

Las Tendencias Modernas de la Radioquímica y sus Aplicaciones

Isaac Marcos Cohen^{1,2}, Juan Carlos Furnari³.

¹ Secretaría de Ciencia, Tecnología y Posgrado, Facultad Regional Avellaneda, Universidad Tecnológica Nacional. Correo electrónico: icohen@fra.utn.edu.ar

² Departamento Ingeniería Química, Facultad Regional Buenos Aires, Universidad Tecnológica Nacional

³ Gerencia de Área Aplicaciones de la Tecnología Nuclear, Comisión Nacional de Energía Atómica. Correo electrónico: furnari@cae.cnea.gov.ar

Recibido: 21/06/2012

Aceptado: 06/07/2012

Resumen

Se reseña el empleo de las Radioquímica y la Química Nuclear, en particular con respecto a las técnicas analíticas nucleares y las aplicaciones de los radioisótopos en diversos campos. Especialmente, y en relación con los últimos avances en Medicina Nuclear, se detallan los aportes actuales de la Radiofarmacia, tanto vinculados a los métodos de diagnóstico como a las de terapia. Se discuten las tendencias modernas y su futuro.

Palabras clave: Radioquímica – Técnicas analíticas nucleares – Aplicaciones de radioisótopos - Radiofarmacia

The Modern Trends in Radiochemistry and their Applications

Abstract

The utilization of Radiochemistry and Nuclear Chemistry is described, particularly with respect to nuclear analytical techniques and radioisotope applications in several fields. Especially, and in connections with the recent advances of Nuclear Medicine, the present contributions of Radiopharmacy, linked to both diagnostic and therapeutic methods, are outlined. The modern trends and their future are discussed.

Keywords: Radiochemistry – Nuclear analytical techniques – Radioisotope applications - Radiopharmacy

Introducción

El descubrimiento de la radiactividad, en 1896, marcó el principio de lo que podemos llamar la era nuclear. Apenas dos años después las experiencias de los esposos Curie representaron el nacimiento de la radioquímica. A partir de la observación de que los minerales de uranio mostraban con mayor intensidad el fenómeno de la radiactividad que las sales de uranio del laboratorio, ellos infirieron que debían existir en estos minerales otros elementos radiactivos. Sus trabajos condujeron al descubrimiento de dos elementos nuevos, el polonio y el radio, que se forman a partir de la transformación de los núcleos de uranio.

En aquellos años jóvenes de la era nuclear las técnicas radioquímicas intervinieron activamente en la caracterización de los fenómenos nucleares, como en la demostración de que las partículas alfa son núcleos de helio. Unos años después Hevesy y Paneth (1913) emplearon el por entonces llamado radio D (nombre antiguo de un radioisótopo natural del plomo, el ^{210}Pb , formado a partir de la serie de transformaciones que se inician en el ^{238}U) para determinar la solubilidad del sulfuro y del cromato de plomo, en lo que constituyó la primera aplicación de los radioisótopos. Su campo de aplicación fue justamente la ciencia madre, la química, y marcó un rumbo que se extendió notablemente a partir de 1934, con el descubrimiento de la radiactividad artificial, pues pronto fue posible obtener radioisótopos de la mayor parte de los elementos naturales.

En la Argentina, la iniciación de las actividades en radioquímica se produjo en 1949, un año antes de la creación de la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA). Fue en la Universidad Nacional de Tucumán, a partir de la llegada del Dr. Walter Seelmann-Eggebert, científico alemán discípulo de Otto Hahn, uno de los descubridores de la fisión nuclear. En 1951 Seelmann-Eggebert fue contratado por CNEA y se formó así la primera generación de radioquímicos del país, cuyos trabajos cubrían áreas tan vastas como los estudios sobre probabilidades de reacción para varias reacciones nucleares, rendimientos de fisión del uranio y producción, purificación y aplicaciones de radionucleidos [1].

A partir de la adquisición, en 1954, de un sincrociclotrón de características modernas, los desarrollos se tornaron más relevantes. De esta forma se descubrieron en la Argentina 20 nuevos radioisótopos (Radicella, 1999). El grupo de radioquímica fue el germen de muchas grandes realizaciones llevadas a cabo en CNEA, con desarrollos propios, en los campos de la producción de radioisótopos, sus aplicaciones, las técnicas analíticas nucleares y la química de las radiaciones, sin olvidar los logros en el campo de la química del ciclo de combustible nuclear (producción de concentrados de uranio, enriquecimiento, experiencias en el reprocesamiento de combustibles) que no serán tratados en este trabajo, dedicado

1 La denominación corriente, radioisótopos, no es enteramente correcta, pues debe reservarse a los isótopos radiactivos de un elemento. Puesto que nucleido es toda especie caracterizada por su número de masa, número atómico y estado energético, las especies radiactivas son, en realidad, radionucleidos. En el presente trabajo se utilizarán indistintamente los términos radionucleidos y radioisótopos

fundamentalmente a reseñar los aspectos del empleo de técnicas radioquímicas en sus aplicaciones a otros campos del conocimiento.

A pesar de la rica historia que jalona su evolución, radioquímica está muy lejos de situarse en las ramas más frecuentadas, al menos en nuestro país, entre los múltiples campos que los graduados en química encuentran para el desarrollo de su vida profesional. Formular respuesta a las razones que motivan este estado de cosas no es inmediato, pero a ese respecto puede formularse el interrogante, enteramente válido, sobre si ello sucede porque la disciplina resulta poco atractiva para estudiantes y profesionales, o bien porque las posibilidades de acceder a cursos de formación básica en la misma son escasas. Un estudio realizado por Fornaciari Ilijadica y colaboradores (2006) mostraba que por entonces solo 35 universidades argentinas, de un total de 92, mantenían entre su oferta académica alguna carrera vinculada con química, incluyendo a bioquímica e ingeniería química, y que los cursos de radioquímica llegaban apenas al reducido número de 7. Tal situación obliga tal vez a revisar la oración que da comienzo a este párrafo, pues sería necesario concluir que radioquímica se trata de una rama de la química, más que poco frecuentada, poco conocida. Este hecho contrasta con una realidad que muestra las numerosas aplicaciones de esta disciplina, que trascienden en forma significativa al campo de la química.

El dominio formal de la Radioquímica se desprende de su definición, como la rama de la química que estudia las propiedades y el comportamiento de los materiales radiactivos y su utilización en el estudio de problemas químicos. Se asocia con otras dos disciplinas, la química nuclear, que trata sobre el estudio de las transformaciones de los núcleos atómicos, y la química de las radiaciones (denominación muy poco afortunada) que estudia las transformaciones químicas inducidas por la radiación. Es difícil concebir a un radioquímico puro, que no tenga también dominio de química nuclear, sobre todo, y de química de las radiaciones, en menor medida.

Trabajar en radioquímica es en ocasiones un desafío complejo para el químico: la necesidad de protegerse contra la radiación implica muchas veces la necesidad de efectuar procesos en celda, donde los telemanipuladores reemplazan a las manos en las operaciones, y además contrarreloj, pues la población de átomos radiactivos disminuye en forma constante. Sin embargo, estas características no configuran en sí mismas un carácter distintivo, pues otros procesos químicos requieren también instalaciones especiales y a menudo ejecución rápida. Las razones que tornan a la radioquímica una rama especial de, la química pueden resumirse en:

a) Los campos de radiación pueden alterar la estructura o el comportamiento de los compuestos químicos. Una molécula "marcada" (que posee en su estructura uno o más átomos de un radionucleido) podría disgregarse a causa de sus propias radiaciones, mientras que solventes o resinas de intercambio iónico muestran distintos rendimientos separativos cuando sobre ellos actúa la radiación. La implicancia de este último aspecto es obvia: no es posible

extrapolar las experiencias realizadas sobre material estable o con baja actividad [2] a los materiales fuertemente radiactivos.

b) El problema químico varía, a veces notablemente, con el tiempo. La especie que en un momento contribuye en mayor medida a la actividad total puede ser en pocas horas o días (o tiempos aún menores) reemplazada por otra u otras. Por ejemplo, las actividades mayores que muestra un material geológico típico, una roca silicatada, al cabo de pocos minutos después de ser irradiada con neutrones térmicos, se deben a isótopos radiactivos del aluminio, del magnesio y del calcio; una hora después, es el ^{56}Mn , radioisótopo del manganeso, el que mostrará la actividad dominante, que al día siguiente será sustituida por ^{24}Na y ^{42}K , radioisótopos del sodio y el potasio. El proceso continuará en cambio permanente durante varios días. Dependiendo del momento elegido para la separación radioquímica y la medición, la interferencia cambiará de identidad, en función de las diferencias entre actividades y periodos de semidesintegración [3] de los radioisótopos presentes.

Tal como fue ya mencionado, el presente trabajo trata sobre las aplicaciones de la radioquímica en sus numerosos campos de estudio. El tema es suficientemente amplio como para requerir una delimitación de su alcance, que hemos reducido a algunos ejemplos orientativos, dejando para otros futuros artículos una descripción pormenorizada en cada caso.

En particular, nos concentraremos en algunos aspectos de las técnicas analíticas nucleares y de la aplicación de radioisótopos, con énfasis en la medicina nuclear.

Las Técnicas Analíticas Nucleares

Bajo la denominación genérica de técnicas analíticas nucleares se engloban aquellas vinculadas a la radioquímica como tal y otras donde se aplican en forma conjunta principios de química nuclear y de radioquímica. De entre la relativamente larga de técnicas incluidas en esta clasificación, haremos referencia a unos pocos ejemplos ilustrativos.

Titulaciones Radiométricas: las titulaciones radiométricas forman parte de los métodos del análisis radiométrico, es decir del análisis donde la medición de actividad es un paso esencial.

Brevemente, pueden definirse como las titulaciones donde un trazador radiactivo se utiliza para monitorear el punto final (IUPAC, 1994). Involucran necesariamente la separación de dos fases, casi siempre mediante la formación de un precipitado, lo cual representa una desventaja del método desde el punto de vista operativo, pues una de ellas deberá ser continuamente separada para posibilitar la medición. La evolución de la actividad de la solución

2 Actividad es la magnitud que expresa la velocidad de transformación de los átomos de una especie radiactiva

3 Periodo de semidesintegración, o simplemente periodo, es el tiempo en el que en una población de átomos radiactivos su número inicial se reduce a la mitad

titulada como función del reactivo agregado será diferente según se marque con trazador radiactivo a la solución a titular, a la solución tituladora o a ambas.

Tampoco aparecen incorporadas al bagaje normal del que se dispone en los laboratorios analíticos y su uso ha quedado prácticamente reducido a las prácticas de laboratorio en cursos de formación.

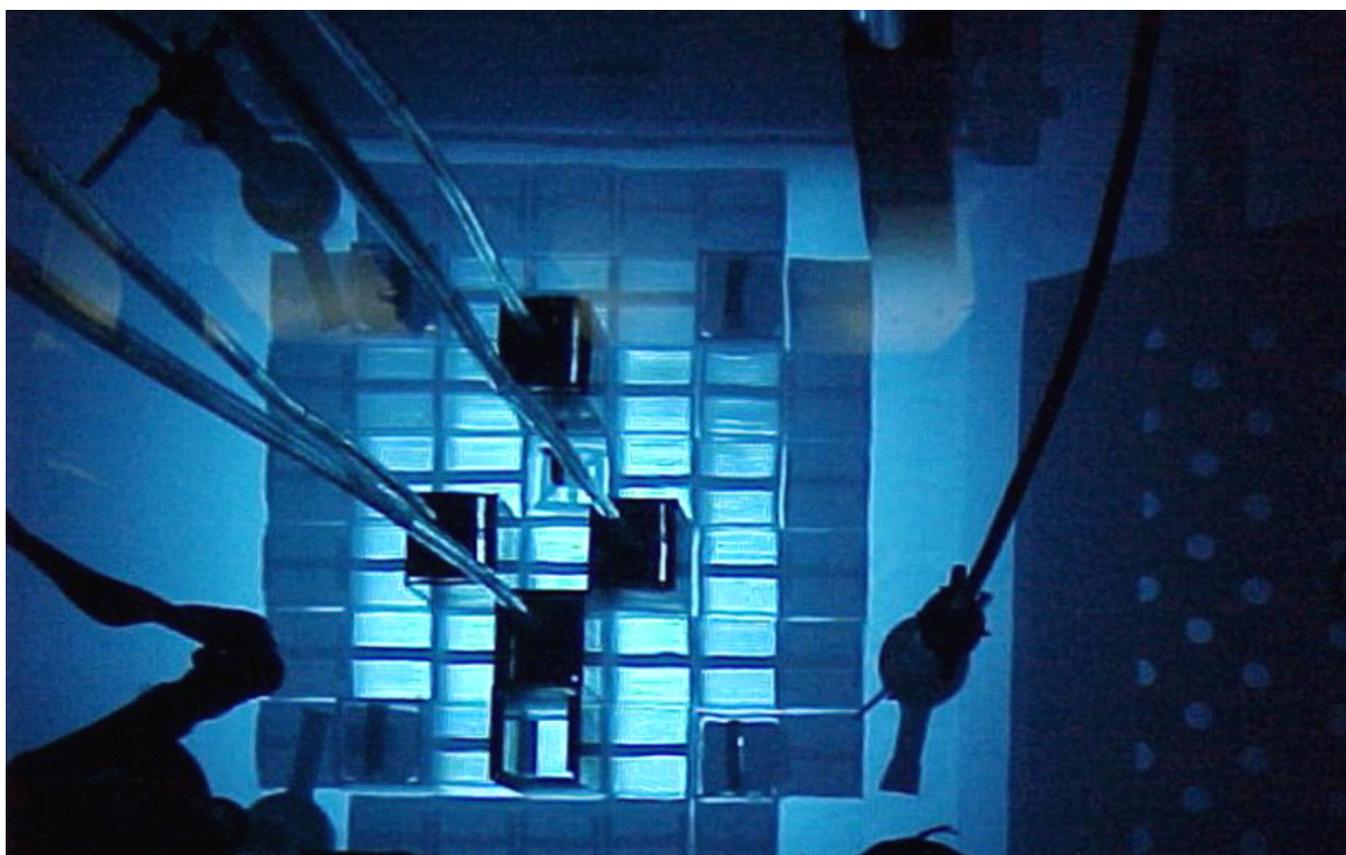


Figura 1. Núcleo del Reactor RA-3, del Centro Atómico Ezeiza, en el que se efectúan las irradiaciones para la producción de algunos radioisótopos. Tanto el reactor RA-3 como el RA-6 se emplean también para el análisis por activación.

Análisis por Dilución Isotópica: el principio de la técnica de dilución isotópica puede entenderse, en las palabras de George Hevesy, su descubridor (IAEA, 2012) de esta forma: "Si añadimos a una mezcla de elementos un radioisótopo de uno de los componentes de la mezcla

y recuperamos seguidamente una parte de este elemento, su actividad específica^[4] nos dará la medida de la cantidad de ese elemento que contiene la mezcla. El método de dilución isotópica se basa precisamente en ese principio. Añadamos a una solución de mineral, por ejemplo, 10 miligramos de plomo en forma de nitrato y una cantidad insignificante de radio-D con una actividad de 100.000 cuentas por minuto ^[5]. Si recuperamos 1 miligramo de plomo con una actividad de 10.000 cuentas por minuto, podemos decir que el mineral no contenía plomo, pero si recuperamos 1 miligramo de plomo y su actividad es de solo 1000 cuentas por minuto, deduciremos que el mineral contenía 9 miligramos de plomo inactivo”

El primer trabajo de aplicación de la dilución isotópica (Hevesy y Hobbey, 1929) consistió, precisamente, en la determinación de concentraciones muy pequeñas de plomo en minerales, a partir de la adición de ^{210}Pb y la separación del elemento mediante un depósito electrolítico. La masa se determinaba por pesada y el rendimiento mediante la medición de actividad.

Lieser (2001) suministra útiles ejemplos acerca de la utilidad del empleo de las técnicas de dilución radioisotópica, que pueden resumirse en tres situaciones típicas:

- a) Es difícil aislar cuantitativamente al elemento o compuesto. Esta situación puede ser ejemplificada por la determinación de yodo en una mezcla de haluros, donde la separación cuantitativa es casi imposible.
- b) Es necesario efectuar un análisis rápido. Una determinación rápida de cobalto en aceros durante el proceso de fundición puede hacerse mediante dilución isotópica, agregando actividad conocida de un trazador de cobalto, de masa despreciable, a la muestra disuelta en ácido. El cociente entre la masa de cobalto medida en una fracción separada de la muestra y el rendimiento (medido a partir de la actividad) permite determinar la masa original de cobalto en la muestra.
- c) Es imposible obtener la muestra total para el análisis. Un ejemplo puede darse en la determinación del volumen total de sangre en el cuerpo humano. Consiste en la extracción de un pequeño volumen de sangre y su reinyección luego del agregado de un trazador conveniente de hierro, que se combinará con la hemoglobina de las células sanguíneas. Luego de unas pocas horas se alcanza el equilibrio entre el volumen marcado y el resto de la sangre del cuerpo. Se extrae una nueva muestra, de volumen idéntico al de la inicial, y se mide su actividad. El factor de dilución permite el cálculo del volumen total de sangre. Bajo el mismo principio, es posible determinar, por ejemplo, la cantidad de agua de un lago o la masa de líquido de grandes contenedores.

4 Actividad específica es la actividad por unidad de masa del elemento o compuesto

5 Corresponde a la transcripción fiel del artículo original. No obstante, es necesario aclarar que cuentas por minuto no se aplica a la actividad sino a la velocidad de conteo, una vez empleado el detector elegido

Los principios del análisis por dilución isotópica pueden aplicarse también a los isótopos estables. En las últimas décadas se han desarrollado métodos basados en el uso de la espectrometría de masas, muchas veces asociadas con ICP, para la determinación de muchos elementos (ver, por ejemplo, Watters y colaboradores, 1997). En cambio, no se registran demasiados progresos en el análisis por dilución radioisotópica: una búsqueda (no exhaustiva), efectuada por los autores del presente artículo, permitió encontrar solo un trabajo publicado en lo que va del año (Paul y colaboradores, 2012). Este hecho no va en desmedro de los avances históricos, pues la técnica se sigue utilizando en muchos laboratorios. Puede entonces considerarse que ya está consolidada y ha pasado a la etapa de su aplicación corriente.

Posiblemente, la mayor contribución de la técnica de radiotrazadores en dilución isotópica es el radioinmunoanálisis, descubierto por Yallow y Berson (1960). La técnica está basada en la competencia que se establece entre una sustancia a ser cuantificada, que actúa como antígeno, y cantidades conocidas de la misma sustancia marcada con un radioisótopo, en unirse a anticuerpos específicos. Como resulta obvio, a mayor cantidad presente de la sustancia bajo estudio (por ejemplo, una hormona) menor será la masa de sustancia radiactiva que se une al anticuerpo y viceversa. De esta forma, aparecerá hormona marcada unida al anticuerpo y también hormona marcada libre, cuyas actividades pueden medirse en forma separada, puesto que por centrifugación la hormona libre queda en solución y la unida al anticuerpo forma agregados fácilmente precipitables. Una vez determinadas las actividades se construye una curva con los resultados obtenidos con las cantidades conocidas de hormona, sin marcar y marcada. Los valores obtenidos del suero problema se llevan a esta curva y se obtiene la concentración de la incógnita.

Los compuestos que pueden determinarse por radioinmunoanálisis son de naturaleza muy variada; entre ellos pueden mencionarse, a título de ejemplo, drogas (barbitúricos, anfetaminas, morfina, nicotina); esteroides (anabólicos, andrógenos, progesterona) y hormonas (T3, T4, TSH, hormonas sexuales). El radioisótopo usado preferentemente para estos análisis es el ^{125}I .

El radioinmunoanálisis fue durante muchos años la técnica única para la determinación de estas sustancias, siempre presentes en muy pequeñas cantidades. Rosalyn Yallow mereció por este desarrollo el Premio Nóbel, en 1977 (Berson había muerto unos años antes). En la actualidad la técnica tiende a ser desplazada por otras más modernas, como ELISA acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) que reúne condiciones adecuadas de precisión y sensibilidad, con realización más simple y costos menores.

Análisis por Activación. Es difícil detallar en el corto espacio que brinda una reseña general todas las contribuciones que se han efectuado a partir del análisis por activación. Elegiremos un único ejemplo para su ilustración.

Si consideramos a los elementos presentes en el cuerpo humano, podemos efectuar una clasificación, de acuerdo a su composición porcentual promedio, en:

- a) Elementos mayores: H (65); O (25,5); C (9,5); N(1,4)
- b) Elementos menores: Ca (0,31); P (0,22); Cl (0,03); K (0,05); S (0,06); Na (0,03); Mg (0,01)
- c) Elementos traza (todos los demás elementos): <0,01

Algunos de los elementos incluidos en esta última categoría, como el hierro y el yodo, han sido caracterizados como esenciales desde hace mucho tiempo; en otros, en cambio, no se sabía hasta algunas décadas atrás si existían o no en el organismo y, en caso afirmativo, qué función cumplían.

Un elemento es esencial cuando se encuentra siempre presente, en concentración definida, en un organismo sano; cuando su función biológica no puede ser reemplazada por otro elemento y, además, cuando aparecen síntomas de deficiencia si su concentración es menor que la adecuada,

Lo anterior brinda una adecuada introducción a la importancia de la técnica, ya que muchos elementos traza fueron reconocidos como esenciales gracias al auxilio del análisis por activación, pues hasta entonces no existían técnicas lo suficientemente sensibles como para encarar su determinación.

El principio del análisis por activación puede resumirse en: Cuando un material es sometido al bombardeo con partículas nucleares (por ejemplo: neutrones, protones, partículas alfa) algunos de los átomos de los elementos que lo componen sufren reacciones nucleares. La radiación emitida durante el proceso, o bien la que emiten los productos, cuando son radiactivos, permite la identificación de los precursores y su determinación cuantitativa. La instalación de activación más empleada es por lejos el reactor nuclear, cuyas ventajas son la posibilidad de irradiación simultánea de muchas muestras, los altos flujos de partículas (neutrones) y, en forma general, la probabilidad de reacción mayor para neutrones térmicos, los más abundantes en un reactor.

El conjunto de cualidades favorables del análisis por activación, en especial el análisis por activación en reactores nucleares, incluye a la variedad de elementos determinables (casi todos los de la Tabla Periódica), con muy alta sensibilidad y selectividad; la posibilidad de realización de análisis multi-elementales en forma no destructiva o con separación radioquímica de los elementos de interés; la eliminación de problemas de contaminación post-irradiación de las muestras; la ausencia de efectos de matriz para casi todas las muestras que se someten al análisis y, finalmente, una cualidad especial, que condensaremos como simplicidad de las separaciones químicas.

La simplicidad de las separaciones químicas tiene como fundamento el hecho de que el agregado de portador estable no altera la actividad inducida por la irradiación; por lo tanto, es

posible emplear métodos característicos de los sistemas químicos en macro escala (por ejemplo, precipitación, en órdenes de miligramos). Esto implica que, aun cuando la técnica se aplica al análisis de trazas y ultra-trazas, se pueden emplear métodos separativos equivalentes a los de los componentes mayores. No es necesario efectuar el blanco de reactivos y tampoco que la separación sea cuantitativa, pues es posible determinar el rendimiento (por ejemplo, mediante una pesada del compuesto final).

Como muchas técnicas de determinación de trazas, el análisis por activación es una técnica de análisis elemental; no permite obtener información acerca de estados de valencia o unión. Es necesario contar con una instalación de irradiación y, en ocasiones, es una técnica lenta.

Los mayores progresos en los últimos años, con relación al análisis por activación, se realizaron en la manufactura de detectores de germanio intrínseco, que permiten mediciones por espectrometría gamma con excelente resolución y muy buena eficiencia, y en el desarrollo de software para el tratamiento de espectros. De esta forma, las aplicaciones se concentraron fuertemente en los análisis multi-elementales no destructivos, donde las ventajas de la técnica pueden aprovecharse en forma plena.

Lo mencionado en el párrafo anterior da cuenta de la consolidación, como técnica madura, del análisis por activación, pero también de una situación donde el techo parece haberse alcanzado. Difícilmente se registren en los próximos años progresos resonantes en su desarrollo, mientras que en el panorama de la química analítica ya han aparecido otras técnicas que pueden competir con respecto a la sensibilidad alcanzable. El análisis por activación ha pasado a ser una de las técnicas disponibles para el análisis de trazas y ultra-trazas y ya no la técnica de elección obligada. Este hecho es intrínsecamente beneficioso para el progreso de sus campos de aplicación (biología y medicina, estudios medioambientales, geoquímica, industria, estudios sobre bellas artes, arqueología, entre varios otros) pues el problema analítico puede abordarse con más herramientas. Más allá de su realización efectiva en las áreas mencionadas, el análisis por activación, sobre todo en su modalidad no destructiva, puede convertirse en una técnica de referencia.



Figura 2. Equipo SPECT-CT, con el conjunto de cabezales para la detección de la radiación gamma proveniente de los radiofármacos inyectados al paciente.

La Radioquímica y la Aplicación de Radioisótopos

Antes de introducirnos en el tema de las aplicaciones de los radioisótopos, haremos mención al concepto de trazador: Trazador es un compuesto que, adicionado a una sustancia o un sistema, permite seguir su comportamiento en un determinado proceso. Su definición implica que cualquier elemento o compuesto es un trazador, si permite seguir el comportamiento en un proceso. Como ejemplo muy simple y básico, podemos señalar que hojas, fragmentos de madera o paja sirven para seguir la dirección y la velocidad de un curso de agua y actúan como trazadores, como es de suponer, algo primitivos. En forma equivalente, podría teñirse con un colorante el agua que circula en un sistema, para seguir su recorrido.

El principio de la aplicación de trazadores radiactivos es que los radioisótopos marcan a los materiales, permitiendo su identificación o el seguimiento de un proceso sin modificar las propiedades del sistema. El aspecto distintivo es que, siendo la transformación radiactiva un fenómeno nuclear, la química de la especie radiactiva es análoga a la de los átomos estables

bajo estudio. Las radiaciones que emite pueden detectarse con gran sensibilidad desde el exterior.

Las condiciones que debe cumplir un trazador radiactivo son:

Poseer propiedades fisicoquímicas que permitan su introducción al sistema, siguiendo fielmente su evolución y sin perturbarlo.

Tener un período de desintegración apropiado para hacer el estudio. Puede requerirse desde sólo unos minutos hasta varios meses o años.

Emitir radiaciones de tipo y energía adecuados. El tipo de detector a utilizar será elegido en función del trazador.

Ser empleado en masa pequeña, para no perturbar al sistema.

Es importante destacar que en cada aplicación la cantidad y la disponibilidad del trazador, la protección radiológica y el costo de la práctica deben ser evaluados y optimizados. La protección radiológica es un aspecto crítico, pues es necesario tener siempre en cuenta el principio de que los beneficios de cualquier práctica con material radiactivo deben ser mayores que el detrimento y la práctica debe, además, justificarse y optimizarse. Estas consideraciones son de máxima importancia, especialmente en relación con los espacios abiertos, como por ejemplo los cursos de agua, y su aplicación ha representado, correctamente, un límite para el uso indiscriminado de los radioisótopos.

Otra modalidad de la aplicación de radioisótopos está referida a las modificaciones que puede producir la radiación. En forma general, los campos de radiación afectan a los materiales, induciendo en diferentes sistemas modificaciones químicas, físicas y biológicas. Este aspecto es muy importante en las aplicaciones en medicina nuclear, que describiremos más adelante (Se excluye el uso de las fuentes intensas de radiación, pues no involucran la intervención de métodos radioquímicos).

Si bien el carácter distintivo de las aplicaciones de radioisótopos son las radiaciones que ellos emiten, el propósito mismo de cada aplicación en particular depende de la forma química en la que el radioisótopo se encuentra. Por ejemplo, si se pretende realizar el estudio del flujo vertical en pozos petroleros mediante un trazador de yodo, éste seguirá preferentemente el curso del petróleo o bien se fijará en las paredes del pozo, según la molécula a la que esté ligado. En medicina nuclear, esta consideración es decisiva en el tipo de práctica a ser realizada la biodistribución del trazador. Por tal razón, aplicaciones de radioisótopos y radioquímica representan campos mutuamente relacionados.

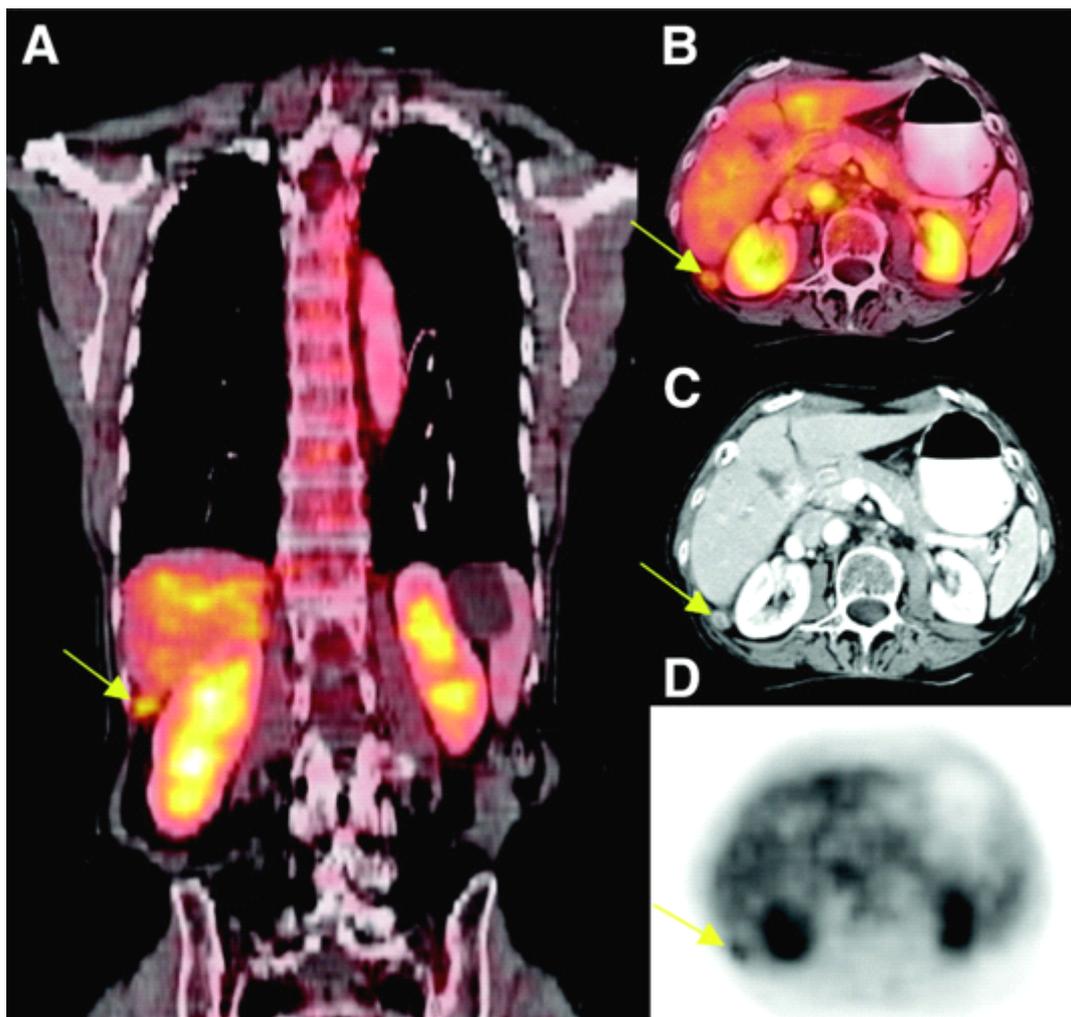


Figura 3. Imagen híbrida PET-CT. La imagen anatómica en grises es la de tomografía axial computada, los órganos coloreados son la imagen funcional obtenida con el PET.

Cuando las definiciones y los conceptos vertidos antes acerca de los radio-trazadores se aplican a la biología y la medicina, la radioquímica deviene en el poderoso y multidisciplinario campo de la Radiofarmacia. A este campo nos referiremos en el apartado siguiente.

Radiofarmacia y Medicina Nuclear. La radiofarmacia se basa en el empleo de radioisótopos asociados a moléculas que por su naturaleza y propiedades de afinidad bioquímica se dirigen a determinadas células, tejidos u órganos, de manera tal de ser utilizados con fines de diagnóstico o tratamiento de diversas patologías.

La posibilidad de alojar intencionalmente radioisótopos en ciertos sistemas biológicos con gran especificidad permite, en el caso de la modalidad diagnóstica, la detección externa de sus radiaciones (principalmente rayos gamma) empleando modernos instrumentos de

imágenes. También se pueden cuantificar diversos parámetros fisiológicos trabajando tanto “in vivo” como “in vitro”, por ejemplo la ya mencionada técnica del radioinmunoanálisis.

En su empleo terapéutico, los radiosótopos incorporados en forma diferencial a tejidos malignos ofrecen la posibilidad de efectuar un daño cuidadosamente controlado por efecto de sus radiaciones (en este caso partículas beta o alfa).

En la radiofarmacia confluyen, además de la radioquímica, principios de física, química orgánica e inorgánica, biología, fisiología y medicina. La cadena completa continúa hacia la medicina nuclear, una de las especialidades más avanzadas de la medicina actual. Esta disciplina reúne además el aporte de tecnología de vanguardia en el campo de la electrónica, la detección de radiaciones y hasta la matemática, que realiza su aporte con sofisticados algoritmos aplicados al complejo software de adquisición e interpretación de señales que concluye en imágenes 2D y 3D, hoy en día herramientas indispensables en el diagnóstico de última generación.



Figura 4. Equipo SPECT-CT, con el conjunto de cabezales para la detección de la radiación gamma proveniente de los radiofármacos inyectados al paciente.

Como se observa, las ramificaciones posibles en el campo de la medicina, partiendo de la radioquímica básica, son muy vastas.

Volviendo a la radiofarmacia, se define a un radiofármaco como una sustancia compuesta por dos partes: un radioisótopo y un portador o “precursor” inactivo (molécula, micro o incluso nanopartícula) que conduce al radioisótopo adonde el médico desea, de acuerdo con los fines específicos de la aplicación. Es corriente la referencia a moléculas o compuestos “marcados” con determinados radioisótopos.

La “marcación” se puede realizar en el momento de preparar el radiofármaco en la planta de producción, o bien la realiza el técnico o el médico en el mismo servicio de medicina nuclear, antes de administrarla al paciente. En ambos casos se realizan luego controles de calidad para asegurar las características del radiofármaco, de acuerdo con normas.

Es importante mencionar que los radiofármacos están tipificados y regulados por las autoridades sanitarias correspondientes. En nuestro país es la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) a través del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) la que efectúa el registro y la autorización de venta y uso de los radiofármacos, que figuran además en la Farmacopea Argentina.

Los radioisótopos más utilizados en la actualidad en nuestro país en diagnóstico son ^{99m}Tc , ^{131}I y ^{18}F . En menor medida se emplean también ^{125}I , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{11}C , ^{13}N , ^{201}Tl , ^{111}In . Todos ellos, salvo el ^{131}I , son emisores gamma de períodos de semidesintegración adecuadamente cortos. Existe en desarrollo el empleo de otros radionucleidos, tales como el ^{123}I , el ^{124}I y el ^{64}Cu . En el caso de radioisótopos terapéuticos (fundamentalmente emisores beta) se utilizan radiofármacos marcados con ^{131}I , ^{153}Sm , ^{90}Y y ^{177}Lu .

El desarrollo de los radiofármacos para diagnóstico lleva ya unos 50 años y fue facilitado en gran medida por la fácil disponibilidad del ^{99m}Tc , obtenido a partir de la transformación radiactiva del ^{99}Mo y de los “generadores” de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Estos dispositivos, que utiliza directamente el médico en el servicio de medicina nuclear, constan de una pequeña columna cromatográfica con alúmina (en un blindaje de plomo) en cuyo interior está fuertemente retenido el ^{99}Mo como molibdato de amonio. Cuando la columna se eluye con solución fisiológica, se extrae el ^{99m}Tc , que se produce constantemente y que es soluble en el eluido, a diferencia de su “madre”, el ^{99}Mo . Este proceso se puede repetir cuantas veces se desee, dejando transcurrir un tiempo adecuado entre las eluciones para que el ^{99m}Tc “crezca” convenientemente.

Ambos radionucleidos poseen períodos de semidesintegración muy convenientes para esta operación. Así, el del ^{99}Mo (66 h) permite el uso del generador durante una a dos semanas y el propio del ^{99m}Tc (6 h) permite su crecimiento en unos 15 a 20 min, para la actividad de radiofármaco corrientemente aplicada al paciente, y la realización del estudio con comodidad y

con una muy baja dosis radiológica (prácticamente total desaparición del radioisótopo en el paciente en 2 días).

El ^{99}Mo se produce a su vez irradiando con neutrones, en un reactor nuclear de investigación, blancos de uranio enriquecido en el isótopo ^{235}U . De la multiplicidad de productos de fisión se obtiene no sólo el ^{99}Mo , sino además el ^{131}I y otros radionucleidos empleados en la medicina y en la industria, como el ^{90}Sr y el ^{137}Cs . La obtención de estos radioisótopos es posible a partir de separaciones radioquímicas complejas, que se llevan a cabo en celdas de fisión. La dificultad de la tarea química puede entenderse considerando que se producen, a partir de la fisión del ^{235}U , actividades de radioisótopos provenientes de 36 elementos.

Argentina, uno de los 6 productores mundiales de ^{99}Mo por fisión, ha desarrollado localmente la tecnología de producción en la década del 90, que fue exportada a Australia y a Egipto; hay también fuerte interés de Canadá (el principal productor mundial) y Holanda, y ya se utiliza en Sudáfrica.

Con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se marcan varias decenas de diferentes precursores para realizar diagnóstico de cáncer por imágenes en prácticamente todos los órganos del cuerpo humano, incluyendo huesos, además de otras enfermedades, infecciones e inflamaciones. Las imágenes se obtienen con equipos que van desde modestas cámaras gamma planares hasta sofisticados equipos híbridos SPECT-CT (tomografía de emisión de fotones simples combinada con tomografía computada convencional; el acrónimo se deriva de sus siglas en inglés).

El desarrollo más relevante en la metodología de instrumentos de imágenes es la tomografía de emisión de positrones (PET, su sigla en inglés), que se basa en el empleo de radionucleidos emisores de positrones (β^+), los que, al frenarse luego de recorrer unos pocos mm, se aniquilan generándose un par de fotones en sentido exactamente opuesto, lo que permite su detección con mucha precisión espacial. La técnica permite detectar así tumores de sólo unos 4 o 5 mm de tamaño, en forma muy temprana en la evolución de la enfermedad y por lo tanto con alta probabilidad de tratamiento exitoso. Los sistemas PET más avanzados están combinados con otros equipos de imágenes de alta precisión anatómica, como la tomografía convencional de rayos X, y actualmente con Resonancia Magnética Nuclear.

Los radioisótopos empleados en PET en nuestro país (que tiene unos 24 PET's) son, en orden de importancia: ^{18}F , ^{11}C , ^{15}N , ^{68}Ga y ^{15}O ; próximamente se dispondrá también de ^{64}Cu y de ^{124}I . El radiofármaco más importante de PET es la ^{18}F FDG (flúor desoxiglucosa), un análogo de la glucosa, cuya concentración aumenta significativamente en tejidos con metabolismo alto, como los tumores.

Los más modernos radiofármacos para PET (al igual que algunos para SPECT-CT) emplean moléculas con altísima especificidad bioquímica, como anticuerpos monoclonales o péptidos y, tal como la ^{18}F FDG, permiten obtener imágenes que representan los procesos funcionales o metabólicos de los órganos, por lo que se denominan "imágenes metabólicas"; la metodología está recibiendo el nombre de "imagenología molecular".

En el campo de los radiofármacos para terapia, el empleo principal en nuestro país es el de compuestos fosforados como EDTMP (sal sódica del ácido etilendiaminotetrametilenfosfónico) marcados con ^{153}Sm , cuya afinidad con el tejido óseo los hacen adecuados para el tratamiento eficaz del dolor en pacientes afectados por metástasis óseas. También se está estudiando el empleo de anticuerpos monoclonales marcados con ^{177}Lu para el tratamiento de tumores (Crudo y colaboradores, 2009; Nevares y colaboradores, 2010).

La investigación y el desarrollo en radiofarmacia terapéutica constituyen una de las fronteras del conocimiento de la radioquímica. Hace pocos años se ha empleado por primera vez con éxito un radioisótopo emisor alfa, el ^{211}At , para el tratamiento de ciertos tumores cerebrales, utilizando un anticuerpo monoclonal como portador (Zalutsky y colaboradores, 2007 y 2008). El desarrollo se realizó en la Universidad de Duke, EEUU, con la participación de un profesional argentino, el Dr. Oscar Pozzi.

Este significativo avance merece un comentario especial: las partículas alfa poseen en tejidos biológicos un alcance muy pequeño, de pocos μm , a diferencia de las partículas beta, que recorren algunos mm antes de frenarse. Además, dado que las partículas alfa superan en energía a las beta (5 a 10 veces) el resultado es que el daño por radiación en tejidos malignos se produce en forma mucho más efectiva en las primeras. Se puede afirmar que si bien la radiación beta posee un adecuado nivel de daño por radiación a nivel de tejido patológico, con poco daño al tejido circundante sano, las partículas alfa tienen un efecto de daño por radiación mucho más eficaz y con un nivel de precisión a escala celular, sin dañar, prácticamente, al tejido sano.

El papel de la radioquímica fue aquí sustantivo, por cuanto hubo que desarrollar un radiofármaco estable desde el punto de vista químico y biológico, teniendo en cuenta el hecho de que la emisión alfa puede destruir las uniones moleculares del propio radiofármaco. El astato, por ser un halógeno, posee una química muy conocida por la multiplicidad de moléculas marcadas con radioisótopos de iodo como el ^{131}I o el ^{123}I , lo cual facilitó la tarea de los investigadores.

En cuanto a la intervención de la Química Nuclear, disciplina fuertemente asociada a la radioquímica, en este caso se desarrolló un método sustentable de producción de ^{211}At irradiado blancos de bismuto de alta pureza con partículas alfa aceleradas en un ciclotrón especial para la producción de radioisótopos, a través de la reacción nuclear: $^{209}\text{Bi} + \alpha \rightarrow ^{211}\text{At} + 2n$ [$^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$], con la separación radioquímica subsecuente.

En nuestro país está previsto el desarrollo del método de producción y el empleo de ^{213}Bi , un radionucleido emisor alfa que se puede obtener en reactores de investigación. Otro interesante desarrollo en progreso en Argentina es el empleo de micropartículas inertes, como microesferas vitrocerámicas, en cuya porosidad superficial se puede cargar una cierta cantidad de radioisótopos terapéuticos, como el ^{90}Y o el ^{177}Lu . Este material se podrá utilizar en

el tratamiento de tumores hepáticos, entre otros, inyectando directamente las microesferas en el lugar preciso de desarrollo del tumor.

Ya se están encarando tareas de investigación y desarrollo de nanopartículas cargadas con radioisótopos, que se dirigirán a los tejidos a tratar comandadas desde el exterior, mediante ciertas propiedades que les fueran generadas, como el magnetismo.



Figura 5. Reactor RA-6, del Centro Atómico Bariloche. A la derecha y abajo se observa la facilidad de BNCT para irradiación de pacientes.

Por último, resulta interesante mencionar una técnica especial que se está desarrollando en Argentina a la par de muy pocos países en el mundo, y que utiliza todo el bagaje de la Radiobiología (con sus grupos de investigación del Centro Atómico Constituyentes) y especialmente de la Química Nuclear. Nos referimos a la Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT, por su siglas en inglés). Esta técnica consiste en inyectar al paciente un compuesto borado, como borofenilalanina (BPA) que se dirige preferentemente a cierto tipo de tumores, tales como melanomas, gliomas y tumores hepáticos. Luego de esperar el momento

en que la concentración de BPA sea máxima en el tumor, se somete la zona afectada a un haz de neutrones de energía sumamente controlada durante un determinado tiempo. Los neutrones provocan sobre el boro la reacción nuclear: $^{10}\text{B} + n \rightarrow ^7\text{Li} + ^4\text{He}$; se puede decir que el núcleo de boro se escinde en un núcleo de litio y uno de helio (una partícula alfa), que tienen un alcance sumamente corto y altas energías cinéticas, con lo cual la célula tumoral que contiene boro resulta mortalmente dañada. En nuestro país se han tratado con éxito unos pocos pacientes con melanoma en forma experimental irradiándolos en una instalación especialmente adecuada en el reactor RA-6, del Centro Atómico Bariloche.

Conclusiones

Tal como se desprende de la reseña expuesta, los procesos de generación de nuevos métodos en radioquímica se encuentran en constante desarrollo, mientras que otros métodos, desarrollados en el pasado, han pasado a ser herramientas de utilización permanente. Es pertinente observar que cuanto más refinado y especializado es el campo de aplicación, más multidisciplinarias se tornan las tareas de investigación y desarrollo. Entre tantas disciplinas convergentes, la radioquímica ha sido y es el motor de muchos de estos avances.

Referencias

Crudo, J. L.; Nevares, N.; Bottazzini, D.; Quintana, J. (2009) Obtención experimental de Lutecio-177 de media actividad específica para la marcación de biomoléculas de potencial aplicación clínica. *Alasbimn Journal Year* (46, 12).

Fornaciari Iljadica, M. C., Furnari, J. C., Cohen, I. M. (2006) Radiochemistry in Chemistry and Chemistry Related Undergraduate Programmes in Argentina. *J. Radional. Chem. Articles* 270: 273-275.

Heijink, A. (1970) Radiometric Titrations Based on Phase Separation by Means of Ion Exchange: Determinations of Zinc and Thallium; 102 páginas (Referencia extraída de books.google.com.ar)

Hevesy, G.; Paneth, F. (1913) The Solubility of Lead Sulphide and Lead Chromate. *Z. Anorg. Chem.* 82: 322.

Hevesy, G., Seith, W. (1929) *Z. Physik*, 56, 791.

IAEA (2012) El Profesor De Hevesy Cuenta la Historia de los Radioisótopos, recuperable en http://www.iaea.org/Publications/Magazines/Bulletin/Bull071/Spanish/07106481522_es.pdf (última consulta: mayo de 2012)

IUPAC (1994) Nomenclature for Radioanalytical Chemistry (IUPAC Recommendations 1994) on page 2524. *PAC*, 66, 2513.

- Langer, A. (1950) Radiometric Titration with Radioactive Silver as End-Point Indicator. *Anal Chem* 22, 1288-1290.
- Lieser, K. H. (2001) *Nuclear and Radiochemistry: Fundamentals and Applications*, 2nd, Revised Edition. Wiley-VCH Verlag, GmbH.
- Nevarés, N.; Villarea Jiménez, Y., Deluca, G.; Zapata, M.; Perez, J.; Rojo, A.; Crudo, J. L. (2010) Obtainement of ¹⁷⁷Lu-DOTA-Ianreotide for in vivo studies. *International Symposium on Technetium and Other Radiometals in Chemistry and Medicine*, Bressanone, Italia
- Paul, S., Sarkar, A., Alamelu, D., Shah, R. V., Aggarwal, S. K. (2012) Isotope Dilution Gamma Spectrometry for Pu Using Low Energy Photons. *Radiochimica Acta* 100(5), 291-296.
- Radicella, R. (1999) La Química Nuclear Argentina en la Década del Cincuenta y el Descubrimiento de Nuevos Radioisótopos. *Ciencia e Investigación* 52, No. 3/4, 69-72.
- Watters, R. L, Eberhardt, K. R., Beary, E. S., Fasset, J. D. (1997) Protocol for Isotope Dilution Using Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry (ICP-MS) for Determination of Inorganic Elements. *Metrologia* 34, 87-96.
- Yalow, R. S., Berson, S. A. (1960) Immunoassay of Endogenous Plasma Insulin in Man. *J. Clin. Invest.* 39, 1157-75.
- Zalutsky, M. R., Reardon, D. A., Pozzi, O. R., Vaidyanathan, G., Bigner, D. D. (2007) Targeted α -Particle Radiotherapy with ²¹¹At-labeled Monoclonal Antibodies. *Nucl Med Biol.* 34(7), 779–785.
- Zalutsky, M. R., Reardon, D. A., Akabani, G., Coleman, R. E., Friedman, A. H., Friedman, H. S., McLendon, R.E., Wong, T.Z., Bigner, D. D. (2008) Clinical Experience with α -Particle-Emitting ²¹¹At: Treatment of Recurrent Brain Tumor Patients with ²¹¹At-Labeled Chimeric Antitenascin Monoclonal Antibody 81C6. *J. Nucl. Med.*, 49(1), 30-38.



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

*Revista **QuímicaViva***

Número 2, año 11, Agosto 2012

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar