Revista Internacional de Investigación e Innovación Tecnológica

Página principal: www.riiit.com.mx

Los radiofármacos como una herramienta para el diagnóstico y tratamiento de cáncer

Radiopharmaceuticals as tools for cancer diagnosis and treatment

Sánchez-García, J.J.[a], Aguilar-Ortiz, E.[b]*

[a] Departamento de Química Analítica, Universidad Nacional Autónoma de México; C.P. 04510, Coyoacán, CDMX.
[b] Unidad Radiofarmacia-Ciclotrón, Universidad Nacional Autónoma de México, C.P. 04510, Coyoacán, CDMX.
heparina250ml@quimica.unam.mx; edgaraguilar08@gmail.com*

Innovación tecnológica: La radiación como opción para diagnóstico y tratamiento de cáncer.

Área de aplicación industrial: Tecnología aplicable al sector salud privado o público.

Recibido: 28 febrero 2025
Aceptado: 09 mayo 2025

Abstract

The production of radiopharmaceuticals has been progressing rapidly with the development of cyclotron-type particle accelerators for medical use. Initially, most of the radiopharmaceuticals produced in radiopharmacies were mainly used for the molecular diagnosis of different pathologies. Nowadays, it is possible to obtain a wide variety of radionuclides for diagnosis, and more recently, it has been possible to produce radionuclides mainly for the treatment of tumors. For which particles from the disintegration mechanism (emission of alpha, beta particles and emission of Auger electrons) of radionuclides are used. This review addresses the main aspects related to this fascinating area of knowledge, that is radiochemistry, particularly radiopharmaceuticals. We will initially consider the historical aspects of the use of radiation in medicine, then we will talk about the applications of radiopharmaceuticals in molecular diagnosis either through Positron Emission Tomography (PET) or Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). Subsequently, the importance of particle-emitting radionuclides intended for the treatment of pathologies (mainly tumors) is addressed. To conclude, we will discuss the importance that Chemists play in the development and production of new radiopharmaceuticals.

Keywords: Molecular diagnosis, Nuclear medicine, Radiopharmaceuticals, Radiotheranostics.

Resumen

La producción de radiofármacos ha ido progresando rápidamente a partir del desarrollo de aceleradores de partículas tipo ciclotrón de uso médico. Al inicio la mayoría de los radiofármacos producidos en las radiofarmacias, tenían como objetivo principal el diagnóstico molecular de diferentes patologías. Actualmente es posible obtener una gran variedad de radionúclidos para el diagnóstico, y de manera más reciente ha sido posible la producción de radionúclidos que tienen como principal objetivo el tratamiento de tumores cancerígenos. Para lo cual se emplean las partículas provenientes del mecanismo de desintegración (emisión de partículas alfa, beta y emisión de electrones Auger) de los radionúclidos. En esta revisión se abordan los principales aspectos relacionados a esta fascinante área de conocimiento que es la radioquímica en particular los radiofármacos. Consideraremos inicialmente los aspectos históricos del uso de la radiación en la medicina, después hablaremos de las aplicaciones de los radiofármacos en el diagnóstico molecular ya sea mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET por sus siglas en inglés), o Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT por sus siglas en inglés). Posteriormente se aborda la importancia de los radionúclidos emisores de partículas destinadas al tratamiento de patologías (principalmente tumores). Para finalizar con la importancia que juegan los Químicos en el desarrollo y producción de nuevos radiofármacos.

Palabras clave: Diagnóstico molecular, Medicina nuclear, Radiofármaco, Radioteranósticos.

Introducción

Cuando escuchamos la palabra “radiación” pueden venir a nuestra mente escenas apocalípticas, sobre desastres y explosiones, pero también todos los avances que se han realizado en diversos campos como la medicina, química, o la generación de energía. Tomando en cuenta esto último, es muy importante mencionar a los científicos que dedicaron su vida al estudio de las propiedades de la radiación, la purificación de minerales radiactivos, el estudio de la interacción de la radiación ionizante con tejidos y su aplicación en el tratamiento de enfermedades. En este aspecto, iniciaremos con los primeros aportes hechos en 1895 por Wilhem Conrad Roentgen quien describió los rayos catódicos y que al inicio los usó para obtener imágenes del interior del cuerpo humano. Posteriormente Henri Becquerel reportó la radiactividad natural que emitían ciertos minerales, y fue en 1903 junto con Marie y Pierre Curie reconocido con el premio Nobel de Física por estos aportes. Además, el matrimonio Curie logró descubrir y purificar elementos radiactivos como el Polonio y el Radio. Más adelante Marie Curie sería una de las primeras personas en proponer el uso de la radiación para mitigar ciertos padecimientos, reportando casos de éxito. Fue tal el interés por estos resultados que los materiales radiactivos comenzaron a usarse de manera indiscriminada. Surgiendo en el mercado una gran cantidad de productos que contenían radio entre sus componentes; el más conocido fue el Radithor una infusión de Radio que según su fabricante podría curar diferentes enfermedades. Con el incremento del uso desmedido de estos productos con fines terapéuticos (Radithor) o con fines industriales (la compañía Radium Luminous Materials Company, empleaba pinturas que contenían sales de radio mezcladas con sulfato de zinc para pintar las manecillas de los relojes que se fabricaban). Se

incrementaron los casos de envenenamiento a causa de la radiación. Por lo que en 1906 se formuló la ley Bergonié y Tribondeau la cual postula que, los tejidos normales son más radiosensibles si: a) sus células están menos diferenciadas, b) tienen una gran capacidad proliferativa y c) se dividen rápidamente. Estas leyes sentaron un precedente para el uso racional de la radiación en el tratamiento de tumores *(1)*.

Con el tiempo y las diferentes experiencias surgen los radioteranósticos que son compuestos encaminados a sentar las bases de la medicina personalizada. El objetivo de esta es tratar el padecimiento de cada individuo de manera especial, logrando emplear un método de diagnóstico molecular, y posteriormente ejecutar un tratamiento adecuado y preciso, logrando así un resultado favorable con efectos secundarios mínimos.

Radiofármacos desde la síntesis hasta el uso

Los radiofármacos se definen conforme a la FEUM (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos) *(2)* como sustancias que contienen átomos radiactivos en su estructura y que, por su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación, se administran en las personas con fines de diagnóstico o terapéuticos en la práctica de la medicina nuclear. Es importante destacar que conforme la regulación nacional vigente, estos compuestos son considerados como dispositivos médicos.

La manera en cómo se obtienen y se emplean los radiofármacos involucra un trabajo multidisciplinario que abarca diferentes profesiones: químicos (ejecutando los métodos de síntesis), físicos (operando los aceleradores de partículas), ingenieros (mantenimiento u operación de equipos de diagnóstico “cámaras PET”), enfermeros (administración de los radiofármacos al paciente), veterinarios (manipulación de animales de laboratorio, en protocolos preclínicos) y médicos (interpretando los resultados y estableciendo un diagnóstico). En un primer paso, se genera el radionúclido ya sea por medio de un reactor nuclear (^{99}Mo que decae a ^{99m}Tc) o por medio de aceleradores de partículas tipo ciclotrón (^{18}F, ^{11}C, etc.). Posteriormente este radionúclido es incorporado a una molécula orgánica la cual posee una afinidad comprobada hacia ciertos blancos moleculares expresados ya sea en la membrana celular o a nivel del núcleo (GLUT, ASCT2, CHT, LAT1/2, EGFR, etc.) *(3)*. La incorporación del radionúclido, en la molécula orgánica se puede realizar por medio de reacciones de química orgánica entre las que se encuentran: reacciones de sustitución nucleofílica o electrofílica. Otro método es por medio de la coordinación entre radionúclidos metálicos (^{99m}Tc, ^{68}Ga o ^{64}Cu) y agentes quelantes macrocíclicos *(4 ,5)*. Un punto muy importante para destacar es que el proceso de producción se puede realizar de manera manual o de manera automatizada, siendo este último la mejor opción para proteger a los responsables de la producción de los radiofármacos. Los radiofármacos obtenidos hasta este punto son sometidos a un proceso de purificación por medio de: extracción en fase sólida *(6)*, seguida de una purificación por cromatografía líquida HPLC (High-Performance Liquid Chromatography, por sus siglas en inglés), el uso o no de esta dependerá del tipo de radiofármaco a producir *(7)*. En el siguiente paso el producto es esterilizado empleando la técnica de esterilización por membrana *(8)*. Finalmente, el radiofármaco es sometido a pruebas de control de calidad que emplean técnicas de química analítica como HPLC, CG (Cromatografía de gases) y TLC (cromatografía de capa fina). Estas técnicas buscan que dicho producto se apegue a los

estándares de calidad establecidos por la entidad regulatoria nacional. Si el producto cumple con la norma se administra al paciente, y la imagen es adquirida con ayuda de un equipo PET-CT o SPECT-CT dependiendo del radiofármaco utilizado *(9, 10)* (Figura 1).

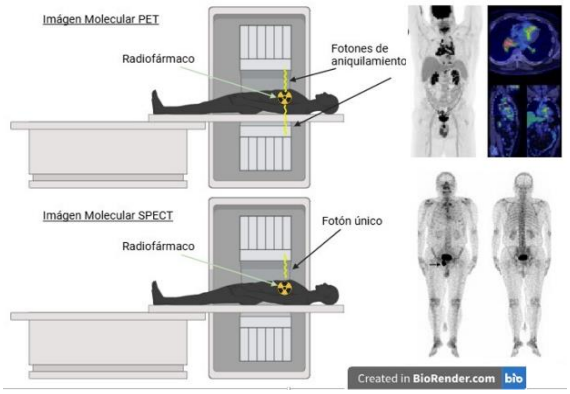


Figura 1. Funcionamiento de un equipo PET-CT (arriba) y un equipo SPECT (abajo).

Radiofármacos y el Diagnóstico Molecular

PET

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de medicina nuclear, la cual emplea sustancias llamadas radiofármacos, que se administran de manera intravenosa al paciente. Debido a su alta especificidad, se localizan de manera selectiva en determinados blancos moleculares *(11)*. Una vez acumulados en el blanco (estos interactúan en diferentes procesos bioquímicos del organismo) es posible monitorearlos, ya que dichos radiofármacos decaen por medio de la emisión de una antipartícula llamada positrón (es una partícula con características similares a las del electrón solo que posee carga contraria). Mediante un proceso llamado aniquilamiento de positrón, este se colisiona con un electrón produciendo la emisión de radiación gamma, en específico dos rayos gamma que se emiten en sentidos opuestos con un ángulo de 180º. La información de este proceso se almacena y se analiza por el equipo PET; finalmente el medico puede visualizar la distribución del radiofármaco en el cuerpo del paciente y podrá hacer su diagnóstico *(12,13)*.

La ventaja de esta técnica radica en la variedad de radionúclidos emisores de positrones que pueden ser usados *(14)*. Y en la diversidad de moléculas que se pueden marcar con estos (Tabla 1).

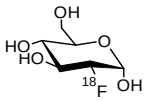
Tabla1. Característica de los principales radionúclidos usados en PET.

Radionúclido	Periodo de Semidesintegración (h)	Decaimiento
^{18}**F**	1.8	β (97%), EC (3%)
^{11}**C**	0.4	β (100%)
^{13}**N**	0.16	β (100%)
^{15}**O**	0.03	β (100%)
^{68}**Ga**	1.12	β (89%) EC (11%)
^{64}**Cu**	12.7	β (17%) EC (44%)
^{86}**Y**	14.7	β (32%) EC (68%)
^{89}**Zr**	78.4	β (23%) EC (77%)

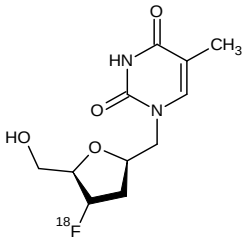
En la tabla 1 se muestran diferentes radionúclidos emisores de positrones, así como su periodo de semidesintegración. Considerando este factor, es posible incorporar radionúclidos “convencionales” como C, O, N y F, lo que permite conservar las características farmacológicas de las moléculas marcadas (farmacocinética y farmacodinámica) *(15)*. También es posible marcar ciertas moléculas orgánicas que presentan una farmacocinética más lenta (anticuerpos monoclonales), empleando radionúclidos metálicos, los cuales nos ofrecen la ventaja de tener un periodo de semidesintegración más largo como ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{89}Zr *(16,17)*.

Debido a la especificidad y diversidad de la estructura de los radiofármacos, estos han

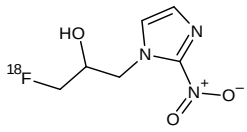
sido usados en diferentes áreas de la medicina como oncología, neurología, cardiología, diagnóstico de infecciones bacterianas (Figura 2) *(18,19)*.



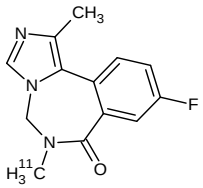
[^{18}F]Fluorodeoxiglucosa
Diagnóstico oncológico
Neoplasias



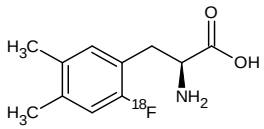
[^{18}F]Fluorotimidina
Diagnóstico oncológico
Tumores de mama, gástrico y pancreático



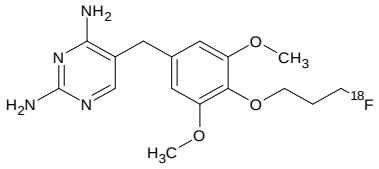
[^{18}F]Fluoromisonidazol
Diagnóstico oncológico
Hipoxia tumoral



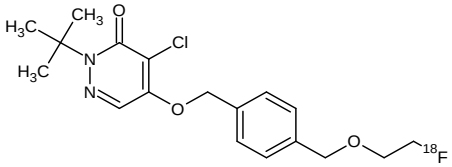
[^{18}F]Flumazenil
Diagnóstico de enfermedades neurológicas
Epilepsia



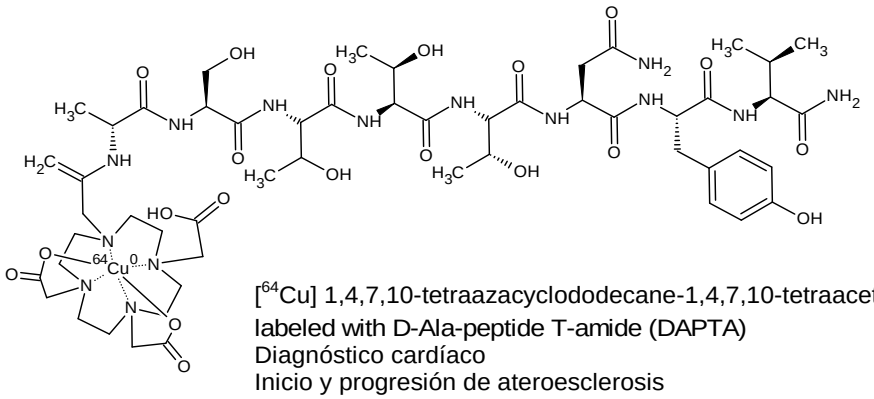
[^{18}F]DOPA
Diagnóstico de enfermedades neurológicas (Parkinson) y tumores de origen neuroendocrino



[^{18}F]-Trimetropina
Diagnóstico de enfermedades bacterianas (*E. coli, P. aeruginosa, S. aureus*)



[^{18}F]Flurpiridaz
Diagnóstico cardíaco
Perfusión del miocardio



[^{64}Cu] 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA) labeled with D-Ala-peptide T-amide (DAPTA)
Diagnóstico cardíaco
Inicio y progresión de ateroesclerosis

Figura 2. Radiofármacos empleando en el diagnóstico por PET y su campo de aplicación.

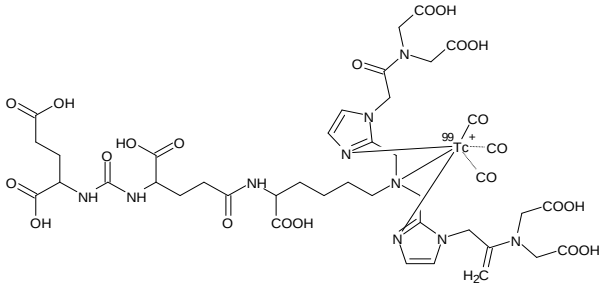
SPECT

La tomografía por emisión de un fotón (SPECT) es una técnica de medicina nuclear en la que los radionúclidos usados se caracterizan por la emisión de un solo fotón. Este es detectado por el equipo SPECT-CT y la información posteriormente almacenada, procesada y reconstruida para que el médico responsable establezca el diagnóstico (Tabla 2) *(20–22)*. A comparación del PET la técnica SPECT es más asequible y por lo tanto la cantidad de equipos de diagnóstico SPECT es mayor. *(23)*.

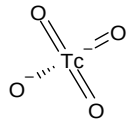
Tabla 2. Principales radionúclidos usados en SPECT.

Radionúclido	Periodo de Semidesintegración (h)	Decaimiento
^{123}I	13.2	EC
^{99m}Tc	6.01	Transición Isomérica
^{111}In	67.9	EC
^{67}Ga	78.3	EC
^{201}Tl	73.1	EC

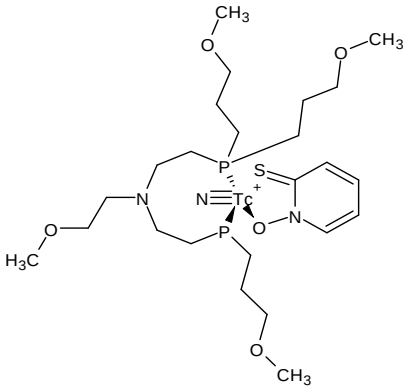
En la Figura 3, se muestran algunos de los principales radiofármacos SPECT y el área en la cual se aplican.



[^{99m}Tc]MIP-1404
Diagnóstico oncológico
Cáncer de próstata



[^{99m}Tc]Pertecnato
Diagnóstico oncológico
Cáncer de tiroides



[^{99m}Tc]N-MPO
(Mieloperoxidaza)
Diagnóstico cardíaco
Perfusión del miocárdio

Figura 3. Radiofármacos empleando en el diagnóstico SPECT y sus aplicaciones.

Radioteranósticos

El término de teranóstico fue acuñado en 1998, y se define como la combinación de una técnica de imagen molecular y terapia, ambos usando el mismo blanco molecular *(24)*. Se debe destacar que un tipo de teranósticos son los radioteranósticos; emplean una técnica de diagnóstico molecular ya sea por PET o SPECT. Para esto se administra un radiofármaco específico el cual contiene un radionúclido que emite un positrón (PET) o un fotón (SPECT). Para realizar el tratamiento se emplea de igual manera un radiofármaco, pero este contiene ahora un radionúclido que emite, ya sean partículas alfa, beta o electrones Auger. Es importante destacar que los radionúclidos se pueden unir a un vector (molécula pequeña, péptido, anticuerpo, etc.) mediate una molécula enlazadora (agente quelante), y que entre estas dos especies se encuentra un espaciador (Figura 4). De esta manera el radiofármaco tendrá una afinidad específica hacia el blanco molecular (proteínas o receptores de superficie).

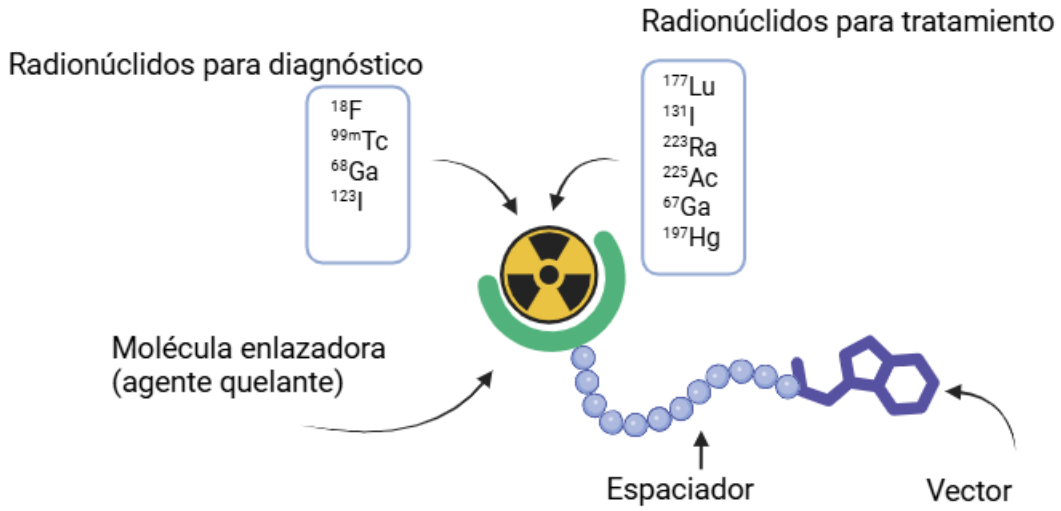


Figura 4. Representación estructural de un radiofármaco.

Uno de los primeros radionúclidos usados como el radioteranóstico fue el ^{131}I, empleado por Herts en 1938 para el diagnóstico y tratamiento de desórdenes de la glándula tiroides y posteriormente también se empleó en el tratamiento de cáncer de la misma glándula *(25,26)*.

En 1980 surge un nuevo radioteranóstico que se empleó exitosamente para el diagnóstico y tratamiento de receptores de somatostatina que se encuentra asociado con tumores de origen neuroendocrino, este compuesto es ^{111}In Octeotrido (un análogo de somatostatina), si bien este primer radiofármaco se emplea para el diagnóstico, su análogo marcado con ^{177}Lu o ^{90}Y son usados para el tratamiento *(27,28)*.

Radiofármacos y tratamiento de enfermedades

La captación de los radiofármacos por el tumor puede no ser homogénea ya sea por diferencias en la distribución, reconocimiento de los sitios de unión o por la elevada presión intersticial en tumores sólidos. Es por esta razón que la forma del tratamiento con radiación debe de realizarse meticulosamente y después de haber hecho un diagnóstico acertado. La principal razón de esto es que cada partícula que el radionúclido emite (alfa, beta o electrones Auger) tiene características únicas; y en función de la naturaleza del tumor, la efectividad del tratamiento puede tener mejores resultados o no *(29,30)* (Figura 5).

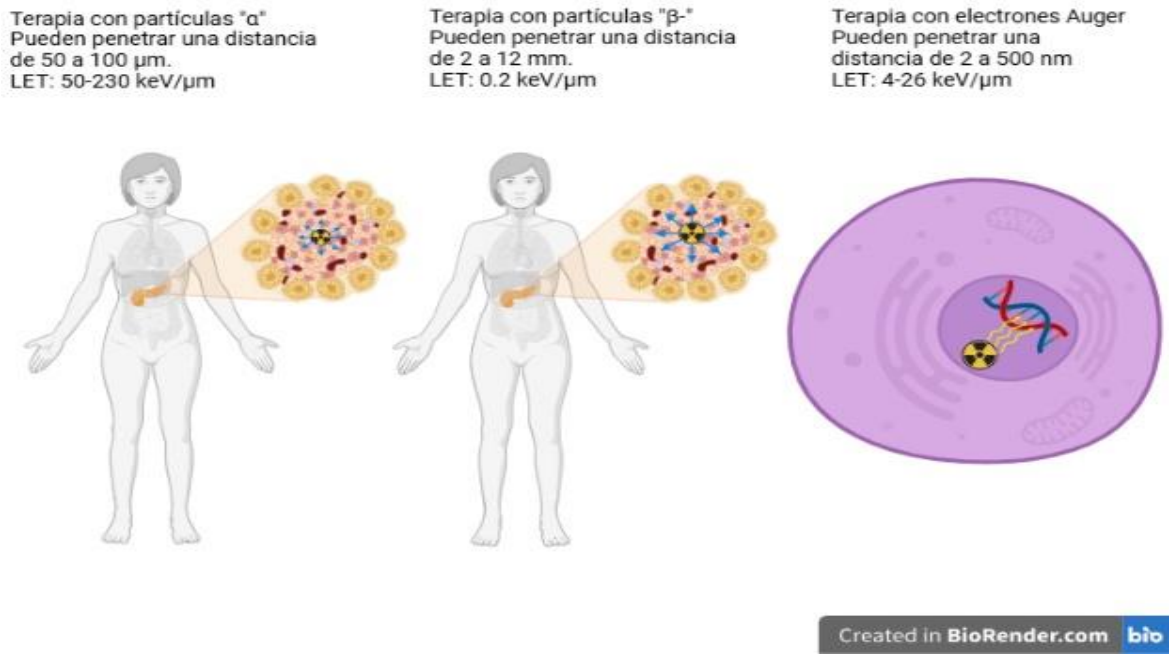


Figura 5. Características de la interacción de partículas alfa (izquierda) y beta (medio) y electrones Auger (derecha) con tejidos y células.

Partículas β^-

Las partículas β^- son electrones con una elevada velocidad que provienen del decaimiento de un radionúclido; por lo que tras decaer el núcleo resultante posee ahora un protón de más y un neutrón de menos *(31)* (Tabla 3).

Estas partículas β^- emitidas poseen cierta energía cinética, la cual se va depositando en los tejidos con los que colisiona durante su trayectoria. Cuando dicha energía decae en su totalidad la partícula β^- se detiene. Se sabe que estas partículas pueden viajar una distancia del orden de 1-5 mm (dentro del tejido) y su Linear Energy Transfer (LET), "que es un valor definido como la cantidad de energía que una partícula ionizante transfiere a un material que atraviesa por unidad de distancia" *(32)*, es menor a 1keV/µm. Este valor tan bajo de LET provoca que se requiera una alta concentración del radionúclido dentro del tumor para que su acción sea efectiva. Al tratarse de partículas cargadas, cuando una partícula β^- impacta contra una molécula del organismo esta se ioniza perdiendo electrones como consecuencia de la transferencia de energía, esto provoca que la molécula ionizada sea inestable y cuando el impacto de una partícula β^- ocurre en el

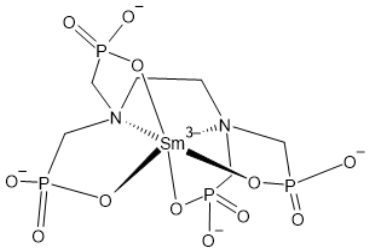
ADN la energía es transferida a alguno de los nucleótidos con lo cual estos se ionizan provocando la ruptura de los enlaces que los unen. El resultado de esta colisión es la muerte celular, si la ruptura se da en las dos hebras del ADN *(33)*. Si bien este mecanismo de acción está presente, no es el predominante ya que las partículas β^- también colisionan con moléculas de agua. Esta colisión produce especies reactivas de oxígeno, las cuales dañan también a la molécula de ADN, que, si bien es un daño indirecto, es el que más predomina siendo dependiente de la concentración de oxígeno. Es por esto, por lo que el uso de estas partículas para tratar tumores hipóxicos no resulta tan efectivo (34). Otra de las posibles desventajas es que al viajar una mayor distancia pueden irradiar tejido sano el cual se encuentre próximo al tumor. Las partículas β^- se clasifican en tres grupos de acuerdo con la energía que poseen *(35)*:

a) De baja energía: tienen una energía promedio de 80 a 180 keV con una distancia de penetración de 0.4 a 0.9 mm. Su principal aplicación es el tratamiento de tumores pequeños (^{131}I, ^{177}Lu).
b) De moderada energía. Con una energía promedio de 180 a 500 keV y una distancia de penetración de 0.9 a 3.0 mm. Son ideales para el tratamiento de blancos con un diámetro de 1 a 2 mm (^{153}Sm, ^{186}Re, ^{143}Pr, ^{77}As).
c) De alta energía. Poseen una energía promedio de 500 a 1000 keV y una distancia de penetración de 2.2 a 5 mm. Son efectivos para el tratamiento de tumores con un diámetro mayor a 5 cm (^{32}P, ^{89}Sr, ^{90}Y y ^{188}Re).

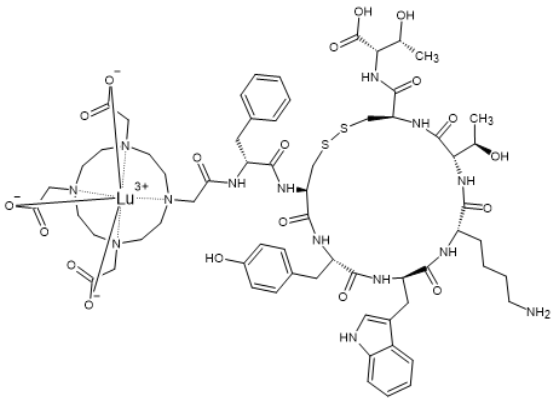
Tabla 3. Principales radionúclidos emisores de partículas β^-.

Radionúclido	Rango de emisión en tejido (mm)	Periodo de semidesintegración
^{90}I	5.30	64.1 h
^{131}Y	0.8	8.0 d
^{153}Sm	0.4	46.5 h
^{177}Lu	0.62	6.6 d

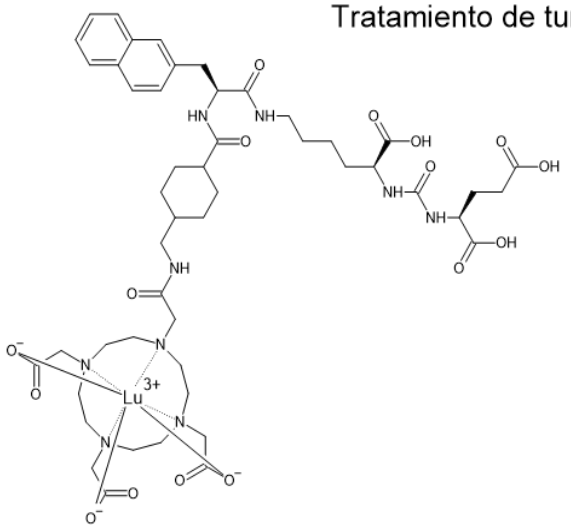
En la figura 6 se muestran algunos de los principales ejemplos de radiofármacos que son empleados para tratamiento de diferentes tipos de tumores, y el radionúclido emisor de partículas b que emplean parta este fin β^-.



[^{153}Sm] Lexidronam
Tratamiento de cáncer óseo



[^{177}Lu] DOTATATE
Tratamiento de tumores neuroendocrinos



[^{177}Lu] PSMA
Tratamiento de cáncer de próstata

Figura 6. Principales radiofármacos emisores de partículas β^- y sus aplicaciones.

Partículas α

Las partículas alfa son núcleos de helio ^{4}He que no poseen electrones por lo que tienen una carga de +2. Este tipo de radiación es emitida por núcleo el cual disminuye en 2 unidades su número atómico y en 4 su masa atómica *(36)*. Las características físicas que hacen a este tipo de partículas muy interesantes en el campo de la radioterapia son: una trayectoria de viaje de 50 a 80 µm, su transferencia lineal de energía (LET) es de 80-100 keV/µm y su rango de energía es de 5 a 9 MeV (Figura 5). Estas características hacen que su rango de acción efectivo sea de menos de 10 células de diámetro con lo cual pueden ser usadas para el tratamiento de tumores microscópicos, sin que dañen tejidos aledaños. Su acción la ejercen al dañar la doble hélice del ADN lo cual dificulta su reparación y su mecanismo es independiente de la generación de especies reactivas de oxígeno lo cual hace que sea una excelente opción para el tratamiento de tumores hipóxicos *(37-40)* (ver Tabla 4 y 5).

Tabla 4. Principales radionúclidos emisores de partículas α.

Radionúclido	Rango de emisión en tejido (mm)	Periodo de semidesintegración
^{211}At	0.05	7.2 h
^{212}Pb/^{212}Bi	0.1/0.05	10.6 h / 1.0 h
^{223}Ra	0.05-0.08	11.4 d
^{225}Ac	0.05-0.08	10.0 d
^{227}Th	0.05-0.08	18.7 d

Tabla 5. Principales radiofármacos emisores de partículas α y su aplicación.

Nombre comercial	Compañía que lo comercializa	Indicaciones
^{223}Ra Cloruro de radio	Bayer	Metástasis ósea
^{225}Ac-aCD38	Actinium Pharmaceuticals	Mieloma múltiple
^{227}Th-PSMA-TCC	Bayer	Cáncer de próstata
^{212}Pb-PLE	OrganoMed/Morphotek	Tumores sólidos
^{211}At-aLAT-1	Telix Pharma	Mieloma múltiple

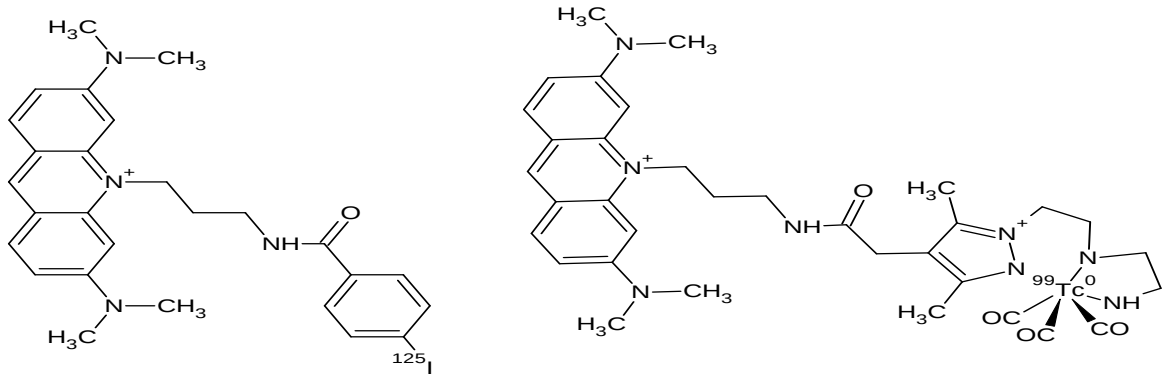
Electrones Auger

Estos son electrones de muy baja energía que son emitidos por radionúclidos que decaen por medio de un proceso denominado Captura Electrónica (EC) o Conversión Interna (IC) *(40)*. Cuando un radionúclido decae por medio de esta vía se genera una vacancia en un nivel atómico interno, se ha establecido que esto ocurre con mayor frecuencia en el nivel K. La vacancia generada es ocupada por un electrón de un nivel superior, lo cual genera una nueva vacancia, dicho proceso genera una cascada de transiciones electrónicas. La tasa de generación de electrones Auger es de 2 a más de 30 por decaimiento *(41,42)*. Estos tienen una transferencia lineal de energía (LET) de 4-26 keV/µm y una distancia de penetración de 2-500 nm. Su acción se delimita solo a nivel celular, por lo que se requiere que el radiofármaco sea transportado hasta el núcleo de la célula, y que preferentemente se incorpore a la doble hélice del ADN para que el daño sea efectivo *(43,44)* (Figura 5) (tabla 6).

Tabla 6. Principales radionúclidos emisores de electrones Auger.

Radionúclido	Periodo de semidesintegración
^{125}I	57 d
^{67}Ga	78 h
^{99m}Tc	6 h
^{197}Hg	64 h
^{119}Sb	38 h

En la figura 7 se muestran algunas estructuras de radiofármacos que poseen radionúclidos emisores de electrones Auger.



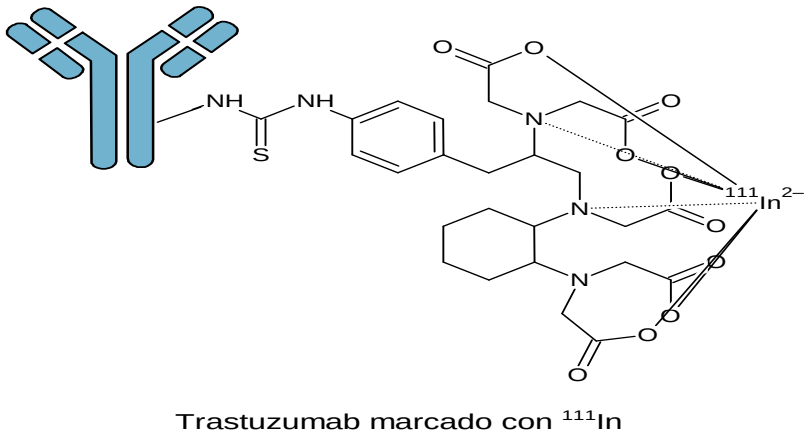


Figura 7. Características de la interacción de partículas alfa (izquierda) y beta (medio) y electrones Auger (derecha) con tejidos y células.

Pares radioteranósticos

Los pares radioteranósticos son la combinación de dos compuestos, uno con propiedades de ser un agente de diagnóstico y el otro deberá de ejercer un efecto terapéutico. Ambos deben de compartir la misma afinidad hacia el blanco terapéutico. Idealmente un par radioteranóstico debe de estar formado por una pareja del mismo elemento (su diferencia puede encontrarse en el número de neutrones), ejemplos de estos son ^{124}I (diagnóstico por PET) /^{131}I (tratamiento β-) o ^{86}Y (diagnóstico PET) /^{90}Y (tratamiento β-).

Otros ejemplos de pares radioteranósticos están conformados por radionúclidos diferentes. El más conocido en medicina nuclear es el formado por ^{68}Ga y ^{177}Lu, el agente quelante que se emplea para coordinarlos se encuentra enlazado al mismo compuesto (Figura 8). De esta manera el ^{68}Ga funciona como agente de diagnóstico PET. Una vez hecho el diagnostico se vuelve a administrar el radiofármaco al paciente, pero ahora coordinado con ^{177}Lu el cual actúa como agente terapéutico *(45,46)*.

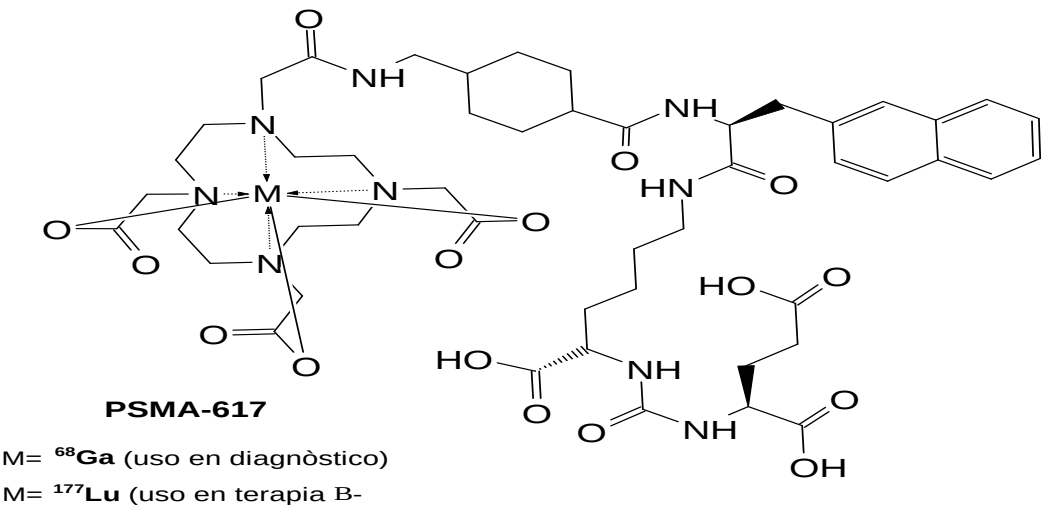


Figura 8. Ejemplo de un par Teranóstico para diagnóstico y tratamiento de cáncer de próstata.

El rol de los profesionistas de la química en el desarrollo de nuevos agentes radioteranósticos.

Si bien el uso de la radiación como un diagnóstico y un tratamiento ha sido liderado por físicos en su mayoría; es importante destacar que con el incremento en el número de centros dedicados a la producción de radiofármacos (PET o SPECT) (Figura 9) el papel que juegan los profesionales de la química ha tomado una importancia cada vez mayor por lo que el funcionamiento de una radiofarmacia hoy en día se concibe imposible sin la incorporación de estos profesionales en diferentes áreas. Sólo en América Latina y el Caribe se tienen contabilizados un total de 67 Ciclotrones, pero sólo unos pocos tienen la capacidad de producir radionúclidos terapéuticos *(47)*. En este punto es importante mencionar que se ha vuelto una necesidad el formar recursos humanos altamente capacitados en temas como radioquímica, uso adecuado de fuentes radiactivas, métodos de radioanalítica, etc. Por lo que se requiere una mayor interacción entre los principales centros de producción e investigación en este campo y las instituciones educativas.



Figura 9. Distribución de ciclotrones en América Latina y el caribe.

A pesar de que la cifra de equipos puede parecer elevada, aún hay mucho trabajo por hacer ya que como se puede observar en la Figura 9. El 23% de los equipos de encuentra en Brasil, mientras que México y Argentina poseen el 14% cada uno.

En este aspecto, es bueno mencionar las áreas en donde los químicos se pueden desempeñar en una radiofarmacia que son: 1) Investigación y Desarrollo (I&D) desarrollando nuevas rutas de síntesis y marcado de precursores con radionúclidos, o nuevos radiofármacos *(48-52)* 2) producción ya que se requiere del conocimiento de los químicos para ejecutar la producción rutinaria de los radiofármacos y estableciendo nuevas secuencias de síntesis *(53–59)*. 3) control de calidad, en esta área los químicos ejecutan los procedimientos de química analítica para realizar el control de calidad de los radiofármacos *(60–64)*, y finalmente y no menos importante en el área de 4) asuntos regulatorios *(65)* para asegurar que todos los productos fabricados se apeguen a las normas sanitarias vigentes.

Conclusiones

El campo de los radioteranósticos ha sido uno de los que más se ha beneficiado del uso pacífico de la radiación y uno de los que más ha progresado con el desarrollo de nueva tecnología (aceleradores de partículas). Con lo que ha sido posible obtener radionúclidos que hace unos años atrás solo podrían ser producidos mediante el uso de reactores nucleares y que por lo tanto eran inasequibles para países en vías de desarrollo. Por todo esto es muy importante que se generen recursos humanos que puedan desarrollarse en este campo, siendo un nicho que debe de explorarse para que los países en vías de desarrollo sean capaces de adoptar estas técnicas de diagnóstico y tratamiento.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por la beca otorgada para la realización de los estudios de posdoctorado. E. Aguilar-Ortiz agradece a los miembros de la Unidad Radiofarmacia-Ciclotrón de la UNAM (H. Gama-Romero, A. Zarate-Morales, A. Flores-Moreno, M. Mendoza-Figueroa, F. Trejo-Ballado y E. Zamora-Romo).

Referencias Bibliográficas

1. Baatout, S. (2023) *Radiobiology Textbook*; Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-031-18810-7.

2. Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 13.0 ed. 2021.

3. Wang, X.; Chen, C.; Yan, J.; Xu, Y.; Pan, D.; Wang, L.; et al. (August 11, 2023). “Druggability of Targets for Diagnostic Radiopharmaceuticals”. *ACS Pharmacology and Translational Science*. American Chemical Society, pp 1107–1119. doi:10.1021/acsptsci.3c00081.

4. Li, M.; Wang, S.; Kong, Q.; Cheng, X.; Yan, H.; Xing, Y.; et al. (October 1, 2023). “Advances in macrocyclic chelators for positron emission tomography imaging”. *VIEW*. John Wiley and Sons Inc. doi:10.1002/VIW.20230042.

5. Sneddon, D.; Cornelissen, B. (August 1, 2021). “Emerging chelators for nuclear imaging”. *Current Opinion in Chemical Biology*. Elsevier Ltd, pp 152–162. doi:10.1016/j.cbpa.2021.03.001.

6. Molavipordanjani, S.; Tolmachev, V.; Hosseinimehr, S. J. (January 1, 2019). “Basic and practical concepts of radiopharmaceutical purification methods”.

Drug Discovery Today. Elsevier Ltd, pp 315–324. doi:10.1016/j.drudis.2018.09.018.

7. Nakao, R.; Furutuka, K.; Yamaguchi, M.; Suzuki, K. (**2006**). "Quality control of PET radiopharmaceuticals using HPLC with electrochemical detection". *Nuclear Medicine and Biology*, *33*(3), 441–447. doi:10.1016/j.nucmedbio.2005.12.008.

8. An, H. H.; Moon, B. S.; Park, H. S.; Lee, H. J.; Lee, S. J.; Oh, S. J.; et al. (**2020**). "Comparative Study in Different Filters for Efficient Sterile Filtration". *Bulletin of the Korean Chemical Society*, *41*(8), 824–828. doi:10.1002/bkcs.12073.

9. Obaya Valdivia, A.; López López, J.; Vargas-Rodríguez, Y. M.; Camacho González, O. (**2016**). "Producción de radiofármacos para tomografía por emisión de positrones (PET) y su aplicación en el diagnóstico de diversas enfermedades". *Educacion Quimica*, *27*(4), 292–299. doi:10.1016/j.eq.2016.04.005.

10. Ávila-Rodríguez, M. A.; Alva-Sánchez, H. *Radiofármacos Para PET, Una Nueva Perspectiva de La Medicina Nuclear Molecular En México Revisión-Ensayo*. <http://www.medigraphic.com/elresidente>.

11. Wadsak, W.; Mitterhauser, M. (2010). "Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT". *European Journal of Radiology*. March, pp 461–469. doi:10.1016/j.ejrad.2009.12.022.

12. Rong, J.; Haider, A.; Jeppesen, T. E.; Josephson, L.; Liang, S. H. (December 1, 2023). "Radiochemistry for positron emission tomography". *Nature Communications*. Nature Research. doi:10.1038/s41467-023-36377-4.

13. Taïeb, D.; Timmers, H. J. L. M.; Shulkin, B. L.; Pacak, K. (2014). "Renaissance of18F-FDG Positron Emission Tomography in the Imaging of Pheochromocytoma/Paraganglioma". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society, pp 2337–2339. doi:10.1210/jc.2014-1048.

14. Chaturvedi, S.; Mishra, A. K. (2016). "Small molecule radiopharmaceuticals - A review of current approaches". *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.. doi:10.3389/fmed.2016.00005.

15. Lindsley, C. W.; Müller, C. E.; Bongarzone, S. (December 28, 2023). "Diagnostic and Therapeutic Radiopharmaceuticals: A "Hot" Topic". *Journal of Medicinal Chemistry*. American Chemical Society, pp 16457–16463. doi:10.1021/acs.jmedchem.3c02281.

16. Li, Z.; Conti, P. S. (August 30, 2010). "Radiopharmaceutical chemistry for positron emission tomography". *Advanced Drug Delivery Reviews*., pp 1031–1051. doi:10.1016/j.addr.2010.09.007.

17. Thorp-Greenwood, F. L.; Coogan, M. P. (**2011**). "Multimodal radio- (PET/SPECT) and fluorescence imaging agents based on metallo-radioisotopes: Current applications and prospects for development of new agents". *Journal of the Chemical Society. Dalton Transactions*, *40*(23), 6129–6143. doi:10.1039/c0dt01398f.

18. Crișan, G.; Moldovean-cioroianu, N. S.; Timaru, D. G.; Andrieș, G.; Căinap, C.; Chiș, V. (May 1, 2022). "Radiopharmaceuticals for PET and SPECT Imaging: A Literature Review over the Last Decade". *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI. doi:10.3390/ijms23095023.

19. *Medication Management FDA-Approved Radiopharmaceuticals*.

20. Mariani, G.; Bruselli, L.; Kuwert, T.; Kim, E. E.; Flotats, A.; Israel, O.; et al. (October 2010). "A review on the clinical uses of SPECT/CT". *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*.,

pp 1959–1985. doi:10.1007/s00259-010-1390-8.

21. Hutton, B. F. (2014). “The origins of SPECT and SPECT/CT”. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Springer Verlag. doi:10.1007/s00259-013-2606-5.

22. Israel, O.; Pellet, O.; Biassoni, L.; De Palma, D.; Estrada-Lobato, E.; Gnanasegaran, G.; et al. (September 1, 2019). “Two decades of SPECT/CT – the coming of age of a technology: An updated review of literature evidence”. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Springer Berlin Heidelberg September 1, 2019, pp 1990–2012. doi:10.1007/s00259-019-04404-6.

23. Alqahtani, F. F. (February 1, 2023). “SPECT/CT and PET/CT, related radiopharmaceuticals, and areas of application and comparison”. *Saudi Pharmaceutical Journal*. Elsevier B.V., pp 312–328. doi:10.1016/j.jsps.2022.12.013.

24. Song, Y.; Zou, J.; Castellanos, E. A.; Matsuura, N.; Ronald, J. A.; Shuhendler, A.; et al. (2024). “Theranostics - a sure cure for cancer after 100 years?”. *Theranostics*. Ivyspring International Publisher, pp 2464–2488. doi:10.7150/thno.96675.

25. Verburg, F. A.; Heinzel, A.; Hänscheid, H.; Mottaghy, F. M.; Luster, M.; Giovanella, L. (2014). “Nothing new under the nuclear sun: Towards 80 years of theranostics in nuclear medicine”. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Springer Verlag, pp 199–201. doi:10.1007/s00259-013-2609-2.

26. Silberstein, E. B. (2012). “Radioiodine: The classic theranostic agent”. *Seminars in Nuclear Medicine*. W.B. Saunders, pp 164–170. doi:10.1053/j.semnuclmed.2011.12.002.

27. Krenning, E. P.; Kooij, P. P. M.; Bakker, W. H.; Breeman, W. A. P.; Postema, P. T. E.; Kwekkeboom, D. J.; et al. (**1994**). “Radiotherapy with a Radiolabeled Somatostatin Analogue, [111In-DTPA-d-Phe1]-Octreotide: A Case History”. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *733*(1), 496–506. doi:10.1111/j.1749-6632.1994.tb17300.x.

28. De Jong, M.; Breeman, W. A. P.; Bernard, B. F.; Bakker, W. H.; Schaar, M.; Van Gameren, A.; et al. (**2001**). “[177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate for somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy”. *International Journal of Cancer*, *92*(5), 628–633. doi:10.1002/1097-0215(20010601)92:5<628:AID-IJC1244>3.0.CO;2-L.

29. Babar, Q.; Saeed, A.; Tabish, T. A.; Sarwar, M.; Thorat, N. D. (August 1, 2023). “Targeting the tumor microenvironment: Potential strategy for cancer therapeutics”. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. Elsevier B.V. doi:10.1016/j.bbadis.2023.166746.

30. Xiao, Y.; Yu, D. (May 1, 2021). “Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer”. *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107753.

31. Kirwan, J. F.; Constable, P. H.; Murdoch, I. E.; Khaw, P. T. (2003). “Beta irradiation: New uses for an old treatment: A review. *Eye”*. Royal College of Ophthalmologists, pp 207–215. doi:10.1038/sj.eye.6700306.

32. Zeman, E. M. (2015). “The Biological Basis of Radiation Oncology”. In *Clinical Radiation Oncology*; Elsevier Inc.; pp 2-40.e5. doi:10.1016/B978-0-323-24098-7.00001-0.

33. Sgouros, G.; Bodei, L.; McDevitt, M. R.; Nedrow, J. R. (September 1, 2020). “Radiopharmaceutical therapy in cancer:

clinical advances and challenges". *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Research, pp 589–608. doi:10.1038/s41573-020-0073-9.

34. Salih, S.; Alkatheeri, A.; Alomaim, W.; Elliyanti, A. (August 1, 2022). "Radiopharmaceutical Treatments for Cancer Therapy, Radionuclides Characteristics, Applications, and Challenges". *Molecules*. MDPI. doi:10.3390/molecules27165231.

35. Kassis, A. I. (2008). "Therapeutic Radionuclides: Biophysical and Radiobiologic Principles". *Seminars in Nuclear Medicine*. September, pp 358–366. doi:10.1053/j.semnuclmed.2008.05.002.

36. Miederer, M.; Benešová-Schäfer, M.; Mamat, C.; Kästner, D.; Pretze, M.; Michler, E.; et al. (January 1, 2024). "Alpha-Emitting Radionuclides: Current Status and Future Perspectives". *Pharmaceuticals*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). doi:10.3390/ph17010076.

37. Nelson, B. J. B.; Andersson, J. D.; Wuest, F. (January 1, 2021). "Targeted alpha therapy: Progress in radionuclide production, radiochemistry and applications". *Pharmaceutics*. MDPI AG, pp 1–28. doi:10.3390/pharmaceutics13010049.

38. Eychenne, R.; Chérel, M.; Haddad, F.; Guérard, F.; Gestin, J. F. (June 1, 2021). "Overview of the most promising radionuclides for targeted alpha therapy: The "hopeful eight."" *Pharmaceutics*. MDPI AG. doi:10.3390/pharmaceutics13060906.

39. Yang, H.; Wilson, J. J.; Orvig, C.; Li, Y.; Wilbur, D. S.; Ramogida, C. F.; et al. (January 1, 2022). "Harnessing α-Emitting Radionuclides for Therapy: Radiolabeling Method Review". *Journal of Nuclear Medicine*. Society of Nuclear Medicine Inc., pp 5–13. doi:10.2967/jnumed.121.262687.

40. Ku, A.; Facca, V. J.; Cai, Z.; Reilly, R. M. (December 1, 2019). "Auger electrons for cancer therapy – a review". *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. SpringerOpen. doi:10.1186/s41181-019-0075-2.

41. Idrissou, M. B.; Pichard, A.; Tee, B.; Kibedi, T.; Poty, S.; Pouget, J. P. (**2021**). "Targeted radionuclide therapy using auger electron emitters: The quest for the right vector and the right radionuclide". *Pharmaceutics*, *13*(7). doi:10.3390/pharmaceutics13070980.

42. A O'donoghue, J.; Wheldon, T. E. E. (1996). "*Physics in Medicine & Biology Targeted Radiotherapy Using Auger Electron Emitters"* ; Vol. 41. doi:10.1016/j.nucmedbio.2021.03.001

43. Pirovano, G.; Wilson, T. C.; Reiner, T. (May 1, 2021). "Auger: The future of precision medicine". *Nuclear Medicine and Biology*. Elsevier Inc., pp 50–53. doi:10.1016/j.nucmedbio.2021.03.002.

44. Bolcaen, J.; Gizawy, M. A.; Terry, S. Y. A.; Paulo, A.; Cornelissen, B.; Korde, A.; et al. (**2023**). "Marshalling the Potential of Auger Electron Radiopharmaceutical Therapy". *Journal of Nuclear Medicine*, *64*(9), 1344–1351. doi:10.2967/jnumed.122.265039.

45. Qaim, S. M.; Scholten, B.; Neumaier, B. (December 1, 2018). "New developments in the production of theranostic pairs of radionuclides". *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. Springer Netherlands, pp 1493–1509. doi:10.1007/s10967-018-6238-x.

46. Holik, H. A.; Ibrahim, F. M.; Elaine, A. A.; Putra, B. D.; Achmad, A.; Kartamihardja, A. H. S. (May 1, 2022). "The Chemical Scaffold of Theranostic Radiopharmaceuticals: Radionuclide, Bifunctional Chelator, and Pharmacokinetics

Modifying Linker". *Molecules*. MDPI. doi:10.3390/molecules27103062.

47. Ávila-Rodríguez, M. Á.; Rivera-Bravo, B.; Kerik-Rotenberg, N. E.; Vallejo, E.; Herranz-Carnero, M.; Buelna-Cano, C. (**2019**). "Estado actual y perspectivas de la imagen molecular PET en México". *Gaceta Medica de Mexico*, *155*(4), 436–444. doi:10.24875/gmm.19005257.

48. Miller, P. W.; Long, N. J.; Vilar, R.; Gee, A. D. (November 10, 2008). "Synthesis of11C, 18F, 15O, and 13N radiolabels for positron emission tomography". *Angewandte Chemie - International Edition*., pp 8998–9033. doi:10.1002/anie.200800222.

49. Jacobson, O.; Kiesewetter, D. O.; Chen, X. (January 21, 2015). "Fluorine-18 radiochemistry, labeling strategies and synthetic routes". *Bioconjugate Chemistry*. American Chemical Society, pp 1–18. doi:10.1021/bc500475e.

50. Qu, W.; Hu, B.; Babich, J. W.; Waterhouse, N.; Dooley, M.; Ponnala, S.; et al. (**2020**). "A general 11C-labeling approach enabled by fluoride-mediated desilylation of organosilanes". *Nature Communications*, *11*(1). doi:10.1038/s41467-020-15556-7.

51. Price, E. W.; Orvig, C. (January 7, 2014). "Matching chelators to radiometals for radiopharmaceuticals". *Chemical Society Reviews*. Royal Society of Chemistry, pp 260–290. doi:10.1039/c3cs60304k.

52. Chomet, M.; Van Dongen, G. A. M. S.; Vugts, D. J. (July 21, 2021). "State of the Art in Radiolabeling of Antibodies with Common and Uncommon Radiometals for Preclinical and Clinical Immuno-PET". *Bioconjugate Chemistry*. American Chemical Society, pp 1315–1330. doi:10.1021/acs.bioconjchem.1c00136.

53. Barnes, C.; Nair, M.; Aboagye, E. O.; Archibald, S. J.; Allott, L. (**2022**). "A practical guide to automating fluorine-18 PET radiochemistry using commercially available cassette-based platforms". *Reaction Chemistry and Engineering*, *7*(11), 2265–2279. doi:10.1039/d2re00219a.

54. Poot, A. J.; Adamzek, K. W. A.; Windhorst, A. D.; Vosjan, M. J. W. D.; Kropf, S.; Wester, H. J.; et al. (**2019**). "Fully automated 89Zr labeling and purification of antibodies". *Journal of Nuclear Medicine*, *60*(5), 691–695. doi:10.2967/jnumed.118.217158.

55. Bogni, A.; Laera, L.; Cucchi, C.; Iwata, R.; Seregni, E.; Pascali, C. (**2019**). "An improved automated one-pot synthesis of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine ([18F]FET) based on a purification by cartridges". *Nuclear Medicine and Biology*, *72–73*, 11–19. doi:10.1016/j.nucmedbio.2019.05.006.

56. Coenen, H. H.; Ermert, J. (January 1, 2021). "Expanding PET-applications in life sciences with positron-emitters beyond fluorine-18". *Nuclear Medicine and Biology*. Elsevier Inc., pp 241–269. doi:10.1016/j.nucmedbio.2020.07.003.

57. Fowler, J. S. (December 1, 2020). "18F-FDG radiosynthesis: A landmark in the history of PET". *Journal of Nuclear Medicine*. Society of Nuclear Medicine Inc. pp 105S-106S. doi:10.2967/jnumed.120.250191.

58. Alfteimi, A.; Lützen, U.; Helm, A.; Jüptner, M.; Marx, M.; Zhao, Y.; et al. (**2022**). "Automated synthesis of [68Ga]Ga-FAPI-46 without pre-purification of the generator eluate on three common synthesis modules and two generator types". *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, *7*(1). doi:10.1186/s41181-022-00172-1.

59. Oh, S. J.; Dae, Y. C.; Mosdzianowski, C.; Jung, Y. K.; Hee, S. G.; Se, H. K.; et al. (2005). "Fully automated synthesis of [18F]fluoromisonidazole using a conventional [18F]FDG module". *Nuclear*

Medicine and Biology, *32*(8), 899–905. doi:10.1016/j.nucmedbio.2005.06.003.

60. Hooijman, E. L.; Ntihabose, C. M.; Reuvers, T. G. A.; Nonnekens, J.; Aalbersberg, E. A.; van de Merbel, J. R. J. P.; et al. (2022). "Radiolabeling and quality control of therapeutic radiopharmaceuticals: optimization, clinical implementation and comparison of radio-TLC/HPLC analysis, demonstrated by [177Lu]Lu-PSMA". *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, *7*(1). doi:10.1186/s41181-022-00181-0.

61. Edam, A. N.; Sulieman, A.; Sam, A. K.; Salih, I.; Alkhorayef, M.; Bradley, D. A. (2020). "Quality control of radiopharmaceuticals and diagnostic nuclear medicine equipment". *Radiation Physics and Chemistry*, *167*. doi:10.1016/j.radphyschem.2019.03.051.

62. Ioppolo, J. A.; Alvarez de Eulate, E.; Cullen, D. R.; Mohamed, S.; Morandeau, L. (2023). "Development of a high-performance liquid chromatography method for rapid radiochemical purity measurement of [18F]PSMA-1007, a PET radiopharmaceutical for detection of prostate cancer". *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, *66*(3), 58–72. doi:10.1002/jlcr.4013.

63. Shukla, J.; Vatsa, R.; Garg, N.; Bhusari, P.; Watts, A.; Mittal, B. R. (**2013**). "Quality control of positron emission tomography radiopharmaceuticals: An institutional experience". *Indian Journal of Nuclear Medicine*, *28*(4), 200–206. doi:10.4103/0972-3919.121963.

64. Horstmann, M.; Austrup, M.; Busch, F.; Faust, A.; Sperling, M.; Karst, U.; et al. (**2023**). "Speciation analysis of Tc radiopharmaceuticals by HPLC-ICP-MS and HPLC-ESI-HRMS". *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, *38*(10), 2038–2045. doi:10.1039/d3ja00257h.

65. Perera, M.; Morris, M. J. (**2022**). "From Concept to Regulatory Drug Approval: Lessons for Theranostics". *Journal of Nuclear Medicine*, *63*(12), 1793–1801. doi:10.2967/jnumed.121.263301.