiofármaco no expansivo y rápidamente biodisponible.
- Debe ser preparado en el lugar en donde va a ser utilizado y tener una preparación y control de calidad simple.

2.1.3) Propiedades de todos los radiofármacos inyectables:⁽⁴⁵⁾

- Debe ser estéril y libre de pirógenos.
- Isotónico y con un pH fisiológico.
- Debe de calibrar la dosis de radiación.

En México existen alrededor de 100 centros donde los radiofármacos se aplican para la práctica de la medicina nuclear y, el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) es el único lugar a nivel nacional dedicado a la investigación tecnológica y a la producción de radiofármacos para el sector salud.⁽⁴⁶⁾

Existen muchas características similares entre un radioquímico y un radiofármaco como las propiedades químicas y la pureza del radionúclido. Un radiofármaco tiene que mantener un proceso largo de estudio, así como extensas pruebas físicas y químicas (pH, isotonicidad, parámetros químicos) para asegurar que el producto final sea estéril, libre de pirógenos, seguro para uso humano, y que sea eficaz, lo que incluye el estudio en animales y humanos.⁽¹¹⁾

Generalmente a un radiofármaco no se le realizan pruebas rigurosas con respecto a la esterilidad o apirogenicidad para garantizar su uso. Están limitados a pruebas químicas o biológicas. Los trazadores utilizados en radioinmunoensayo (RIA) son radioquímicos y son designados para diagnóstico en imágenes y para procedimientos de terapia, pueden servir como trazadores en proyectos de investigación.^(37, 46)

2.2) Tipos de radiación.

Sólo algunos elementos de la tabla periódica son útiles para este propósito, la mayoría de ellos son metales de transición, el más ampliamente difundido en la preparación de radiofármacos es el ^{99m}Tc , el cual presenta la forma química de los metales complejos.

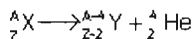
Para cada elemento existen varios isótopos (átomos con el mismo número de protones pero con diferente número de neutrones; y para el núcleo de cada elemento existe un número bastante limitado del valor de la relación neutrones/protones; con el fin de asegurar su estabilidad. Cuando este valor es muy alto o muy bajo con respecto al de referencia, los núcleos son inestables y se desintegran (desintegración radioactiva), emiten del núcleo radiaciones (radioactividad) de diversa naturaleza (alfa, beta+, beta- y gamma) y se transforman en elementos diferentes de los que partieron (transmutación).⁽⁴¹⁾

2.2.1) Partículas alfa.

Las partículas alfa que constituyen la radiación alfa, son partículas compuestas constituidas por dos protones y dos neutrones. La partícula alfa es idéntica al núcleo del Helio; que es un átomo de Helio menos dos electrones. A medida que una partícula alfa pierde energía su velocidad disminuye; luego atrae electrones a su envoltura K y se convierte en un átomo de helio común. Los límites de las partículas alfa son de unos 5 cm en el aire y menos de 100 μm en los tejidos. Su emisión es típica de los núcleos pesados ($Z > 83$).^(1,3)

La partícula emitida es un núcleo de Helio-4, ^4_2He , formado por dos protones y neutrones.

Este proceso se representa mediante una ecuación:

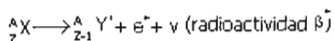
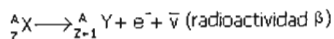


Se observa que en este proceso no hay cambio en la identidad de los nucleones, o sea, antes y después de la transición hay el mismo número de neutrones y de protones.⁽⁴⁰⁾

2.2.2) Partículas beta.

Las partículas beta son semejantes a los electrones en masa y carga. La radiación beta es de dos tipos, porque hay dos clases de electrones: el electrón negativo o negatrón; y el electrón positivo o positrón. Este último es en todo idéntico al negatrón, menos en su carga que es +1 en vez de -1; también se le conoce como antipartícula del electrón. Cuando estos electrones son emitidos por núcleos radioactivos se llaman partículas beta. Las partículas beta+ y beta- a e- y e+, respectivamente, excepto por su origen. Las partículas beta pueden tener límites de más de 3 m en el aire y hasta 1 mm en los tejidos.⁽³⁾

Este proceso radioactivo en el que el núcleo emite un e⁻, radioactividad beta-; o un e⁺, radioactividad beta+, se representa por las ecuaciones:⁽⁴⁰⁾

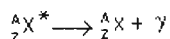


2.2.3) Partículas gamma.

La radiación gamma es básicamente diferente de la radiación alfa y beta, ya que es electromagnética, mientras que aquellas son particuladas. Los rayos gamma se irradian como fotones o cuantos de energía a una velocidad de 3×10^{12} m/seg. La radiación gamma difiere de los rayos X, rayos UV, luz invisible, etc., en la longitud de onda (o frecuencia). Es la más penetrante de todos los tipos de radiación emitidos por radioisótopos (excepto los neutrinos) y pueden atravesar más fácilmente más de 25 cm de tejido o varios cm de plomo.⁽²⁾

Esta es diferente porque no requiere un núcleo inestable, sino un núcleo excitado. La radiación gamma se emite desde el núcleo atómico, que pierde excitación por una transición neutrónica o protónica, y pasa a estados de menor energía, emitiendo fotones de radiación electromagnética a alta frecuencia y energía.⁽³³⁾

Este proceso se representa por la siguiente ecuación:



donde el símbolo * indica que el núcleo se encuentra en un estado excitado.⁽⁴⁰⁾

En la tabla I se indican algunas propiedades relacionadas con los diferentes tipos de radiaciones.

Tabla I. Propiedades importantes de los distintos tipos de radiaciones⁽³³⁾

	ALFA	BETA + / BETA -	GAMMA
Carga	2+	1+ / 1-	0
Masa	6.64x10 ⁻²⁴ g	9.11x10 ⁻²⁸ g	0
Poder Penetrante relativo	1 (no atraviesa una hoja de papel)	100 (es bloqueada por una tabla de madera)	1000 (es atenuada por un notable espesor de cemento)
Identidad	Núcleos de ⁴ He	Electrones positivos/negativos	Radiaciones electromagnéticas

Los diferentes tipos de radiación se diferencian por su penetrabilidad:

- Rayos α : pueden ser absorbidos por una hoja de papel.
- Rayos β : necesitan 1.5 mm de plomo para ser parados.
- Rayos γ : que atraviesan grosores de plomo de algunos cm.

El tipo de radiación depende del tipo de desintegración que se presente como se indica en la tabla II.

Tabla II. Tipos de desintegración que pueden producirse en un átomo y radiaciones a las que dan lugar tras el proceso.⁽³³⁾

TIPO DE DESINTEGRACIÓN	SÍMBOLO /EJEMPLO	TIPO DE RADIACIÓN	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES
Alfa	$\alpha/^{226}\text{Ra}$	Núcleos de helio	Típica para núcleos con $Z > 83$
Beta-	$\beta^- / ^{14}\text{C}, ^3\text{H}$	Electrones	Típica de núcleos ricos en neutrones
Beta +	$\beta^+ / ^{11}\text{C}$	Positrones	Típica de núcleos pobres en neutrones
Gamma	γ	Fotones simples o en parejas a alta frecuencia.	Emisión de energía que estabiliza al núcleo hijo después de la desintegración o de este al núcleo metaestable o del aniquilamiento de positrones
Conversión interna	$IC / ^{125}\text{I}$	Electrones, Rayos X	Rayos gamma provenientes del núcleo provocan la expulsión de electrones Auger. Proceso acompañado de emisión de rayos X
Captura electrónica	$EC / ^{125}\text{I}$	Rayos X del núcleo hijo	Típica de núcleos pobres en protones
Transición isomérica	$IT / ^{99m}\text{Tc}$	Fotones a alta frecuencia	Típica de núcleos metaestables
Fisión espontánea	$SF / ^{238}\text{U}$	Productos de fisión, neutrones	Sólo para núcleos con $Z > 90$

2.3) Tipos de Radioactividad.

La radioactividad puede tener dos orígenes, natural o artificial.

2.3.1) Radioactividad Natural.

Se conocen como fuentes naturales, aquellas fuentes de radiación que no han sido originadas a causa de alguna actividad humana. La radioactividad natural proviene o bien de los radionúclidos presentes en la corteza terrestre: *núcleidos primordiales*, o bien de los radionúclidos producidos por la interacción de los rayos cósmicos con la atmósfera: *núcleidos cosmogénicos*.

2.3.1.1) Núcleidos primordiales:

La edad de la Tierra es del orden de 3 a 4 mil millones de años. Se acepta, generalmente que los isótopos de todos los elementos se formaron a partir de un plasma gaseoso sometido a elevadas temperaturas. Algunos de estos isótopos eran radioactivos. Los que tenían periodos relativamente pequeños respecto a la edad de la Tierra han desaparecido y actualmente no participan en la radioactividad natural. Por el contrario, los que tienen periodos no despreciables frente a la edad de la Tierra continúan contribuyendo a esta radioactividad, junto con sus descendientes. Estos elementos de largo periodo son los primeros elementos de las tres series radioactivas naturales, las series del torio, del uranio-radio y del uranio-actinio, cuyos elementos finales son isótopos estables del plomo ($Z=82$).

Entre los isótopos de los elementos transuránidos creados artificialmente se encuentra el ^{237}Np (Neptunio) cuyo periodo es de 2.14×10^6 años, y es el primer elemento de una serie radioactiva, análoga a las tres anteriormente citadas, y cuyo último elemento es el ^{209}Bi . Se supone que el ^{237}Np fue creado conjuntamente con los otros primeros elementos de las otras series y que constituye el primer término de la cuarta familia radioactiva natural.

Tabla III. Las cuatro familias radioactivas naturales.⁽³³⁾

NÚMERO MÁSIICO	NOMBRE DE LA SERIE	PRIMER TÉRMINO DE LA CADENA CON SU PERIODO	ÚLTIMO PERIODO
4n	Torio	$^{232}_{90}\text{Th}$ (1.41×10^{10} años)	$^{208}_{82}\text{Pb}$
4n + 2	Uranio-Radio	$^{238}_{92}\text{U}$ (4.47×10^9 años)	$^{206}_{82}\text{Pb}$
4n + 3	Uranio-Actinio	$^{235}_{92}\text{U}$ (7.04×10^8 años)	$^{207}_{82}\text{Pb}$
4n + 1	Neptunio	$^{237}_{93}\text{Np}$ (2.14×10^6 años)	$^{209}_{83}\text{Pb}$

El análisis del contenido de elementos que son productos de una cadena radioactiva natural, efectuado sobre muestras terrestres, ha permitido establecer interesantes métodos para la estimación de la edad de la Tierra.

Además de los radionucleidos de las cuatro series radioactivas naturales existen un cierto número de isótopos radioactivos naturales que no dan lugar a cadenas de desintegración. Los más importantes se pueden ver en la Tabla IV. Entre ellos el más abundante es el ^{40}K . El análisis cuantitativo de su contenido en algunos minerales ha permitido determinar la edad de los mismos.

Tabla IV. Principales Radionucleidos naturales de la corteza terrestre y que no producen cadenas radioactivas.⁽⁴⁰⁾

ISÓTOPOS	PERIODO (AÑOS)	RADIACIÓN PRODUCIDA.
$^{40}_{19}\text{K}$	1.28×10^9	β^- , C.E.
$^{87}_{37}\text{Rb}$	4.80×10^{15}	β^-
$^{115}_{49}\text{In}$	4.41×10^{14}	β^-
$^{138}_{57}\text{La}$	1.06×10^{11}	β^- , C.E.
$^{144}_{60}\text{Nd}$	2.1×10^{15}	α
$^{147}_{62}\text{Sm}$	1.06×10^{11}	α
$^{176}_{71}\text{Lu}$	3.59×10^{10}	β^-
$^{187}_{75}\text{Re}$	4.6×10^{10}	β^-

2.3.1.2) Nucleidos cosmogénicos:

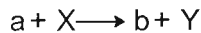
Son producidos por la interacción de los rayos cósmicos con la atmósfera. Los rayos cósmicos primarios procedentes del sol, las estrellas y los espacios interestelares están constituidos aproximadamente por protones (86%), partículas (12%) y núcleos más pesados (2%). Estos interactúan con los núcleos de las altas capas de la atmósfera (por encima de 15 km. aproximadamente) produciendo núcleos radioactivos y partículas secundarias, que a su vez pueden crear nuevas especies radioactivas. Entre ellos el ^3H (tritio), ^7Be , ^{14}C , ^{22}Na son algunos de los más abundantes (Tabla V).

Tabla V. Principales radionucleidos producidos por los rayos cósmicos.⁽³³⁾

ISÓTOPOS	PERIODO	RADIACIÓN PRODUCIDA.
$^{10}_4\text{Be}$	1.6×10^6 años	β^- , C.E.
$^{14}_6\text{C}$	5.73×10^3 años	β^-
^3_1H	12.33 años	β^-
$^{22}_{11}\text{Na}$	2.60 años	β^- , C.E.
$^{35}_{16}\text{S}$	87.5 días	α
^7_4Be	53.3 días	A
$^{33}_{15}\text{P}$	25.3 días	β^-
$^{32}_{15}\text{P}$	14.28 días	β^-
$^{39}_{17}\text{Cl}$	55.6 minutos	β^-

2.3.2) Radioactividad Artificial.

Las fuentes artificiales o antropogénicas son aquellas que han sido producidas como resultado de alguna actividad humana. Se pueden obtener artificialmente núcleos radioactivos mediante reacciones nucleares. Una reacción nuclear consiste en un proceso del tipo:



que simboliza el bombardeo de núcleos X (núcleos blanco) con partículas ligeras a (o partículas incidentes). A causa de la interacción entre a y X, se forman núcleos Y, en general, distintos de X, y se emiten partículas ligeras b. De esta manera se obtienen núcleos nuevos y que pueden ser radioactivos.

Entre los radionucleidos producidos artificialmente cabe destacar:

- a) Series colaterales. Por interacción o reacción nuclear se pueden crear cadenas radioactivas artificiales de evolución análoga a las series naturales.
- b) Radionucleidos emisores beta. Los reactores nucleares permiten fabricar gran variedad de radionucleidos artificiales emisores β , muy útiles en cambios muy variados que van desde la metalurgia a la medicina. Una categoría importante de este tipo de radioelementos es la de los producidos por fisión (productos de fisión). La fisión es una reacción en la que los núcleos blanco son bombardeados por proyectiles y en una primera etapa se dividen en dos o más núcleos llamados fragmentos de fisión.

Las únicas fisiones de interés práctico son las producidas por neutrones sobre núcleos pesados como el uranio y sus vecinos. La fisión es una reacción que tiene algunas características que no son comunes a otras reacciones. como la gran cantidad de energía liberada.

En una primera etapa se producen los fragmentos de fisión. Estos son nucleidos excitados de masas comparables que además tienen un exceso de neutrones. Los fragmentos de fisión emiten neutrones y se convierten en los llamados precursores excitados. Estos neutrones se conocen con el nombre de neutrones inmediatos. Los precursores excitados se desexcitan emitiendo fotones γ y se convierten en los precursores. Estos fotones gamma se denominan fotones gamma inmediatos.⁽⁴⁰⁾

2.4) Teoría del Decaimiento Radioactivo.

Como ya se mencionó la velocidad con la que un material radioactivo se desintegra es una constante que es independiente de las condiciones físicas y químicas del material. Esta constante que expresa el porcentaje de átomos que se desintegran por unidad de tiempo, recibe el nombre de constante de desintegración (λ) y es una característica de cada radionúclido.⁽⁴⁹⁾

Consideremos que en un instante t existen en una sustancia radioactiva con N átomos. El número de átomos dN que se desintegran en un intervalo de tiempo dt , es proporcional a N y a dt , es decir,

$$\begin{aligned} -dN &\sim Ndt \\ -dN &= \lambda N dt \end{aligned}$$

Siendo dN negativo, puesto que el radionúclido desaparece progresivamente. La ecuación anterior también puede escribirse:

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda N$$

El término dN/dt suele expresarse en término de átomos desintegrándose por unidad de tiempo y se denomina actividad; por lo que podría definirse a la actividad como la rapidez de desintegración de una muestra radioactiva.⁽⁴⁹⁾

La ley del exponencial del decaimiento radioactivo se expresa de la siguiente manera:

$$N = N_0 e^{-\lambda t}$$

Donde:

N = Número de átomos radioactivos a tiempo t .

N_0 = Número inicial de átomos radioactivos en la muestra.

e = Base de los logaritmos naturales 2.7118281...

λ = Constante de decaimiento radioactivo.

t = Tiempo transcurrido.

Como la actividad es proporcional al número de átomos radioactivos existentes en cualquier instante, la relación anterior también puede expresarse por:

$$A = A_0 e^{-\lambda t}$$

Lo cual puede expresarse gráficamente como:

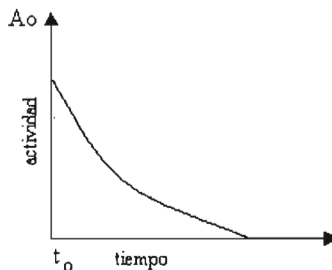


Figura 1. Desintegración de una sustancia radioactiva en función del tiempo.⁽⁴⁹⁾

3. GENERADORES.

Rutherford, el científico nuclear más importante de su tiempo, en 1919 observó por primera vez e identificó la transmutación de un elemento a otro; lo logró bombardeando nitrógeno con partículas alfa. En el proceso el nitrógeno se convirtió en un isótopo del oxígeno, con una masa atómica de 17. Rutherford falleció en 1937 creyendo que nunca se lograría el poder nuclear, lo que ocurrió sólo cinco años después cuando Fermi construyó el primer reactor nuclear en Chicago.

La investigación constructiva sobre el núcleo del átomo no sólo nos ha proporcionado un medio para utilizar esta enorme potencia en la producción de electricidad y otras formas de energía útil, sino que ha dado a los científicos más de 2500 especies de átomos que tienen innumerables aplicaciones en la industria, la medicina, la farmacia, la agricultura y otras disciplinas en las que el átomo se usa para bien de la humanidad. ⁽³⁾

3.1) Principios de un generador.

El uso de radionúclidos de breve duración ha crecido considerablemente, porque las dosis de estos radionúclidos pueden ser administradas al paciente con dosis mínimas de radiación para obtener una buena calidad de imagen. Este crecimiento permite apreciar los radionúclidos de vida corta ha originado el desarrollo de generadores de radionúclidos, que funcionan como un recurso conveniente para su producción. Un generador es construido sobre el principio de decaimiento radioactivo y de la pequeña relación entre el tiempo de vida media largo del radionúclido padre y el tiempo de vida media corto del radionúclido hijo. Una de las características importantes es la propiedad química del radionúclido hijo ya que tiene que ser diferente del padre para que puedan ser rápidamente separados. La importancia de un generador de radionúclidos es errónea en el aspecto de que son fácilmente transportables y sirven como fuentes de radionúclidos de corta vida en instituciones lejanas donde no hay facilidad de ciclotrones o reactores. ⁽³⁵⁾

Un generador de radionúclidos consiste de una columna de vidrio o plástico adaptada con el disco flexible. La columna es llenada con material adsorbente para el intercambio de cationes y aniones como resina, alumina y zirconia en el cual el radionúclido padre es adsorbido. El radionúclido hijo crece como resultado del decaimiento del padre hasta que es alcanzado por un equilibrio secular dentro de varias vidas medias del hijo, después el hijo presenta decaimiento con algunas vidas medias como el padre. Las diferencias de las propiedades químicas se deben a que el radionúclido hijo puede ser eluido libremente con un solvente apropiado, que permita que el radionúclido padre quede en la columna. Después de la elución, la actividad del hijo comienza a crecer otra vez en la columna hasta que un equilibrio es alcanzado del modo arriba mencionado, la elución de la actividad puede hacerse repetidamente. Un esquema de un generador es presentado en la figura 2.

El vial que contiene el eluyente se invierte primero sobre la aguja A y los otros son evacuados sobre el vial invertido sobre la otra aguja A. El vacío en el vial en la aguja B remueve el eluyente a través de la columna y diluye al radionúclido hijo dejando al radionúclido padre en la columna.

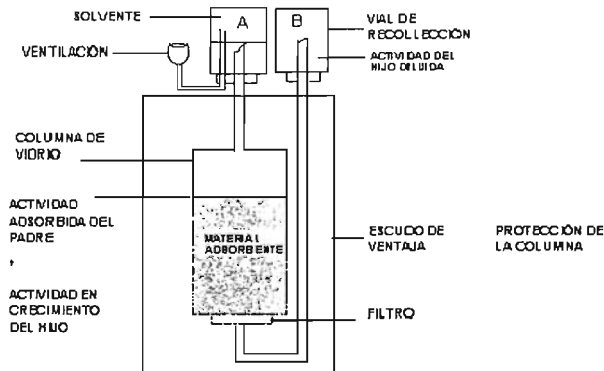


Figura 2. La actividad creciente del hijo por el decaimiento del padre separado químicamente del mismo. El eluyente en el vial A pasa a través de la columna y el núcleo hijo es recolectado en el vial B vacío.

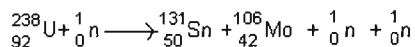
Un generador de radionúclidos debe ser estéril y libre de pirógenos. El sistema de un generador debe ser esterilizado por dos formas: por autoclave, introduciendo la columna o preparando los materiales estériles bajo condiciones asépticas. Después agentes bacteriostáticos deben ser adicionados en la columna del generador para mantenerla estéril o un filtro de membrana es añadido al final de la columna. La dilución del generador tiene que ser transportada afuera sobre condiciones asépticas.

Un generador de radionúclidos ideal tiene que ser simple, de uso rápido y tiene que tener un alto rendimiento del radionúclido hijo, debe ser repetible y reproducible. Tiene que estar propiamente cerrado y evitar las exposiciones de radiación, y firme y compacto para transportarlo. El generador diluido tiene que estar libre del radionúclido padre y del material adsorbente. Otros contaminantes radioactivos ajenos tienen que estar ausentes en la dilución. El radionúclido hijo tiene un decaimiento estable o larga vida, así que la dosis de radiación del paciente es mínima. La actividad del padre es diluida en una cantidad extremadamente pequeña (10^{-5} - 10^{-6} veces la actividad del hijo), la dosis de radiación del paciente puede hacerse apreciable si tiene un efecto prolongado de vida media.

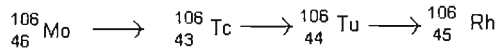
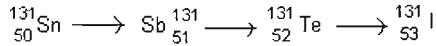
Los radionúclidos son producidos por tres métodos generales: ^(3,53)

3.1.2) En un reactor nuclear como un subproducto de la fisión.

Las siguientes reacciones ilustran una entre muchas combinaciones posibles de reacciones de fisión.



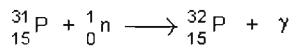
El ${}^{131}\text{Sn}$ y el ${}^{106}\text{Mo}$ son muy radioactivos y tiene vida media muy corta. Se desintegran de inmediato por una serie de desintegraciones beta.



Tanto el ${}^{131}\text{I}$ como el ${}^{106}\text{Ru}$ se venden como isótopos producidos por fisión, pero antes de usarse deben separarse químicamente de un gran número de otros radioisótopos producidos por fisión. En muchos de ellos la separación de un núclido de la mezcla de los productos de fisión es demasiado difícil o costosa.

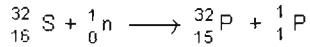
3.1.3) Como producto de una reacción de neutrones.

Muchos núclidos radioactivos utilizados en farmacia se preparan por activación de neutrones (n, γ) o reacciones de transmutación (n,p) colocando un material blanco apropiado en un reactor nuclear, donde es bombardeado por neutrones. Por medio de las reacciones (n, γ) y (n,p) los reactores producen isótopos con una relación n/p alta, que se desintegran por emisión de un neutrón. Por ejemplo, el fósforo radioactivo (${}^{32}\text{P}$) puede prepararse con fósforo estable (${}^{31}\text{P}$) por captura de neutrones:



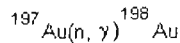
La desventaja de este método es que el fósforo radioactivo (${}^{32}\text{P}$) está muy diluido en fósforo estable (${}^{31}\text{P}$). El ${}^{32}\text{P}$ de baja actividad específica puede usarse para ciertos fines, como la investigación de fosfatos fertilizantes, pero sería menos útil para muchas aplicaciones biológicas y médicas.

Si se requiere gran actividad específica, el fósforo radioactivo puede obtenerse por transmutación:



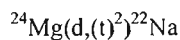
La transmutación es útil para la preparación de muchos núclidos radioactivos, en especial los de bajo número atómico. Cuando el número atómico aumenta hay más reacciones “n,γ” que “n,p”. Por ejemplo, en el Cobalto-60 es producido por la reacción ${}^{59}\text{Co}(n,\gamma)\text{Co}^{60}$, por lo que la reacción ${}^{60}\text{Ni}(n,p)\text{Co}^{60}$ no se produce con la suficiente frecuencia para que el proceso sea comercialmente factible.

Las reacciones (n,γ) típicas para la producción de productos radiofarmacéuticos incluyen la formación de ${}^{198}\text{Au}$ por irradiación de oro estable, ${}^{197}\text{Au}$.



3.1.4) Por el uso de un acelerador o ciclotrón.

El ciclotrón y los aceleradores de partículas semejantes, únicamente pueden usarse con partículas cargadas, como electrones, protones, partículas alfa o deuterones, porque el manejo de estas máquinas depende de la interacción de campos magnéticos o electrostáticos con la carga (+ ó -) de la partícula en aceleración. Cuando las partículas se han acelerado a gran velocidad, próxima a la de la luz, lo que representa enorme energía, se les hace chocar en un blanco que contiene los átomos a bombardear. El sodio-22 se prepara de esta forma, por la interacción de deuterones de alta velocidad con magnesio. La ecuación nuclear es:



Los ciclotrones producen isótopos deficientes en neutrones; es decir, la relación n/p es baja. Estos núclidos por lo general se desintegran por emisión de positrones o captura de electrones. En general los radionúclidos producidos por ciclotrones no tienen transportador ya que normalmente son producidos por transmutación.

El primer generador de radionúclidos comercial fue el ^{132}Te ($t_{1/2}=78\text{ h}$) – ^{132}I ($t_{1/2}=2.3\text{ h}$), el cual fue desarrollado cerca de 1960. Desde entonces otros generadores han sido desarrollados y probados para uso rutinario en medicina nuclear. Sólo pocos de estos generadores son de gran importancia en medicina nuclear, estos son:

3.2) Generador ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

El radionúclido ^{99}Mo tiene una vida media de 67 horas y un decaimiento por emisión β^- ; 87% de este decaimiento va a un estado metaestable $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y el restante 13% estado de ^{99}Tc .

Hay una transición del fotón de 740 keV y 780 keV. El radionúclido $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tiene una vida media de 6 horas y un decaimiento al ^{99}Tc por transición isómerica o transición γ de 140 keV. Aproximadamente el 10% de esta transición son por conversión interna. El estado de ^{99}Tc aumenta su vida media a 2.1×10^5 años y un decaimiento estable a ^{99}Ru por emisión β^- .

La vida media del ^{99}Mo y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ difiere por un factor cerca de 11, estos dos radionúclidos se prestan para la construcción útil generador. La utilidad extrema de este generador es soportada por unas características de radiación excelentes de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, se sabe su vida media de 6 horas, pequeña emisión del electrón y un alto rendimiento de 140 keV, el cual es cercanamente ideal para la generación de corriente de imágenes en medicina nuclear.

Para transportar el generador el ^{99}Mo molibdato de sodio es inmovilizado en una columna de alumina (Al_2O_3 Óxido de Aluminio) debido a que tiene una alta afinidad por la alumina. Solución salina al 0.9% es pasada a través de la columna y el pertecneciato de sodio ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$), el hijo del ^{99}Mo sufre decaimiento y es eluido en la columna debido a que presenta una gran afinidad con la alumina. El pertecneciato es recolectado en un recipiente evacuando en un vial estéril y calibrado por su uso, esto se conoce como eluato.

El isótopo radiactivo más utilizado en Medicina Nuclear es el Tc-99m (Tecnecio) y se obtiene de forma sumamente fácil a partir de un Generador de Mo99 (Molibdeno) a través de un proceso denominado elución (Figs. 1, 2). Todos los centros de Medicina Nuclear que preparan dosis para ser administradas a los pacientes disponen de Generadores de Mo99-Tc99m.



Fig. 3: Generador de Mo99-Tc99m

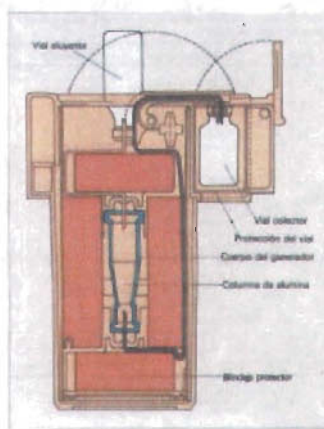


Fig.4: Esquema del Generador

El traslado cuantitativo del pertecneciato se atribuye a la falta de afinidad del pertecneciato por la alúmina, mientras que el molibdato se une a la alumina de manera completa e irreversible. Cuando se eluye, el generador, el volumen de elución debe de ser controlado para mantener una concentración de radiación constante obtenida el mismo día.

3.3) Generador ^{113}Sn - $^{113\text{m}}\text{In}$.

En el sistema del generador ^{113}Sn - $^{113\text{m}}\text{In}$, el ^{113}Sn tiene un tiempo de vida media de 117 días y un decaimiento por captura del electrón, y el hijo $^{113\text{m}}\text{In}$ tiene un decaimiento con una energía de emisión gamma de 393 keV por transición isómerica con un tiempo de vida media de 100 minutos.

El generador es hecho sobre una columna de óxido de zirconio hidratado. Requiere desplazarlo durante 6 meses, es eluido con ácido clorhídrico (HCl) diluido (0.05 N) y requiere condiciones asépticas con ajuste de pH. Sus propiedades químicas deben de ser las apropiadas para obtener imágenes totalmente resueltas. Los más comunes contaminantes son ^{113}Sn y $^{117\text{m}}\text{Sn}$, que también son eluidos.

3.4) Generador $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$.

El perrenato ($^{188}\text{ReO}_4^-$) de potasio se eluye del generador de Tungsteno/Renio.

Se mide la radiactividad del eluato en un calibrador de dosis, se realiza una dilución con solución salina al 0.9%, estéril y libre de pirógenos, para tener una actividad equivalente a 3.7×10^7 Bq (1 mCi/7mL) para el perrenato.

Se adicionan los mL necesarios de perrenato ($^{188}\text{ReO}_4^-$) de acuerdo a las especificaciones del nucleoequipo utilizado (lanreotide, octetride, etc) $^{188}\text{ReO}_4^-$.

Se llevan a incubación los viales en agua a punto de ebullición durante 90 minutos, se dejan enfriar a temperatura ambiente y se emplean de inmediato.

3.5) Preparación de radiofármacos a partir de equipos reactivos y radionucleidos precursores o generadores.

Los generadores deben ser controlados para verificar el cumplimiento de las características descritas en la Farmacopea Europea (eficiencia de elución, pureza radionucleídica, pureza radioquímica, ausencia de aluminio, pH).

La preparación de radiofármacos se realizará según las instrucciones particulares. Se controlarán los parámetros necesarios para garantizar su calidad: pureza radioquímica, número y tamaño de partículas, etc. Los métodos analíticos empleados serán los descritos en la Farmacopea Europea, o los normalmente aceptados en la práctica radiofarmacéutica"

Y el apartado D, Control de Calidad, dice: *El control de calidad debe abarcar todas las medidas tendentes a hacer que cada radiofármaco cumpla las especificaciones establecidas y reúna la calidad requerida para su administración.*

El control de calidad incluye el mantenimiento y calibrado de los aparatos y equipos de detección y medida, limpieza de material y locales, revisión periódica de los protocolos, control analítico de los medicamentos radiofármacos, etc. Cada radiofármaco debe tener su propio plan de control de calidad, según su naturaleza.

3.6) Radiofármacos listos para su uso.

Su control debe incluir verificación del acondicionamiento comprobación de la identidad, dosis y fecha de calibración, lote de producción y caducidad, etc. Periódicamente se debe comprobar la actividad, pureza radionucleídica, etc.

3.7) Radiofármacos preparados de generadores y equipos reactivos.

Los generadores deben ser inspeccionados como los radiofármacos listos para su uso. En el control se incluirá el rendimiento de la elución, la pureza radionucleídica, pureza radioquímica ausencia de aluminio, partículas, pH, etc., de acuerdo con las especificaciones del fabricante y de la Farmacopea Europea [Española].

En los radiofármacos preparados con equipos reactivos se controlarán el rendimiento de la reacción de marcaje, número y tamaño de partícula cuando sea necesario, pureza radioquímica, etc. En caso de obtener algún resultado disconforme con las especificaciones, deberá repetirse el control analítico. Los métodos aplicados serán los indicados por el fabricante, aceptados por la Farmacopea Europea [Española] conforme al avance científico y técnico.

3.8) Otros radiofármacos.

En el caso de otros radiofármacos el control de calidad estará adaptado a la naturaleza del radiofármaco, tendiendo siempre a asegurar las características del producto final.

Por lo expuesto en el R.D., el Plan de Control de Calidad de los radiofármacos de una Unidad de Radiofarmacia debe contemplar los dos aspectos siguientes:

1º) El aspecto que concierne a los controles mínimos que deben realizarse para cada radiofármaco así como a la frecuencia de las determinaciones.

2º) El aspecto metodológico práctico que abarca la descripción de las diferentes técnicas a seguir para el control de calidad de cada radiofármaco así como la instrumentación y equipos. Es decir, los Procedimientos de Normalizados de Trabajo (PNTs).

3.9) Radiofármacos obtenidos a partir de equipos reactivos o kits marcados con tecnecio (^{99m}Tc).

Ausencia de partículas extrañas.- Debe verificarse siempre que se prepare el radiofármaco y en el momento en que se dispense una dosis individual.

Radiactividad o concentración radiactiva.- Debe determinarse siempre que se prepare el radiofármaco y en el momento en que se prepara una dosis individual.

Concentración de estaño (Sn^{2+}).- Debe analizarse en el primer vial de cada lote, cuando se utilice este agente reductor.

Pureza radioquímica.- Debe determinarse en las siguientes ocasiones:

1. En el primer vial de cada lote. La periodicidad la establecerá cada Unidad de Radiofarmacia de acuerdo con la evidencia científica y su propia experiencia y siempre a intervalos no superiores a un mes.
2. Siempre que se utilicen equipos reactivos con rendimientos de marcaje bajos y/o variables.
3. Siempre que se utilicen equipos reactivos que requieran calentamiento en el proceso de marcaje.
4. Siempre que se utilicen equipos reactivos en los que se requiera el uso de dos ó más reactivos.
5. Siempre que se sospeche que una biodistribución anómala ha sido causada por una deficiente calidad del radiofármaco.

Estabilidad.- Dada la inestabilidad de ciertos radiofármacos de tecnecio (^{99m}Tc) y teniendo en cuenta que la administración al paciente puede realizarse varias horas después de su preparación, cada Unidad de Radiofarmacia realizará estudios de estabilidad en función del tiempo y de la actividad, para cada radiofármaco, en las condiciones habituales de trabajo, así como las establecidas por el fabricante.

Tamaño y número de partículas.- En el primer vial de cada lote en aquellos radiofármacos utilizados para perfusión pulmonar, debiendo ser a intervalos no superiores a un mes en aquellos que por su propia naturaleza y estructura pueden sufrir fácilmente procesos de rotura o de agregación.

3.10) Radiofármacos obtenidos a partir de equipos reactivos marcados con otros radionucleidos.

Ausencia de partículas extrañas.- Debe verificarse siempre que se prepare el radiofármaco y en el momento en que se dispense una dosis individual.

Radiactividad o concentración radiactiva.- Debe determinarse siempre que se prepare el radiofármaco y en el momento en que se prepare una dosis individual.

Pureza radionucleídica.- Debe solicitarse un certificado al Laboratorio de Referencia o bien, el control efectuado por el fabricante tan solo en el caso de que se modifique el método de producción del radionucleido,

Pureza radioquímica.- Debe determinarse siempre que se prepare el radiofármaco.

3.11) Radiofármacos obtenidos a partir de muestras autólogas del propio paciente, de equipos reactivos de fabricación propia etc.

Muestras autólogas.

Esterilidad, Ausencia de pirógenos, pH y Osmolaridad de todas las disoluciones utilizadas para el marcaje.- Debe verificarse siempre en el momento en que se preparen.

Radiactividad ó concentración radiactiva.- Debe determinarse siempre, al preparar el radiofármaco precursor que vaya a utilizarse en la obtención de la muestra autóloga marcada.

Rendimiento de marcaje.- Debe calcularse en todas las preparaciones.

Morfología y función celular.- Cuando se optimizan las técnicas de marcaje, deben realizarse pruebas que demuestren la inalterabilidad de la morfología y función de los elementos celulares (Eritrocitos: tamaño y forma; Leucocitos: quimiotactismo, azul de trypan; Plaquetas: agregabilidad; Etc.)

4. RADIOFARMACOCINÉTICA

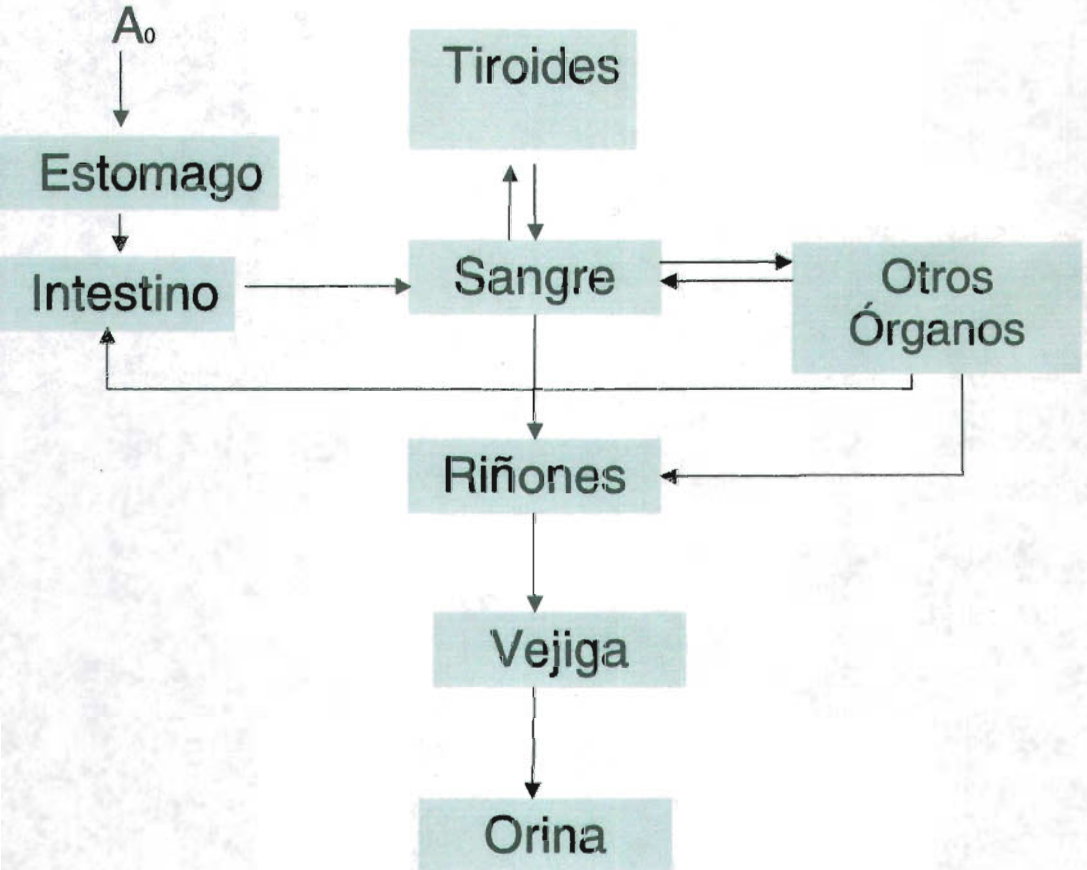
La Farmacocinética es considerada como la rama de la farmacología que estudia la velocidad de los cambios de concentración que sufren los radiofármacos en el organismo, la absorción, distribución, biotransformación y eliminación. ⁽⁵⁶⁾

Dentro de la técnica del análisis compartimental se tiene el modelo de un compartimento abierto, que considera al organismo como una entidad homogénea en donde la concentración del fármaco esta en equilibrio con la sangre y con todos los tejidos, por lo que las variaciones en la concentración sanguínea reflejan cambios en la distribución total. Ver figura 5 ⁽⁵⁶⁾

Este modelo se utiliza para fármacos que se distribuyen rápidamente, antes de que ocurra su eliminación. Por otro lado, los modelos de dos o más compartimentos se emplean para fármacos de distribución lenta que se empiezan a eliminar antes de alcanzar el equilibrio completo.

El organismo es un sistema continuamente sujeto a una gran cantidad de ajustes finos en órganos bien irrigados como el corazón, riñones e hígado, difusión a través de las membranas y unión a proteínas y a receptores celulares. ⁽⁵⁶⁾

De las siglas LADMER, empleadas en farmacología para indicar Liberación, Absorción, distribución, Metabolismo, Excreción y Respuesta. Experimentalmente, la distribución y la eliminación se pueden determinar por medio de la concentración de la radioactividad en muestras seriadas de sangre y de orina, comparadas con un patrón o testigo igual a la dosis inyectada. ⁽⁵⁶⁾

Fig. 5 Modelo biocinético⁽⁵⁰⁾*Modelo y órganos fuente*

4.1) Modelo bicompartimental.

En el sistema bicompartimental abierto, con dosis única intravascular, el radiofármaco llega directamente a la circulación sistemática y se distribuye en el torrente sanguíneo y los órganos bien irrigados como el corazón, hígado y riñones. A este espacio de distribución se le conoce como compartimento central C_c . Desde aquí pasa más despacio a órganos o tejidos que reciben un menor flujo de sangre y a este nuevo espacio se le conoce como un compartimento periférico C_p .

La concentración sanguínea del fármaco refleja estos cambios: disminuye rápidamente al principio, debido a la distribución en todo el compartimento central y después desciende lentamente por la fracción que regresa de los tejidos a la sangre, y por la eliminación, ya sea por excreción y/o metabolismo, llegando a alcanzar el estado de equilibrio, tiempo después.

La cantidad del radiofármaco que sale del compartimento central hacia el compartimento periférico, esta dada por la constante de distribución K_{12} , la cantidad que regresa en sentido inverso se calcula con la constante de difusión K_{21} y la cantidad eliminada del compartimento central se representa por k_{el} , esta relación se representa en la fig. 6.

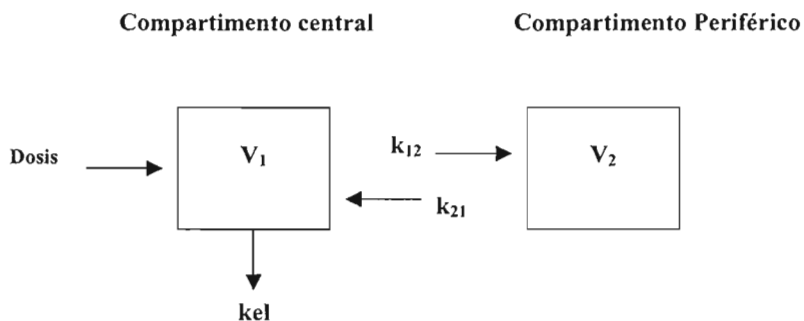


Figura 6. Modelo Abierto de un compartimento.⁽⁵⁶⁾

Donde:

V_1 = Volumen de distribución del Cc.

V_2 = Volumen de distribución del Cp.

k_{12} = Constante de distribución

k_{21} = Constante de difusión (paso del compartimento 2 al 1)

k_{el} = Constante de eliminación del radiofármaco.

Después de la inyección intravascular se extraen muestras de sangre a intervalos de tiempo establecidos y se determina la concentración en cada muestra, los valores se grafican contra tiempo. (Figura 7)

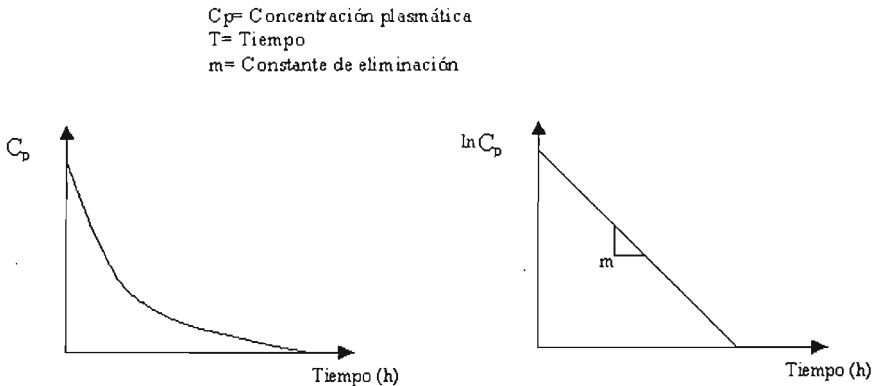


Figura 7. Gráfica Concentración plasmática/tiempo.⁽⁵⁶⁾

Esta curva biexponencial se representa por la ecuación general:

$$C(t) = C_{p1}e^{-k_{el\alpha}t} + C_{p2}e^{-k_{el\beta}t}$$

En donde $C(t)$ es la concentración plásmática a un tiempo dado, C_{p1} y C_{p2} son las concentraciones extrapoladas sobre el eje de las ordenadas en la curva concentración-tiempo, kel_1 y kel_2 son las constantes de eliminación total y e es la base de los logaritmos naturales.

Con la constante de eliminación se puede calcular el tiempo de vida media, (la vida media biológica, vida media plasmática o vida media de eliminación del fármaco. Al igual que para los radionúclidos, el $t_{1/2}$ es el tiempo necesario para que la concentración o actividad disminuya a la mitad, pero en este caso depende de la distribución y la eliminación del radiofármaco y se calcula con la fórmula⁽⁵⁶⁾

$$t_{1/2} = \ln 2 / kel \quad [h^{-1}]$$

El volumen de distribución, es el volumen total en el que el fármaco se distribuye uniformemente en el organismo, se calcula con la siguiente fórmula:

$$V_d = \frac{D}{C_p}$$

En donde :

D: Dosis administrada

C_p : concentración

El volumen de distribución en el organismo humano o determinación del volumen sanguíneo se calcula por el método de dilución isotópica con albúmina sérica humana marcada con I^{131} (HSA¹³¹).⁽⁵⁶⁾

El método consiste en administrar una dosis conocida y pequeña de albúmina radioactiva y 10 o 20 minutos después se extrae una muestra de sangre. La radioactividad inyectada

dividida entre la del plasma, extrapolada a tiempo cero es, equivalente al volumen de distribución o volumen plasmático:⁽⁵⁶⁾

$$V_p = \frac{\text{Radioactividad inyectada}}{\text{Radioactividad en el plasma}}$$

El Vd depende de muchos factores, como la cantidad y velocidad de flujo sanguíneo en diferentes órganos y tejidos y las características fisicoquímicas del fármaco, especialmente: pH, pka, solubilidad, coeficiente de partición lípido-agua, y la unión a proteínas, tanto plasmáticas, como las de las membranas celulares.⁽⁵⁶⁾

4.2) Excreción y Biotransformación.

La excreción y la biotransformación o metabolismo son procesos activos de eliminación final o pérdida del fármaco del cuerpo y son paralelos o simultáneos a la distribución. La eliminación puede ser por la orina, la bilis, el intestino, la saliva, los pulmones, el sudor y la leche. Sin embargo, las principales vías son: por los riñones a la orina y por el hígado-vesícula biliar a las heces.

La biotransformación puede ser muy complicada o implicar la transformación o descomposición del fármaco en uno o varios productos diferentes llamados metabolitos y en muchos casos estos metabolitos son los que producen el efecto terapéutico.⁽⁵⁶⁾

La excreción renal es la vía de eliminación más importante tanto de los fármacos, como de sus metabolitos. La eliminación total comprende los siguientes procesos:

- a) Filtración glomerular.
- b) Secreción tubular activa y
- c) Reabsorción pasiva

La eficiencia de la excreción renal se conoce como depuración renal o aclaramiento plasmático (Cl), y es el volumen de distribución (en mL) del radiofármaco que es depurado o del organismo por unidad de tiempo (mL/min ó mL/h). Se calcula dividiendo el volumen de distribución entre el tiempo de vida media:

$$Cl = \frac{V_d}{t_{1/2}} \quad [\text{mL/h}]$$

4.3) Modelo Unicompartimental.

En el modelo unicompartimental como lo dice su nombre posee un solo compartimento como se muestra en la figura 8.

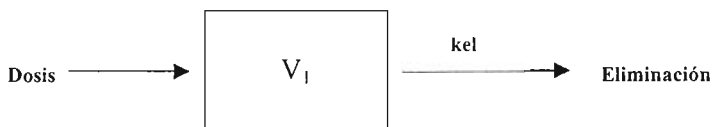


Figura 8. Modelo de un compartimento. ⁽³⁹⁾

En las aplicaciones de radiofármacos, con fines terapéuticos, el producto se administra por vía oral o intravenosa y es captado o se localiza selectivamente en el lugar que se desea irradiar (V_1). Es preciso, así, diseñar agentes apropiados que aprovechen las características metabólicas de los tumores a fin de asegurar un tratamiento localizado. ⁽⁹⁾

Actualmente los procedimientos médicos emplean más de una docena de radioisótopos en una extensa variedad de formas químicas y físicas. Para terapia, los radioisótopos son usados como fuentes de radiación, estas fuentes pueden ser utilizadas externamente e internamente. ⁽²⁶⁾

El área terapéutica es básicamente justificada por estos factores radioactivos; cuando se presentan en tejidos de órganos en cantidad suficiente y es capaz de ir destruyendo las células existentes y previniendo la formación de nuevos tejidos. Por esta razón los isótopos radioactivos empleados en terapia son generalmente aplicados sólo a aquellas enfermedades en las cuales existen células con mal funcionamiento metabólico o a aquellas condiciones en las cuales un órgano o tejido produce daños fisiológico por encima de su actividad.⁽²⁶⁾

Es importante conocer el transcurso de un radiofármaco aplicado al organismo ya sea para diagnóstico o terapia por lo que se debe conocer la dosis administrada.

Por ejemplo, el oro radioactivo ^{198}Au introducido como un coloide en una suspensión, se difunde rápidamente a lo largo del fluido y entonces se ubica en la superficie como largos agregados de un precipitado. La manera de uso tiene encuentros exitosos con tumores malignos en aquellos casos en los que el fluido se acumula en el abdomen o en el pecho y se presencia el tumor o sus efectos. El tumor es generalmente destruido sólo superficialmente. Un efecto lateral de la enfermedad de la radiación mencionado con frecuencia cuando se administra por vía intraperitoneal que cuando se administra por vía intrapleural.⁽¹⁾ El ^{198}Au ha sido usado experimentalmente en cáncer de próstata y cáncer cervicouterino.

Por otra parte en el caso del Iridio ^{192}Ir . El procedimiento consiste en administrar el ^{192}Ir espaciado a intervalos a lo largo de una cinta de nylon para el traslado de un injerto en la terapia de tumores. El procedimiento quirúrgico debe realizarse en una sala de operaciones.^(3,33,36)

El fósforo radioactivo ^{32}P puede ser usado en el tratamiento de policitemia. Subsecuentemente el ^{32}P es metabolizado de manera similar al P, el ^{32}P es rápidamente distribuido en todos los tejidos y se concentra en aquellos donde la proliferación es más rápida. Así se concentra la mayor cantidad del radiofármaco en los tejidos cancerosos.

Una prolongada dosis continua de ^{32}P (3-5 millicuries) se concentra en la médula ósea para suprimir la eritrogenesis parcialmente. En casos severos de policitemia es necesaria una plebotomia acompañada de la radioterapia del ^{32}P . El ^{32}P también puede utilizarse en el tratamiento crónico de leucemia linfática. Este tratamiento sin embargo no es la cura, pero puede servir sólo para aliviar los síntomas de esta enfermedad. Cuando el ^{32}P es usado en conjunto con un tratamiento local de rayos X, esta enfermedad pueden ser controlada en las fases más tempranas. Este radiofármaco raramente produce reacciones secundarias, pero dosis excesivas pueden dañar el sistema hematopoyetico.⁽³⁷⁾

El yodo radioactivo ^{131}I tiene varias aplicaciones terapéuticas. En casos de hipertiroidismo, dosis terapéuticas de ^{131}I destruyen el tejido tiroideo por medio de la radiación producida dentro de la glándula. Este procedimiento proporciona una manera más adecuada de terapia que el tratamiento de rayo de roentgen externo, ya que existe menos peligro de que la radiación llegue a tejidos cercanos. También, una dosis mayor puede administrarse en tejidos más grandes. La dosificación debe ser regulada cuidadosamente en el tratamiento de hipertiroidismo, ya que subsecuentemente una dosis mayor puede causar hipotirodismo.⁽⁶⁾ También se usa en enfermedades cardiacas en donde el control se basa en la habilidad de reducir la actividad tiroidea por radiación bajando la proporción metabólica total del cuerpo y reduciendo la tensión en el corazón. El intervalo de dosis va de 25 a 75 millicuries, administrado como dosis única o dosis continuas en un periodo de pocas semanas. En algunos casos de cancer tiroideo con metastásis responden a la terapia con ^{131}I .

4.4) Los estudios de los radionúclidos se han dividido en las siguientes etapas.

4.4.1) Radionúclidos en dilución.

La aplicación clínica de esta técnica se utiliza para determinar el volumen sanguíneo. El procedimiento más popular usado se realiza con albúmina de suero humana aplicando la radioterapia con yodo administrado por vía intravenosa.^(7,8) Diez minutos después de la

inyección, (tiempo suficiente para permitir la mezcla adecuada en el volumen intravascular), tiempo después se observa actividad metabólica o filtración y entonces se toma una muestra de sangre. El volumen sanguíneo es calculado mediante la radioactividad de la muestra inyectada de suero y la radioactividad moderada de la muestra de sangre tomada. El volumen de las células rojas en sangre y volumen del plasma están relacionados con el volumen de la sangre por el hematocrito venoso. El volumen de las células rojas también puede determinarse por el uso de células marcadas con ^{51}Cr en forma de cromato de sodio.

El hidrógeno radioactivo ^3H en su forma trihidratada puede ser usado para determinar el agua del cuerpo total⁽⁴⁵⁾. El total de potasio, sodio y cloro, usualmente puede ser determinado por el uso de isotopos radioactivos de estos elementos.

4.4.2) Radionúclidos que se distribuyen en el organismo.

En los procedimientos de distribución, una sustancia marcada administrada en una parte del sistema vascular y el tiempo requerido para que llegue a otra parte es determinado. Esta técnica ha sido usada ampliamente en la determinación de tiempo de circulación, especialmente en las extremidades. El ^{24}Na se utiliza para este propósito, con un tiempo de vida corto, y además es un constituyente normal del cuerpo, no se absorbe selectivamente en cualquier tejido y se localiza fácilmente.^(42,44)

Estos métodos han sido usados en la medida del rendimiento cardiaco. El paso del radionúclido a través del corazón y los pulmones, después de la administración intravenosa, se determina por el ensayo de las muestras en serie de sangre arterial o el contenido sanguíneo del corazón. Es importante que el radionúclido no se difunda internamente en los tejidos durante el estudio. La radiación con ^{131}I en albúmina de suero ha sido la más satisfactoria, las dimensiones obtenidas son posibles administrando dosis tan pequeñas como 25 microcuries administrados intravenosamente.^(13,48)

4.4.3) Radionúclidos utilizados para estudios de eliminación.

La proporción en la cual un radionúclido es eliminado de los tejidos después de ser administrado en el organismo depende de la irrigación en estos tejidos. Esta prueba se ha usado para determinar la magnitud de circulación en los injertos superficiales entubados cuando se aplica la cirugía plástica con éxito.^(18,19) Una pequeña cantidad de un radionúclido es inyectado directamente en el tejido. La eliminación del radionúclido se realiza por medio de un contador de centelleo colocado en el sitio donde se realizó la administración del radionúclido puesto directamente encima de la inyección.

5. DOSIMETRÍA.

En la práctica de la medicina nuclear se administran radiofármacos para diagnóstico y tratamiento pero generalmente no se calcula la dosis absorbida por el paciente, no obstante que la dosis determinaría el riesgo/beneficio del estudio diagnóstico y del tratamiento. La dosis absorbida determina el riesgo/beneficio que recibe el paciente a quien se le administra un radiofármaco y se calcula con modelos biológicos y matemáticos. El biológico relaciona los datos experimentales de sangre y orina para obtener la actividad acumulada y el valor del tiempo medio de residencia τ . Con el programa de computación MIRD, aplicando el modelo matemático la dosis absorbida se obtiene a partir de τ .^(35,39)

5.1) Actividad.

La actividad A de un radionúclido es una medida del número de transformaciones nucleares (desintegraciones) por unidad de tiempo de un elemento radioactivo. La unidad S.I. es el Becquerel (Bq), definido como una desintegración por segundo (dps). Anteriormente la unidad empleada era el Curie (Ci) = $3.7 \cdot 10^{10}$ Bq.⁽²⁷⁾

El número y tipo de radiaciones emitidas en las transformaciones nucleares, se conoce como Esquema de Decaimiento. Cada emisión es identificada por su energía E , y la abundancia al número de partículas por desintegración.⁽²⁷⁾

5.2) Dosis Absorbida.

Los efectos biológicos de las radiaciones dependen de la energía depositada en la materia. La dosis absorbida (D) es el cociente dE entre dm , donde dE es la energía promedio depositada de la radiación ionizante en una porción de materia con masa dm .

La dosis absorbida debido a las emisiones de radionúclidos internos no siempre es uniforme. ⁽²⁷⁾

$$D = \frac{dE}{dm} \quad \text{J/Kg}$$

El nombre para esta unidad es Gray (Gy); 1 Gy = 1 J/Kg.

La unidad especial tradicionalmente usada es el rad. 1 rad = 100 erg/g = 10⁻² Gy.

1 Gy = 10⁻² rad.

La tasa de dosis absorbida dD/dt se define como la cantidad de dosis absorbida por unidad de tiempo por gramo de tejido y se expresa en Gy/min. ó Gy/h.

La exposición depende únicamente del campo de radiación en el aire, la dosis absorbida es función del medio irradiado. Conocida la exposición a la que se somete un medio determinado, puede calcularse la radiación absorbida debido a la radiación gamma o X, multiplicándose el valor de la exposición por un factor f que depende de la energía de la radiación y de la naturaleza del medio irradiado. ⁽²⁷⁾

$$\text{Dosis Absorbida} = f * \text{Exposición}$$

5.3) Dosis Equivalente.

El concepto físico de dosis absorbida no basta para una apropiada correlación con los efectos físicos, pues por tratarse de un valor medio se considera la microdistribución de energía en volúmenes compatibles con el de los blancos sensibles de la célula. Dicha microdistribución depende de la radiación y de las diferencias de radiosensibilidad de tejidos y órganos, este concepto sirve para indicar la dosis máxima permisible para todos los tipos de radiaciones ionizantes y tiene en cuenta los diferentes efectos biológicos para distintas radiaciones y energías. ⁽²⁷⁾

La ICRP ha introducido el concepto de dosis equivalente, H_T que se obtiene a partir de la dosis promedio \bar{D}_T en un órgano y un factor W_T para un medidor dado y un tipo de radiación la dosis equivalente en el tejido T, esta dada por:

$$H_T = \bar{D}_T W_T$$

Por medio de ensayos radiobiológicos, se ha comprobado que dosis iguales de diferente radiación, absorbidas en el mismo medio biológico y bajo idénticas condiciones, producen efectos diferentes.

5.4) Dosis Efectiva.

Aquí se toma en cuenta la radiosensibilidad del órgano irradiado. Se define como una magnitud que indica la combinación de distintas dosis en diferentes órganos, dando una buena correlación con el total de los efectos estocásticos. La dosis efectiva es la suma ponderada de la dosis equivalente en los órganos irradiados. Para lo que se introduce el factor de ponderación del órgano W_T .⁽²⁷⁾

$$E = \sum_T H_T W_T$$

Los valores de W_T se han obtenido teniendo en cuenta el daño estocástico somático y los efectos hereditarios. En la Tabla VI se muestran los factores de ponderación de algunos de los principales órganos del cuerpo. El valor de W_T nos va a indicar que tan sensibles son los órganos o tejidos del cuerpo a la radiación ionizante en función del efecto estocástico somático.

Tabla VI. Factor de Ponderación W_T .⁽²⁷⁾

W_T	0.01	0.05	0.12	0.20
Órgano	Piel Superficie ósea	Esófago Hígado Mama Vejiga Tiroides Resto del Cuerpo	Pulmón Estómago Colon Médula Ósea	Gónadas

De forma lógica la dosis promedio se calcula determinando primero la energía total absorbida por el órgano y dividir esta cantidad por la masa del órgano. Puesto que la dosis absorbida es medida en Gy (rads) y la masa en Kg (g.), la unidad de energía total absorbida en el órgano es wl Kg-Gy (g-rad) (1g-rad = 100 erg). Dicha cantidad de energía se conoce como dosis integral, la cual es diferente de la dosis acumulada medida en rads.⁽²⁷⁾

En la mayoría de los casos es imposible medir directamente la dosis absorbida (D), definida como la energía ($d\epsilon$) depositada por unidad de masa (dm), por lo cual debe ser estimada o calculada por medio de complicados modelos biológicos y físicos que representen la situación real.⁽²⁾

La dosis absorbida promedio \bar{D} en una región u órgano de interés involucra al concepto de actividad acumulada (\bar{A}) es decir, la actividad en función del tiempo y por tanto, \bar{A} representa la captación y retención de la actividad en la región u órgano de interés. Es importante determinar esta actividad desde que llega el radiofármaco hasta que es eliminado, ya sea por depuración biológica o por decaimiento físico del radionucleido. Los factores dependientes del tiempo incluyen, entre otros, la captación y retención de la actividad en los órganos de interés, así como el concepto de vida media física efectiva.⁽³⁰⁾

Otros factores son independientes del tiempo y abarcan la energía del radionucleido; el tamaño y forma de la región fuente (región u órgano del cuerpo en donde se acumula la actividad) y del órgano blanco (región irradiada por la fuente); la distancia entre región fuente-blanco, y la composición del órgano o medio absorbente y del tejido interpuesto.

Por tanto, la actividad acumulada \tilde{A} en los órganos depende de los valores radiofarmacocinéticos y de biodistribución obtenidos del muestreo apropiado de excretas o de tejidos y se calcula por la integración de la actividad del radiofármaco en el órgano fuente o en función del tiempo. Esta actividad acumulada se relaciona con la actividad inicial o inyectada A_0 para determinar el tiempo promedio que el radiofármaco reside en una región de interés conocido como tiempo medio de residencia $\tau^{(39)}$ o tiempo de vida media.

$$\tau = \tilde{A} / A_0$$

Los factores independientes del tiempo están incluidos en los factores S que es la fracción de energía emitida por un radionucleido en el órgano fuente (r_h) que se deposita en el órgano blanco (r_k). Esta es la base de la metodología del Comité MIRD (Medical International Radiation Dose) empleada en medicina nuclear.⁽³⁹⁾

La biodistribución del radiofármaco y su captación en un órgano específico se visualizan por medio de gammagrafías y la actividad total del cuerpo se puede medir mediante las cpm (concentración plasmática) de una imagen del cuerpo entero.

Con los programas de computación de la misma gammacámara se obtienen los datos de la cinética de los radiofármacos por medio de las regiones de interés (RDI) dibujadas sobre una imagen y que pueden ser de forma regular o irregular y copiadas sobre todas las imágenes. Con los paquetes estadísticos comerciales, incluidos en el equipo, se determina el número de pixel (unidad de imagen) contenido dentro de la RDI, el área planar abarcada, promedio geométrico de las cpm de las vistas anterior y posterior (vista conjugada) así como la desviación estándar de las cpm en cada pixel.⁽³⁰⁾

El almacenamiento de las RDI secuenciales permite el análisis eficiente y reproducible de los datos seriados y el cálculo del tiempo de residencia del radiofármaco en esa región, tiempo que permite calcular la dosis absorbida promedio.⁽³⁹⁾

Los modelos matemáticos son complicados y suponen varias situaciones especiales. La metodología MIRD utiliza los datos físicos de la energía promedio de cada una de las partículas del decaimiento del radionúclido y el tiempo medio de residencia τ para calcular la dosis absorbida promedio por los órganos fuente y blanco de un hombre con un peso estándar de 70 Kg. El programa MIRDOSE simplifica todos estos cálculos matemáticos e incluye, además del modelo del hombre, al de una mujer, una mujer embarazada, y a los niños de diferentes edades y pesos.^(5,24)

A la fecha es difícil calcular la magnitud y distribución de la dosis interna dada por fuentes no selladas en pacientes individuales. Un método directo para medir la dosis absorbida consiste en implantar en el cuerpo microdosímetros termoluminiscentes, pero la precisión del método varía $\pm 12\%$.⁽⁹⁾

Otra manera de conocer la dosis absorbida en un tumor es por autoradiografía de secciones delgadas del tumor extirpado o bien utilizar estudios teóricos con técnicas Monte Carlo e incluso por medio de valores S, llegar a conocer teóricamente llegar a conocer la dosis absorbida en diferentes partes del hueso.⁽⁵⁴⁾ Además se utilizan cálculos a posteriori, utilizando los datos individuales obtenidos con un tratamiento totalmente empírico.

El mejor método para estimar la dosis absorbida es obtener cálculos de dosimetría personalizada a priori. Se recomienda un método sencillo con obtención de muestras secuenciales de plasma y orina y gammagrafías seriadas, en intervalos pequeños durante las primeras horas y mayores durante varios días (cuando el tiempo de vida media efectivo $(t_{1/2}) > 3$).⁽⁵⁵⁾

Después de que el paciente reciba la actividad diagnóstica del radiofármaco y se estime la dosis absorbida, (en órganos), el médico nuclear podrá valorar el beneficio del tratamiento terapéutico con el mismo radiofármaco, pero con una actividad debidamente calculada, validada e individualizada.⁽⁵⁵⁾

En el caso del desarrollo de nuevos radiofármacos para diagnóstico, tratamiento o ambos, se debe hacer estudios con animales de laboratorio seguidos en voluntarios sanos, y además de los estudios gammagráficos seriados, se recomienda determinar los valores radiofarmacocinéticos con tomas seriadas de sangre y recolección completa de orina o heces de acuerdo con la biodistribución del radiofármaco.

Los datos de dosis absorbida obtenidos no serán del todo fidedignos pero le permitirán al médico nuclear determinar tanto la dosificación del radiofármaco a administrar, de acuerdo con la actividad acumulada en los órganos de interés, y la dosis absorbida por el paciente. Pero sobre todo permitirá valorar la eficacia del tratamiento y el riesgo beneficio de la radiofarmacoterapia en cada paciente.⁽³⁰⁾

5.5) Radiotrazadores, radiofármacos y radiomoléculas.

Los materiales usados en medicina nuclear no son medios de contraste. Los radiotrazadores, radiofármacos y radiomoléculas (radiofármacos) ideales deben cumplir con ciertas características, entre las que se encuentran las siguientes: 1. Deben ser fisiológicamente inocuos; 2. No deben ocasionar efectos tóxicos; 3. No deben producir efectos farmacológicos y; 4. No deben desencadenar reacciones alérgicas, alteraciones hemodinámicas ni osmóticas.

Los radiofármacos se administran casi siempre por vía endovenosa, y con menos frecuencia por vía oral u otras vías.

Existen varios radiofármacos que nos permiten caracterizar, directa o indirectamente, distintos procesos patológicos. Tres de los radiofármacos mas novedosos de acuerdo a su potencial clínico y de investigación son: 1.- El octreoscan marcado con Indio-111, que nos permite localizar receptores de somatostatina (principalmente presentes en la corteza cerebral, el hipotálamo, el páncreas y el tracto gastrointestinal); 2.- la glucosa marcada con Flúor-18 (F-18-FDG), que refleja el metabolismo de la glucosa después de su administración y; 3.- la meta-iodo-bencil-guanidina marcada con I-131 (I-131-MIBG), que

se utiliza para caracterizar mecanismos neuronales de captación (mecanismo uptake-1 y mecanismos de almacenamiento vesicular) en el corazón, tumores carcinoides y feocromocitomas. En México tenemos disponibles el primero y el último de ellos.

5.6) Ejemplos de dosis de radiofármacos que se administran para fines diagnósticos o terapéuticos.

La cantidad de material radiactivo con el que se marcan los fármacos que serán administrados con fines diagnósticos o terapéuticos a pacientes adultos o pediátricos se calcula en milicurios si se emplea el sistema tradicional de unidades o en megabequerelios cuando se prefiera el sistema internacional de unidades (ejemplos: 1 mCi = 37 MBq, 20 mCi = 740 MBq). La cantidad de fármaco casi nunca requiere un cálculo especial y se realiza de forma convencional siguiendo simplemente el instructivo del proveedor para cada reactivo. De cualquier forma, la cantidad de reactivo y/o reactivos (radiofármaco) es siempre pequeñísima, y de ahí la ausencia de reacciones o efectos indeseables (aún en pacientes recién nacidos).

En pacientes pediátricos es importante mantener las dosis de material radiactivo en cantidades suficientes para obtener la información clínica necesaria, siempre manteniendo estas cantidades en el mínimo posible. Para ello se deben considerar varios factores, como la enfermedad o enfermedades específicas, la edad, el peso y la talla del paciente, la instrumentación disponible, el tipo de estudio que va a realizarse, y el material radiactivo con el que se encuentre marcado (o se requiera marcar) el núcleo-equipo o kit (radiofármaco).

5.7) Enfermedades específicas y dosis de radiofármacos.

La consideración de las enfermedades específicas de un paciente es importante porque existen casos en los que un padecimiento puede originar exposiciones mayores a radiaciones (en cuyo caso debe disminuirse la dosis del radiofármaco para disminuir la

dosis absorbida). Como ejemplo tenemos un material que es eliminado del organismo por vía renal en un paciente con insuficiencia renal (por ejemplo el MDP, que se usa principalmente para evaluar la perfusión y el metabolismo de estructuras óseas) o un material que se elimina por vía biliar y que no puede ser eliminado porque el paciente tiene insuficiencia u obstrucción hepática (por ejemplo el HIDA que se utiliza para evaluar la función hepática y la integridad de las vías hepáticas).

5.8) Edad, peso y talla y su relación con la dosis de radiofármacos.

La edad, el peso y la talla del paciente son importantes porque basándose en éstos se calcula la cantidad de material radiactivo que se administra. No existe una fórmula universal para calcular las dosis pediátricas de radiofármacos. En pacientes de 1 año en adelante generalmente se extrapolan las dosis adultas calculadas en base a la superficie corporal (no es correcto simplemente administrar la mitad o la cuarta parte de la dosis de un adulto), mientras que en pacientes menores de un año de edad debe aplicarse el principio de dosis total mínima (aquella por debajo de la cual el estudio no será satisfactorio independientemente del peso del paciente o de su superficie corporal). Algunas fórmulas básicas que pueden utilizarse para calcular la dosis de radiofármaco a administrar en un paciente pediátrico son las siguientes:

A) dosis pediátrica = (dosis en adultos) (superficie corporal en m²) / 1.73 m²

B) dosis pediátrica = (dosis en adultos) (peso del paciente en Kg) / 70 Kg

Instrumentos y dosis de radiofármacos: La instrumentación es también importante. Los gammágrafos (previos a la aparición de las gammacámaras) estaban optimizados para detectar fotones (radiación electromagnética) de alta energía provenientes de isótopos como el Iodo 131 (360 keV). El I-131 proporciona una dosis de radiación mayor a la necesaria en la actualidad, que contamos con materiales como el Tc-99m. Las gammacámaras de primera generación, construidas en las décadas de los 60 y 70 y optimizadas para detectar fotones de baja energía (140 keV), eran (y siguen siendo ya que en muchos lugares se

siguen utilizando) menos sensibles que las gammacámaras actuales para detectar fotones, por lo cual también se deduce que en la actualidad se requiere todavía menos dosis de material radiactivo para obtener resultados semejantes o mejores que hace algunos años.

Tipo de estudio y "dosis" de radiofármacos: El tipo de estudio que se realiza determina la cantidad (actividad o "dosis" como es frecuentemente llamada) de material radiactivo necesario. La dosis es inversamente proporcional al tiempo necesario para obtener una buena imagen diagnóstica (a mayor dosis menor tiempo de adquisición y viceversa). Por lo general podemos decir que los estudios dinámicos y los estudios SPECT (tomográficos) requieren dosis más altas que los estudios estáticos.

5.9) El material radiactivo.

El material radiactivo que se utiliza y la vía de administración y la rapidez de eliminación del fármaco al ser marcado es uno más de los factores de consideración para determinar la cantidad de material radiactivo que debe administrarse en pacientes pediátricos y adultos.

Pondremos los siguientes dos ejemplos: 1.- en un adulto pueden requerirse entre 10 (370 MBq) y 20 mCi (740 MBq) de Tc-99m-MDP para una gammagrafía ósea, mientras que en un paciente pediátrico de 10 Kg se requieren únicamente 2 mCi (74 MBq) del mismo radiofármaco y; 2.- en un adulto pueden necesitarse entre 5 mCi (185 MBq) y hasta 10 mCi (370 MBq) de Galio-67 para detección de tejido tumoral o localizar un foco de inflamación con o sin infección, mientras que en un paciente pediátrico se utilizan desde 0.25 mCi (9.25 MBq) del mismo radioisótopo.

Los estudios de tumores experimentales han establecido que los efectos antitumorales óptimos se obtienen cuando se usan las dosis más altas posibles, compatibles con la tolerancia del huésped. En años más recientes se ha empleado el termino de intensidad de la dosis para definir la cantidad de fármaco suministrado por unidad de tiempo, en general miligramos por metro cuadrado por semana.

En el caso de ciertos fármacos, como los agentes alquilantes, que no dependen mucho del esquema de administración, la intensidad de la dosis aportada se relaciona directamente con el resultado del tratamiento. En la mayoría de los tumores en los cuales la curación es posible, este tema resulta crítico y la administración de menos de las dosis óptimas puede dar como resultado el fracaso terapéutico.⁽¹⁰⁾

En el caso de la mayor parte de los tumores humanos que son curables por medio de quimioterapia combinada existe cierto grupo de pacientes, en general con tumores masivos y avanzados, que no son tratados de manera efectiva con estos programas.⁽¹⁰⁾

La resistencia a los fármacos se produce con rapidez cuando se efectúa con un solo fármaco. La introducción de la quimioterapia combinada para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) y la enfermedad de Hodgkin, en la década de 1960, fue una consecuencia de estudios experimentales que demostraban que la combinación de fármacos efectivos daban una mayor capacidad de destrucción celular y retardaba o impedía la resistencia a los fármacos. Los fármacos se usan en combinación (sinergismo) cuando la toxicidad limitante de la dosis de uno de ellos no se superpone con la del otro y cuando se han obtenido evidencias de tumores experimentales de que la combinación proporciona efectos aditivos o sinérgicos.⁽¹⁰⁾ Por ejemplo, se ha utilizado con buen resultado la combinación de ¹¹C-deuterodeprenyl y FDG para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras demencias de aparición súbita tales como las encefalitis de autoinmune o paraneoplásica. El deuterodeprenyl es un inhibidor irreversible de la monaaminoxidasa B, que se produce fundamentalmente en los astrocitos. La idea de utilizar esta sustancia en combinación con la FDG sería para determinar las estructuras cerebrales en donde ha ocurrido una degeneración neuronal (hipometabolismo) acompañada de una astrocitosis reactiva. El método es prometedor y ha sido efectivo en la discriminación entre casos seguros o clínicamente probables de la enfermedad Creutzfeldt-Jakob y casos de encefalitis límbica debida a fenómenos paraneoplásicos o enfermedades autoinmunes.⁽⁵⁾

Otro caso es la aplicada en los gliomas de alto grado serían la monitorización del efecto de la radioterapia y el diagnóstico de recidiva tumoral frente a radionecrosis o cambios post-tratamiento. Finalmente, una aplicación interesante de la MET sería en el estudio de los adenomas hipofisarios, sola o en combinación con otros trazadores, debido a la elevada captación de MET mostrada por dichos adenomas. Así, permite determinar la exacta extensión del tumor, diferenciar tumor viable de lesiones quísticas, necróticas o vasculares, y monitorizar los efectos de la terapia con análogos de la dopamina. Previamente a la instauración del tratamiento con dichos análogos, un estudio con ^{11}C -Raclopride. En combinación con ^{11}C -Deprenyl, la MET ^{11}C -Metionina permite la diferenciación entre adenoma y meningioma, a menudo complicada mediante RM. Ambos presentan elevada captación de MET, mientras que sólo el adenoma muestra captación de Deprenyl.

Cuando se combinan dos fármacos que tienen una toxicidad limitante para la supresión de la médula ósea, se considera utilizar cada fármaco con dos tercios de la dosis óptima sin aumentar la toxicidad. Si ambos fármacos son igualmente efectivos, la combinación aumenta la intensidad de la dosis 1.5 veces. También puede haber importantes motivos para utilizar los fármacos en secuencia, en especial si un fármaco se emplea para modular o aumentar la actividad del otro fármaco. Un ejemplo es el metrotrexato y 5-fluorouracilo usada para el tratamiento del carcinoma colorrectal. Se observó un aumento de la tasa de respuesta cuando la administración del metrotrexato precedió a la administración a la administración del fluorouracilo en 24 horas, en comparación con los resultados obtenidos cuando ambos fármacos se administraron juntos.⁽⁵⁶⁾

La desventaja de la quimioterapia combinada es que se supone que ambos (o mas de dos) fármacos son igualmente efectivos. Si no lo son, el resultado puede ser la destrucción de menos células tumorales, porque se disminuye la dosis del fármaco más efectivo. Cuando se producen efectos tóxicos puede ser difícil ajustar las dosis siguientes de los fármacos, porque puede no reconocerse el principal agente agresor.⁽⁵⁶⁾

6. CÁNCER

Bajo la denominación de cáncer se enmarcan, en realidad distintas enfermedades que varían en sus manifestaciones clínicas y en su respuesta a las medidas terapéuticas pero que comparten mecanismos comunes.⁽³⁶⁾

En el contexto de la biología celular, el cáncer tiene una importancia única, ya que la familia de enfermedades agrupadas bajo ese título, refleja alteraciones en el comportamiento de las células en un organismo pluricelular⁽³⁶⁾. El cáncer es un término informal para designar distintas clases de enfermedades que manifiestan una proliferación sexual anormal. El control del desarrollo normal se ha perdido y las células proliferan a una tasa inapropiada para formar crecimientos conocidos como tumores (neoplasmas).

Los tumores benignos crecen sólo en un sitio concreto y no invaden otros tejidos. Un tumor se considera canceroso, sólo si es maligno, es decir, si sus células tienen la capacidad de invadir tejidos circundantes, la capacidad invasora implica, generalmente la habilidad de liberarse y entrar en el torrente sanguíneo o en los vasos linfáticos. Las células de los tumores malignos continúan la proliferación y además invaden tejidos cercanos o se extienden a distintas partes del cuerpo a través de la sangre a los vasos linfáticos comenzando nuevos focos de crecimiento celular incontrolado llamado metástasis.^(36,47)

El cáncer se divide en cuatro grupos, dependiendo del tipo de células originalmente implicadas:^(36,47)

- Leucemias: Enfermedad de la médula ósea que causa la producción de un número excesivo de leucocitos, los cuales se producen en médula ósea, las leucemias son derivadas de células hematopoyéticas y los cánceres derivados del Sistema Nervioso.
^(36,47)

-
- Linfomas: Enfermedades de los nódulos linfáticos y del bazo que causan la producción de un número excesivo de linfocitos, los cuales se producen en los nódulos linfáticos y en la médula ósea.⁽⁴⁷⁾
 - Sarcomas: Son tumores de los tejidos que derivan del mesodermo embrionario, como el músculo, el hueso y el cartilago. Los sarcomas son procedentes del tejido conjuntivo o de células musculares.⁽⁴⁷⁾
 - Carcinomas: Procedentes de las células epiteliales. Son tumores que surgen del tejido epitelial como las glándulas: mamas, piel y revestimientos de los sistemas respiratorio y urogenital.⁽⁴⁷⁾

Actualmente existen dos teorías acerca de las causas del cáncer: la teoría mutacional, que propone que la mayoría de los cánceres son producidos por mutación génica; y la teoría viral, que postula que la mayoría son de origen vírico.

En esencia, los cánceres son enfermedades genéticas que surgen de la actividad incorrecta de ciertos genes, tanto si estos cambian por mutación, como si son introducidos o activados por virus. Aproximadamente, el 90% de los cánceres humanos son carcinomas, quizás porque la mayor parte de la proliferación celular del cuerpo se produce en los epitelios, o quizá porque los tejidos epiteliales están expuestos más frecuentemente a las diversas formas de lesión física y química que favorecen el desarrollo del cáncer.⁽⁴²⁾

6.1) Invasión y diseminación.

El principal atributo de los tumores malignos es su capacidad de diseminación fuera del lugar de origen. La invasión de los tejidos vecinos puede producirse por extensión o infiltración, o a distancia, produciendo crecimientos secundarios conocidos como metástasis. La localización y vía de propagación de las metástasis varía en función de los cánceres primarios. En la fig. 9 se muestra como una célula comienza a multiplicarse hasta llegar a la formación de un tumor y como este va diseminándose en el órgano.⁽⁴²⁾

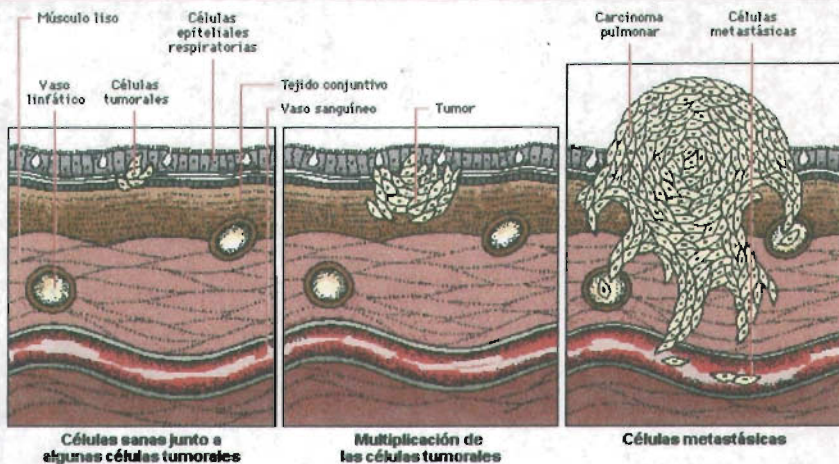


Fig. 9 Invasión y diseminación del cáncer.⁽¹⁴⁾

- 6.1.1) Cuando un cáncer invade la superficie del órgano de origen, las células pueden propagarse desde esta superficie a la cavidad vecina y órganos adyacentes, donde pueden implantarse.
- 6.1.2) Las células tumorales pueden viajar en el interior de los vasos linfáticos hacia los ganglios linfáticos, o también en los vasos sanguíneos. En la corriente circulatoria, estas células se detienen en el punto en el que los vasos son demasiado estrechos para su diámetro. Las células procedentes de tumores del tracto gastrointestinal se detendrán en el hígado. Posteriormente pueden propagarse a los pulmones. Las células del resto de los tumores invadirán los pulmones antes de propagarse a otros órganos. Por tanto, los pulmones y el hígado son dos localizaciones frecuentes de metástasis.⁽¹⁴⁾
- 6.1.3) Muchos cánceres envían células a la corriente circulatoria de manera temprana, y mientras algunas de estas células mueren, otras pueden invadir y penetrar en el árbol vascular y en los tejidos. Si este tejido tiene condiciones favorables para la célula tumoral, ésta se multiplica produciendo una metástasis. En ocasiones, sólo se

multiplica un pequeño número de veces produciéndose un cúmulo de células que permanecen quiescentes en forma de micrometástasis. Este estado latente puede perdurar varios años, y por razones desconocidas puede reactivarse y producir un cáncer recurrente.

Muchas veces las células cancerosas conservan las características físicas y biológicas del tejido del que proceden a pesar de estar ampliamente diseminadas. De este modo, un patólogo puede, a través del examen microscópico de estas células, determinar la procedencia de los tumores metastásicos. Los tumores de las glándulas pueden ser identificados porque en ocasiones producen de forma indiscriminada la misma hormona producida por el tejido del que proceden. A veces, también responden a las hormonas que controlan esos tejidos en condiciones normales.⁽⁴²⁾

Cuanto más agresivo y maligno es un cáncer, menos recuerda a la estructura del tejido del que procede, pero la tasa de crecimiento del cáncer depende no sólo del tipo celular y grado de diferenciación, sino también de factores dependientes del huésped. Una característica de malignidad es la heterogeneidad celular del tumor. Debido a las alteraciones en la proliferación celular, las células cancerosas son más susceptibles a las mutaciones. Con la evolución, el tumor es cada vez menos diferenciado y de crecimiento más rápido. También puede desarrollar resistencia a la quimioterapia o a la radiación.⁽³⁶⁾

6.2) Causas del cáncer.

Ciertos factores son capaces de provocar un cáncer en una proporción de los individuos expuestos a ellos. Entre éstos se encuentran la herencia, los virus, las radiaciones ionizantes, los productos químicos y las alteraciones del sistema inmunológico. Los investigadores estudian como estos diferentes factores pueden interactuar de una manera multifactorial y secuencial para producir tumores malignos. El cáncer es, en esencia, un proceso genético. Las alteraciones genéticas pueden ser heredadas, o producidas en alguna célula por un virus o por una lesión provocada de manera externa. Probablemente una serie de mutaciones secuenciales conduce a la malignización de una única célula que se

multiplica como un sólo clon. En un principio se consideró que un clon maligno era completamente anormal, y que la única curación posible era la eliminación de todas las células anormales del organismo. En la actualidad, se sabe que el problema reside en la incapacidad de la célula de diferenciarse en su estado adulto y funcional, quizás por la ausencia de algún factor necesario para esa diferenciación.⁽⁴⁴⁾

6.2.1) Factores hereditarios. ⁽⁴²⁾

Se calcula que menos del 20% de los cánceres son de causa hereditaria. Algunas formas de cáncer son más frecuentes en algunas familias: el cáncer de mama es un ejemplo de ello. El cáncer de colon es más frecuente en las familias con tendencia a presentar pólipos de colon. Una forma de retinoblastoma sólo aparece cuando está ausente un gen específico. Estos genes, denominados genes supresores tumorales o antioncogenes, previenen en condiciones normales la replicación celular. Su ausencia elimina el control normal de la multiplicación celular. En algunos trastornos hereditarios, los cromosomas tienen una fragilidad intrínseca; estos procesos conllevan un riesgo elevado de cáncer.

6.2.2) Factores virales. ⁽¹⁴⁾

Los virus son la causa de muchos cánceres en animales. En el ser humano, el virus de Epstein-Barr se asocia con el linfoma de Burkitt y los linfoepiteliomas, el virus de la hepatitis con el hepatocarcinoma, y el virus herpes tipo II o virus del herpes genital con el carcinoma de cérvix. Todos estos virus asociados a tumores humanos son del tipo ADN. El virus HTLV, sin embargo, es del tipo ARN, o retrovirus, como la mayor parte de los virus asociados a tumores en animales. Produce una leucemia humana. En presencia de una enzima denominada transcriptasa inversa, induce a la célula infectada a producir copias en ADN de los genes del virus, que de esta manera se incorporan al genoma celular. Estos virus del tipo ARN contienen un gen denominado oncogén viral capaz de transformar las células normales en células malignas. Distintas investigaciones han demostrado que los oncogenes virales tienen una contrapartida en las células humanas normales: es el proto-oncogén, u oncogén celular. Los productos de los oncogenes (las proteínas que producen)

son factores de crecimiento (o proteínas necesarias para la acción de tales factores de crecimiento), que estimulan el crecimiento de las células tumorales.

6.2.3) Radiaciones

Las radiaciones ionizantes son uno de los factores causales más reconocidos. La radiación produce cambios en el ADN, como roturas o transposiciones cromosómicas en las que los cabos rotos de dos cromosomas pueden intercambiarse. La radiación actúa como un iniciador de la carcinogénesis, induciendo alteraciones que progresan hasta convertirse en cáncer después de un periodo de latencia de varios años.

6.2.4) Productos químicos. ^(4,14)

El proceso por el que los productos químicos producen cáncer ha sido ampliamente estudiado. Algunos actúan como iniciadores. Sólo requieren una única exposición, pero el cáncer no aparece hasta pasado un largo periodo de latencia y tras la exposición a otro agente denominado promotor. Los iniciadores producen cambios irreversibles en el ADN. Los promotores no producen alteraciones en el ADN pero sí un incremento de su síntesis y una estimulación de la expresión de los genes. Su acción sólo tiene efecto cuando ha actuado previamente un iniciador, y cuando actúan de forma repetida. El humo del tabaco, por ejemplo, contiene muchos productos químicos iniciadores y promotores. La actuación del tabaco como promotor es tal, que si se elimina el hábito de fumar, el riesgo de cáncer de pulmón disminuye de forma rápida. El alcohol es también un importante promotor; su abuso crónico incrementa de manera importante el riesgo de cánceres que son inducidos por otros agentes, como el cáncer de pulmón en los fumadores. Los carcinógenos químicos producen también roturas y translocaciones cromosómicas.

6.2.5) Factores inmunes.

Se cree que el sistema inmunológico es capaz de reconocer algunas formas de células malignas y producir células capaces de destruirlas. Algunas enfermedades o procesos que conducen a una situación de déficit del sistema inmunológico son la causa del desarrollo de algunos cánceres. Esto sucede en el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), enfermedades deficitarias del sistema inmunológico congénitas, o la administración de fármacos inmunodepresores.

6.2.6) Factores ambientales. ⁽⁴²⁾

Se calcula que éstos son la causa del 80% de los cánceres. La relación causa-efecto más demostrada es el humo de tabaco, inhalado de forma activa o pasiva; es responsable de cerca del 30% de las muertes por cáncer. Los factores alimentarios pueden ser responsables de un 40%, pero la relación causal no está tan establecida, y no se conocen con exactitud los constituyentes de la dieta que son responsables. La obesidad es un factor de riesgo para algunos cánceres como el cáncer de mama, colon, útero y próstata. El alto contenido en grasa y el pobre contenido en fibra de la dieta se asocian con una alta incidencia de cáncer de colon. Al igual que ocurre con el alcohol, las grasas y la obesidad parecen actuar como promotores.

6.2.7) Oncogénos.

El componente que relaciona todos los factores expuestos con anterioridad parece ser el oncogén. Los virus oncogénicos pueden insertar sus genes en diferentes lugares del genoma animal. Un oncogén viral se inserta en conexión con un oncogén celular, influye en la expresión de este oncogén e induce cáncer. Los carcinógenos químicos y la radiación producen lesiones en el ADN, mutaciones y alteraciones en los cromosomas, y los oncogenes tienen una localización dentro del cromosoma en proximidad a los puntos frágiles o puntos de ruptura.

Se cree que la malignización es la consecuencia de una serie de alteraciones que comienzan con un gen alterado o una mutación somática (una mutación de una célula normal de un tejido corporal), seguida de la acción promotora de algún agente que estimula la expresión de uno o varios oncogenes, o inhibe los efectos de uno o varios antioncogenes; en consecuencia se liberan factores de crecimiento. Es posible que el primer evento sea la falta de producción de los metabolitos necesarios para la diferenciación celular normal. La estimulación por los factores de crecimiento produce la proliferación del clon de células indiferenciadas, y un defecto del sistema inmunológico permite que estas células alteradas escapen a la destrucción por el sistema de control del organismo.

6.2.8) Incidencia.

Existe una gran variación de incidencia según el área geográfica. Estudios sobre poblaciones que han emigrado de un área geográfica a otra diferente sugieren que tales variaciones se deben más a diferencias en estilo de vida que al origen étnico. Esto es comprensible, si se considera que la mayor parte de los cánceres se relacionan con factores ambientales más que con la herencia, pese a que ambos inciden.

Los cánceres que producen mayor mortalidad en Estados Unidos y en Europa son el cáncer de pulmón (primero en los dos sexos), el cáncer colorectal (segundo si se suman ambos sexos), el cáncer de mama y de útero en las mujeres, y el cáncer de próstata en los varones. Los mencionados son responsables de más del 55% de todas las muertes por cáncer. Las diferentes formas de cáncer cutáneo son la forma más frecuente de cáncer con más de medio millón de casos al año que, salvo en el caso del melanoma maligno, no figuran en las estadísticas. Globalmente, en España, los cánceres más frecuentes son los del sistema respiratorio seguidos por los del estómago, próstata, colon y mama. Dentro de los tumores femeninos los de mama son los más frecuentes.

6.2.9) Detección y diagnóstico.

Cuanto más temprano sea el diagnóstico y el tratamiento, mayores posibilidades de curación habrá. Las pruebas de screening (detección precoz en pacientes aparentemente sanos) permiten realizar el diagnóstico antes del desarrollo de los síntomas, en una fase en la que el cáncer es más curable. Algunos de los cánceres más mortíferos, como el de mama, colon y recto, cuello uterino y próstata, pueden ser puestos en evidencia mediante pruebas de screening (o cernimiento celular).

El diagnóstico precoz de las formas de cáncer para las que no existe una prueba práctica de screening depende de la identificación por parte del paciente de los signos tempranos de la enfermedad. Los síntomas enumerados en la siguiente lista pueden señalar la existencia de un cáncer: ^(42,44)

- Cambios en el ritmo intestinal o urinario
- Heridas que no cicatrizan
- Hemorragias inhabituales
- Bultos en las mamas o en otras regiones del organismo
- Dificultad para tragar alimentos
- Cambios repentinos en el aspecto de verrugas cutáneas
- Tos persistente o ronquera
- Pérdida de peso
- Pérdida de apetito

El diagnóstico del cáncer comienza por una exhaustiva historia clínica y examen físico, que incluye la inspección y palpación de todas las localizaciones corporales accesibles, en especial la piel, cuello, mamas, abdomen, testículos y ganglios linfáticos accesibles.

Debe realizarse el examen de los orificios corporales, en particular el examen rectal para los cánceres de recto y próstata, y el examen pélvico para los cánceres de cuello y matriz uterina:

6.3) Biopsia.

La biopsia sigue siendo el único método definitivo para el diagnóstico del cáncer. En una biopsia, se toma para estudio una sección del tejido tumoral o de una metástasis. Diversas técnicas recientes han reducido la necesidad de realizar biopsias quirúrgicas abiertas. La mayor parte de los tumores en cualquier localización corporal son accesibles a la biopsia a través de una fina aguja flexible dirigida por palpación o tomografía axial computarizada (TAC). Con el diagnóstico previo a la cirugía, el médico y el paciente pueden realizar una mejor planificación del tratamiento y de la cirugía, si es preciso.

6.3.1) Estudio de la enfermedad.

Una vez establecido el diagnóstico definitivo de cáncer, la extensión o estadio de la enfermedad deben ser evaluados puesto que de ellos dependen el pronóstico y tratamiento adecuado. Para cada tipo específico de tumor el estadio (I, II, III, IV) se define en función del hallazgo de ciertos datos con significación pronóstica; I) tumor localizado de pequeño tamaño, II) tumor localizado más extenso, III) afectación de los ganglios linfáticos regionales y IV) metástasis a distancia. El estadio clínico se deduce de los datos obtenidos antes de la exploración quirúrgica, y condiciona la elección del tratamiento inicial. El estadio quirúrgico depende de los hallazgos exploratorios durante la intervención y puede diferir del estadio clínico; el tratamiento posterior y el pronóstico se establecen en función de éste. También permite analizar los efectos de diferentes tratamientos.

Aproximadamente, en dos terceras partes de enfermos terminales se presenta una de las más temibles secuelas del cáncer: el dolor, el cual debe ser aliviado para aumentar las expectativas de sobrevivencia del paciente, pues de lo contrario desaparece su voluntad para continuar el tratamiento e incluso pierde la de vivir. ⁽⁴⁶⁾

También debe tomarse en cuenta que 80 % de los pacientes que presentan cánceres primarios de mama, pulmón y próstata desarrollan simples o múltiples metástasis óseas (invasión de células tumorales en los huesos). De hecho, parte de las prácticas oncológicas está dedicada a paliar el dolor en esos enfermos. ⁽⁴⁶⁾

6.4) Principales tipos de Cáncer.

Entre los principales tipos de cáncer que se presentan en la población se encuentran el cáncer de mama, próstata, cervicouterino y pulmón.

6.4.1) Cáncer de mama.

Los investigadores estado estudiando el cáncer de seno por muchos años para aprender cómo tratar mejor esta enfermedad. Anteriormente, los científicos pensaban que el cáncer de seno se diseminaba primero a los tejidos vecinos y a los ganglios linfáticos de la axila antes de diseminarse a otras partes del cuerpo. Ahora, los científicos creen que las células cancerosas pueden desprenderse del tumor primario en el seno y que comienzan a diseminarse aun cuando la enfermedad esté en una etapa inicial.

El cáncer de mama constituye un problema de salud pública:

- Es el cáncer más frecuente en la mujer (23% del total)
- Una de cada 8-10 mujeres puede llegar a desarrollarlo a lo largo de su vida
- Constituye la primera causa de muerte por cáncer en la mujer
- Representa la primera causa de muerte en la mujer entre los 25-45 años

6.4.1.1) Desarrollo del cáncer de mama.

Inicialmente se produce un daño irreversible a nivel nuclear. Los daños suelen ser comunes y frecuentes en la población general.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Posteriormente se produce la progresión hacia carcinoma invasivo. En el cáncer de mama el estímulo hormonal parece fundamental, aunque probablemente estarán implicados otros factores promotores. La acción de dichos factores se produce durante unos 10-15 años desde el daño inicial hasta la aparición clínica del carcinoma.⁽⁵⁰⁾

La quimioprolifaxis en Oncología consiste en la utilización de fármacos o nutrientes capaces de reforzar los mecanismos fisiológicos de control del crecimiento tumoral:

- Previniendo la iniciación tumoral
- Revirtiendo las lesiones premalignas en etapas previas a la invasión, manteniendo a las potenciales células malignas en un estado latente⁽⁵⁰⁾

Los agentes que más están siendo utilizados y estudiados son:

- Hormonas sexuales
- Retinoides
- Antagonistas específicos frente a factores de crecimiento producidos por oncogenes
- Bloqueantes de receptores para factores de crecimiento tumoral⁽⁵⁰⁾

El Tamoxifeno es un antiestrógeno sintético no esteroideo. En la actualidad está siendo utilizado en el cáncer de mama, en primera línea de hormonoterapia en enfermedad avanzada, como tratamiento adyuvante a cirugía y en protocolos de investigación como quimioprolifaxis.

Mecanismo de acción: Antagonista estrogénico (mecanismo competitivo), otros mecanismos: Bloquea el ciclo celular en la fase G1. Inhibe la secreción de promotores de proliferación de células neoplásicas, estimula la producción de inhibidores de crecimiento de líneas celulares epiteliales Tumores hepáticos (efecto estrogénico) reduce el riesgo de carcinoma contralateral.⁽⁵⁰⁾

El tamoxifeno es el fármaco recomendado. Ha demostrado un efecto preventivo beneficioso en carcinoma de mama contralateral, en osteoporosis y en patología cardiovascular, reduciendo no sólo la incidencia; también reduce la mortalidad por dichas patologías. La interpretación biológica del beneficio en cáncer de mama parece ser que en realidad estaríamos tratando lesiones mínimas ya establecidas, en un situación de producción hormonal endógena ausente o muy limitada.⁽⁵⁰⁾

6.4.2) Cáncer de Próstata.

La próstata es una pequeña glándula del sistema reproductor masculino que produce un componente del semen. La glándula prostática es del tamaño aproximado de una nuez y está localizada debajo de la vejiga y enfrente del recto. Rodea la parte superior de la uretra, el tubo que vacía la orina de la vejiga. Si la próstata crece demasiado, el flujo de la orina puede hacerse más lento o detenerse.⁽⁵²⁾

Con excepción del cáncer de piel, el cáncer de próstata es el cáncer más común entre los hombres estadounidenses. En la mayoría de los hombres con cáncer de próstata, la enfermedad avanza en forma muy lenta. Muchos hombres no morirán a causa del cáncer de próstata, sino que vivirán con él hasta que mueran por alguna otra causa. Sin embargo, un número significativo de hombres experimentará la progresión de la enfermedad y una muerte difícil. El cáncer de próstata es la segunda causa principal de muerte por cáncer en hombres. Los tratamientos comunes para el cáncer de próstata pueden causar impotencia (dificultad para lograr una erección) e incontinencia (incapacidad para retener la orina) en algunos hombres, lo cual deteriora inmensamente su calidad de vida.⁽⁵²⁾

Todos los hombres tienen cierto riesgo de padecer cáncer de próstata. El factor principal de riesgo es la edad. Más del 92 por ciento de los cánceres de próstata ocurren en hombres de 55 años de edad o más. Los hombres afroamericanos tienen un riesgo mayor que los blancos.

Por lo general, se utilizan dos exámenes para detectar cáncer de próstata en hombres que no tienen síntomas de la enfermedad. Uno es el examen rectal digital (DRE), el cual permite al médico palpar la próstata a través del recto para determinar si hay áreas duras o abultadas. El otro es un análisis de sangre para detectar una sustancia producida por la próstata y que se llama antígeno prostático específico (PSA). Ambos exámenes se utilizan para determinar si se debe practicar una biopsia prostática; la única forma de saber con seguridad si un hombre tiene cáncer de próstata consiste en examinar las células de la próstata bajo el microscopio. ⁽⁵²⁾

El cáncer de próstata se clasifica tanto por estadios o etapas como por grados. El estadio se refiere a qué tanto se ha diseminado el cáncer y el grado describe qué tan anormales parecen ser las células del tumor.

6.4.2.1) Estadio.

El cáncer precoz de próstata en estadios I y II no se ha diseminado fuera de la glándula prostática. El cáncer de próstata en estadio III, llamado a menudo enfermedad localmente avanzada, se extiende fuera de la glándula hacia las vesículas seminales o a los ganglios linfáticos. El estadio IV significa que el cáncer se ha diseminado a otros tejidos u órganos. ⁽⁵²⁾

6.4.2.2) Grado.

De acuerdo a la apariencia microscópica del tejido tumoral, los patólogos pueden clasificarlo como cáncer de grado bajo, medio o elevado. Una forma utilizada para clasificar el cáncer de próstata es el sistema Gleason, que utiliza una puntuación de 2 al 10. El patólogo estudia muestras de tejido de la próstata y califica la apariencia de los tejidos del tumor en una escala del 1 al 5 para indicar qué tan diferentes son con respecto al tejido prostático normal. Las dos puntuaciones más comunes o la más común y la peor (más anormal) se suman para producir la puntuación del sistema Gleason. Cuanto más alta sea la

puntuación, mayor será el grado del tumor. Los tumores de grado elevado (puntuación Gleason de 7 a 10) pueden crecer con más rapidez y tienen más probabilidad de diseminarse que los tumores de grados más bajos.⁽⁵²⁾

En 1992, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de una dosis de 5 mg de finasterida, tomada por vía oral en forma de píldora, para tratar la hiperplasia prostática benigna (HPB), un agrandamiento no canceroso de la próstata que puede bloquear el flujo de orina. La finasterida se comercializa con el nombre de Proscar para este uso. En dosis mucho más baja (1 mg), la finasterida se utiliza para prevenir la calvicie y promover el crecimiento del cabello y se comercializa con el nombre de Propecia®. La finasterida encoge la glándula prostática. El medicamento reduce la concentración de dihidrotestosterona (DHT) en la sangre y en la glándula prostática. La DHT es una hormona masculina que es importante en el crecimiento normal y anormal de la glándula prostática. La DHT desempeña un papel clave en el crecimiento no canceroso de la próstata (agrandamiento benigno de la próstata o HPB) y también está involucrada en el desarrollo de cáncer prostático. La finasterida actúa al bloquear la acción de una enzima, la 5-alfa reductasa, necesaria para cambiar la hormona testosterona en DHT. La finasterida tiene una estructura química similar a la de la testosterona, lo cual le permite unirse a la 5-alfa reductasa, haciendo que ya no haya enzima disponible para cambiar la testosterona en DHT.⁽⁵²⁾

6.4.3) Cáncer cervicouterino.

Cada año, cerca de 15 000 mujeres en los Estados Unidos reciben la noticia de que tienen cáncer del cuello del útero o cérvix. El cérvix forma un canal que desemboca en la vagina, la cual conduce al exterior del cuerpo.⁽⁵¹⁾

Como todos los otros órganos del cuerpo, el cérvix está compuesto de muchos tipos de células. Normalmente, las células se dividen para producir más células sólo cuando el cuerpo las necesita. Este proceso ordenado nos ayuda a mantenernos sanos.

Si las células continúan dividiéndose cuando no se necesitan células nuevas, se forma una masa de tejido. Esta masa de tejido extra, a lo que se llama un crecimiento o tumor, puede ser benigna o maligna. Los tumores benignos no son cancerosos. Generalmente se pueden operar y, en la mayoría de los casos, no vuelven a aparecer. Pero, lo más importante es que las células de los tumores benignos no se diseminan a otras partes del cuerpo. Los pólipos, quistes y verrugas genitales son tipos de crecimientos benignos del cuello uterino o cérvix.⁽⁵¹⁾

Los tumores malignos son cancerosos. Las células cancerosas pueden invadir y dañar tejidos y órganos que estén cerca del tumor. Las células cancerosas pueden también desprenderse de un tumor maligno y entrar en el torrente de la sangre o en el sistema linfático. Así es como el cáncer de cérvix puede diseminarse a otras partes del cuerpo, como a los ganglios linfáticos, al recto, a la vejiga, a los huesos de la columna vertebral o a los pulmones. Cuando el cáncer se disemina, se le llama metástasis.⁽⁵¹⁾

Las células de la superficie del cérvix o cuello del útero algunas veces parecen anormales pero no cancerosas. Los científicos creen que algunos cambios anormales en las células del cérvix son el primer paso en una serie de cambios lentos que pueden conducir al cáncer años más tarde. Es decir, algunos cambios anormales son precancerosos; pueden convertirse en cancerosos con el tiempo.⁽⁵¹⁾

Al pasar de los años, los médicos han usado términos diferentes para referirse a cambios anormales en las células de la superficie del cuello uterino. Un término que se usa ahora es el de lesión intraepitelial escamosa, SIL en inglés. (La palabra lesión se refiere a un área de tejido anormal; intraepitelial significa que las células anormales están presentes sólo en la

capa superficial de células). Los cambios en estas células se pueden dividir en dos categorías:

Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado se refiere a cambios precoces en el tamaño, forma y número de células que forman la superficie del cérvix. Algunas lesiones de bajo grado desaparecen por sí mismas. Sin embargo, con el tiempo, otras lesiones pueden crecer o hacerse más anormales y formar una lesión de alto grado. Las lesiones precancerosas de bajo grado también se llaman displasia leve o neoplasia intraepitelial cervical I (CIN I, en inglés). Tales cambios precoces en el cérvix ocurren con más frecuencia en mujeres de 25 a 35 años de edad pero pueden aparecer también en otros grupos de edad.⁽⁵¹⁾

Lesión intraepitelial escamosa de alto grado significa que hay un gran número de células precancerosas que se ven muy diferentes de las células normales. Del mismo modo que las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado, estos cambios precancerosos comprenden sólo células en la superficie del cuello del útero. Estas células no se harán cancerosas y no invadirán las capas más profundas del cérvix por muchos meses, tal vez años. A las lesiones de alto grado también se les conoce como displasia moderada o severa, CIN 2 ó 3, o bien carcinoma in situ. Estas lesiones se presentan con más frecuencia en mujeres de 30 a 40 años de edad pero pueden aparecer también en otros grupos de edad.⁽⁵¹⁾

Los síntomas generalmente no aparecen hasta que las células cervicales anormales se vuelven cancerosas e invaden el tejido cercano. Cuando esto sucede, el síntoma más común es un sangrado anormal. El sangrado puede comenzar y detenerse entre períodos menstruales regulares o puede ocurrir después de relaciones sexuales, de lavado vaginal o de un examen pélvico. El sangrado menstrual puede durar más tiempo y ser más abundante que de costumbre. El sangrado después de la menopausia también puede ser un síntoma de cáncer cervical. Una mayor secreción vaginal puede ser otro síntoma de cáncer cervical.⁽⁵¹⁾

6.4.3.1) Diagnóstico.

El examen pélvico y la prueba de Pap permiten al médico detectar los cambios anormales en el cérvix. La colposcopia es un método usado ampliamente para examinar el cuello del útero para áreas anormales. El médico aplica una solución como de vinagre al cérvix y luego usa un instrumento que parece un microscopio (llamado colposcopio) para mirar de cerca el cérvix. El médico puede entonces cubrir el cuello uterino con una capa de solución de yodo (un procedimiento que se llama prueba de Schiller). Las células sanas adquieren un color café; las células anormales adquieren un color blanco o amarillo.⁽⁵¹⁾

6.4.3.2) Cirugía.

Los métodos para remover o destruir cánceres pequeños en la superficie del cérvix son semejantes a los usados para tratar lesiones precancerosas. El tratamiento puede causar calambres u otro dolor, sangrado o una secreción acuosa.⁽⁵¹⁾

La histerectomía es una cirugía mayor. Por algunos días después de la operación, la mujer puede sentir dolor en la parte inferior del abdomen. El médico puede ordenar medicamentos para controlar el dolor. La mujer puede tener dificultad para orinar y es posible que necesite que se inserte un catéter en la vejiga para drenar la orina por algunos días después de la cirugía. Tal vez ella tenga también problemas para evacuar el intestino en forma normal. Por un período de tiempo después de la cirugía, las actividades de la mujer se deberán limitar para dar lugar a la curación. Las actividades normales, incluyendo las relaciones sexuales, generalmente se pueden reanudar después de 4 a 8 semanas.⁽⁵¹⁾

Las mujeres a las que se les ha removido el útero ya no tendrán períodos menstruales. Sin embargo, el deseo sexual y la capacidad para tener relaciones sexuales generalmente no se afectan por la histerectomía. Por otra parte, muchas mujeres pasan por un tiempo difícil emocionalmente después de esta cirugía. La visión que tiene la mujer de su propia

sexualidad puede cambiar, y ella puede sentir una pérdida emocional porque ya no puede tener hijos. En este momento, es importante una pareja que comprenda. Las mujeres querrán discutir estos asuntos con el médico, el personal de enfermería, la asistente social médica o algún miembro de su iglesia.⁽⁵¹⁾

6.4.4) Cáncer de Pulmón.

Es una enfermedad maligna que prolifera directamente en el tejido pulmonar o se extiende hasta el pulmón -a través del flujo sanguíneo o linfático- a partir de otro foco tumoral (metástasis). Los tumores de mama, riñón, colon, próstata, tiroides y cuello del útero suelen hacer metástasis en el pulmón. El cáncer primario de pulmón comienza con cambios celulares en los bronquios, específicamente en las células epiteliales y puede invadir tejidos adyacentes antes de que los síntomas se manifiesten. Existen muchos tipos de cáncer de pulmón, pero básicamente se pueden clasificar en tumores de células pequeñas y de células no pequeñas. En general, los primeros se propagan más rápidamente que los segundos.⁽⁵³⁾

El 83% de los cánceres de pulmón se asocian con el hábito de fumar. A mayor cantidad de cigarrillos fumados por día y cuanto más prematuro sea el hábito, mayores serán los riesgos de cáncer. Las personas no fumadoras expuestas al humo del cigarrillo también pueden verse afectadas, También por la exposición a la polución, la radiación y al asbesto (grupo de minerales) y otra gran cantidad de sustancias.⁽⁵³⁾

Los síntomas son: tos persistente, esputo sanguinolento, falta de aliento, dolor de pecho, pérdida de apetito y de peso, debilidad, dificultades para tragar y/o hablar, palidez, coloración de la piel anormalmente oscuro o claro.⁽⁵³⁾

Tratamiento y Recomendación: Mediante la auscultación con estetoscopio se detecta un silbido persistente y el examen de manos muestra dedos en palillo de tambor (ensanchamiento de la punta de los dedos). La radiografía de tórax suele ser la primera prueba que detecta una sombra en el pulmón. Para comprobar si se trata de cáncer, se recurre a la broncoscopia (extracción de muestra de tejido para biopsia). La clasificación del tumor se hace según su tamaño, su ubicación y la propagación o no a los ganglios linfáticos. ⁽⁵³⁾

Depende del tipo de cáncer y de la fase de la enfermedad. Si el tumor no se ha expandido más allá del pulmón, se puede extirpar quirúrgicamente. Si ya se ha propagado o si está demasiado cerca de la tráquea, se recurre a la radioterapia. En los cánceres de células pequeñas, la opción de tratamiento es una combinación de radioterapia y quimioterapia. Durante el tratamiento, se pueden determinar las concentraciones de ciertas moléculas que están aumentadas en procesos tumorales (marcadores tumorales). El decrecimiento de dichos valores constituye un buen pronóstico. ⁽⁵³⁾

7. TERAPIA DEL CÁNCER.

La necesidad de curar un cáncer es imprescindible. Las células cancerosas pueden ser extirpadas quirúrgicamente o destruidas con agentes tóxicos o con radiación, pero es difícil erradicarlas todas y cada una de ellas. La cirugía raramente puede descubrir todas las metástasis, y los tratamientos que matan a las células cancerosas generalmente también son tóxicos para las células normales. Además, con que queden unas cuantas células cancerosas, pueden proliferar y producir un resurgimiento de la enfermedad; a diferencia de las células normales, pueden desarrollar resistencia a los tóxicos utilizados para destruirlas. Se han desarrollado curas efectivas utilizando sustancias anticancerosas (solas o en combinación con otros tratamientos) contra algunos cánceres.

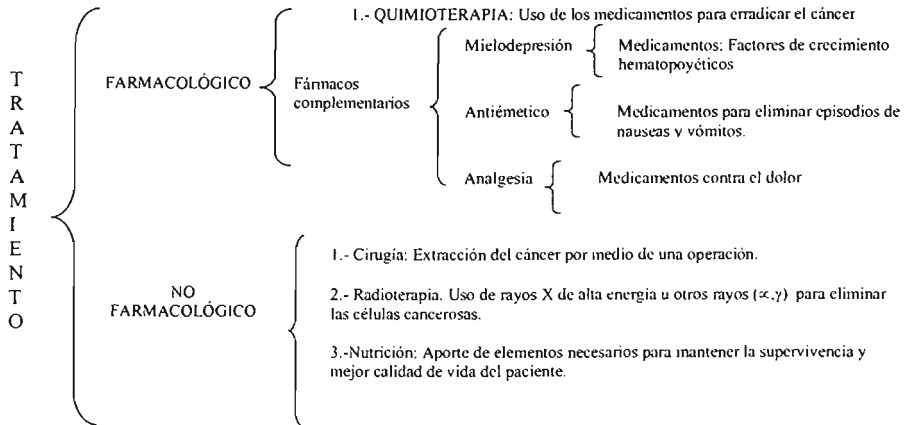
Para el tratamiento del dolor en el cáncer se han hecho estudios en los cuales los resultados demostraron que con una sola inyección el dolor disminuyó en 79 por ciento, el efecto se prolongó aproximadamente tres meses y aumentó el tiempo de sobrevida.

En algunos pacientes el alivio se consiguió en la primera o segunda semana de aplicación, y mejoró progresivamente. Los beneficios del tratamiento pueden prolongarse durante varios meses, permitiendo al enfermo desarrollar una vida ambulatoria, es decir, sin tener que vivir hospitalizados.

Además, para el caso de algunos de los cánceres más comunes, una cirugía apropiada o una radioterapia local permite la recuperación de una gran proporción de pacientes si la enfermedad se diagnóstica en una etapa razonablemente temprana. ⁽³⁷⁾

El tratamiento del cáncer puede ser como se observa en la figura 10.

Figura 10. Tratamiento farmacológico y no farmacológico del cáncer: ⁽³⁷⁾



Dentro del tratamiento no farmacológico se encuentra la radioterapia, la cual consiste en el uso de rayos X de alta energía para eliminar células cancerosas y reducir tumores. La radiación puede provenir de una máquina fuera del cuerpo (radioterapia externa) o se puede derivar de materiales que producen radiación (radioisótopos) a través de tubos plásticos delgados que se aplican en el área donde se encuentran las células cancerosas (radiación interna). La radioterapia puede emplearse sola o además de cirugía.

La radioterapia externa, que es la más habitual, se administra desde una máquina dirigida al lugar en donde las células cancerosas proliferan dentro del cuerpo del paciente. Entre los ejemplos de máquinas de radioterapia se incluyen los aceleradores lineales, las máquinas de cobalto o las máquinas de rayos X de ortovoltaje. El oncólogo radioterapeuta decidirá qué tipo de máquina se va a utilizar. Se administra en sesiones, una cada día (de lunes a viernes) con una duración de 20 minutos aproximadamente, desde que el paciente entra en la habitación, hasta que sale. Las sesiones son indoloras y lo único que tiene que hacer el paciente es permanecer en la posición y en la postura que se le indique. Durante la sesión no se nota absolutamente nada (es parecido a una radiografía). Las máquinas de tratamiento no entran en contacto con el paciente.⁽⁴²⁾

La otra manera de tratar con radioterapia es la llamada braquiterapia o curieterapia. En este tipo de tratamiento se colocan sustancias radioactivas cerca de dentro del tumor (o en las zonas donde se sospecha que pueda haber células tumorales). Las sustancias entran por una cavidad natural del organismo o bien se puede introducir bajo anestesia en los tejidos afectados. Pasado un tiempo (uno o varios días) se retiran del cuerpo las sustancias radioactivas. Este tratamiento tiene la ventaja de que la radiación esta muy localizada (a diferencia de la radioterapia externa, en donde la radiación tiene que atravesar zonas del cuerpo sanas) y además el tratamiento es rápido (días). Las desventajas es que el paciente tiene que ser aislado en una habitación especial, para que sólo ella reciba la radiación.⁽⁴²⁾

La radioterapia administra radiación ionizante a las células anormales, destruyéndolas.

7.1) Radioterapia.

Para que las células sanas tengan tiempo de recuperarse, los pacientes reciben pequeñas dosis de radiación (dosis única) considerando el suficiente tiempo entre los tratamientos. La mayoría de los pacientes reciben tratamientos de radiación sin necesidad de ser hospitalizados.

Aunque cada hospital puede tener protocolos específicos, normalmente la radioterapia sigue este proceso:

1. El paciente suele recibir radioterapia cuatro o cinco veces a la semana.
2. La colocación y el tratamiento real sólo suelen tomar unos pocos minutos.
3. Cuando comienza la radioterapia, el tecnólogo monitorea atentamente al paciente en una pantalla de televisión en otro cuarto.
4. El paciente debe permanecer inmóvil en la mesa de tratamiento durante la radiación.
5. Si el tumor se reduce, puede ajustarse la radioterapia para preservar más tejido sano.

Los tratamientos intensivos contra el cáncer pueden originar importantes lesiones en los tejidos bucales. La quimioterapia o la radiación pueden producir ulceración que favorece una infección secundaria que pudiera tener consecuencias sistémicas graves para el paciente neutropénico con cáncer, ya que la cantidad de neutrófilos que son la primera línea de defensa cuando su cuerpo necesita combatir una infección y se realiza un Recuento Total de Sangre (RTS) que es vigilado en diferentes momentos antes y durante los tratamientos de quimioterapia. Estos pacientes también son susceptibles de sufrir alteraciones permanentes de las glándulas salivales que pudieran causar xerostomía.⁽⁶⁰⁾

El éxito de la radioterapia depende de las siguientes condiciones:⁽⁴⁴⁾

1. Mayor sensibilidad de la célula cancerosa en comparación con las células del lecho tisular normal frente a las radiaciones ionizantes.
2. Mayor capacidad de recuperación postirradiación de tejido normal.
3. Pacientes en condiciones físicas razonablemente buenas.

En el cáncer cervicouterino el Radio fue el primer elemento empleado y que se ha mantenido desde entonces como el elemento más importante en la radioterapia de las lesiones del cuello uterino. Su principal ventaja la constituye su periodo de semidesintegración de 1.620 años aproximadamente, lo que lo convierte en un elemento muy duradero y estable para uso terapéutico. Se emplea la radiación externa para tratar las zonas de drenaje linfático de la pelvis, laterales al cuello uterino y a los tejidos paracervicales.⁽⁴⁴⁾

En años recientes se han empleado tanto Cesio como Cobalto en el tratamiento intracavitario. El periodo de semidesintegración del Cesio es de 30 años, por lo que (disponiendo de la tecnología actual) constituye un sustituto muy adecuado del radio. Los ginecólogos han adaptado técnicas fundamentales de aplicación de radio en el tratamiento del cáncer de cuello uterino. Se usan tres técnicas intracavitarias que emplean aplicadores especialmente diseñados, y la cuarta implica la aplicación directa del radio al tumor por medio de agujas.⁽⁴⁴⁾

7.2) Quimioterapia.

La era moderna de la quimioterapia del cáncer comenzó después de la Segunda Guerra Mundial con la introducción de las mostazas nitrogenadas, agentes alquilantes desarrollados para el uso clínico como consecuencia de la toxicidad hematopoyética observada con la mostaza sulfurada (un gas de guerra) y la aminopterina, un antagonista de los folatos. Estos compuestos produjeron remisiones notables en pacientes con linfoma y en niños con leucemia linfocítica aguda. Desafortunadamente no se obtuvieron curaciones debido al rápido desarrollo de resistencia a los fármacos, un problema que se ha observado con el uso único de cada nuevo fármaco introducido.⁽²⁾

Estos resultados fueron seguidos por un enérgico programa de desarrollo de fármacos anticancerosos y fueron alentados por el apoyo y las facilidades de evaluación masiva proporcionados por el National Cancer Institute a los investigadores académicos e industriales. Desde entonces se han aprobado más de 30 fármacos para el uso en pacientes con cáncer. Se han diseñado regímenes combinados que curan a la mayoría de los pacientes con coriocarcinoma, cáncer testicular y leucemia linfocítica aguda, algunos tumores sólidos de la infancia y diversos tipos de linfoma, entre ellos la enfermedad de Hodgking el linfoma de células grandes y el linfoma de Burkitt.^(3,48)

La quimioterapia es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas. Con más frecuencia, se usa cuando el cáncer del cuello del útero se ha diseminado a otras partes del cuerpo. El médico podría usar sólo un fármaco o una combinación de fármacos.⁽³³⁾ Los fármacos anticancerosos usados para tratar el cáncer cervical pueden inyectarse en la vena o pueden tomarse en forma de tabletas por la boca. En cualquier caso, la quimioterapia es un tratamiento sistémico, lo cual significa que los fármacos fluyen por el cuerpo en el torrente sanguíneo.⁽¹⁹⁾

La quimioterapia se administra en ciclos: un período de tratamiento seguido de un período de recuperación, luego otro período de tratamiento y así sucesivamente. La mayoría de las

pacientes reciben la quimioterapia como pacientes ambulatorias (en el hospital, en el consultorio del médico o en casa). Dependiendo del tipo de fármacos administrados y de la salud general de la mujer; sin embargo, ella podría necesitar permanecer en el hospital durante su tratamiento.⁽⁵²⁾

7.3) Cirugía.

La cirugía es muy usada para el tratamiento del cáncer, ya que se realiza principalmente la extirpación de los tumores que se hayan desarrollado en algún tejido del cuerpo. Con mayor frecuencia, el tratamiento para el cáncer de cérvix incluye la cirugía y la radioterapia. Algunas veces se usa la quimioterapia o la terapia biológica. Las pacientes son tratadas a menudo por un equipo de especialistas. El equipo puede incluir a oncólogos ginecólogos y oncólogos radiólogos. Los médicos pueden decidirse a usar un método de tratamiento o una combinación de métodos. Algunas pacientes toman parte en estudios clínicos (estudios de investigación) que usan nuevos métodos de tratamiento. Tales estudios están diseñados para mejorar el tratamiento del cáncer. Hay más información disponible en la sección sobre Estudios clínicos.⁽⁵²⁾

La cirugía es una terapia local para remover tejido anormal en el cérvix o cerca de él. Si el cáncer está sólo en la superficie del cuello uterino, el médico puede destruir las células cancerosas en forma semejante a los métodos usados para tratar lesiones precancerosas. Si la enfermedad ha invadido capas más profundas del cérvix pero no se ha diseminado más allá del cérvix, el médico puede llevar a cabo una operación para extirpar el tumor pero dejar el útero y los ovarios. En otros casos, sin embargo, una mujer puede necesitar que se le haga una histerectomía o puede escoger tener esta operación, especialmente si tiene planes de ya no tener hijos. En este procedimiento, el médico remueve todo el útero, incluyendo el cérvix; algunas veces también se remueven los ovarios y las trompas de Falopio. Además, el médico puede remover los ganglios linfáticos que están cerca del útero para saber si el cáncer se ha extendido a estos órganos.⁽⁵²⁾

8. RADIOTERAPIA DIRIGIDA

La medicina nuclear diagnóstica se basa en el uso de los radiofármacos, donde un isótopo radiactivo se incorpora a una molécula orgánica o inorgánica que se dirige selectivamente a un órgano de interés o que se incorpora a un proceso metabólico o fisiológico del organismo. Dado que el isótopo es un emisor gamma o de positrones, se pueden obtener por medio de sistemas de detección llamados gammacámaras y equipos de tomografía de emisión de positrones, externamente imágenes in vivo del funcionamiento de los diversos órganos o sistemas, las cuales se procesan en sistemas de cómputo y se imprimen en placas radiográficas o fotográficas. Estas imágenes pueden ser analizadas y correlacionadas con experiencias clínicas. Lo más importante de los radiofármacos para diagnóstico es que pueden obtenerse estudios "dinámicos" lo que no puede lograrse con el ultrasonido o la tomografía convencional.⁽¹³⁾ Por otro lado, la medicina nuclear también cuenta con aplicaciones terapéuticas importantes empleando para ello fuentes radiactivas no selladas.

8.1) Mecanismo de Acción.

Para comprender el efecto de las radiaciones ionizantes, se han invocado dos teorías que lejos de ser contradictorias se complementan fácilmente.

- Teoría de Acción Directa o Teoría del Blanco. Vincula el efecto biológico y la importancia del mismo con la responsabilidad biológica del blanco. Si tenemos en cuenta que en cualquier modelo biológico y, más concretamente, en las células humanas la posibilidad de reproducción de las mismas y el adecuado cumplimiento del código genético está vinculado al genoma, es decir, a los cromosomas del núcleo celular o a la integridad del ADN, el daño celular será proporcional a la lesión inducida en el ADN. Si la lesión es irreversible la consecuencia será la muerte reproductiva de la célula alcanzada. Si por el contrario, la lesión radioinducida es reparada, el ADN podrá seguir con mitosis sucesivas pero con la posibilidad de transmitir alteraciones en la línea genética, mutaciones sumadas a las propias de generación en la que le corresponda actuar como gen dominante.

-
- Teoría de Acción Indirecta o Teoría de los radicales libres. Se completa con la anterior puesto que explica la serie de fenómenos biológicos que se producen incluso por fuera del momento y del lugar del depósito de energía ionizante. El efecto de ionización en las moléculas de agua de las células es lo que se conoce como radiolisis del agua. Se produce una ruptura del agua y liberación de los radicales que la componen, H y OH. Estos radicales adquieren una rápida tendencia a recombinarse pudiendo dar lugar a la formación de nuevas moléculas de agua o lo que es más frecuente a peróxidos de hidrógeno o agua oxigenada, esta última de elevada toxicidad para el medio biológico donde se forma.

8.2) Riesgo-Beneficio

El hombre ha estado siempre expuesto a fuentes naturales de radiaciones ionizantes: rayos cósmicos, materiales radioactivos que se hayan en la corteza terrestre, muchos de los cuales están incorporados a materiales de construcción, el aire y a los alimentos, e incluso a sustancias radioactivas que se encuentran en el interior del organismo humano: (Potasio 40 (^{40}K), Carbono 14 (^{14}C), etc.

La dosis absorbida de fuentes naturales es variable y depende de diversos factores como:

- La altura sobre el nivel del mar, ya que la radiación es detenida en parte por la atmósfera. La gente que vive en grandes alturas recibe dosis mucho más elevadas de radiación externa y en muchos casos puede ser de hasta un 50% superior a la media (2.4mSv dado por el Comité Científico de las Naciones Unidas para el Estudio de los Efectos de las Radiaciones Atómicas (UNESCEAR)).
- Contenido de material radioactivo en el suelo o materiales de construcción utilizados. Existen por ejemplo, zonas graníticas cuyo contenido en material radioactivo es elevado y por lo tanto contribuyen a una mayor dosis en la población residente en ella.

-
- La evolución tecnológica modifica la exposición del hombre a las radiaciones. Por ejemplo, en la combustión del carbón se liberan a la atmósfera trazas de material radiactivo natural, el uso de fertilizantes fosfatados aumenta la irradiación debido a los radionúclidos naturales que contienen.

Entre los efectos que ocasiona la exposición a la radiación podemos encontrar la caída del cabello en aquellas áreas que habían sido expuestas, la piel toma una coloración rojiza y si las cantidades de radiación eran elevadas esta se ulceraba, además se encontro que a menudo se desarrolla cáncer de piel .

Los efectos pueden clasificarse en:

Somáticos y Genéticos, en función de si son inducidos sobre las líneas de células de la línea somática o germinal. El daño somático se manifiesta durante la vida del individuo irradiado, mientras que los efectos genéticos son inducidos sobre su descendencia. A su vez y en función de la incidencia se clasifican en estocásticos (relacionados con la aparición de mutaciones cromosómicas hereditarias) y no estocásticos (como la esterilidad que no es un efecto hereditario).

El efecto que pueda tener un individuo no debe superar el beneficio otorgado por la radiación aplicada. La ventaja de la aplicación de radiaciones principalmente en enfermedades oncológicas es que la radiación es aplicada llevando directamente la máxima dosis de radiación posible a las células tumorales, con un mínimo de dosis a las células circundantes. Por ello se cuenta con la radioterapia de contacto, que es en donde la fuente está en contacto directo con los tejidos e incluso dentro de ellos. Aunque también existe la radioterapia superficial en donde puede utilizarse un isótopo radioactivo para llegar a la zona lesionada, o emplear implantes con haces de electrones que son introducidos que irradian dentro de la zona afectada logrando así la especificidad de los radiofármacos.

8.3) Radiofármacos para uso diagnóstico.

El comportamiento del radioiodo, que es un emisor de radiación gamma, sugirió la posibilidad de obtener resultados eficientes utilizando las moléculas marcadas. De hecho las radiaciones gamma, que son mucho más penetrantes que las beta (emitidas por ejemplo, del ^{14}C y ^3H) permiten directamente del exterior, sin toma de muestra ni manipulación, conocer la radioactividad concentrada sobre órganos internos como riñones, hígado, y otros órganos. Además si se une el radioisótopo (emisor gamma) a una sustancia para vincularlo y concentrarlo preferiblemente sobre un órgano dado, la radiación gamma esta disponible para entrar al organismo y permitir su detección mediante una placa fotográfica, obteniéndose así una visión del órgano sin utilizar medios invasivos.⁽¹⁴⁾

La radiación emitida del radiofármaco debe poseer una energía lo suficientemente elevada como para atravesar los tejidos sin ser absorbida por tejido normal y por tanto, emerger al exterior, pero no debe ser muy alta para poder obtener adecuadamente la placa fotográfica, sin atravesarla.⁽¹³⁾

Un radiofármaco tiene la propiedad de interactuar específicamente con el sistema biológico, no debe ser tóxico, debe ser excretado inalterado o en tiempos breves para evitar problemas de acumulación (que en este caso significaría la acumulación de material radioactivo en el organismo), debe tener un recorrido biológico notable, en el sentido que se debe de localizar selectivamente en un órgano que, a través de la emisión de radiación gamma pueda ser evidenciado desde el exterior y la imagen pueda ser usada para diagnosticar y debe tener la capacidad de enlazar el radioisótopo.⁽²⁹⁾

Con la disponibilidad de los isótopos radioactivos de cada elemento, se observó que con la misma finalidad podían ser empleados también radioisótopos de metales de transición, que poseían características particularmente idóneas desde el punto de vista de la emisión.⁽²⁹⁾

Un radiofármaco esta formado por tanto, por dos partes: una fuente de radiaciones gamma y un sustrato, el cual generalmente es una molécula orgánica capaz de enlazar de cualquier forma el radioisótopo, que debe ser un gamma emitente. La naturaleza del sustrato depende de la del isótopo radioactivo. Si se trata de un no metal, se puede enlazar mediante un enlace covalente, como ocurre cuando el yodo reacciona con un residuo fenólico, que puede ser un residuo tirosínico de una proteína natural o pueda ser introducido utilizando la tiramina o reactivos análogos.⁽²⁹⁾

Existen alrededor de 117 radiofármacos para diagnóstico aprobados para su uso en humanos (FDA, USA) entre los cuales están FDG para el estudio del SNC; la utilización de aminoácidos y la tasa de síntesis proteica cerebral se medirían con ^{11}C -metionina o ^{11}C -tirosina; la proliferación celular determinando la síntesis de DNA por la ^{11}C -timidina o sus análogos, la ^{18}F Fluorotimidina (FLT) o la ^{11}C -fluorometil-arabinofuranosil-uracilo (MFU). El Flumazenil (FMZ) es un antagonista reversible de los receptores benzodiazepínicos/GABA-érgicos. Marcado con ^{11}C , ^{11}C FMZ es un radiofármaco PET idóneo para la caracterización y el estudio de la distribución cerebral de los receptores benzodiazepínicos/GABA-érgicos. ^{11}C -Deprenyl (DEP) es un trazador con alta afinidad y especificidad por la monoaminooxidasa B (MAO-B), una enzima localizada exclusivamente en los astrocitos. Se ha demostrado *in vivo* una elevada actividad de la MAO-B en pacientes con epilepsia temporal, ^{11}C -metil-L-triptófano (MTP) ha sido desarrollado como un trazador para el estudio de la síntesis de serotonina. El radioisótopo más común es el Tecnecio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) a partir del cual pueden prepararse alrededor de 53 diferentes radiofármacos aprobados, lo que constituye 65% de todos los estudios de medicina nuclear que se practican a nivel mundial y aproximadamente 80% de éstos realizados en México. Las imágenes obtenidas por procedimientos nucleares, a menudo identifican anomalías en etapas muy tempranas en la progresión de una enfermedad. Para muchos problemas médicos, esta detección permite que la enfermedad sea tratada en una etapa temprana reduciendo el costo del tratamiento y previendo un pronóstico más favorable.⁽²⁹⁾

Los radiofármacos para diagnóstico pueden clasificarse como agentes óseos, hepáticos, hepatobiliares, cerebrales, cardíacos, renales, pulmonares, tiroideos, para el diagnóstico de neoplasias y para la detección de procesos infecciosos ocultos.⁽²⁹⁾

8.3.1) Radiofármacos óseos.

Se han utilizado derivados de fosfatos y fosfonatos como el etilén-hidroxi-difosfonato (^{99m}Tc -EHDP) y el metilendifosfonato (^{99m}Tc -MDP). Un estudio gammagráfico óseo provee información funcional sobre el incremento de la formación ósea, la ausencia de hueso e incremento o ausencia del flujo sanguíneo. Esta información puede ser útil para el diagnóstico y seguimiento de patologías tales como el hiperparatiroidismo, tumores, malformaciones arteriovenosas, y la osteomielitis crónica entre otras⁽¹⁴⁾

8.3.2) Radiofármacos hepáticos.

Se emplean coloides de azufre, fitato o estaño marcados con ^{99m}Tc . La imagen gammagráfica hepática pone de manifiesto patologías del hígado por modificaciones de la morfología o por alteraciones en la homogeneidad de la captación del isótopo. Así, los procesos tumorales, el carcinoma primitivo o metastásico del hígado, los procesos quísticos, el quiste hidatídico y el absceso hepático son algunas de las patologías que pueden estudiarse por procedimientos de medicina nuclear.^(15,29)

8.3.3) Radiofármacos hepatobiliares.

Con estos compuestos se pueden obtener estudios dinámicos del sistema hepatobiliar, para lo cual se usan derivados del ácido fenil-carbamoil-metil-iminodiacético como el ^{99m}Tc -DIPA (2,6-diisopropil) y el más reciente ^{99m}Tc -Mebrofenin (3-bromo-2,4,6-trimetil). De manera muy general, las patologías de vías biliares detectadas por centelleografía hepatobiliar son: colestasis, estudios de ictericias prolongadas en el recién nacido para confirmar hepatitis o atresia de vías biliares, colecistitis aguda, tamaño y colocación de la

vesícula biliar, evaluación de traumatismos abdominales o evaluación postoperatoria del sistema hepatobiliar. ⁽²⁹⁾

8.3.4) Radiofármacos cerebrales.

El ^{99m}Tc-DTPA sirve para evaluar traumatismos cerebrales y el ^{99m}Tc-HMPAO, derivado de la propilenaminoxima, tanto como el ^{99m}Tc-ECD, dímero del etil cisteinato, son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Por lo que con estos dos últimos compuestos, es posible detectar cambios en el padrón de distribución en varias patologías y trastornos mentales como la demencia senil causada por lesiones vasculares, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia y la migraña. También existe la posibilidad de localizar un infarto agudo cerebral, incluso antes que con la tomografía computarizada. ^(13,29)

8.3.5) Radiofármacos cardíacos.

Los más difundidos son derivados de isonitrilos formando complejos catiónicos liposolubles con el ^{99m}Tc y el cloruro de Talio-201. De hecho, en estos estudios se pone de manifiesto la característica única de la obtención de imágenes en la medicina nuclear que es mostrar diferentes funciones de un órgano. En este caso, es posible estudiar 14 funciones cardíacas incluidos procesos bioquímicos y metabólicos de sus diferentes estructuras. ⁽²⁹⁾

8.3.6) Radiofármacos renales.

Durante muchos años se ha empleado el ¹³¹I-ortoyodohipurato de sodio con el que se evalúa la depuración renal mediante estudios cuantitativos renales como el flujo efectivo renal, la función de perfusión diferencial o la orina residual. También puede evaluarse la tasa de filtración glomerular y el reflujo. Desde hace poco se trabaja con los compuestos de oxo-Tecnecio como el ^{99m}Tc-MAG3 y el ^{99m}Tc-EC (etilcisteinato) muy útiles en la evaluación de transplantes renales. Para estudios de perfusión renal se prefiere el ^{99m}Tc-DMSA. ⁽²⁹⁾

8.3.7) Radiofármacos pulmonares.

Se emplean principalmente macroagregados de albúmina (^{99m}Tc -MAA) como agentes para evaluar la perfusión pulmonar y el ^{99m}Tc -DTPA en forma de aerosol para estudios de ventilación pulmonar. Estos procedimientos son útiles para el estudio de embolias pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva, enfisema pulmonar y asma por citar algunos.

8.3.8) Radiofármacos tiroideos.

El radiofármaco de elección para trastornos tiroideos es el yoduro de sodio- ^{131}I .⁽¹⁷⁾

8.3.9) Radiofármacos para diagnóstico de neoplasias.

Con cada uno de los radiofármacos de diagnóstico es posible visualizar alteraciones que nos permiten sospechar o confirmar la presencia de un cáncer. Sin embargo, existen compuestos más específicos y selectivos para ciertos tipos de cánceres y sus metástasis como es el neuroblastoma y el feocromocitoma, los cuales se detectan con una alta sensibilidad mediante el empleo del radiofármaco ^{131}I -metayodobencilguanidina (^{131}I -MIBG), el cual, a su vez puede ser empleado como un efectivo método de tratamiento para estas neoplasias. Otro de los radiofármacos ampliamente utilizado para la detección de cánceres y procesos inflamatorios es el citrato de Galio-67.⁽¹⁷⁾

8.3.10) Radiofármacos para diagnóstico de procesos infecciosos ocultos.

Dado que un absceso es una acumulación focal de leucocitos, éstos pueden marcarse in vivo con ^{99m}Tc -HMPAO y obtener imágenes de la extensión y localización de un absceso o proceso inflamatorio. También puede emplearse Gammaglobulina humana marcada con ^{99m}Tc .⁽¹⁸⁾

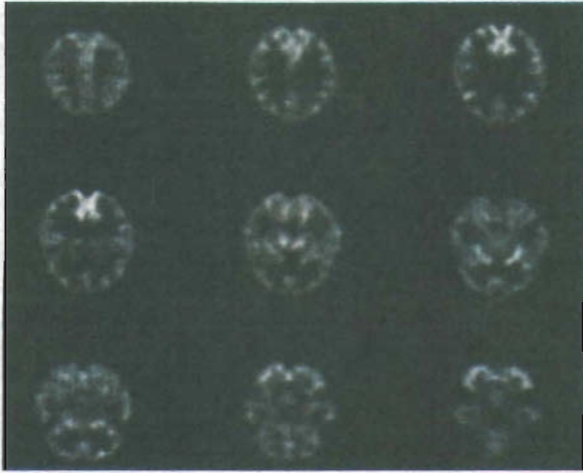


Fig 11. Estudio realizado en el Hospital de Pediatría CMS XXI, con el radiofármaco $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$, desarrollado en el ININ

8.4) Radioterapia dirigida para el tratamiento del cáncer.

La terapia del cáncer para ser efectiva debería estar asociada a un alto reconocimiento selectivo y a la aniquilación de las unidades individuales del cáncer llamadas células malignas. Este concepto forma la base de la radioinmunoterapia y ha sido un área activa de investigación en varios campos de la oncología. Una estrategia importante de la inmunoterapia es el empleo de anticuerpos monoclonales y péptidos donde éstos pueden emplearse como misiles dirigidos portadores de radionúclidos produciendo una deposición selectiva de la radiactividad en la vecindad de la célula maligna con el objetivo de destruirla. Este tipo de tratamiento para el cáncer es conocido como radioterapia dirigida.

Es importante mencionar que los anticuerpos monoclonales se empezaron a preparar hace más de 20 años y uno de los principales problemas ha sido la baja relación tumor/no tumor. Sin embargo, la idea no ha perdido vigencia y la radioinmunoterapia se ha convertido en una ciencia multidisciplinaria, donde los avances científicos nos han llevado a incrementar notoriamente la especificidad deseada mediante el diseño de fragmentos altamente

inmunoreactivos de diversos anticuerpos monoclonales (ingeniería de anticuerpos), el desarrollo de sistemas de tumor "pre-marcado", el estudio de la expresión de antígenos de diversos tumores, así como el desarrollo de radionúclidos y de la tecnología de cuantificación de imágenes.

La mayoría de las investigaciones empleando radioterapia dirigida, se han enfocado a leucemias y linfomas. Recientemente, las investigaciones se han extendido para incluir tres de los principales tipos de cáncer: pulmón, colon y mama. Básicamente, los radiofármacos para terapia emplean biomoléculas marcadas con radionúclidos emisores beta. La mayoría de estas aplicaciones terapéuticas se han realizado en el Hutchinson Cancer Research Center, USA, y en México en el Centro Médico de Especialidades "La Raza", IMSS, empleando anticuerpos monoclonales marcados con Yodo-131 (^{131}I). Sin embargo, el ^{131}I es un fuerte emisor gamma por lo que los pacientes deben permanecer blindados y aislados.

Recientemente, los isótopos Renio-188 (^{188}Re) e Ytrio-90 (^{90}Y) son considerados como los dos radionúclidos de elección emisores beta en medicina nuclear.

La Universidad de California en Irvine, USA, está planeando una investigación en humanos empleando anticuerpos monoclonales marcados con Re-188 para el tratamiento de cáncer de mama y de ovario. En la Universidad de Stanford se completaron los estudios clínicos fase I/II empleando anticuerpos marcados con ^{90}Y en pacientes con linfoma-B recurrente obteniendo una buena distribución de estas biomoléculas en los sitios de la enfermedad. De los 18 pacientes incorporados al estudio clínico, 72 % tuvo respuesta al tratamiento. ⁽¹⁷⁾

Hasta ahora, el estudio clínico más completo que incluyó a más de 100 pacientes, se realizó en el Anderson Cancer Center en Houston, Texas, USA, donde mediante el empleo de anticuerpos monoclonales marcados con ^{90}Y se encontró que más del 80% de los pacientes con linfoma de Hodgkins, de los cuales ninguno había respondido previamente a la radioterapia convencional y a la quimioterapia, mostraron una respuesta positiva.

Por otro lado, los estudios en animales han mostrado resultados exitosos en el tratamiento de cáncer de pulmón, colon y mama empleando péptidos así como anticuerpos marcados con ^{188}Re e ^{90}Y . Los estudios en humanos con estos radiofármacos, se están realizando en el Mason Medical Center, Virginia, USA. En México (en el ININ) también se desarrollaron fragmentos de anticuerpos monoclonales marcados con Re-188 contra cáncer colorectal que próximamente se evaluarán en animales.

8.5) Cáncer de cérvix.

En el cáncer de cérvix la terapia con radiación o radioterapia usa rayos de alta energía para dañar las células cancerosas y detener su crecimiento. Como la cirugía, la radioterapia es terapia local; la radiación puede afectar células cancerosas sólo en el área tratada. La radiación puede proceder de una máquina grande (radiación externa) o de materiales radiactivos colocados directamente dentro del cérvix (radiación de implante). Algunas pacientes reciben ambos tipos de radioterapia. ⁽⁵⁰⁾

Las mujeres que reciben radioterapia externa van al hospital o clínica cada día para tratamiento. Generalmente los tratamientos se administran 5 días a la semana por 5 ó 6 semanas. Al final de ese tiempo, a menudo se aplica una concentración extra de radiación al sitio del tumor. ⁽⁵⁰⁾

Para radiación interna o de implante, se coloca directamente en el cérvix una cápsula que contiene material radiactivo. El implante pone cerca del tumor los rayos que destruyen las células cancerosas, mientras conserva casi todo el tejido sano que está a su alrededor. Generalmente se deja en el sitio de uno a tres días y el tratamiento puede ser repetido varias veces durante el transcurso de 1 a 2 semanas. La paciente permanece en el hospital mientras los implantes están colocados. ⁽⁵⁰⁾

8.6) Radiofármacos para el tratamiento de la artritis reumatoidea.

Como es sabido, la artritis reumatoidea es una enfermedad crónica que afecta una o varias articulaciones provocando desde una inflamación hasta la inmovilización de los miembros afectados por la destrucción del cartilago y del hueso. En nuestro país cerca de 3 000 000 de personas padecen esta enfermedad. Por lo general, los pacientes son tratados en su etapa inicial con analgésicos y antiinflamatorios y en las etapas avanzadas son sometidos a sinovectomía quirúrgica.⁽⁴⁾

Ahora bien, el poder de ionización de las radiaciones nucleares puede ser aplicado para destruir tejidos enfermos. Es por ello que mediante el empleo de técnicas de medicina nuclear puede realizarse la sinovectomía por radiación mediante el empleo de partículas radioterapéuticas como el Sm-153-hidroxiapatita o los macroagregados de óxido de Disproσιο-165. De hecho, en Europa, la sinovectomía por radiación es la primera alternativa de tratamiento para la artritis, ya que a diferencia de la cirugía convencional: no requiere de hospitalización, por lo que el costo se reduce significativamente, no requiere de tiempo de rehabilitación, y no existe el riesgo por el uso de la anestesia o por la formación de coágulos que pudieran llevar a una trombosis.⁽⁴⁾

En el ININ, se han desarrollado partículas hidróxido-metálicas de Samario-153 que aplicadas en animales han mostrado resultados positivos.⁽⁴⁾

8.7) Radiofármacos para el tratamiento del dolor óseo en pacientes con cáncer.

Una parte de las prácticas oncológicas están dedicadas a la paliación del dolor en pacientes que han desarrollado simple o múltiples metástasis óseas, comúnmente frente a cánceres primarios de mama, próstata y pulmón, donde 60% de los pacientes con estas patologías presentan invasión de células tumorales en el hueso. Por lo general estos pacientes son

tratados con analgésicos y narcóticos o con irradiación externa. En el caso de los analgésicos su consumo puede llegar a ser tan alto, que el enfermo se mantiene la mayor parte del tiempo en un estado de inconsciencia que lo lleva a la muerte por inanición e inmovilidad más que por el cáncer mismo. Un problema común en este grupo de pacientes es el desarrollo de múltiples sitios de dolor por lo que cuando se emplea la irradiación externa con un haz de radiación hacia el sector afectado, a menudo se requieren múltiples secciones de radioterapia. Esto puede provocar problemas de médula ósea, gastrointestinales y pulmonares; es por ello que actualmente se pretende reemplazar estas técnicas terapéuticas por la utilización de agentes químicos marcados con radionúclidos emisores beta que, al aplicarse al paciente, se dirijan específicamente a los sitios de dolor metastásico para su paliación. Entre los radiofármacos que mayor éxito han tenido para la paliación del dolor se encuentran:

8.5.1) Cloruro de Estroncio-89.

Este radiofármaco ya está aprobado por la Federal Drug Administration, USA. Su rango máximo de penetración en tejido es de 6.7 mm, dado que no es un emisor de radiación gamma no pueden obtenerse imágenes y consecuentemente cálculos dosimétricos. EHDP marcado con Renio-186: este radiofármaco está en la fase II/III de investigación clínica. Su rango de penetración es de 4.7 mm. Dado que también emite radiación gamma pueden obtenerse imágenes y realizar cálculos dosimétricos individuales. ⁽¹⁹⁾

8.5.2) Etilendiaminotetrametildifosfonato.

El Etilendiaminotetrametildifosfonato: (EDTMP) marcado con Sm-153: fue aprobado para su uso clínico por la FDA en abril de 1997. También pueden obtenerse imágenes gammagráficas para cálculos dosimétricos individuales. Estaño-177m. Está en la fase I de investigación clínica. ⁽⁴⁾

En el ININ se desarrolló una formulación para la obtención del complejo ¹⁵³Sm-EDTMP la cual se aplicó en 10 pacientes en el Hospital de Especialidades del Centro Médico "La

Raza", IMSS y en 30 pacientes del Hospital de Cancerología, SSA. Los resultados clínicos mostraron una disminución del dolor en 70% de los casos con una duración media por dosis aplicada (una sola inyección) de aproximadamente tres meses presentando, además, una tendencia de aumento en el tiempo de sobrevida.

En la mayoría de los pacientes el alivio se consigue en la primera o segunda semana de la aplicación mejorando progresivamente. El beneficio del tratamiento como antes se mencionó, se puede mantener por varios meses permitiendo incluso al enfermo mantener una vida ambulatoria. ^(4,22)

8.8) Tratamiento en el cáncer de mama.

La terapia adyuvante es el tratamiento que se da además de la terapia primaria para matar cualquier célula cancerosa que pueda haberse diseminado, aun cuando la diseminación no puede ser detectada por pruebas radiológicas o de laboratorio. Los estudios han mostrado que la terapia adyuvante para el cáncer de seno puede aumentar las posibilidades de supervivencia a largo plazo al prevenir la recurrencia. ⁽⁵⁰⁾

La terapia primaria para cáncer de seno generalmente incluye la extirpación del tumor (lumpectomía) y radioterapia o la mastectomía radical modificada. La lumpectomía es la extirpación del tumor primario en el seno y una pequeña cantidad de tejido del derredor. Generalmente, se extirpan también la mayoría de los ganglios linfáticos de la axila.

A una lumpectomía le sigue el tratamiento con radiación al seno. Una mastectomía radical modificada es la extirpación de todo el seno, de la mayoría de los ganglios linfáticos de la axila y, con frecuencia, del revestimiento de los músculos del pecho. Algunas veces se quita el más pequeño de los dos músculos del pecho como ayuda para la extirpación de los ganglios linfáticos. ⁽⁵⁰⁾

Los médicos están evaluando un nuevo procedimiento llamado biopsia de ganglios linfáticos centinela o biopsia de ganglio centinela, en el cual solamente se quita un ganglio linfático y se analiza para determinar si el cáncer de seno se ha diseminado a los ganglios

linfáticos de la axila. Estudios clínicos (estudios de investigación con humanos) se están llevando a cabo para determinar el papel de este procedimiento en el tratamiento del cáncer de seno. ⁽⁵⁰⁾

Como el propósito de la terapia adyuvante es matar toda célula cancerosa que se haya diseminado, el tratamiento generalmente es sistémico (usa sustancias que viajan por el torrente de la sangre, llegando a las células cancerosas y afectándolas por todo el cuerpo). La terapia adyuvante para el cáncer de seno implica la quimioterapia o la terapia hormonal, ya sea solas o combinadas:

La quimioterapia adyuvante consiste en el uso de fármacos para matar las células cancerosas. La investigación ha demostrado que el uso de quimioterapia como terapia adyuvante para cáncer de seno en etapa inicial ayuda a prevenir que el cáncer original regrese. La quimioterapia adyuvante es generalmente una combinación de fármacos anticancerosos que se ha demostrado que son más efectivos que un solo fármaco anticanceroso. La terapia adyuvante hormonal priva las células cancerosas de la hormona femenina estrógeno, la cual algunas células cancerosas en el seno necesitan para crecer. Con más frecuencia, la terapia adyuvante hormonal consiste en el tratamiento con el fármaco tamoxifeno.

La investigación ha demostrado que el tamoxifeno, cuando se usa como terapia adyuvante para cáncer de seno en etapa inicial, ayuda a prevenir que el cáncer original regrese y ayuda también para prevenir el desarrollo de nuevos cánceres en el otro seno. ⁽³³⁾

Los ovarios son la fuente principal de estrógeno antes de la menopausia. Para mujeres premenopáusicas con cáncer de seno, la terapia adyuvante hormonal puede incluir el tamoxifeno para privar del estrógeno a las células cancerosas. Están siendo investigados fármacos para suprimir la producción de estrógeno por los ovarios. Alternativamente, se puede realizar la cirugía para remover los ovarios. ⁽⁴⁰⁾

La radioterapia se considera como tratamiento adyuvante cuando se administra antes o después de una mastectomía. La intención es que este tratamiento destruya las células de cáncer de seno que se han diseminado a partes vecinas del cuerpo, tales como la pared del tórax o ganglios linfáticos. La radioterapia es parte de la terapia primaria, no es terapia adyuvante, (cuando se da a continuación de la cirugía conservadora de seno).

DISCUSIÓN.

Debido a la gran importancia que representa una de las enfermedades más importantes del mundo como es el cáncer, es importante informar de nuevas alternativas para su tratamiento, como la Radioterapia Dirigida. Para conocer esta aplicación es importante saber que la radioactividad es la emisión de radiación cuando los radionúclidos de ciertas sustancias tienen exceso de energía, así mismo la radioactividad tiene varios usos, principalmente en medicina nuclear en donde se utilizan principalmente los rayos γ y β en el tratamiento de tumores.

Como sabemos esta enfermedad es una malformación de las células sanas que puede ser observado por el crecimiento anormal y la proliferación fuera de su lugar de origen de las mismas ocasionando estos tumores, los cuales al ser tratados con radiofármacos se absorben, eliminando las células dañadas por una vía Biológica (excreción u eliminación) tal cual, ya que estos no sufren biotransformación en el organismo.

Los tratamientos con radiofármacos deben de ser ampliamente controlados, ya que una acumulación de dosis podría dañar a células sanas, es por ello que en estos tratamientos se administran por lo general en dosis únicas y si son varias administraciones se debe de esperar un tiempo determinado que dependerá del tiempo de vida media de cada radiofármaco.

Por otra parte los radiofármacos se obtienen a partir de generadores, como pueden ser del generador de ^{113}Sn - $^{113\text{m}}\text{In}$ y del Generador ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$, y el de ^{188}W / ^{188}Re , entre otros.

Una ventaja que tiene la radioterapia dirigida es que es selectiva a las células malignas, la desventaja es que es aplicada como ultima alternativa para pacientes en etapa terminal o metástasis y que han pasado por tratamientos de quimioterapia y cirugías.

Finalmente es discutido el tratamiento adecuado para tratar los diferentes tipos de cáncer, pero el objetivo fundamental de la Radioterapia Dirigida es principalmente eliminar las células cancerígenas en su totalidad teniendo la seguridad de no dañar las células normales o sanas mediante el uso de Radiofármacos.

En la actualidad se están realizando avances mediante el desarrollo de nuevos radiofármacos utilizados en Radioterapia Dirigida, como es la relación con la inmunoterapia y la selectividad de dosis de radiación.

CONCLUSIONES

Durante muchos años el hombre ha luchado por combatir diferentes enfermedades que han aquejado al ser humano logrando tener éxito en muchas ocasiones y en otras tantas en espera de él. Una de estas enfermedades es el cáncer, que es una de las principales causas de muerte en el mundo.

La necesidad de combatir esta enfermedad, ha llevado al hombre al desarrollo de nuevos tratamientos, como la utilización de radiofármacos, los cuales son altamente efectivos para erradicar esta enfermedad gracias a la gran especificidad que se logra por medio de las dosis manejadas y la administración de estos en el órgano blanco disminuyendo de esta manera los riesgos y efectos que pueden tener sin perder el beneficio que con ellos se logra para lograr la mayor o total eliminación de las células tumorales

Con el presente trabajo se realizó la recopilación y actualización de información para comunicar la importancia de esta enfermedad, crear conciencia y fomentar el interés relacionada con las nuevas alternativas terapéuticas como lo es la radioterapia dirigida.

Los radiofármacos que se utilizan y los que están en desarrollo para curar diferentes enfermedades actualmente siguen fomentando el interés de investigación en las distintas áreas de la salud por ejemplo: Medicina nuclear, Radiología, Radiofarmacia, Farmacia, Farmacología, etc., por lo cual los alumnos de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo que como profesionistas de la salud, y que estamos comprometidos con el bienestar y seguridad de los pacientes podríamos considerar esta nueva alternativa de trabajo o bien de investigación como parte fundamental para el desarrollo de nuevos radiofármacos.

GLOSARIO

Administración enteral: Administración de fármacos por el tubo digestivo. Sus modalidades son la oral por deglución, la tópica bucofaringea, la sublingual y la rectal.

Administración Parenteral: Administración de fármacos por una vía que no es enteral, usualmente tópica en piel o mucosa o por medio de inyecciones intramusculares o intravenosas.

Afinidad: Capacidad de un fármaco para unirse a un receptor específico y formar con el un complejo estable; depende de la estructura química especial de fármaco y del receptor por lo menos del grupo de anclaje del fármaco que esta presente en los agonistas y antagonistas.

Antineoplásico: Son fármacos utilizados para el tratamiento de los distintos tipos de neoplasias benignas y malignas por le desconocimiento exacto del mecanismo intimo etiológico de la mayoría de las neoplasias. este grupo esta formado por gran diversidad de medicamentos.

Benigno: no canceroso; no invade el tejido cercano ni se disemina a otras partes del cuerpo.

Biopsia: Procedimiento para remover células o tejidos con el fin de examinarlos en el microscopio. Cuando sólo se remueve una muestra de tejido, el procedimiento se llama biopsia incisional. Cuando se remueve todo un tumor o una lesión, el procedimiento se llama biopsia escisional. Cuando una muestra de tejido o de fluido se remueve con una aguja, el procedimiento se llama biopsia de aguja o aspiración con aguja fina.

Biotransformación: Interacción de una droga y un organismo vivo en el cual el tejido produce un cambio químico en la molécula del fármaco y como consecuencia puede inducir un cambio cuantitativo del que resulta un aumento, disminución o anulación del efecto, o cambios cualitativos en la actividad.

Cáncer: El cáncer se refiere a un grupo de más de 100 enfermedades diferentes. Todas ellas afectan la unidad básica del cuerpo: la célula. El cáncer ocurre cuando las células se vuelven anormales y se dividen sin control y sin orden. Término que se aplica a enfermedades en las que células anormales se dividen sin control. Las células cancerosas pueden invadir tejidos cercanos y pueden diseminarse por medio del torrente sanguíneo y del sistema linfático a otras partes del cuerpo.

Carcinogenesis: Capacidad de los diversos agentes fisicoquímicos y del ambiente para producir tumores o lesiones malignas.

Carcinoma de células escamosas: cáncer que comienza en las células escamosas, las cuales son delgadas, planas, semejantes a las escamas de pez. Las células escamosas se encuentran en el tejido que forma la superficie de la piel, el revestimiento de los órganos huecos del cuerpo y los pasajes de los tractos respiratorio y digestivo. También se le llama carcinoma epidermoide.

Carcinoma in situ: cáncer que afecta sólo las células en donde comenzó y que no se ha diseminado a tejidos vecinos.

Cáncer cervical invasor: cáncer que se ha diseminado desde la superficie del cérvix a tejido más profundo del cérvix o a otras partes del cuerpo.

Cérvix: o cuello uterino es la parte inferior, estrecha, del útero, que forma un canal entre el útero y la vagina. También se conoce como cuello uterino o cuello del útero.

Cirugía: un procedimiento para remover o reparar una parte del cuerpo o para descubrir si hay enfermedad presente.

Cistoscopia: examen de la vejiga y uretra usando un instrumento delgado, luminoso, (llamado cistoscopio) que se inserta en la uretra. Se pueden remover muestras de tejido para examinarse en un microscopio para determinar si está presente una enfermedad.

Colposcopia: examen de la vagina y del cérvix usando un instrumento luminoso de aumento llamado colposcopio.

Compartimento: Es un volumen real de distribución potencial de cualquier sustancia bien, un conjunto de órganos con características semejantes de irrigación y afinidad para el fármaco.

Conización: cirugía para remover una porción de tejido del cérvix y del canal cervical en forma de cono. La conización puede usarse para diagnosticar o para tratar una condición cervical. También se conoce como biopsia de cono.

Criocirugía: tratamiento que se realiza con un instrumento que congela y destruye tejidos anormales. Este procedimiento es una forma de crioterapia.

Cuello uterino: el extremo inferior, estrecho, del útero, que forma un canal entre el útero y la vagina. También se conoce como cérvix o cuello del útero.

Curetaje endocervical: el raspado de la membrana mucosa del canal cervical usando un instrumento en forma de cuchara llamado cureta.

Diatermia: el uso de calor para destruir células anormales. También se conoce como cauterización o electrodiatermia.

Dietilestilbestrol: una hormona sintética que se recetó desde principios de los años cuarenta hasta 1970 para ayudar a las mujeres con complicaciones en el embarazo. El dietilestilbestrol ha sido relacionado con un riesgo mayor de carcinoma de células claras de la vagina en las hijas de mujeres que lo usaron. El dietilestilbestrol puede también aumentar el riesgo de cáncer de seno en las mujeres que lo usaron.

Dilatación y curetaje: una operación menor en la que se expande (dilata) el cérvix lo suficiente para permitir raspar el canal cervical y el revestimiento del útero con un instrumento en forma de cuchara llamado cureta.

Displasia: células que se ven anormales en el microscopio, pero que no son cancerosas.

Distribución: Parte de la farmacocinética que se realiza inmediatamente después de que una sustancia se ha absorbido. Consiste en los procesos que ocasionan la presencia del medicamento o fármaco en los diferentes líquidos y tejidos del organismo utilizando como vehículo la sangre. La distribución no es un proceso uniforme; la concentración en cada órgano depende de la capacidad de cruzar barreras, su afinidad con el tejido, cantidad y velocidad de irrigación.

Ecografía: un estudio en el cual las ondas sonoras (ultrasonido) se hacen rebotar en los tejidos, y los ecos se convierten en una imagen.

Efectos secundarios: problemas que ocurren cuando el tratamiento afecta células sanas. Los efectos secundarios comunes del tratamiento del cáncer son la fatiga, náuseas, vómitos, disminución en los recuentos de las células de la sangre, pérdida del pelo y llagas en la boca.

Endometrio: la capa de tejido que reviste el útero.

Enema de bario: un procedimiento en el que un líquido que contiene bario se pone en el recto y en el colon por el ano. El bario es un compuesto metálico de color blanco plata que ayuda a mostrar la imagen del tracto gastrointestinal inferior en una radiografía.

Epitelioma: Tumor compuesto especialmente de células epiteliales.

Estadificación: llevar a cabo exámenes y pruebas para conocer la extensión del cáncer en el cuerpo; especialmente para conocer si la enfermedad se ha diseminado desde el sitio original a otras partes del cuerpo.

Estudio clínico: un estudio de investigación para probar qué tan bien funcionan en la gente los nuevos tratamientos médicos u otras intervenciones. Cada estudio está diseñado para evaluar nuevos métodos de exámenes selectivos de detección, de prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad.

Eliminación: Parte de la farmacocinética que se refiere a los procesos que operan para reducir la concentración efectiva de un fármaco en los líquidos corporales y su eliminación fuera del organismo. Implica la existencia de órganos y tejidos especializados para ello y la vía de eliminación las cuales pueden ser vía renal, hepática intestinal, la piel y anexos, glándula mamaria, etc. Influye la difusión del fármaco, el transporte activo, pasivo, etc.

Factor de riesgo: un hábito, rasgo, condición o alteración genética que aumenta la posibilidad de una persona de desarrollar una enfermedad.

Ganglio linfático: una masa redonda de tejido linfático que está rodeada por una cápsula de tejido conjuntivo. También se conoce como glándula linfática. Los ganglios linfáticos están esparcidos a lo largo de los vasos linfáticos y contienen muchos linfocitos, los cuales filtran el líquido linfático (linfa).

Hematopoyesis: Formación o producción de sangre especialmente de sus elementos celulares.

Histerectomía: una operación en la que se remueve el útero.

Imágenes por resonancia magnética (IRM): un procedimiento en el que se usa un magneto conectado a una computadora para crear imágenes detalladas de áreas internas del cuerpo.

Interferón: un modificador de la respuesta biológica (una sustancia que puede mejorar la respuesta natural del cuerpo a la enfermedad). Los interferones afectan la división de las células cancerosas y hacen que el crecimiento del tumor sea más lento.

Interferones: el interferón alfa, el interferón beta y el interferón gama. Estas sustancias son producidas normalmente por el cuerpo. También se hacen en el laboratorio para usarse en el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades.

Intraepitelial: dentro de la capa de células que forman la superficie o revestimiento de un órgano.

Láser: un instrumento que concentra la luz en un rayo estrecho, intenso, que se usa para cortar o destruir tejido. Se usa en microcirugía, en terapia fotodinámica y para una variedad de fines de diagnóstico.

Lesión: un área de cambio anormal del tejido.

Lesión intraepitelial escamosa: un término general para el crecimiento anormal de células escamosas en la superficie del cérvix. Los cambios en las células se describen como de bajo grado y de alto grado, dependiendo de qué tanto se haya afectado el cérvix y qué tan anormales aparezcan las células.

Maligno: canceroso; un crecimiento con una tendencia a invadir y destruir el tejido cercano y a diseminarse a otras partes del cuerpo.

Menopausia: el tiempo de la vida cuando cesan en forma permanente los períodos menstruales en la mujer. También se llama "cambio de vida".

Metástasis: la diseminación del cáncer de una parte del cuerpo a otra. Los tumores formados de células que se han diseminado se llaman "tumores secundarios" y contienen células que son como las del tumor original (primario). Aparición de uno o más focos morbosos secundarios a otro primitivo, con o sin desaparición de este, en regiones o parte no contiguas al punto de evolución del foco primitivo, y así formar nuevos focos de enfermedad.

Neoplasia intraepitelial cervical: un término general para el crecimiento de células anormales en la superficie del cérvix. Se pueden usar los números del 1 al 3 para describir qué tanto del cérvix contiene células anormales.

Neoplasma: Masa normal, con estructura y función distintas de la correspondiente al tejido del que procede, sin uso fisiológico permanente, y cuyo crecimiento continuo aunque cese el estímulo que suscitó su aparición.

Núcleoequipo: Sinónimo de juego de reactivos o Kit.

Oncogeno: Son genes que ubicados en el interior de las células, por los retrovirus, son formas activadas de protooncogenas; las células normales son alteradas mediante una traslocación cromosómica o por mutaciones puntuales que afectan aminoácidos únicos.

Oncólogos ginecólogos: médicos que se especializan en tratar cánceres de los órganos reproductores femeninos.

Oncólogo radiólogo: un médico que se especializa en usar radiación para tratar el cáncer.

Ovarios: el par de glándulas reproductoras femeninas en las cuales se forman los óvulos. Los ovarios están ubicados en la pelvis, uno en cada lado del útero.

Patólogo: un médico que identifica enfermedades mediante el estudio de las células y los tejidos en el microscopio.

Paciente Neutrópico: Paciente que padece Neutropenia (cuando su recuento de neutrófilos en sangre es demasiado bajo).

Precanceroso: un término que se usa para describir una condición que puede volverse cancerosa o que hay probabilidad de que se vuelva cancerosa. También se conoce como premaligna.

Pronóstico: el resultado o curso posible de una enfermedad; las posibilidades de recuperación o de recurrencia.

Prueba de Pap: la recolección de células del cérvix para ser examinadas en el microscopio. Se usa para detectar cambios que pueden ser cancerosos o que pueden llevar al cáncer y para mostrar condiciones no cancerosas, tales como infección o inflamación. También se conoce como frotis de Papanicolaou.

Prueba de Schiller: una prueba en la que se aplica yodo al cérvix. El yodo da un color café a las células sanas; las células anormales no adquieren color, aparecen a menudo como de color blanco o amarillo.

Quimioterapia: tratamiento con fármacos anticancerosos.

Quiste: una bolsa o cápsula de tejido llena de líquido.

Radioterapia: el uso de radiación de alta energía procedente de rayos X, neutrones y otras fuentes, para destruir células cancerosas y reducir tumores. La radiación puede proceder de una máquina fuera del cuerpo (radioterapia de rayo externo) o de materiales llamados radioisótopos.

Radioisótopos. Los radioisótopos producen radiación y se colocan en un tumor o cerca de él o en el área cercana a las células cancerosas. Este tipo de tratamiento por radiación se llama radioterapia interna, radiación de implante o braquiterapia. La radioterapia sistémica usa una sustancia radiactiva, tal como un anticuerpo monoclonal radiomarcado que circula por todo el cuerpo.

Rayos X: radiación de alta energía que se usa en dosis bajas para diagnosticar enfermedades y en dosis altas para tratar el cáncer.

Reacciones adversas: Cualquier respuesta a un fármaco que es nocivo, que no se buscaba y que ocurre a dosis terapéuticas.

Recurrir: volver a ocurrir. Una recurrencia es el regreso del cáncer, al mismo sitio del tumor original (primario) o a otro lugar, después de haber desaparecido.

Remisión: la disminución o desaparición de los signos y síntomas del cáncer. En la remisión parcial, algunos de los signos y síntomas del cáncer han desaparecido. En la remisión completa, todos los signos y síntomas del cáncer han desaparecido, aunque todavía puede haber cáncer en el cuerpo.

Retinoblastoma: Neoplasia compuesta de células procedentes del primordio de la retina del embrión frecuentemente bilateral, que suele aparecer antes de los cuatro años de edad.

Sinergismo: Participación activa y concertada de varios fármacos para realizar una función. Unión de varias fuerzas, causas, etc., para lograr una mayor efectividad.

Sistema linfático: los tejidos y órganos que producen, almacenan y transportan las células blancas de la sangre que combaten las infecciones y otras enfermedades. Este sistema incluye la médula ósea, el bazo, el timo y los ganglios linfáticos, y una red de tubos

delgados que transportan la linfa y las células blancas de la sangre. Estos tubos se ramifican, como los vasos sanguíneos, dentro de todos los tejidos del cuerpo.

Traslocación: Consiste en el desplazamiento a través de las distintas barreras biológicas que permite el intercambio de masas, desde las partículas y átomos, hasta las moléculas. La barrera biológica fundamental la constituyen las membranas celulares. El proceso de traslocación se efectúa y forma parte indisoluble tanto de los procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, biotransformación y eliminación) como la presencia de los fármacos en su sitio de acción.

Tejido: un grupo o capa de células de un tipo semejante y que trabajan juntas para desempeñar una función específica.

Terapia biológica: tratamiento para estimular o restaurar la capacidad del sistema inmune para combatir la infección y la enfermedad. También se usa para mitigar los efectos secundarios causados por algunos tratamientos contra el cáncer. También se conoce como inmunoterapia, bioterapia o terapia modificadora de la respuesta biológica (BRM, en inglés).

Terapia local: tratamiento que afecta las células en el tumor y en el área cercana a él.

Tomografía computarizada: una serie de imágenes detalladas de las áreas internas del cuerpo tomadas de diferentes ángulos; las imágenes son creadas por una computadora conectada a una máquina de rayos X. También se llama tomografía axial computarizada.

Tratamiento sistémico: un tratamiento que llega a todas las células del cuerpo y las afecta.

Trompas de Falopio: parte del tracto reproductor femenino. Los tubos largos, delgados, por los que pasan los óvulos desde los ovarios al útero.

Tumor: una masa anormal de tejido que resulta de una división excesiva de células. Los tumores no desempeñan una función útil en el cuerpo. Ellos pueden ser benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos).

Útero: el órgano pequeño, hueco, en forma de pera, en la pelvis de la mujer. Este es el órgano en donde se desarrolla el feto, entre la vejiga y el recto.

Vagina: el canal muscular que se extiende desde el útero al exterior del cuerpo. También se conoce como canal del parto.

Vejiga: el órgano que almacena la orina.

Virus del papiloma humano (VPH): un virus que causa crecimientos (verrugas) anormales de tejido y está relacionado a menudo con algunos tipos de cáncer.

Volumen aparente de distribución: Volumen del líquido corporal en la que supuestamente la totalidad del fármaco absorbido está distribuido de manera uniforme. De forma experimental se calcula conociendo la dosis (D) y la concentración plasmática (CP) que esta produce en un tiempo predeterminado. $V_d = D / CP$.

ABREVIATURAS

Bq:	Bequerel
CIN 1:	Neoplasia intraepitelial cervical.
D:	Dosis Absorbida.
DHT:	Dihidrotestosterona.
DMSA:	Acido dimercapto succínico.
DTPA:	Ácido penta-acético-dietil-en-triamina
EDTMP:	Etilendiaminotetrametildifosfonato.
EHDP:	Etilen-Hidro-fodfonato.
FDG:	Fluorodeoxiglucosa (18F) es el radiofármaco actualmente más utilizado en el estudio del Sistema Nervioso Central (SNC).
HIDA:	Ácido Iminodiácetico Hepatobiliar.
HMPAO:	Hexa-metil-propil-en-amina-oxima
HSA:	Albúmina Sérica Humana
HPB:	Hiperplasia Prostática Benigna.
ICRP:	Comisión Internacional de Protección Radiológica
KeV:	Kilo electrón volt.
K_f:	Complejo de alta constante de formación.
LLA:	Leucemia Linfocítica Aguda.
MAA:	Macroagregados de albúmina.
MAG3:	Mercapto acetil Triglicina
MDP:	Metilen-difosfonato
MeV:	Milieletrón volt.
MIBG:	Meta-iodo-Bencil-guanidina.
MIRD:	Medical International Radiation Dose
PET:	Tomografía y Emisión de Positrones
RIA:	Radioinmunoensayo.
RDI:	Regiones de Interés.

S.I.:	Sistema Internacional de Unidades.
SIL:	Lesión Intraepitelial Escamosa (inglés)
SPECT:	Tomografía computarizada y Emisión de Positrón Simples.
W_T:	Factor de Ponderación.
$t_{1/2}$:	Tiempo de Vida Media
$^{201}\text{TlCl}$:	Cloro-Telurio 201
^{99}Mo-^{99m}Tc:	Generador Tecnecio 99. (Molibdeno-Tecnecio 99 metaestable).

ANEXO I

Los radiofármacos son medicamentos que han adquirido gran importancia en la práctica clínica por su aplicación con finalidades tanto terapéuticas como diagnósticas.

La mayor parte de los radiofármacos se usan con fines de diagnóstico médico.

Suelen administrarse sólo una vez o, a veces, en repetidas ocasiones. Contienen solamente pequeñas cantidades de principios activos, con un radionúclido unido a ellas de manera que se pueda conseguir una imagen por gammagrafía o una medida de su biodistribución. A menudo, estos radiofármacos no muestran ningún efecto farmacodinámico ineditable. La radiación es una propiedad general de todos los radiofármacos, cuya administración hace que el paciente reciba una dosis de radiación inevitable. En el caso de los radiofármacos con fines terapéuticos, la radiación es el efecto que se busca. La evaluación de la seguridad y eficacia de los radiofármacos debe incluir, además de los parámetros generales, aspectos radiofarmacológicos y de protección contra las radiaciones, así como una dosimetría de la radiación.

La composición de los radiofármacos cambia con el tiempo de acuerdo con la desintegración radiactiva. El período de semidesintegración del radionúclido a menudo es tan corto que, en algunos casos, el producto final debe prepararse inmediatamente antes de administrarlo al paciente, lo que da lugar a utilizar productos semimanufacturados como generadores, precursores y equipos reactivos.

En la evaluación de la seguridad y eficacia de los radiofármacos deben tenerse en cuenta las especificaciones de los generadores, equipos y otros productos semimanufacturados. Hay que prestar una atención especial en los casos en los que se marca con una sustancia radiactiva una muestra del paciente antes de volver a administrarla (radiofármacos autólogos). Cuando los radiofármacos van directamente del generador al paciente, la homogeneidad del proceso de producción es de especial importancia.

- Radiofármacos preparados para uso inmediato.
- Componentes no radiactivos (equipos) para combinarlos con un componente radiactivo (generalmente, el eluido de un generador de radionúclidos).
- Generadores de radionúclidos.
- Precursores para marcar radiactivamente otras sustancias antes de su administración.

Sus características especiales han motivado un tratamiento específico en la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, que los regula en la sección sexta del Capítulo cuarto del Título segundo, y en el ámbito de la Comunidad Europea, mediante la aprobación de la Directiva 89/343/CEE, que extiende a los radiofármacos el ámbito de aplicación de las Directivas generales sobre medicamentos y establece disposiciones complementarias.

Estos condicionantes hacen necesario establecer una regulación específica que desarrolle la citada Ley del Medicamento y armonice ésta con lo dispuesto en la Directiva 89/343/CEE y demás normas comunitarias sobre medicamentos.

El presente Real Decreto, dictado en base a la competencia que en materia de legislación sobre productos farmacéuticos atribuye al Estado el artículo 149.1.16. de la Constitución y los artículos 51 al 53 de la citada Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, establece los requisitos necesarios para garantizar la observancia de los criterios de seguridad, eficacia y calidad en la autorización, producción y control de los radiofármacos, así como los criterios para la utilización de un radiofármaco preparado en el momento de su uso.

En su virtud, a propuesta del Ministro de Sanidad y Consumo, oídos el Consejo de Seguridad Nuclear y los sectores afectados, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión de 2 de abril de 1993, dispongo:

Artículo 1.

1. La regulación que establece el presente Real Decreto será de aplicación a todos los medicamentos radiofármacos, que incluyen, además de los radiofármacos definidos como tales, los generadores, equipos reactivos y precursores, cuyas definiciones son las siguientes:
 - Radiofármaco: Cualquier producto que cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica contenga uno o más radionúclidos (isótopos radiactivos).
 - Generador: Cualquier sistema que incorpore un radionúclido (radionúclido padre) que en su desintegración origine otro radionúclido (radionúclido hijo) que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco.
 - Equipo reactivo: Cualquier preparado industrial que debe combinarse con el radionúclido para obtener el radiofármaco final.
 - Precursor: Todo radionúclido producido industrialmente para el mercado radiactivo de otras sustancias antes de su administración.
2. No se consideran incluidos en el presente Real Decreto los radionúclidos en forma de fuentes selladas ni los reactivos radiactivos que no sean administrados al paciente.

Artículo 2.

1. Los generadores, equipos reactivos, precursores y radiofármacos fabricados industrialmente tienen la consideración de medicamentos y están sometidos a autorización y registro previos por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Para la autorización y registro de estos medicamentos serán de aplicación las normas generales que rigen para los medicamentos de fabricación industrial, con las excepciones y con las previsiones específicas que incorpora este Real Decreto o puedan incorporar las disposiciones que lo desarrollen.

2. La autorización prevista en el punto anterior no será exigida para la preparación extemporánea de un radiofármaco, que sólo se podrá preparar a partir de generadores, precursores y equipos reactivos debidamente autorizados y de acuerdo con lo establecido en el artículo 11 de este Real Decreto.
3. Los preceptos de este Real Decreto no afectan a las medidas legales sobre protección contra las radiaciones ionizantes de las personas sometidas a exámenes o tratamientos médicos o para la protección de la salud pública y de los trabajadores.

Artículo 3.

Para la fabricación de estos medicamentos radiofármacos deberán aplicarse las Normas de Correcta Fabricación establecidas para las especialidades farmacéuticas adaptadas a las especiales características de los mismos, de acuerdo con los preceptos establecidos en las normas de correcta fabricación de medicamentos radiofármacos que se incluyen en el anexo I de este Real Decreto.

En los medicamentos radiofármacos se aceptará el número de lote de fabricación asignado por el fabricante.

Artículo 4.

El expediente que se presente en solicitud de la autorización prevista en el artículo 2 para los preparados incluidos en este Real Decreto, además de los resultados y datos necesarios para las especialidades farmacéuticas, contendrá información sobre los aspectos radiofarmacéuticos propios de la naturaleza del medicamento radiofármaco objeto de la solicitud.

Se deberá especificar la monografía de la Farmacopea, de acuerdo con lo indicado en el artículo 55.4 de la Ley del Medicamento, cuyas características satisface el medicamento radiofármaco objeto de registro.

Los datos referentes a la actividad irán expresados en bequerelios en una fecha determinada, especificando, además, la hora y referencia horaria, si fuese necesario. Los datos referentes a otras magnitudes radiológicas, tales como los dosimétricos, deberán ir expresados en unidades del Sistema Internacional, aunque potestativamente también podrán expresarse en otras unidades de uso frecuente.

Los estudios farmacocinéticos proporcionarán los datos necesarios para calcular la dosis de radiación.

En el desarrollo galénico se indicará su pureza química o radioquímica y su biodistribución.

En los controles de materias primas, se incluirá el del material diana para la irradiación en la obtención de radionúclidos. En los controles del producto final, se incluirá la pureza radioquímica y la actividad específica, cuando ésta sea aplicable. La desviación del contenido en radiactividad total declarado no podrá exceder de $\pm 10\%$.

En los preparados inyectables, se realizará un ensayo de pirógenos o de endotoxinas bacterianas sistemáticamente, independientemente del volumen de la dosis inyectada, aunque sus resultados sean posteriores a la entrega del producto debido a su corta vida.

En los ensayos de estabilidad, se realizarán además, en su caso, los correspondientes a envases multidosis.

En la valoración de la seguridad y eficacia, se tendrán en cuenta los aspectos relativos a la dosimetría interna y se podrán utilizar, con fines comparativos, otros medicamentos, medicamentos radiofármacos o métodos de diagnóstico conocidos, en la realización de los correspondientes ensayos clínicos.

En aquellos casos en que, por razones técnicas, sea difícil diferenciar entre productos intermedios y producto final, las características citadas y controles necesarios deberán ser los del producto listo para su uso.

Artículo 5.

En el expediente que se presente en solicitud de la autorización de un generador prevista en el artículo 2, además de la información exigida para las especialidades farmacéuticas en general y de los contenidos en el artículo 4, se incluirá una descripción general del sistema, junto con una descripción detallada de los componentes del mismo que puedan afectar a la composición o calidad del preparado radionúclido hijo, así como las características cualitativas y cuantitativas del eluido o del sublimado.

Artículo 6.

En el expediente que se presente en solicitud de la autorización de un radiofármaco prevista en el artículo 2, se incluirá, además de la información exigida para las especialidades farmacéuticas en general y de los contenidos señalados en el artículo 4, dentro del resumen de las características del producto, la explicación detallada de la dosimetría interna de la radiación.

Los estudios farmacocinéticos en animales proporcionarán datos que permitan valorar las dosis de radiación en el tejido y en todo el organismo que puedan extrapolarse al hombre.

Siempre que sea posible, los estudios farmacodinámicos y farmacéuticos iniciales se realizarán en pacientes adecuados.

Artículo 7.

En el expediente que se presente en solicitud de la autorización de un equipo reactivo prevista en el artículo 2, además de la información exigida para las especialidades, farmacéuticas en general y de la indicada en los artículos 4 y 6, se consignará en su composición, como principio activo (portador o ligando) de la misma, la parte de la fórmula que lleva o liga al radionúclido y se informará sobre el origen del radionúclido y sobre todo componente indispensable para el marcaje. Igualmente se informará sobre todo compuesto añadido y toda manipulación esencial para el marcado radiactivo.

Se darán instrucciones detalladas suplementarias para la preparación extemporánea y el control de calidad de esta preparación y, en su caso, tiempo máximo de almacenamiento durante el cual cualquier preparado intermedio, como el eluido o el radiofármaco listo para su empleo, cumpla las especificaciones previstas.

Al exponer el control de los productos finales se incluirán pruebas del rendimiento del marcaje radioisotópico, controles de la pureza radioquímica y radionuclídica del compuesto marcado y la identificación y control de todo el material imprescindible para el marcaje.

En las pruebas de estabilidad, se definirá el período de validez del producto preparado, niveles máximos y mínimos de radiactividad (volúmenes máximo y mínimo) y otros factores a tener en cuenta durante la preparación del producto que vaya a administrarse al paciente.

Artículo 8.

El embalaje exterior y el envase de los medicamentos que contengan radionúclidos estarán etiquetados con arreglo a las disposiciones legales que regulan el transporte de materiales radiactivos.

El etiquetado del blindaje de protección incluirá, además de la información exigida para las especialidades farmacéuticas en general, la explicación completa de los códigos utilizados en el vial e indicará, en su caso, para un tiempo y fecha dados, la cantidad de radiactividad por dosis o por vial y el número de cápsulas o, si se trata de líquidos, el número de mililitros contenidos en el envase.

El vial irá etiquetado con la siguiente información:

- a. El nombre y código del medicamento, con inclusión del nombre o símbolo químico del radionúclido.
- b. Indicación del lote y fecha de caducidad.
- c. El símbolo internacional de radiactividad.
- d. El nombre del fabricante.
- e. La cantidad de radiactividad según lo indicado en el párrafo anterior.
- f. Vía de administración.

Artículo 9.

El prospecto informativo destinado a los usuarios que se adjunta en los envases de radiofármacos, generadores y precursores, además de la información exigida para las especialidades farmacéuticas en general, incluirá:

- a. Nombre del producto y descripción de su uso.
- b. Descripción del contenido.
- c. Nombre y dirección del fabricante.
- d. Identificación y características de los componentes radiactivos para la preparación extemporánea del radiofármaco.
- e. Instrucciones detalladas para la preparación extemporánea del radiofármaco, incluyendo el rango de actividad y volumen, así como los requisitos para la conservación y período de validez del mismo tras su preparación.
- f. Indicaciones y contraindicaciones del radiofármaco preparado.
- g. Advertencias y precauciones relativas a los componentes y al radiofármaco preparado, incluidos los aspectos de seguridad radiológica.
- h. Precauciones especiales necesarias por parte del usuario y del paciente durante la preparación y administración del radiofármaco, así como para la eliminación del envase y de los residuos generados.
- i. Cuando sea aplicable, farmacología y toxicología del radiofármaco, vía de eliminación y vida media efectiva.
- j. Dosimetría interna del paciente debido al radiofármaco preparado.
- k. Pureza radioquímica requerida y otras características importantes, y método analítico para realizar el control de calidad final.
- l. Recomendaciones de uso del radiofármaco preparado y dosis recomendada.

El prospecto en los productos semimanufacturados, como son los equipos reactivos, debe incluir:

- a. Nombre del producto y descripción de su uso.
- b. Lista del contenido del equipo.
- c. Nombre y dirección del fabricante del equipo.
- d. Identificación y requisitos de calidad relativos a los materiales de marcado radiactivo que pueden usarse para preparar el radiofármaco.
- e. Indicaciones para la preparación del radiofármaco, incluido el rango de actividad y el volumen, así como una declaración de los requisitos de conservación para el radiofármaco preparado.
- f. Una indicación de la vida útil del radiofármaco preparado.
- g. Indicaciones y contraindicaciones del radiofármaco preparado.
- h. Cuando sea aplicable, farmacología y toxicología del radiofármaco preparado, incluida la vía de eliminación y la vida media efectiva.
- i. Dosis de radiación recibida por el paciente debida al radiofármaco preparado.
- j. Precauciones que hay que tomar por parte del usuario y del paciente durante la preparación y administración del producto, así como precauciones especiales para la eliminación del envase y de su contenido no usado.
- k. Recomendaciones de uso del radiofármaco preparado y dosificación recomendada.
- l. Indicación de la vía de administración del radiofármaco preparado.
- m. En el caso de determinados equipos (es decir, los que están sometidos a una radiactividad que sobrepasa los límites recomendados), el prospecto del envase contendrá los métodos y las especificaciones necesarias para controlar la pureza radioquímica.
- n. Los prospectos se redactarán, al menos, en la lengua española oficial del Estado, y podrán tener añadidos redacciones en otras lenguas de la Comunidad Europea, siempre que la información incluida en cada versión lingüística del prospecto sea la misma.

Artículo 10.

Se entiende por preparación extemporánea de un radiofármaco el marcaje radioisotópico de un equipo reactivo (kit frío) o de muestras autólogas del propio paciente (células, proteínas), con un radionúclido precursor o un radionúclido producido por un generador, para obtener un radiofármaco listo para su uso.

Artículo 11.

La preparación extemporánea de un radiofármaco sólo se podrá realizar si se cumplen los siguientes requisitos:

- a. Petición mediante prescripción médica.
- b. Preparación extemporánea en Unidades de Radiofarmacia realizada por una persona cualificada, bajo la supervisión y control de un facultativo, experto en Radiofarmacia.
- c. Cumplimiento de las normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos indicadas en el anexo II.
- d. Dado el carácter especial de estos medicamentos, las responsabilidades de su buen uso recaerán en el responsable de la Unidad de Radiofarmacia, sin perjuicio de las competencias de los Servicios de Farmacia Hospitalaria de acuerdo con lo dispuesto en la Ley del Medicamento.

Artículo 12.

Las entidades que almacenen o distribuyan los medicamentos radiofármacos necesitarán una autorización específica y, en su caso, complementaria cuando la entidad posea autorización para el almacenamiento o distribución de especialidades farmacéuticas en general.

Artículo 13.

En lo no previsto en el presente Real Decreto, los medicamentos radiofármacos se regirán por lo dispuesto en la Ley del Medicamento.

Artículo 14.

Los órganos de la Administración General del Estado que intervengan en los trámites de importación y exportación de medicamentos radiofármacos tomarán medidas excepcionales para conseguir que dichas operaciones se realicen sin retención de dichos productos, cuando su corta fecha de caducidad así lo requiera.

DISPOSICIÓN ADICIONAL PRIMERA.

A partir de la entrada en vigor del presente Real Decreto, los medicamentos radiofármacos requerirán la correspondiente autorización del Ministerio de Sanidad y Consumo.

DISPOSICIÓN ADICIONAL SEGUNDA.

El presente Real Decreto se dicta al amparo de la competencia exclusiva y plena que el artículo 149.1.16. de la Constitución atribuye al Estado en materia de legislación sobre productos farmacéuticos, y en desarrollo de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

DISPOSICIÓN ADICIONAL TERCERA.

Las competencias atribuidas en este Real Decreto al Ministerio de Sanidad y Consumo se entienden sin perjuicio de las que corresponden al Consejo de Seguridad Nuclear de acuerdo con las normas en vigor.

DISPOSICIÓN TRANSITORIA ÚNICA.

No obstante lo indicado en la disposición adicional primera, los medicamentos radiofármacos regulados en el presente Real Decreto que a la entrada en vigor del mismo se encuentren comercializados en España, se podrán continuar comercializando provisionalmente si dentro de los seis meses siguientes a la entrada en vigor del presente Real Decreto se presenta en el Registro del Ministerio de Sanidad y Consumo la documentación de solicitud de autorización y registro correspondiente.

DISPOSICIÓN FINAL PRIMERA.

Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para dictar las disposiciones necesarias para la aplicación y desarrollo del presente Real Decreto.

DISPOSICIÓN FINAL SEGUNDA.

Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para modificar las Normas de Correcta Fabricación de los medicamentos radiofármacos a fin de adaptarlas a los avances y exigencias materiales, tecnológicos o científicos.

Dado en Madrid a 2 de abril de 1993.

- Juan Carlos R. - El Ministro de Sanidad y Consumo, Jose Antonio Griñán Martínez

Anexo II

Normas suplementarias para la correcta fabricación de medicamentos radiofármacos.

1. Introducción.

La fabricación de medicamentos radiofármacos se debe llevar a cabo de acuerdo con estas normas, además de con las normas de correcta fabricación para medicamentos en general, y de aquellos medicamentos específicos como pueden ser los preparados estériles.

La fabricación y manejo de medicamentos radiofármacos son potencialmente peligrosos. Los tipos de radiación que se emiten y los períodos de semidesintegración de los isótopos radiactivos son parámetros que contribuyen al grado de riesgo que se asocia con los mismos.

Esta fabricación se debe acomodar y cumplir las exigencias de la Directiva 80/836/EURATOM y de sus posteriores modificaciones la cual ha dejado sentados los principios básicos para la protección sanitaria del público en general y de los trabajadores ante los peligros de las radiaciones ionizantes.

En esta clase de medicamentos se debe prestar una atención especial a la prevención de la contaminación cruzada, a la retención de los contaminantes y a la eliminación de los materiales de desecho.

Muchas veces llama la atención el pequeño tamaño de los lotes y el que algunos medicamentos radiofármacos se comercialicen antes de que se hayan terminado de hacer algunas pruebas de control de calidad. En estos casos cobra especial importancia la evaluación continua de la eficacia del sistema de verificación de la calidad.

2. Personal.

Todo el personal (entre ellos los que se dedican a labores de limpieza y mantenimiento) empleado en zonas en donde se fabrican medicamentos radiofármacos debe recibir una formación adicional adaptada a esta clase de productos. En concreto, se debe proporcionar al personal información detallada y una formación adecuada sobre la protección frente a las radiaciones.

3. Locales y equipo.

Los productos radiactivos se deben guardar, procesar, empaquetar y controlar en instalaciones de auto-contención dedicadas especialmente a ellos. El equipo que se utilice para las operaciones de fabricación se debe reservar para medicamentos radiofármacos.

Con el fin de contener la radiactividad, puede ser necesario que la presión del aire sea inferior en donde se exponen dichos medicamentos que en las zonas de alrededor de los mismos. De todas maneras, sigue siendo necesario proteger al medicamento de la contaminación ambiental.

En cuanto a los productos estériles, la zona de trabajo en donde los productos o contenedores puedan estar expuestos debe cumplir las exigencias ambientales de los medicamentos estériles en general. Ello se puede llevar a cabo mediante la provisión de un flujo laminar de aire filtrado

adecuadamente en la estación de trabajo y con la colocación de cierres herméticos al aire en las puertas de entrada. Las estaciones de trabajo de contención total pueden satisfacer estas exigencias, pero deben estar situadas en un ambiente adecuado, que como mínimo debe ajustarse a un grado D.

No se deberá recircular el aire extraído de lugares en los que se manipulen productos radiactivos; se diseñarán las salidas de aire de forma que se evite la posible contaminación ambiental por partículas y gases radiactivos.

Deberá disponerse de un mecanismo para evitar que el aire penetre en la zona limpia a través de conductos de extracción, por ejemplo, cuando no esté en funcionamiento el ventilador de extracción.

4. Producción.

Se debe evitar la producción de distintos productos radiactivos en las mismas estaciones de trabajo y al mismo tiempo, con el fin de mantener en un mínimo el riesgo de contaminación cruzada o de que se produzcan mezclas.

La validación del proceso, los controles durante el mismo y la monitorización o vigilancia de los parámetros y el ambiente del susodicho proceso adquieren una importancia especial en los casos en que sea necesario tomar la decisión de comercializar o rechazar un medicamento radiofármaco antes de finalizar todos los ensayos.

5. Control de calidad.

Cuando los productos se deban poner en circulación antes de haber llevado a cabo en su totalidad todas las pruebas, ello no exime de la necesidad de que el Director técnico a que se refiere el artículo 75 de la Ley del Medicamento tome una decisión formal sobre la conformidad del lote y la registre como tal. En dicho caso, debe haber un procedimiento escrito en el que se detallen todos los datos referentes a la producción y al Control de Calidad, que se debe tomar en consideración antes de poner el lote en circulación.

También debe haber un procedimiento que describa las medidas que se deben tomar por parte de dicho Director técnico en el caso de que se obtengan resultados no satisfactorios después de haber puesto el lote en circulación.

A no ser que se especifique otra cosa en la autorización para la comercialización, se deben retener muestras de referencia de cada lote. El tamaño de la muestra puede estar limitado a la cantidad que sea estrictamente necesaria para un nuevo análisis.

6. Distribución y operaciones de retirada.

Se debe mantener unos archivos o registros de la distribución del producto y debe haber procedimientos que describan las medidas a emprender para detener la utilización de los productos que resulten defectuosos. Se debe demostrar que las operaciones de retirada son operativas en un plazo muy corto de tiempo.

Anexo III.

Normas de correcta preparación extemporánea y uso de radiofármacos.

1. Introducción.

Los radiofármacos constituyen un grupo de medicamentos que reúnen una serie de características que los diferencian de los demás medicamentos. Además de su carácter radiactivo, son medicamentos que normalmente requieren una mayor manipulación antes de su administración, siendo una fracción pequeña los radiofármacos de fabricación industrial listos para su uso, que son normalmente preparados inmediatamente antes de su administración.

Las Normas de Buena Preparación Radiofarmacéutica (BPR) combinan las normas de protección radiológicas con las tradicionales normas de Buena Fabricación Farmacéutica. Su objeto es obtener unos radiofármacos con una determinada calidad y ser administrados al paciente en la forma y dosis prescrita.

2. Procedimientos radiofarmacéuticos.

La preparación y uso de radiofármacos incluye una serie de operaciones diferentes. Los requerimientos en Radiofarmacia dependerán del tipo de las operaciones que se realicen:

- a. Preparación de dosis individuales de radiofármacos listos para su uso.
Preparación de dosis para cada paciente, con la actividad y volumen requerido, con manipulaciones simples, tales como dilución y reconstitución.
- b. Preparación de radiofármacos a partir de generadores y equipos reactivos.
Preparación de acuerdo con las instrucciones del fabricante aprobadas por las autoridades sanitarias.
- c. Producción de otros radiofármacos, tales como los obtenidos a partir de muestras autólogas del propio paciente, de equipos reactivos de fabricación propia, etc.

3. Principios generales de buena preparación radiofarmacéutica.

Las operaciones en Radiofarmacia deben observar los aspectos farmacéuticos y los de protección radiológica.

A. Personal.

El personal debe ser el suficiente para atender todos los aspectos del trabajo adecuadamente. Las personas con deberes y responsabilidades de cada puesto o función deben tener, según su competencia, la formación necesaria tanto en BPF como en protección radiológica.

La responsabilidad en la preparación de un radiofármaco corresponderá a un farmacéutico u otro facultativo con formación teórico-práctica en Radiofarmacia suficiente para asumir tal responsabilidad, de acuerdo con la legislación vigente.

La persona responsable deberá:

Asegurar que la adquisición, preparación, control, documentación y conservación de radiofármacos se realiza de acuerdo con los principios de BPR y la legislación nacional.

Establecer y firmar las instrucciones específicas para la preparación de cada radiofármaco que vaya a ser preparado.

Comprobar el mantenimiento de los locales y equipos utilizados en la preparación, control y conservación de los radiofármacos.

Revisar y firmar el control y autorización de administración de cada radiofármaco.

Conservar el resultado analítico de los controles y verificaciones realizados.

Todas las operaciones citadas serán realizadas por personas cualificadas y adiestradas. El adiestramiento debe ser mantenido y revisado periódicamente, y adecuado al tipo de trabajo a realizar.

B. Locales y equipos.

Los locales y equipos deben estar ubicados, diseñados y construidos considerando las normas de BPR y de protección radiológica, de forma que se adapten bien a las operaciones que se vaya a realizar, permitiendo su funcionamiento, evitando errores y contaminaciones cruzadas, y permitiendo las operaciones de limpieza y mantenimiento.

Los locales estarán divididos en salas de almacenamiento, de preparación, control de calidad y almacén de residuos. En ningún caso podrán almacenarse residuos de ningún tipo en las salas destinadas a almacén, preparación o manipulación de radiofármacos.

La manipulación de generadores, la preparación de radiofármacos a partir de equipos reactivos autorizados y radionúclidos obtenidos de generadores o precursores, deberá realizarse en una instalación que asegure las condiciones higiénicas y evite el riesgo de contaminación microbiológica (vitrina tipo C).

La preparación de radiofármacos basados en muestras autólogas y equipos reactivos de fabricación propia deberá realizarse observando todas las precauciones necesarias en la preparación de inyectables (vitrina de flujo laminar tipo A, presión positiva en la sala, filtros adecuados).

La limpieza de los equipos empleados en la preparación y manipulación de radiofármacos, incluidos los blindajes y protectores de jeringas, así como los locales, se realizará de acuerdo con protocolos detallados por escrito. Los equipos de medida deberán ser comprobados periódicamente.

C. Procedimiento de trabajo.

Preparación de dosis individuales de radiofármacos listos para su uso.

Estas operaciones pueden incluir procesos simples, tales como dilución o reconstitución. Cada dosis preparada debe estar convenientemente etiquetada, indicando el contenido, la actividad, y si es necesario la hora de preparación y tiempo de validez, y precauciones en su administración. Estas operaciones se realizarán en vitrinas higiénicas adecuadas.

Preparación de radiofármacos a partir de equipos reactivos y radionúclidos precursores o generadores.

Los generadores deben ser controlados para verificar el cumplimiento de las características descritas en la Farmacopea Europea (eficiencia de elución, pureza radionucleídica, pureza radioquímica, ausencia de aluminio, ph).

La preparación de radiofármacos se realizará según las instrucciones particulares. Se controlarán los parámetros necesarios para garantizar su calidad: pureza radioquímica, número y tamaño y de partícula, etc. Los métodos analíticos empleados serán los descritos en la Farmacopea Europea, o los normalmente aceptados en la práctica radiofarmacéutica.

La preparación de radiofármacos se realizará en vitrinas tipo C.
Producción de otros radiofármacos.

En la producción de otros radiofármacos, incluidos los basados en muestras autólogas del propio paciente, se extremarán todas las medidas de precaución, realizándose la preparación en ambiente estéril cuando se trate de preparaciones inyectables.

En la producción de radiofármacos propios, no industrial, se controlarán todos los aspectos de la forma farmacéutica final.

En el transporte de medicamentos radiofármacos se tendrán en cuenta las medidas de protección radiológica.

El almacenamiento de medicamentos radiofármacos se realizará respetando las condiciones necesarias para la correcta conservación de los productos, y las medidas de protección radiológica.

En la preparación de medicamentos radiofármacos se empleará ropa de trabajo especial.

Los residuos generados se tratarán y evacuarán en función de su naturaleza, observando las normas legales al respecto.

D. Control de calidad.

El control de calidad debe abarcar todas las medidas tendentes a hacer que cada radiofármaco cumpla las especificaciones establecidas y reúna la calidad requerida para su administración.

El control de calidad incluye el mantenimiento y calibrado de los aparatos y equipos de detección y medida, limpieza de material y locales, revisión periódica de los protocolos, control analítico de los medicamentos radiofármacos, etc.

Cada radiofármaco debe tener su propio plan de control de calidad, según su naturaleza.
Radiofármacos listos para su uso.

Su control debe incluir verificación del acondicionamiento comprobación de la identidad, dosis y fecha de calibración, lote de producción y caducidad, etc.

Periódicamente se debe comprobar la actividad, pureza radionucleídica, etc.

Radiofármacos preparados de generadores y equipos reactivos.

Los generadores deben ser inspeccionados como los radiofármacos listos para su uso. En el control se incluirá el rendimiento de la elución, la pureza radionucleídica, pureza radioquímica, ausencia de

aluminio, partículas, pH, etc., de acuerdo con las especificaciones del fabricante y de la Farmacopea Europea.

En los radiofármacos preparados con equipos reactivos se controlarán el rendimiento de la reacción de marcaje, número y tamaño de partícula cuando sea necesario, pureza radioquímica, etc. En caso de obtener algún resultado disconforme con las especificaciones, deberá repetirse el control analítico.

Los métodos aplicados serán los indicados por el fabricante, aceptados por la Farmacopea Europea, conforme al avance científico y técnico.

Otros radiofármacos.

En el caso de otros radiofármacos el control de calidad estará adaptado a la naturaleza del radiofármaco, tendiendo siempre a asegurar las características del producto final.

E. Documentación.

En los procesos de preparación y control de radiofármacos deberán consignarse por escrito todos los datos necesarios de cada producto para poder recapitular, si es necesario, todo el proceso seguido por cada radiofármaco. Los datos a consignar son:

Nombre, fabricante y lote de producción.

Fecha de recepción.

Fecha de producción y caducidad.

Resultado de la inspección visual.

Resultados del control analítico y técnicas empleadas.

Hora y fecha de la preparación, materias primas, dosis preparadas, petionario, actividad de cada una, etcétera.

Persona que lo prepara, controla y autoriza.

Cuantos datos permitan la recapitulación del radiofármaco.

Las reacciones adversas producidas en pacientes en relación con la administración de radiofármacos deben ser notificadas a las autoridades sanitarias de farmacovigilancia correspondientes, y los defectos encontrados en el control de calidad a las autoridades sanitarias competentes en dicha materia.

REFERENCIAS

1. A. Finl y Ma. L. González Rodríguez, 1999 Aplicaciones Farmacológicas de la Radioactividad, Istituto di Science Chimiche, Università di Bologna., Centro de Química Farmacéutica, Ciudad de La Habana, Cuba [56-57, 88-91]
2. Alberts, et. al. 1996, Biología Molecular de la Célula, 3ª edición, Editorial Omega, España, [1345-46, 1358-59].
3. Alfonso R. Gennaro 1999 Remington Farmacia Editorial Médica Panamericana, Tomo II, 19ª edición., Argentina, [529-552].
4. Alvarez J., Vega R., García R.A., García J.C. 1997, Tratamiento Paliativo del Dolor Óseo con Sm-153EDTMP: Estudio Controlado. Bol. Col. Mex. Urol.14: [39-42].
5. Bouchet LG, Bolch WE, Howell RW, Rao DV, S. 2000. Values for radionuclides localized Within the Skeleton. J. Nucl Med. Vol. 41, [189-212].
6. C. Arteaga de Murphy, G. Ferro Flores, O. Villanueva Sánchez, E. Murphy-Stack, M. Pedraza López, L. Meléndez-Alanfot, E. Molina Trinidad, 2002 ^{99m}Tc -glucarate for detection of isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. Internacional Journal of Pharmaceutics No. 233, [29-34].
7. C.A. Murphy, L.M. Alafort, O. Martínez, E. Gómez and G. Ferro-Flores.1997, Phosphine Reduced IgG, a New Method for ^{99m}Tc Labelling Immunoglobulins. J. Radioanal. Nucl. Chem., Articles, 220: [41-45].
8. Consuelo Artega Murphy, Martha Pedraza-López, Carlos Ernesto Montoya-Molina, Laura Meléndez-Alanfot. 2001 Estudios radiofarmacocinéticos y gammagráficos para cálculos de dosimetría personalizada. Revista de Investigación Clínica, Vol. 53. Nº 3, Mayo-Junio 2001, [228-231].
9. C. Arteaga de Murphy, Ferro-Flores G, Pedraza-López M, Mendez-Alafort L, Croft B, Ramírez F, et. al. 2001, Labelling of Re-ABP with ^{188}Re for bon pain palliation. Applied Radiation and Isotopes; Vol 54. [435-442].
10. C. Arteaga de Murphy, 1992. Manual de Radiofarmacocinética Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, Primera edición, México D.F.

11. Cedric M. Smith, M.D. 1993, Farmacología. Editorial Medica Panamericana, Buenos Aires, Argentina; [750-755, 765-766].
12. Chandía Mónica et. Al. Producción de Bifosfonatos marcados con ^{153}Sm , ^{166}Ho y ^{177}Lu como Radiofármacos Terapéuticos. Julio 2003, Alasbimn Journal Ed. 5, Vol. 21.
13. G. Ferro-Flores and J. Lezama-Carrasco, 1994, A Freeze Dried Kit Formulation for the Preparation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EHDP-MoAb-IOR-CEA1 Complex. Nucl. Med. Biol. 21(7) [1013-1016].
14. G. Ferro-Flores, L. Ramírez, J.I. Tendilla, J. Lezama and P. García, 1994. An Improved Procedure for the Synthesis of 2-methoxyisobutylisonitrile: An Efficient Complexing Agent for $^{99\text{m}}\text{Tc}$. J. Radioanal. Nucl. Chem., Letters 188(6) [409-415].
15. G. Ferro Flores, J.I. Tendilla y M.A. López Gómez 1995, Samario-153: un Radionúclido Potencialmente Terapéutico México Nuclear 1(3) [20-24] .
16. G. Ferro Flores, F. Ureña Núñez, J. Lezama Carrasco, M.A. González Zavala y E. Ávila Ramírez, 1996 Síntesis, Marcaje y Evaluación Clínica de la ^{131}I -Metayodobencilguanidina (131I-MIBG). Rev. Soc. Quím. Méx., 40(2) [75-80].
17. G. Ferro-Flores, J.I. Tendilla, M.A. López-Gómez, M.A. González-Zavala, L. Paredes-Gutiérrez, E. Avila-Ramírez and F. Aguilar-Hernández, 1996. Kit Preparation of ^{153}Sm -EDTMP and Factors Affecting Radiochemical Purity and Stability. J. Radioanal. Nucl. Chem., Articles, 204(2) [303-311].
18. G. Ferro-Flores, J.I. Tendilla y L. Paredes-Gutiérrez. 1996. Radiofármacos para el Sector Salud. Ciencia y Desarrollo, 1996, 22(130) [28-31].
19. G. Ferro-Flores and K. Hashimoto. "Direct Labeling of Monoclonal Antibody and Antibody Fragments with ^{188}Re ", 1997. Radiochimica Acta, en prensa, aceptado en mayo de 1997.
20. G. Ferro-Flores, L. García-Salinas, M. Pedraza-López, M.A. González-Zavala, J.I. Tendilla and M.A. López Gómez, 1997. " Sm -153 Metallic-Hydroxide Macroaggregates: An Improved Preparation for Radiation Synovectomy" J. Radioanal. Nucl. Chem., Articles, 222(2).

-
21. G. Ferro-Flores y M. Pedraza-López. 1999. Dosimetría de Emisores internos: Modelos Dosimétricos. Nucl. Med. Biol. 22(5) [64-67].
 22. G. Ferro-Flores G., Pimentel-González G., González-Zavala M.A., C.A. Murphy, Meléndez Alafort L. and B. Y Croft, 1997, Radiolabeling of Biotinylated F(ab')₂ Fragments with Sm-153 and Re-188 by Combination of Avidin-Biotin Strategies, en Prensa, Nucl. Med. Biol.
 23. Gibaldi M, 1984. Biopharmaceutics and Clínica Pharmacokinetics, 3° edición, Lea & Febiger, Philadelphia 1984 [Pág. 256]
 24. Heidorm DB, Ten Haken R K, Robertson PL. 1991. A Sensitivity Study of Micro LTDs for in vivo Dosimetry of Radioimmunotherapy. Med. Phys, Vol. 18, [1195-1199].
 25. ICRP. Publicación No. 60. 1990. Recomendations of the International Commision on Radiological Protection. Pergamon Press, Oxford.
 26. ICRP. Radiation Dose to Patients from Radipharmaceuticals Addeundum. International Comision of Radiological Protection. ICRP 53. Vol. 80, Oxford 1998.
 27. Katzung B.G. Farmacología Básica y Clínica, 1984. Ed. El Manual Moderno, México D.F. [Pág. 384]
 28. L. Paredes-Gutiérrez, G. Ferro-Flores y V. Tovar M. 1997. La Función del ININ en el Sector Salud. México Nuclear 3(8) [13-17].
 29. L. Reyes-Herrera, G. Ferro-Flores, J. Lezama-Carrasco 1995, M.A. González-Zavala, F. Ureña-Núñez and E. Avila-Ramírez. An Alkaline Kit Formulation to Obtain ^{99m}Tc-MAG3 in High Radiochemical Yields. J. Radioanal. Nucl. Chem., Letters 199(6) [507-516].
 30. Loevinger R, Budinger TF, Wtson EE, 1991. MIRD Primer for Absorber Dose Calculations, Revised edition. The Society of Nuclear medicine, New York.
 31. Marti Vidal. Evolución Anual de la Dosis Efectiva Impartida a la Población por un Servicio de Medicina Nuclear Diagnóstica. 1996. Revista Española de Medicina Nuclear, Vol. 15, 1996, [Págs 311-316]

-
32. M. A. González Zavala, G. Ferro Flores, E. Ávila Ramírez, P. Arzate Barbosa, R. J. Hernández Valencia, G. Cárdenas Marcial y R. García Cortés. 1996. Marcado de leucocitos con ^{99m}Tc -HMPAO y ^{99m}Tc -Gentísico empleando volúmenes sanguíneos pequeños. Rev. Esp. Med. Nucl., 15(4) [244-249].
 33. M.W. Nadezma, N.M. Tatjana y Ljiljana, P.V. Coordination complexes of technetium as model compounds radiopharmaceuticals J. Serb. Chem. Soc. No. 60. [641-661].
 34. Miguel Angel Pérez Pastens, 2003. Curso Básico de Capacitación Sobre Protección Radiológica. Hospital Medica Sur.
 35. Montoya MC, Sepulveda MJ, Murphy CA, MIéndez Alanfort L, Rojas BJC, López AJC. 1997, ^{99m}Tc -Alendronato, una Nueva Opción para la Gammagrafía Ósea. Rev. Invest Clín; Vol. 49 [373-377].
 36. Robert. H. Tamarin, 1996. Principios de Genética. Editorial Reverté S.A. España. [442].
 37. Ruth Gómez Montiel. 2000, Tesis: Manejo Terapéutico del Cáncer Cervicouterino. UNAM, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Depto. Farmacia Hospitalaria y Comunitaria., Cuautitlán Izcalli, Edo. de México. [23-28].
 38. Saha, B Gopal. Fundamentals of nuclear Pharmacy. 1992, 3ª Edición, Springer-Verlag, USA
 39. Stabin MG. 1999, MIRDOSE Personal Computer Software for Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine, J. Nuclear Med.; Vol. 37 [358, 46].
 40. Xavier Ortega Aramburu, Jaume Jorba Bisbal, 2000, Radiaciones Ionizantes. Utilización y Riesgos, Volumen I. Ediciones UPC (Universitat Politècnica de Catalunya), Sl. Barcelona, España, [76-78]
 41. Whitten. K.W. Davis, R.E. y Prck, M.L. 1996, General Chemistry 5ª edición. Sanders College Publishing Philadelphia, USA, [95-96, 98-99]
 42. Willis, Oncología y Ginecología Clínica, 1995. 4ª edición. Editorial Mosby, Madrid, Barcelona 1995. Capítulo 3.
 43. Florez, Farmacología. Farmacología Humana, 1999, Editorial Masson 3ª edición.
 44. C. Trampal, H. Engler. 2002. Pet in Neurology and Psychiatry II. Rev. Esp. Med. Nuclear, Uppsala University PET Centre, Suecia. Vol. 21, [439-55]

Direcciones de Internet

45. <http://www.BoletínMédicoFamiliar.htm> (Agosto 2003)
46. <http://www.cien.htm> (Julio 2003)
47. <http://www.spanish/banner.com/cgl/click.cg?nbe>. (Agosto 2003)
48. Nuclear Medicine Research Council. <http://www.cbvcp.com/nmrc> (Septiembre 2003)
49. <http://cancer.gov.opolancoes/Apat/Boletín14/Breastca.htm> (Marzo 2004)
50. <http://www.cancer.gov/espanol/sabersobre/cervix> (Marzo 2004)
51. <http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/PCPTQandASpanish> (Febrero 2004)
52. <http://www.entornomedico.org/salud/saludyenfermedades/alfaomega/cancer-pulmon.htm> (Marzo 2004)
53. http://cancer.gov/clinical_trials/ (Marzo 2004)
54. http://www.icnmp.edu.mx/tiroides.html#_radiofármacos_dosis_y_administración (Marzo 2004)
55. <http://www.icnmp.edu.mx/mednuclmol.html> (Abril 2004)
56. <http://www.semn.es/educacionyformacion/calculadoras/dosisradiacion> (Agosto 2004)
57. <http://www.alard-dxi.org/mednucle.htm> (Julio 2004)
58. http://www.abemedicus.com/articulo/id/93/pag#7/c_pr.guia.html (julio 2004)
59. <http://www.nci.nhi.gov/espanol/pdq/cuidadosmedicos> (Julio 2004)
60. <http://www.internet.uson.mx/webpers/platt/cancer.htm> (Enero 2005)
61. http://www.cancersymptoms.org/symptoms/neutropenia/learn/key_points.php?lang=es (Enero 2005)