



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

DE LAS PÍLDORAS DE BLAUD AL RADIOFÁRMACO

^{99m}Tc y ^{18}F , dos precursores de impacto radiofarmacéutico

Discurso de presentación del Académico Numerario

Excmo. Sr. Dr. D. José Luis Moreno Frigols

Discurso de recepción como Académica correspondiente

Dra. D^a María Teresa Salabert Salvador

Leídos en Valencia el día 5 de marzo de 2020

*DE LAS PÍLDORAS DE BLAUD AL RADIOFÁRMACO.
^{99m}Tc y ¹⁸F, dos precursores de impacto radiofarmacéutico*

© María Teresa Salabert Salvador. 2020
I.S.B.N. 978-84-09-18378-4

Edición e impresión:
Art Grafic, Fotografía y Artes Gráficas S.L.
C/ San Francisco de Borja, 12 bajo. 46007 Valencia
www.artgrafic.es · correo@artgrafic.es · 96 384 13 10

Impreso en España
Valencia, 2020

Este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente, sin el permiso previo y por escrito de su autor. Ninguna de las partes de la misma puede ser reproducida, almacenada ni transmitida en ninguna forma ni por medio alguno, electrónico, mecánico o de grabación, incluido fotocopias, o por cualquier otra forma. Reservados todos los derechos.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

EXCMO. SR. DR. D. JOSÉ LUIS MORENO FRIGOLS

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana, Excelentísimos e Ilustrísimos Sres. Académicos, Estimados compañeros y amigos, Señoras y Señores:

Me cabe hoy la satisfacción de presentar ante la Academia a una persona con la que guardo una relación de compañerismo, colaboración y sobre todo, amistad que se remonta a casi ¡cinco décadas!. María Teresa Salabert (Tere para los amigos) tenía que estar en la Academia. Y ello es así porque ha hecho de la Profesión Farmacéutica (así con mayúsculas) no sólo un modo de vida, sino también un código de conducta que le ha llevado a ejercer como tal en campos tan diversos como la Oficina de Farmacia, el Laboratorio de Análisis, el Hospital y la

Universidad. Y todo ello haciendo gala de un gran amor a la Farmacia que siempre ha tratado de comunicar a quienes le rodeaban.

Nace en Valencia en un muy señalado día: el 24 de Diciembre de algún año, no importa cuál. La formación Primaria, Bachillerato y Preuniversitario lo realiza en el Colegio de La Sagrada Familia (HH.de la Doctrina Cristiana). Cursa Selectivo en la Universidad de Valencia en el edificio que hoy alberga el Rectorado y que entonces era la Facultad de Ciencias (y por cierto años más tarde sería “ la casa de acogida “ en su peregrinar académico). Quiere ser farmacéutica y tiene que desplazarse a Madrid para estudiar la carrera, se matricula en la Universidad Complutense. Obtiene el Grado de Licenciado en Farmacia en 1964. Ya en Valencia decide acceder a la obtención de Diplomado de Sanidad en la Escuela Nacional de Sanidad y aunque el acceso no era sencillo (estaba limitado a pocas plazas) pudo entrar y consiguió el correspondiente Diploma en 1965. Ejerce como Farmacéutica Regente en una Oficina de Farmacia desde Octubre-65 a Marzo-66 en que pasa a ser Titular de la misma y lo fue hasta 1988.

A finales de los 60 se crea en la Universidad de Valencia la nueva Licenciatura en Ciencias Biológicas, decide complementar su formación y se matricula en la primera promoción. En 1972 obtiene el título de Licenciada en Ciencias Biológicas. Disfruta de una beca de Análisis Clínicos en el Laboratorio del MICOF de Valencia desde Enero-70 a Enero-73, periodo que le permitió formarse como analista, actividad que ejerció (simultaneando en el ejercicio profesional privado) hasta su jubilación y cuando se regulariza el acceso a las Especialidades Farmacéuticas obtiene el título de Especialista en Análisis Clínicos (Madrid 15 de marzo de 1988)

En el curso 74-75 Prof. Encargado de Curso de Farmacognosia y Farmacodinamia en el CEU San Pablo (Moncada)

En 1974 realiza un Curso de Aplicaciones de los Radiosótopos a las Ciencias Farmacéuticas organizado por el Instituto de Estudios Nucleares de la Junta de Energía Nuclear (JEN), hoy Consejo de Seguridad Nuclear (CSN), celebrado en Madrid del 17 de Junio al 12 de Julio y obtiene la capacitación correspondiente. Podríamos decir que aquí nació su interés por la posible aplicación de la radiactividad con fines analíticos, diagnósticos y terapéuticos. Se le concede una beca de Ra-

diofarmacia durante el curso 74-75 por el MICOF de Valencia y solicita llevarla a la práctica en el Servicio de Radioisótopos del Hospital Clínico de Valencia cuya Unidad de Radiofarmacia estaba dirigida por este que os habla. Naturalmente, fue admitida y a partir de entonces colaboró activamente en la preparación de Radiofármacos, Control de calidad de los mismos y analítica a través del Sistema RIA.

Una vez incorporada, manifestó su interés en realizar una Tesis Doctoral, y le fue asignado un tema plenamente acorde con sus inclinaciones: el estudio de las características analíticas del Antígeno Carcinoembrionario (CEA) tanto en los aspectos concernientes a la técnica en sí (que en principio era compleja, pero por fortuna se simplificó posteriormente) como en los de su significación clínica. El 21 de Junio de 1979 defendió su Tesis Doctoral, en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, bajo el título "*Radioinmunoanálisis de Antígeno Carcinoembrionario (CEA): Estudio Analítico-Clínico*", dirigida por el Prof. Belloch Zimmermann y yo mismo, obteniendo la calificación de Sobresaliente "cum laude". La conclusión más destacable fue que, como consecuencia de los resultados del estudio realizado, se apreciaba un incremento significativo de la concentración del Antígeno Carcinoembrionario, precediendo este aumento hasta ocho meses a la confirmación clínica de la recidiva y/o diseminación metastásica. Con este motivo, se incluyó la determinación de CEA en la analítica de control a pacientes en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de Valencia.

En 1982 tuvieron lugar las Jornadas Internacionales de trabajo sobre el CEA celebradas en España participando Sevilla, Madrid, Valencia y Barcelona, siendo la Dra. M^aTeresa Salabert la que intervino en la de Valencia junto a :

Dra. Sabina von Kleist (Universidad de Friburgo)

Dr. Delacroix (Universidad de Lovaina)

Dr. Ballesta (Hospital Clínico de Barcelona)

Dr. Jean Kadouche (Hospital Sant Louis, Paris)

Al iniciar el tercer curso de la incipiente Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, es contratada como Prof. Ayudante. Su

incorporación coincidió con el traslado a la sede de la antigua Facultad de Ciencias, (donde estuvimos “provisionalmente” durante 14 años). Su innata inclinación por el Análisis Clínico, tan ligado a la disposición de aparatos y técnicas de medida, hizo que consideráramos una buena idea encomendarle el diseño de las prácticas de Técnicas Instrumentales, materia que iniciaba su andadura en el plan de estudios. Así lo hizo María Teresa, pero debido a las obras de acondicionamiento del laboratorio, no pudo impartirlas. Al año siguiente ya se pudieron realizar, con tan buenos resultados que los alumnos del curso anterior solicitaron que se les permitiera hacerlas, aún teniendo aprobada la asignatura. Estuvo como Prof. Ayudante de Clases Prácticas desde 1976 hasta 1986 en que por oposición obtuvo la plaza de Profesor Titular de Universidad del Departamento de Química Física con perfil de Físico Química y Técnicas Instrumentales y adscrita a la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, plaza que ocupó hasta Septiembre de 2008 en que llegó el momento de jubilarse.

En 1977 forma parte del conjunto de Profesores en el “Curso de capacitación para Supervisores de Instalaciones Radiactivas y Aplicaciones de Radioisótopos en Diagnóstico Clínico” celebrado en el Departamento de Radiología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia

Han sido 32 años de intensa actividad docente, especial mención la introducción, en el Nuevo Plan de Estudios de la Licenciatura de Farmacia B.O.E.Nº273 del 18 de Noviembre de 1998, de una nueva materia, Radiofarmacia. Era evidentemente necesario incluir los conocimientos radiofarmacéuticos básicos para poder optar posteriormente a la Especialidad. La Universidad aceptó sin reparo alguno la inclusión de dicha materia en el Segundo Ciclo como Optativa. La Prof^a. M^a Teresa Salabert Salvador, elaboró un Programa de la asignatura tanto teórico como práctico que impartió desde su puesta en marcha hasta su jubilación y que ha sido continuado por su discípulo el Prof. Facundo Pérez Giménez.

Asimismo, imparte la docencia del curso “Radiofarmacia” en el Programa de Doctorado del Dpto. de Química Física de la Universidad de Valencia (952315A).

Con la implantación de la ley de Especialidades Farmacéuticas cuando le tocó el turno a la Especialidad de Radiofarmacia, se planteó de qué forma se adjudicaba el título a los profesionales que llevaban años responsabilizándose de la elaboración de radiofármacos en diversas instituciones hospitalarias. Se exigieron una serie de requisitos para normalizar la situación. M^a Teresa solicitó la convalidación, reunía lo fundamental, pero...fue rechazada por no tener tramitada la SS a través del Hospital Clínico en donde trabajaba “gratis et amore”, lógicamente la cotización se había realizado por la Universidad de Valencia. Ante situaciones flagrantes como ésta, el Ministerio ofreció la posibilidad de acceder al título de Especialistas por medio de un único examen a realizar en Madrid el 18 de Diciembre de 2004. De 130 candidatos en toda España, se presentaron 20 y pasaron la prueba 8 (por cierto M^a Teresa con la máxima puntuación). Al fin consiguió el título de Especialista en Radiofarmacia.

La labor investigadora ha quedado reflejada en la dirección de 4 Tesinas y 7 Tesis Doctorales, así como en la publicación de más de 50 trabajos en revistas internacionales y nacionales de índice de impacto reconocido y numerosas comunicaciones a congresos.

En una primera etapa, se centró en aspectos relacionados con su dedicación al Análisis Clínico, de la que es una expresiva muestra su Tesis Doctoral, en la que, como queda dicho, estableció la importancia de la determinación de CEA en el seguimiento de pacientes que habían padecido algún proceso tumoral. Tal parámetro ha quedado incorporado al arsenal analítico, y se sigue utilizando. Puedo hablar de ello en primera persona, pues es una determinación que periódicamente me realizan para el control de las posibles secuelas de un carcinoma de pulmón que padecí, que fue operado con éxito, y que, gracias a Dios, viene dando resultados normales. Es de señalar también que dos miembros de esta Academia recientemente incorporados, los Dres Facundo Pérez Giménez y José Fernando Barrachina Vicente realizaron en esta línea sus Tesinas de Licenciatura y Tesis Doctorales bajo la dirección de María Teresa, habiendo incluso obtenido el Premio de la Fundación Juan Rico por una comunicación al I Congreso de AEFA celebrado en Sevilla en Septiembre de 1980. También bajo su dirección dio sus primeros pasos en la investigación el Dr. Gerardo Antón Fos, de forma que nuestra nueva compañera puede presumir de haber intervenido decisivamente en la formación de varios académicos.

Su última (por ahora) contribución al Análisis Clínico fue la dirección, también como en los casos anteriores junto con este que os habla, de una Tesis Doctoral, de la que se publicaron 7 trabajos, en la que se estudiaron diversos aspectos fisicoquímicos, como la cinética y el equilibrio de la competencia entre un antígeno marcado radiactivamente y otro no marcado, proceso que constituye la base del Radioinmunoanálisis (RIA).

La actividad de María Teresa, tan centrada en la problemática del laboratorio, no se ha limitado a esta, sino que también se ha ocupado de aspectos teóricos conducentes a la predicción, mediante la topología molecular, de propiedades cromatográficas y farmacológicas de hipoglucemiantes, antibacterianos y otros grupos de fármacos.

Y hasta aquí, la presentación de sus méritos, con la preocupación de que alguno se haya “quedado en el tintero”. Si al comienzo he dicho que “María Teresa tenía que estar en la Academia”, sirvan estas palabras como justificación más que sobrada de una afirmación tan categórica.

Tere, es para mí una gran alegría el darte la bienvenida a la Academia, así como desearte una larga, gratificante y fructífera permanencia en ella.

He dicho.

Prof^a. Dra. María Teresa
Salabert Salvador

DE LAS PÍLDORAS DE BLAUD
AL RADIOFÁRMACO

^{99m}Tc y ^{18}F , dos precursores de
impacto radiofarmacéutico

PREÁMBULO

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana.

Excmos. e Ilmos. Señores Académicos.

Excmas. e Ilmas. Autoridades.

Familia, Compañeros y Amigos.

Señoras y Señores.

Quiero expresar mi sincero agradecimiento a los Académicos Numerarios Dres. Moreno Frigols, Rius Alarcó y Llopis González, por avalar mi ingreso como Académica Correspondiente en la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana. Me abrumba pensar que tal distinción implica el haber considerado mi trayectoria profesional merecedora de este honor y además en mi Tierra, mejor binomio imposible. Muchas gracias.

Especialmente quiero expresar mi gratitud al Dr. José Luís Moreno Frigols por haberse ofrecido a realizar la presentación de mi ingreso en la Academia. Sus palabras transmiten un componente de afecto creado a lo largo de tantos años de amistad y colaboración profesional, académica e investigadora. Gracias José Luís, ha sido un placer el compartir tantas tareas universitarias contigo.

No sé en qué momento de mi infancia decidí mi profesión, en mi familia no habían farmacéuticos, tal vez la personalidad que me inspiraba el boticario de mi barrio, D. Paco, en aquella Botica de los años 40 llena de misterio, con un aroma especial y un señor con bata blanca, gafas y emanando sabiduría, en la rebotica y laboratorio inmerso entre sus productos que transformaba en medicamentos, también manipulaba con habilidad tubos de ensayo, pipetas, buretas, etc (me enteré después de que se llamaban así) y algunos instrumentos en los que medía yo no sabía qué pero debía ser importante porque tomaba notas que repasaba de vez en cuando. Pasados los años, tuve la satisfacción de conocerle ya como compañera, era el Dr. Francisco Esteve Forriol y por azar del destino coincidimos formando parte de una Junta de Gobierno de este MICOF. Les aseguro que fue un honor para mí compartir los problemas de la profesión con él.

La determinación de ser farmacéutica que se inició desde niña seguía presente y cuando terminé el Bachillerato, Preuniversitario y Selectivo, tuve que decidir qué hacer. Mis padres, con su grandeza de espíritu y un enorme sacrificio económico, me dieron la oportunidad de poder estudiar lo que deseaba (hace 60 años las cosas no eran tan fáciles y no había Facultad de Farmacia en Valencia). Me trasladé a Madrid y me matriculé en la Universidad Complutense. Tuve que arrimar el hombro económicamente de la única forma que podía hacerlo, dando clases particulares a gente más joven que yo, lo que me permitió darme cuenta de que la docencia me gustaba. Pero mi gratitud he de hacerla extensiva a mis hermanos, que con su generosidad y apoyo me permitieron incluso en los años difíciles que a nivel familiar nos tocó vivir, no tuviera que echar la toalla, hemos sido una piña ante las dificultades y de nuevo he de dar las gracias a nuestros padres que nos enseñaron el camino, creo que me es obligado en el día de hoy, agradecerles su profundo amor desinteresado. Irene y Pepe, gracias por quererme tanto.

En el verano de 1963 ya finalizado el 5ºCurso de la Licenciatura de Farmacia (el plan de estudios que yo cursé constaba de seis años) de vuelta a casa decidí personarme en el MICOV de Valencia y solicité permiso para que se me permitiera acudir al Laboratorio para “aprender cosas”. Fui recibida con los brazos abiertos y comencé mi andadura de la mano del director del laboratorio de Análisis Clínicos D. José M^a Blanch, mi maestro, a quien le debo mi vocación analítica y de quien aprendí a caminar por esta especialidad. El año siguiente cuando me licencié, volví al Colegio para pedir de nuevo que me dejaran estar en el laboratorio, no quería remuneración alguna, tan solo deseaba seguir aprendiendo. Durante año y medio estuve yendo al Laboratorio hasta que adquirí una Oficina de Farmacia y comencé a caminar sólo. Pocos años después y precisamente por grave enfermedad del que fue mi maestro, me ofrecieron una beca en el MICOV para que ayudara al compañero que asumió la dirección del laboratorio, beca que disfruté hasta 1973.

Siempre ejercí como Analista clínico en el ámbito privado y cuando se desarrollaron las Especialidades Farmacéuticas conseguí el título de Especialista (1988)

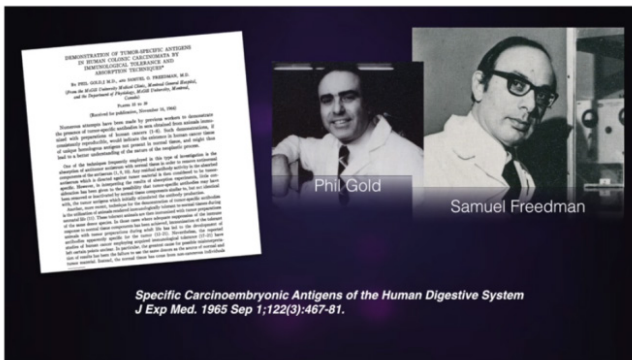
En 1974 de nuevo me fui a Madrid, realicé un curso en la Junta de Energía Nuclear cuyo título decía “Aplicación de los Radioisótopos a las Ciencias Farmacéuticas”, promocionado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. No sé por qué, pero solicité la admisión y por suerte (tan solo habían 20 plazas para toda España) se me permitió asistir al mismo. Hoy puedo asegurar que esta experiencia fue el germen que inició mi andadura hacia la Radiofarmacia.

Dos meses después, se convocó una beca de Radiofarmacia de un año de duración, en el MICOV de Valencia. Se pretendía estimular las nuevas especialidades. Me presenté a la convocatoria y fui elegida, estoy segura de que el curso anteriormente citado fue decisivo. Puesto que en el Colegio no había Instalación Radiactiva, me dirigí al Servicio de Isótopos del Hospital Clínico de Valencia, cuyo jefe del laboratorio era el Prof. Dr. José Luís Moreno Frigols. Me presentó al Catedrático del Departamento de Radiología y Fisioterapia Prof. Dr. Vicente Belloch Zimmerman, quien no puso pegas para que trabajara junto a José Luís y desde entonces nos convertimos en “compañeros de fatigas radiotópicas”, según sus propias palabras, preparando radiofármacos y

analíticas RIA. Era una época en que afloraron un gran número de kits de parámetros susceptibles de ser detectados y cuantificados aplicando radisótopos. Fue un año intenso, además de la labor asistencial, nuestros resultados los presentamos en el III Congreso Nacional de Medicina Nuclear y Biología (San Sebastian 1975).

De entre todos los parámetros, uno me llamó poderosamente la atención, el Antígeno Carcinoembrionario, CEA. Le pedí permiso a D. Vicente para seguir en el laboratorio y así poder investigar el comportamiento de dicho antígeno en los pacientes que llegaban al Servicio. Bajo su dirección y la del Dr. Moreno, conseguí obtener resultados concluyentes que me permitieron construir mi Tesis Doctoral, cuyo título fue “Radioinmunoanálisis de Antígeno Carcinoembrionario: estudio analítico-clínico”.

Con unos resultados prometedores, me atreví a asistir a un Congreso Internacional sobre el CEA celebrado en Niza en donde tuve la oportunidad de conocer al Prof. Dr. Gold, uno de los descubridores del CEA, nada menos que lo tenía de Presidente de Mesa que moderaba la sesión en la que tuve que exponer mi trabajo. Ya se pueden imaginar mi estrés, intensa taquicardia pensando que mis conclusiones podían ser banales ante tal autoridad en la materia. Afortunadamente no puso ninguna objeción y hasta fuera de la sesión, con esa amabilidad y humildad propia de grandes investigadores, me comentó que desconocía que en España se estuviera profundizando en ello y me preguntó en qué hospital trabajaba, le dije dónde y en qué condiciones, puso cara de extrañeza y me animó a continuar. Hoy quiero dedicarle mi recuerdo y agradecerle sus estimulantes palabras.



*“La emoción del aprendizaje separa
la juventud de la vejez. Mientras se
sigue aprendiendo, no se es viejo”*

(Rosalyn Sussman Yalow.
Premio Nobel de Medicina en 1977)

INTRODUCCIÓN

¿Por qué un camino que va desde las Píldoras de Blaud al Radiofármaco?

El 9 de julio de 1964 acabada la carrera de Farmacia, realicé lo que entonces se llamaba examen de Grado de Licenciado, que consistía en una especie de reválida de todo lo aprendido en los seis años de los estudios de Farmacia. Un Tribunal “*ad hoc*” se encargaba de valorar el nivel de preparación adquirido y para ello debíamos pasar tres pruebas: escrita, práctica y oral, en las que a juicio de los Profesores que constituían dicho tribunal nos planteaban desarrollar un tema en la prueba escrita que podía ser cualquiera que debiéramos haber aprendido durante la Carrera, nos daban un par de horas para prepararnos (para ello acudíamos al examen cargados de libros y apuntes en una maleta) y a continuación teníamos que pluma en mano, en esa época era lo que utilizábamos, plasmar en folios debidamente sellados el tema que nos había tocado en suerte.

A continuación y mientras los miembros del Tribunal corregían, se nos solicitaba la realización de una práctica. Tal vez ya han adivinado que me tocó preparar “**Píldoras de Blaud**”, utilizadas en aquellos años como antianémico por tratarse de Carbonato ferroso. Para evitar la “pi-

llería” de que nos sirviéramos de preparados galénicos ya elaborados por farmacéuticos en ejercicio, nuestros profesores (cocineros antes que frailes) tenían su peculiar forma de rápidamente averiguarlo. En mi caso, recuerdo que un miembro del Tribunal, cuando le entregué mi Fórmula Magistral, abrió la caja, sacó una píldora y la lanzó con fuerza al suelo para comprobar si rebotaba. Ante mi estupor me dijo: ¡tranquila solo quería constatar que la acababa de preparar!

Después, incluso antes de que mi taquicardia hubiera cedido, nos sometían a una serie de preguntas con el fin de comprobar si el nivel adquirido era suficiente. Si todo había ido bien nos otorgaban el Título de Grado de Licenciado en Farmacia.

La instrumentación requerida para elaborar mis píldoras fue algo tan sencillo como: una balanza para pesar los productos (Sulfato ferroso, Carbonato sódico), un mortero para triturar ambos haciéndolos reaccionar para obtener Carbonato ferroso y plastificar con Glicerina anhidra. Se obtenía una masa pilular con la que se formaban los magdaleones y a continuación se fragmentaban en el pildorero.

Les he hablado del punto de partida, pero hasta llegar a la meta año de mi jubilación: septiembre de 2008, ha transcurrido mi vida profesional dedicada a la Farmacia en una vertiente u otra, siempre me he sentido orgullosa de mi profesión pero por circunstancias, con frecuencia no deseadas pero que analizadas fríamente con el transcurso del tiempo doy gracias a Dios, he sido empujada y he tenido la oportunidad de conocer y profundizar en tantos aspectos en donde el farmacéutico tiene mucho que aportar. Si en lo personal se lo debo todo a mi familia, el haber tenido una vida laboral feliz se lo debo a mi profesión.

Desde 1964 a 2008 transcurrieron 44 años que me permitieron, salvando escollos que afloraban cuando menos lo esperabas, disfrutar como: boticaria, analista, docente y radiofarmacéutica. Comprenderán que tengo motivos para considerarme afortunada. Y por si fuera poco el estar hoy aquí, gracias a la benevolencia de los Académicos, pone la guinda al pastel profesional de mi vida.

Pero si hay algo que a un profesor le llene de satisfacción, es que su labor se vea reflejada en sus alumnos

Afortunadamente durante mi ejercicio docente he tenido la suer-

te de “contagiar” mi ilusión a alguno de mis alumnos, es muy gratificante el encontrarte con farmacéuticos que has tenido en el aula y/o laboratorio y que te recuerdan que han llevado a la práctica algo de lo que les enseñaste y que les ha servido para desarrollar su ejercicio profesional. Con tantos años de docencia son muchos los alumnos que he tenido, algunos han sabido volar muy alto en distintas modalidades de la profesión y ahora no puedo seguir su vuelo, pero me enorgullece constatarlo. A todos ellos les agradezco el interés que mostraron y quiero decirles, que para mí ha sido un honor el haber podido transmitirles el amor y respeto a nuestra querida Profesión y que con su actitud me han hecho sentir bien.

Uno de mis discípulos perteneciente a la primera promoción de Farmacia en Valencia, lo tuve de monitor en las Prácticas de Técnicas Instrumentales cuando comenzó tercero de carrera y desde entonces sin solución de continuidad ha estado trabajando a mi lado, hoy es Prof. Titular de la Universidad de Valencia y al jubilarme ha querido coger el testigo y seguir caminando por el sendero de la Radiofarmacia, se trata del Prof. Dr. Facundo Pérez Giménez. Tan solo diré que ¡En buenas manos está la Materia!

RADIOFARMACIA

La Radiofarmacia: Aplicación de la práctica farmacéutica al estudio, preparación, control y dispensación de los medicamentos radiofármacos, tanto en su vertiente industrial como hospitalaria, surge como especialidad farmacéutica, lo hace con fuerza y con perspectiva de avanzar en la consecución de nuevos logros tanto en el diagnóstico como en la terapia de enfermedades y en el conocimiento de alteraciones fisiopatológicas. Nos da a conocer un nuevo tipo de medicamento con unas características peculiares, pero muy prometedoras: el Radiofármaco.

Al comenzar les he hablado de “un camino”, les he comentado el principio y he insinuado parte del trayecto, pero me gustaría intentar aclarar el final de la etapa, que no la meta, ya que sólo la edad ha conseguido pararme.

Esa etapa concluye en el Radiofármaco.

De una forma sencilla, se trata de un Medicamento Radiactivo. Aquí lo importante es el adjetivo, es su razón de ser. Aunque por supuesto es el conjunto el que le otorga categoría de medicamento, por lo tanto, tendremos que elaborarlo atendiendo a su doble naturaleza.

Recordemos brevemente qué es un Medicamento tradicional.

LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios

MEDICAMENTO DE USO HUMANO: *Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades*

para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.

AUTORIZACIÓN Y REGISTRO: Ningún medicamento elaborado industrialmente podrá ser puesto en el mercado sin la previa autorización de la AEMPS e inscripción en el Registro de Medicamentos o sin haber obtenido la autorización de conformidad con lo dispuesto en las normas europeas que regula la AEM.

Esta autorización no será exigida para la preparación extemporánea de un radiofármaco, de muestras autólogas donde participen radionucleidos, así como la extracción de dosis individuales de radiofármacos listos para su uso y para la preparación de radiofármacos PET, en una unidad de Radiofarmacia autorizada y bajo la supervisión y control de un facultativo Especialista en Radiofarmacia.

Todo ello para garantizar su CALIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA

El Radiofármaco, nuestro medicamento radiactivo, ejerce su acción por esta propiedad. Vamos pues a fijar nuestra atención en ella.

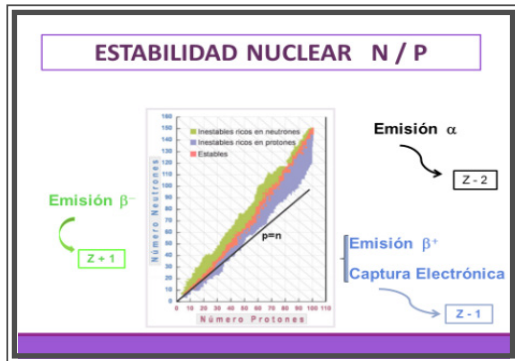
Siempre me ha fascinado lo maravilloso que es “nuestro pequeño mundo”. Hablamos de los átomos con toda naturalidad, pero si prestamos atención a su estructura y profundizamos en el poder que encierran, podemos sorprendernos. Así, el hecho de que se trate de una partícula prácticamente vacía, cuya masa se concentra en el núcleo compuesto por nucleones (protones y neutrones) y nos dejamos llevar por la curiosidad y calculamos la masa que tendría por ej 1cm^3 de núcleo, nos encontramos con la escalofriante cifra de 100×10^6 Tm.

La Radiactividad es la transformación espontánea dentro del núcleo atómico, con cambio en el número de nucleones o de su disposición interna, transformación que tiene lugar buscando la estabilidad.

La estabilidad nuclear está regida por la llamada “energía de

unión”, que es la energía desprendida al formarse el núcleo a partir de sus nucleones. En la hipotética reacción Protones más Neutrones para formar un núcleo, hay siempre una pérdida de masa, lo que equivale a una liberación de energía, siendo más estable el núcleo cuanto mayor sea la energía liberada (ΔE), energía que según la Ecuación de Einstein: ($E=\Delta m.c^2$), es el producto entre la pérdida de masa y el cuadrado de la velocidad de la luz.

Si se representan los núcleos estables en función de sus nucleones, neutrones frente a protones, se obtiene la llamada “línea de estabilidad” en la que se situarán dichos núcleos. Obsérvese que para números atómicos bajos coincide con la diagonal ($N/Z=1$), aproximadamente hasta $Z=20$, pero se curva hacia el eje de neutrones para valores de Z altos ($N/Z=1,6$) es decir se requieren más neutrones que aporten la energía de cohesión necesaria, dado que las fuerzas nucleares que mantienen unidos a los nucleones son fuertes pero de corto alcance y las fuerzas de repulsión electromagnética son de largo alcance.



Cualquier nucleido situado fuera de esta región, se transformará en radionucleido y de manera espontánea tratará de alcanzar la estabilidad mediante una desintegración radiactiva y lo hará de la forma que le sea más rápida y efectiva. La consecuencia es la emisión de energía en forma de algún tipo de desintegración, lo que hemos denominado Radiactividad.

Es conveniente tener en cuenta las características de la desintegración radiactiva:

- Los núcleos de un determinado radionucleido, siempre se desintegran con el mismo tipo de emisión de radiación.
- Algunos radionucleidos tienen más de un modo de desinte-

gración, pero el porcentaje siempre es el mismo.

- La energía de desintegración es siempre la misma.
- La desintegración de un elemento radiactivo es constante.
- La desintegración de un radionucleido se produce al azar, es decir, se puede saber cuántos átomos se desintegran por unidad de tiempo, pero no cuáles.

Es evidente que la Radiactividad no da sorpresas, se comporta con arreglo a patrones de desintegración conocidos. Por lo tanto no hay que temerla, lo que debemos es conocerla y obrar en consecuencia. Aprovechemos sus cualidades, que las tiene, y hagamos buen uso de ella aplicándola correctamente para diagnosticar y tratar de curar patologías que afloran cada vez más y son de alta morbimortalidad.

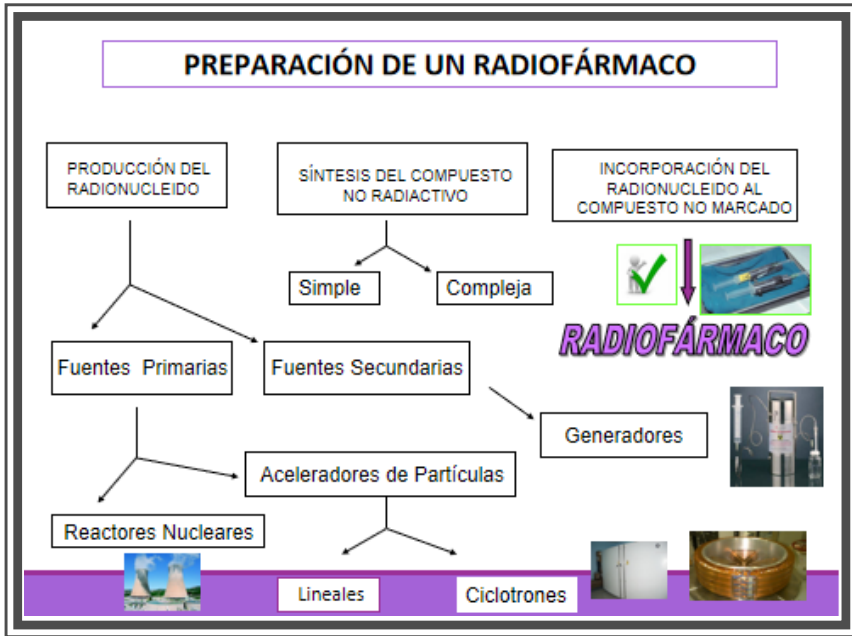
Al mecanismo de desintegración de un radionucleido se le llama **decaimiento radiactivo** o “decay”

Ahora que ya tenemos claro cómo se comporta nuestro principio activo, pasemos a describir la elaboración de un Radiofármaco, mensajero imperceptible porque con los sentidos no puedo distinguirlo de otro tipo de medicamento, a simple vista no aprecio la diferencia entre un fármaco clásico y un radiofármaco pero podemos descubrir su presencia y aprovechar la información que nos proporciona valiéndonos de la instrumentación adecuada.

La preparación de un Radiofármaco debe realizarse siguiendo las normas de *Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas* (BPR), combinación de las *Buenas Prácticas Farmacéuticas* (BPF) y las *Normas de protección radiológica* (PR).

Por un lado se requiere la síntesis de la parte del Radiofármaco que condicionará la ruta metabólica del mismo, que podrá ser más o menos compleja, y por otra parte la obtención del radionucleido apropiado para incorporarlo al compuesto no marcado.

Se dispone de dos tipos de fuentes para la obtención de radionucleidos: Fuentes Primarias (Reactores Nucleares y Aceleradores de partículas lineales o ciclotrones) y Fuentes Secundarias (Generadores)



Una vez obtenido el Radiofármaco, se procederá a realizar los controles de calidad pertinentes: Físicoquímicos, Biológicos (como en la elaboración de cualquier fármaco) y especialmente los Radiológicos (Concentración radiactiva, Pureza radionucleídica, Pureza radioquímica y Actividad específica). Todo esto, antes de ser suministrado al paciente para el cual ha sido elaborado de forma extemporánea, razón por la cual debe prepararse en las Unidades de Radiofarmacia. Tengamos en cuenta que la fecha de caducidad es corta, condicionada por el periodo de semidesintegración del radionucleido incorporado.

Prestemos un poco de atención a la parte característica del Radiofármaco, el radionucleido. En primer lugar tendremos que seleccionar aquel que posea las constantes físicas adecuadas para el uso que pretendamos darle, diagnóstico o terapia. También hemos de tener en cuenta la posibilidad de incorporación al compuesto no marcado que nos condicionará la ruta metabólica del Radiofármaco.

Quisiera presentarles a aquellos **Radisótopos** que sin lugar a duda han permitido el avance en Medicina Nuclear y Radiofarmacia.

En primer lugar y por méritos propios el ^{99m}Tc ya que forma parte de más del 90% de los Radiofármacos utilizados con fines diagnósticos.

Me van a permitir que reproduzca un Editorial que escribí en 2013 para la revista *Aula Virtual de Radiofarmacia* cuyo coordinador el Dr. D. Rafael Francisco Blasco Ferrándiz me pidió colaboración. Lo titulé:

Soliloquio a un elemento químico.


Querido 43

Nunca pensé que estos dos dígitos llenaran parte de mi vida y lo que es más importante, fueran talismán para diagnosticar un sin fin de patologías que difícilmente se detectaban antes de su intervención en clínica.


*Como si de una premonición se tratara, Dmitri Ivánovich Mendeléyev en 1872, te dejó una vacante en su Tabla periódica para tu advenimiento que correspondería al Número atómico 43, incluso se atrevió a bautizarte con el nombre de Ekamanganeso porque te situó debajo del Manganeso. Te buscaron con afán sin encontrarte, pero en 1925 Tacke, Noddack y Berg te hallaron bombardeando columnita con un haz de electrones, pero no pudieron confirmar que se trataba de tí, pero te llamaron Masurio. Años más tarde , en 1937, Emilio Segrè y Carlo Perrier, de la Universidad de Palermo (Sicilia), te crearon al bombardear ^{99}Mo (Número atómico 42) con deuterio, te bautizaron con el nombre de Tecnecio (del griego Technetos: artificial). El avance científico a través del tiempo permitió que pudieran identificarte, eras el 43, y a partir de entonces te convertiste en **Tecnecio** sustituyendo tus denominaciones anteriores.*

^{99m}Tc

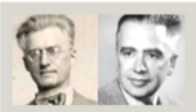
- $T_{1/2}$ = Periodo de semidesintegración = 6 h
- Emisor γ $E_{\text{h}\nu} = 140 \text{ keV}$
- Metal de transición con diversos estados de valencia y múltiples posibilidades de formar complejos.
- Fácil de obtener



43



Primer generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$
W. Tucker y M. Greene



Carlo Perrier y Emilio Segré
Descubridores (1937)

Características del ^{99m}Tc

Pero tenías más incógnitas que descubrimos, te presentas en forma de alrededor de 30 isótopos, pero entre todas ellas, te ocultabas bajo la identidad de ^{99m}Tc , y si te conseguíamos aislar, nos demostrarías tus excelentes propiedades: radionucleido emisor gamma de 140 keV y con un período de semidesintegración de 6 h y no eres tóxico a las dosis que te utilizamos. Rozabas la perfección para ser usado como Precursor en multitud de Radiofármacos, porque además, al ser un metal de transición permites que te utilicemos para formar parte de un sinfín de moléculas que nos permitirán alcanzar con tu presencia distintos órganos y tejidos, permitiéndonos conocer alteraciones morfológicas o funcionales utilizando técnicas no invasivas.

Creo hablar en nombre de mis colegas Radiofarmacéuticos, al proclamar que tu existencia nos ha permitido desarrollar nuestra querida Especialidad, pues teníamos que encontrar la manera de que formaras parte de moléculas "ad hoc" facilitándote las condiciones fisicoquímicas adecuadas para hacerte reaccionar, que no siempre eran fáciles de encontrar. Necesitábamos alcanzar una pureza radioquímica que bordeara el 100% y una estabilidad del radiofármaco ela-

borado que nos permitiera su utilización sin menoscabo de su eficacia.

Dado que una de tus destacadas cualidades es tu Tiempo de semidesintegración (6h), nos obliga a manipularte en el propio hospital en donde se encuentran los pacientes a explorar, es en la Unidad de Radiofarmacia en donde con la aplicación de las Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas (BPR) de preparación extemporánea, te transformamos en un medicamento con su Forma farmacéutica adecuada y la calidad requerida para ser utilizado con seguridad y eficacia.

Profesionalmente confieso que ha sido un placer conocerte 43, y permíteme que vuelque todo mi agradecimiento al ^{99m}Tc , que para cualquier radiofarmacéutico es uno de los radisótopos preferidos.

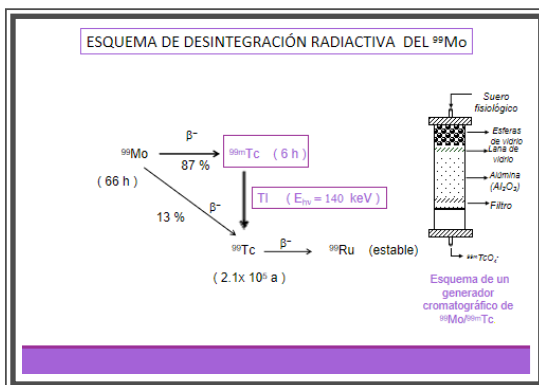
Te conocí en el Hospital Clínico de Valencia en donde hice “mis primeros pinitos” en Radiofarmacia, mientras disfrutaba de una beca y realizaba mi Tesis Doctoral. Pero en los últimos años de mi vida profesional he tenido la satisfacción de hablar mucho de ti, de comunicar tus propiedades, la ventaja de utilizarte con seguridad y tratando de formar a estudiantes de Farmacia que en un futuro quisieran optar a nuestra Especialidad.

A raíz de un nuevo Plan de Estudios de la Licenciatura de Farmacia y formando parte del personal docente de la Universidad de Valencia, considerando que en periodo de formación es necesario dar a conocer aquellos campos en los que un farmacéutico puede ejercer su profesión, solicité con argumentación sobrada que se incorporara entre las materias optativas (antes llamábamos asignaturas) la que bauticé con el nombre de Radiofarmacia para que no hubiera lugar a dudas del contenido. Petición que fue aceptada y con toda mi ilusión, elaboré y puse en marcha un programa en el que, aunque fuiste el protagonista principal te convencí para que dejaras espacio a otros radionucleidos que sin restarte importancia nos han permitido avanzar en la preparación de radiofármacos con utilidad diagnóstica y terapéutica, pero

siempre querido ^{99m}Tc tendrás el lugar preferente que te corresponde. Te aseguro que he disfrutado muchísimo en esta mi última etapa de actividad docente, y en parte te lo debo a tí.

La obtención de ^{99m}Tc se realiza mediante el llamado “Moly” Generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, generalmente constituido por una columna de alúmina que lleva adsorbido el ^{99}Mo en forma de molibdato sódico, el ^{99}Mo genera ^{99m}Tc que es extraído de la columna en forma de Pertecneciato sódico por elución con solución salina isotónica y estéril. Los iones cloruro (Cl^-) desplazan a los iones pertecneciato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) por tener mayor relación carga/masa.

El esquema de desintegración del ^{99}Mo es el siguiente, el 87% por desintegración β^- se transforma en ^{99m}Tc , y debido a los periodos de semidesintegración de estos radionucleidos se alcanza un Equilibrio Transitorio, y aproximadamente a las 23h se obtiene el máximo rendimiento, razón por la cual se eluye el Generador diariamente para disponer de las dosis necesarias para la elaboración del Radiofármaco.



Este Pertecneciato de sodio obtenido del generador puede usarse bien directamente, tan solo con la dilución apropiada y puede ser administrado como radiofármaco diagnóstico en un gran número de exploraciones gammagráficas, o bien ser empleado como precursor en la preparación de muchos radiofármacos.

El Tc puede existir en varios estados de oxidación, de -1 a +7. En el eluido obtenido en el generador, el ^{99m}Tc se presenta con un estado de oxidación de +7 y se requiere estados de oxidación más bajos para que pueda reaccionar con la mayoría de compuestos con los que puede formar complejos. El estado de oxidación Tc^{+5} es el más común

en los ^{99m}Tc -complejos, aunque existen otros complejos con otros estados de oxidación y que están siendo desarrollados cada vez en mayor número. Para conseguir la reducción del ^{99m}Tc se han utilizado varios reductores, pero el más común usado en la preparación de ^{99m}Tc -compuestos, es el Cloruro estannoso.

La evolución a través del tiempo ha sido tal que se habla de distintas generaciones de Radiofármacos.

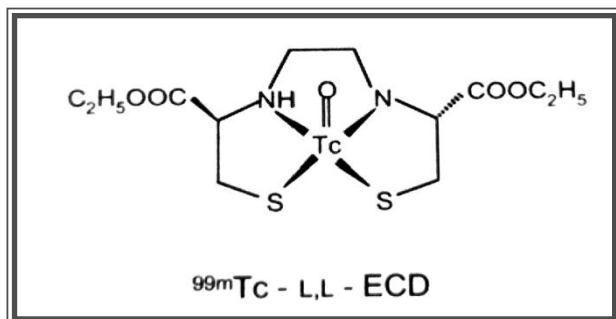
En la primera generación, se limitaba a marcar con radionucleidos compuestos químicos que fueran capaces de alcanzar un determinado órgano sin un receptor específico o se administraban radiopartículas que fueran captadas aprovechando procesos fisiológicos, por ejemplo coloides de $^{99m}\text{Tc}_2\text{S}_7$ que por fagocitosis eran captados por el hígado, o macroagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc que por bloqueo capilar se acumulaba en los pulmones, pudiendo obtener una gammagrafía hepática y pulmonar respectivamente.

Una segunda generación lo constituyeron los complejos Tc (V)-oxo, su biodistribución dependía de sus características fisicoquímicas (carga total, peso molecular, forma y lipofilia) dando lugar a los agentes quelantes bifuncionales que son ligantes que además de enlazar al radiometal pueden unirse por otro extremo de la molécula a receptores biológicos. Por ejemplo, los derivados del Ác. iminodiacético ^{99m}Tc -IDA utilizados en exploraciones hepatobiliares.

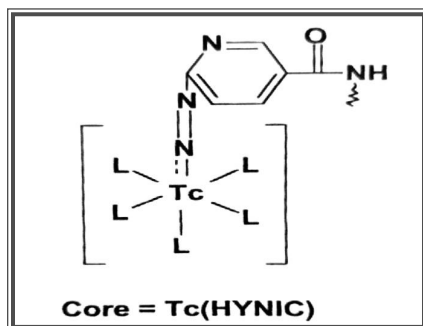
El disponer de Radiofármacos con afinidad y especificidad de unión a neurorreceptores es de gran interés en MN para diagnosticar patologías tales como epilepsia (receptores benzodiazepínicos), Alzheimer (receptores colinérgicos), Parkinson (receptores dopaminérgicos), depresión y otros desórdenes psiquiátricos (receptores serotoninérgicos). (Alba S. León y E. Silvia Verdera. *Avances en Radiofarmacia Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear 2009*)

A pesar de la variedad estructural del Tc, en la mayoría de dichos compuestos, como ya hemos dicho, éste se encuentra en estado de oxidación +5 y generalmente bajo la forma del core monooxo $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{O}]^{3+}$, por ejemplo la estructura del ^{99m}Tc -ECD, Etil cisteinato dímero, radiofármaco para el estudio de perfusión cerebral. Las 3 cargas positivas del

core monooxo son neutralizadas por la ionización de los 2 grupos tioles y uno de los grupos amino presentes en el ligando dando lugar a un complejo neutro capaz de atravesar la barrera hematoencefálica intacta. (Vallabhajosula et al *J.Nucl Med* 1989 30 (5) 599-04).



El desafío consiste en lograr que la introducción de un metal no fisiológico como el Tc, no afecte la bioactividad y al mismo tiempo obtener compuestos con adecuada estabilidad y farmacocinética.



Otro "core" desarrollado para marcar biomoléculas proteicas es el ^{99m}Tc -HINYC (hidrazidonicotinamida) con alta eficiencia y elevada actividad específica. En este "core", el grupo nitreno se une directamente al metal y quedan 5 posiciones de coordinación disponibles que pueden ser ocupadas por 1 o más coligandos, que condicionarán la estabilidad y biodistribución del compuesto marcado. Uno de los más empleados es la tricina (tris (hidroximetil) metilglicina). El core Tc-HINYC se ha empleado en el estudio de estructuras del tipo IgG, péptidos RGD, análogos a la somatostatina, bombesinas, integrinas, etc que están sobre

expresadas en determinados tumores. Las principales limitaciones son: la posibilidad de formación de múltiples isómeros, el desconocimiento de la estructura exacta de las especies formadas y que los complejos resultantes suelen tener carga negativa y no serían aptos para atravesar barreras biológicas como la BHE. (Ana M Rey. *Aplicación de nuevos cores de Tc al diseño de radiofármacos. Avances en Radiofarmacia. Asociación latinoamericana de sociedades de Biología y Medicina Nuclear. Noviembre 2009*).

Uno de los objetivos principales en Medicina Nuclear ha sido el desarrollo de radiofármacos dirigidos a blancos moleculares específicos. Una consideración importante en el diseño de radiofármacos de tecnecio fue el desarrollo de ligantes que no solo lo estabilizaran en su estado de oxidación más bajo, sino que podían ser modificados para influenciar el sitio de localización in vivo. Aunado a ello, el empleo del agente quelante bifuncional (BFCA) y de biomoléculas dirigidas a receptores específicos como los péptidos, hizo posible el desarrollo de radiofármacos de tecnecio de tercera generación (Kowalsky, R; Falen Steven. (2004) *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine*).

Los péptidos son los agentes de elección para la obtención de imágenes de zonas tumorales, por su pequeño tamaño y capacidad de unión a receptores específicos. Debido a que diversos tumores malignos sobreexpresan receptores en su superficie celular, estos se han usado como sitios blanco de péptidos específicos que han sido radiomarcados para emplearse en la obtención de imágenes y terapia. (Ferro, G; Arteaga, C.et.al. (2006). *Third Generation Radiopharmaceuticals for Imaging and Targeted Therapy. Current Pharmaceutical Analysis, Vol 2, No.4 339-352*).

Son muchas las líneas de investigación abiertas en el diseño de ^{99m}Tc - Radiofármacos, vamos por la tercera generación, y estoy segura que en un futuro próximo se podrá disponer de Radiofármacos que permitirán al especialista en MN ampliar, aún más, el espectro de diagnóstico que este tipo de medicamentos le ha proporcionado hasta ahora.

Radiofarmacos PET

En segundo lugar quiero hablarles del radionucleido ^{18}F , emisor de positrones, que está siendo elemento fundamental en una de las técnicas de imagen de vanguardia conocida como PET (Tomografía por Emisión de Positrones), es una técnica no invasiva que permite la visualización “in vivo” de múltiples fenómenos biológicos y bioquímicos. Así procesos oncológicos son detectados incluso en estadios asintomáticos de la enfermedad, cuando todavía no existe evidencia de cambios anatómicos por TAC o RMN.

Podemos clasificar los Radiofármacos-PET en tres grandes grupos:

- a) Sustratos de vías metabólicas,
- b) Ligandos que interactúan selectivamente en un proceso de neurotransmisión y
- c) Radiofármacos para la medida del flujo sanguíneo regional.

Características ideales de radiofármacos PET:

- Fácil penetración en tejido diana.
- Baja absorción inespecífica.
- Elevada afinidad por su sitio de unión.
- Disociación lenta.
- Metabolización escasa.

¿Cómo actúan?

La emisión del positrón se produce simultáneamente con la emisión de un neutrino, lo que implica que la energía del positrón sea variable, (cosa que no ocurre en la emisión gamma que es fija para cada radionucleido por tratarse de transiciones entre estados energéticos con valores definidos), por lo tanto el positrón recorrerá una mayor distancia cuanto mayor sea su energía antes de chocar con un electrón, la masa de ambas partículas (positrón y electrón) se transforma en energía ($E=mc^2$), fenómeno que ocurre en un periodo de tiempo de 10^{-9} s.

Tras la administración del Radiofármaco marcado con un radionucleido emisor de positrones es localizado en el órgano diana. Los positrones tras un pequeño recorrido de 2-3 mm en el que pierden su energía reaccionan con los electrones del medio y por un proceso de aniquilación se generan dos fotones de 511 keV que son emitidos en la misma dirección pero en sentidos opuestos. Estos fotones son detectados por una cámara de coincidencia, una serie de detectores pareados dispuestos en anillo alrededor de la estructura a estudiar proporcionan una alta resolución espacial.

El $T_{1/2}$ de los emisores β^+ (Positrones) es muy corto y permite la realización de múltiples estudios en un mismo sujeto en un periodo de pocas horas.

La PET posibilita la generación de imágenes volumétricas dando una visión global de la distribución del radiotrazador en el organismo, siendo factible la cuantificación absoluta de la radiactividad presente en los tejidos en cada momento. La obtención de imágenes y/o datos dinámicos permite analizar la evolución de la concentración del radiotrazador a lo largo del tiempo dando lugar a estudios farmacocinéticos. Frente a la excelente resolución y el gran detalle anatómico de la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) permite obtener imágenes de carácter funcional. La imagen PET es un mapa metabólico o funcional, en el que el Radiofármaco participa y presenta la distribución de un proceso bioquímico o fisiológico. (*Rafael Blasco Ferrández, Sept.2011*).

Los radionucleidos emisores de positrones más utilizados son: ^{15}O ($T_{1/2} = 2$ min), ^{13}N ($T_{1/2} = 10$ min), ^{11}C ($T_{1/2} = 20$ min), lo que obliga la radiosíntesis del fármaco a pie de tomógrafo, que entraña una gran dificultad.

Afortunadamente se puede disponer de otro radionucleido también obtenido en un Ciclotrón y que gracias a su $T_{1/2} = 109,8$ min permite su distribución a centros con cámara PET, lo que da lugar a una mayor disponibilidad de la técnica.

Se trata del ^{18}F , sin lugar a dudas, otro de los radionucleidos que ha permitido un gran avance en Radiofarmacia y Medicina Nuclear en lo que respecta al diagnóstico y valoración de enfermedades de alta prevalencia y agresividad, así como de un elevado coste social:

Oncología: Diagnóstico precoz de malignidad tumoral, estadificación, identificación de recidiva, evaluación de respuesta al tratamiento

Neurología: Alzheimer, epilepsia, enfermedades degenerativas

Cardiología: Enfermedad coronaria, viabilidad miocárdica

Las características del ^{18}F que le convierten en un buen precursor son:

- $T_{1/2} =$ Periodo de semidesintegración = 109.8 min
- Emisor β^+ , $E_{\beta^+} = 640$ keV, la menor de todos los emisores de positrones con aplicación en PET, por lo que la dosis recibida por el paciente será menor y la distancia recorrida por el positrón hasta su aniquilación será asimismo reducida lo que permitirá obtener imágenes con mayor resolución.
- Posibilidad de obtener elevadas cantidades (Ci) en forma de $^{18}\text{F}^-$ con facilidad, (también $^{18}\text{F}_2$)
- Versatilidad de la radioquímica del F, que hace que se puedan desarrollar numerosas síntesis de compuestos.

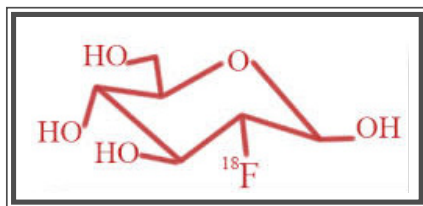
¿Cómo se obtiene el ^{18}F ?

Son varias las reacciones nucleares aptas para la producción de ^{18}F y que condicionarán el tipo y tamaño de Ciclotrón que se puede utilizar. Así, la obtención del precursor primario [^{18}F] F^- puede tener lugar mediante la siguiente reacción nuclear $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$, utilizando como blanco agua enriquecida (95-97%) en ^{18}O . Al final de la irradiación el ^{18}F - (fluoruro) es transferido directamente al módulo de síntesis por presión de gas He.

Los procesos de síntesis de Radiofármacos PET deben ser de pocos pasos y de gran eficiencia, y que la reacción de incorporación del radionucleido tenga lugar en los pasos finales de la síntesis con el fin de reducir el tiempo total y evitar la formación de sustancias secundarias.

Evidentemente la síntesis de los compuestos se realiza en módulos automatizados o sistemas robotizados lo que permite reducir la exposición del personal a la radiación, llevar a cabo la síntesis en condiciones fijadas y exactamente reproducibles, minimizar la posibilidad de fallo humano lo que redundará en la obtención de radiofármacos de calidad asegurada y constante. (*Ivan Peñuelas.Rev.Med.Nuclear, 2001*)

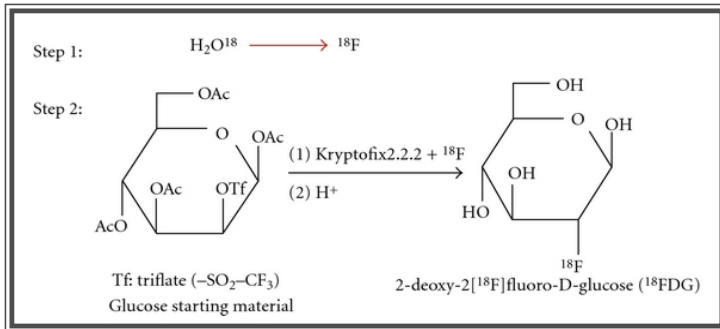
Entre los Radiofármacos ^{18}F , ha destacado la ^{18}F -FDG en la que se ha sustituido el grupo hidroxilo del carbono 2 de la glucosa por un átomo de ^{18}F . La primera síntesis y la primera aplicación en humanos fue en 1976 resultado de la colaboración de los investigadores de la Universidad de Pensilvania (*National Institute of Health*) y el *Brookhaven National Laboratory (Long Island)* donde fue realizada la síntesis y enviada vía aérea al aeropuerto de Filadelfia (*Reivich et al. Cir.Res., 44, pp 127-137,1979*). A partir de ahí, las instituciones o centros de Medicina Nuclear con ciclotrón comenzaron la producción ^{18}F -FDG para uso propio y pasados los años a la distribución a centros carentes de él (*Marycel Figols de Barboza. Avances en Radiofarmacia 2009*).



¿Por qué la ^{18}F -FDG lidera los radiofármacos PET? Son varios los motivos: aplicación al estudio de patologías muy diversas, a sus características metabólicas, a la rapidez de su síntesis y a la posibilidad de transportarlo desde el centro productor con ciclotrón a centros satélites equipados con tomógrafo PET.

De forma sencilla se podría esquematizar la síntesis en los siguientes pasos:

- Un Precursor frío con los grupos que no deben reaccionar protegidos.
- El radionucleido (o una forma reactiva de éste) reaccionará con el precursor frío, atacando el centro reactivo e incorporándose a la molécula.
- Eliminación de los protectores.
- Purificación del compuesto.
- Formulación como solución inyectable.



Al igual que hemos comentado con el Tc, el hecho de introducir un elemento no frecuente en moléculas biológicas, especialmente si es pequeña, provoca generalmente una prolongación de la vida media de ésta en el organismo porque dificulta su metabolización, ya que el enlace C-F es más fuerte que el C-H, lo que la hace más estable “in vivo”. Además el átomo de F tiene un radio muy similar, ligeramente mayor que el H, por lo que no suele modificar sustancialmente la estructura molecular por impedimentos estéricos. La electronegatividad del F es muy distinta a la del H por lo que sí va a afectar a muchas de las propiedades FQ de la mo-

lécua (efecto sobre el pKa de grupos cercanos, reactividad, posibilidad de formar puentes de hidrógeno, etc). La introducción de un átomo de F, aumenta generalmente la lipofiliidad y repercutirá en la biodistribución del radiotrazador. (*Ivan Peñuelas.Rev.Med.Nuclear,2001*)

Tanto la Glucosa como la ^{18}F -FDG, atraviesan la BHE y entran fácilmente en las células, aunque la incorporación es ligeramente más rápida en el compuesto fluorado. En el interior de la célula inician la vía glicolítica con la fosforilación en el C_6 por la enzima hexoquinasa. La desfosforilación catalizada por la enzima glucosa-6-fosfatasa, cuya actividad tan solo es significativa en el hígado, es muy lenta, por lo que se produce la acumulación del precursor fosforilado. El siguiente paso es la isomerización por acción de la enzima fosfoglucosa isomerasa, pero para ello la intervención del grupo hidroxilo del C_2 es fundamental por lo que la ^{18}F -FDG sufre únicamente el primer paso de la vía glicolítica y el resultado es su acumulación por "Atrapamiento metabólico".

La difusión a través de la membrana no es posible al estar en la forma FDG-6-P, la única forma de poder metabolizarse a FDG-1-P para iniciar la síntesis del glucógeno es escasa y la vía de las pentosas fosfato solo parece ser importante en el hígado. (*Ivan Peñuelas Sanchez 2002 Rev. R.Acad. de Cienc. Exact.Fis.Nat.Vol.96.Nos 1-2 pp 59-70*).

La utilización de ^{18}F -FDG en Oncología se fundamenta en la observación de que las células tumorales muestran una glicolisis aumentada debido al incremento del número de transportadores de membrana de la glucosa (*Zieler K.1999*) originado por un incremento de la expresión de sus genes especialmente el GLUT-1 (*Aloj L at col 1999*), y el aumento de la actividad de varias enzimas de la vía glicolítica, como la hexoquinasa, fosfofructoquinasa y piruvato deshidrogenasa.

Por otra parte la necesidad de ATP para los procesos anabólicos se traduce en un incremento de la captación de glucosa y la degradación de la glucosa en las células tumorales tiene lugar por vía anaeróbica, en la que el rendimiento es de solo de 2 moléculas de ATP/molécula de glucosa, mientras que mediante la oxidación aeróbica se obtienen 38 moléculas de ATP/molécula de glucosa. La célula tumoral utiliza el metabolismo anaeróbico ya que la velocidad es casi 100 veces mayor. Este hecho explica la sustancial diferencia en el acúmulo de ^{18}F -FDG entre las células tumorales y las que no lo son y posibilita la utilización de este radiofármaco como un indicador indirecto de proliferación celular.

Un radiofármaco fluorado adecuado para la cuantificación y detección de la proliferación celular es la ^{18}F FLT (fluorodeoxitimidina). La determinación directa de la síntesis de ADN sí representa una medida de proliferación celular (*Shiels AF et al Nat. Med.1998,4(11)*). Desde el punto de vista clínico, la ^{18}F FLT es sin duda un prometedor radiofármaco para su aplicación en el diagnóstico de tumores en zonas con elevada captación fisiológica de FDG, como por ej. el cerebro (*Mier W et al.Eur.J.Nucl Med 2002:29*).

Una de las principales aplicaciones de la PET en cardiología utilizada en la actualidad se refiere a la valoración de la viabilidad miocárdica ante una zona dañada por déficit de flujo que experimentará una isquemia o un infarto. Una imagen obtenida con ^{13}N -amonio mostrará el área afectada hipocaptante (fría) tanto si se trata de un miocardio “aturdido” como si se trata de una necrosis irrecuperable de un territorio infartado. Pero si se trata de un miocardio “aturdido o hibernando”, pero viable, habrá falta de flujo pero subsiste actividad metabólica y aquí es donde juega un rol preponderante la ^{18}F -FDG. (*Yamil Chain y Luis Illanes Radiofármacos en medicina nuclear. Fundamentos y aplicación clínica 2015 Ed. Universidad Nacional de La Plata*).

La PET permite medir los efectos metabólicos de un fármaco de forma no invasiva, rápida y sencilla “in vivo”. La disponibilidad de una tecnología que permite ver qué ocurre a nivel metabólico en humanos sin la necesidad de tener que llegar a organizar un ensayo clínico a gran escala, puede ser de gran ayuda para el desarrollo de nuevos compuestos biológicamente activos. (*Iván Peñuelas. R.Acad.Cienc.Exact.Fis.Nat.(Esp) Vol.96, Nos1-2 ,2002*).

He intentado describirles algunas de las aplicaciones de los Radiofármacos- ^{18}F , pero a nivel internacional se están probando un gran número de estructuras con perspectiva de futuro. Les comenté al principio que la Radiofarmacia nació con fuerza y así se está demostrando.

La obtención de un radiofármaco requiere una instrumentación mucho más compleja que la que utilicé en mi primera Fórmula Magistral (Las Píldoras de Blaud), pero la finalidad es la misma, crear un medicamento, por supuesto algo más complejo, a medida para el paciente.

De manera esquemática, la obtención de un Radiofármaco-PET antes de ser administrado a un paciente requiere los siguientes pasos:

- Obtención del radionucleido.
- Síntesis del radiofármaco requerido.
- Esterilización y preparación de dosis.
- Control de calidad.

A lo largo de mi intervención he pretendido darles a conocer a dos radionucleidos, ^{99m}Tc y ^{18}F , precursores de Radiofármacos que han permitido un avance espectacular en el diagnóstico precoz de enfermedades de elevada morbimortalidad, indicando terapias y actuando a nivel biomolecular y de forma no invasiva.

¿Qué perspectivas de futuro se plantean?

Ya se está investigando la posibilidad de incorporar tanto radionucleidos de uso diagnóstico como ^{99m}Tc , ^{18}F , ^{68}Ga , etc con radionucleidos terapéuticos como ^{177}Lu , ^{90}Y , etc., facilitando la unión del quelato marcado a moléculas sobreexpresadas en tumores y que permitirá mediante un tratamiento personalizado localizar la diana y actuar sobre ella en un solo paso, lo que redundará en una terapia focalizada a nivel biomolecular y de forma no invasiva. Esta combinación recibe el nombre de Teragnosis y abre un futuro muy esperanzador.

Investigadores de ámbito internacional está trabajando en ello. Tenemos muchos y muy buenos científicos en este campo, por lo tanto será una realidad el disponer en pocos años, aunque yo no llegue a verlo, de magníficos Radiofármacos.

Muchas gracias por su atención.



**Colegio Oficial
de Farmacéuticos
de la Provincia
de Alicante**

MICOF

MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA



**Il·lustre
Col·legi Oficial
de Farmacèutics
de Castelló**