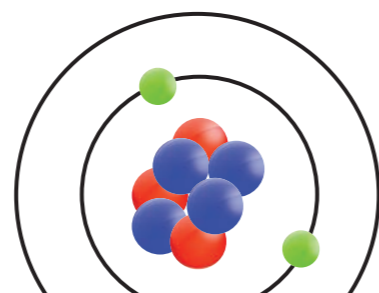


La Clínica, único hospital español con capacidad de sintetizar y aplicar 12 radiofármacos diferentes



El laboratorio PET-GMP permite personalizar el radiofármaco, según la enfermedad que sea necesario diagnosticar y las características del paciente

CUN ■ La Clínica es el primer hospital español capaz de sintetizar y aplicar hasta 12 radiofármacos diferentes, utilizados para obtener un diagnóstico preciso de determinadas enfermedades oncológicas, Alzheimer y Parkinson, entre otras patologías. La capacidad de producción y aplicación de otros centros españoles se sitúa entre 1 y 3 radiofármacos. La inauguración del nuevo laboratorio GMP (Good Manufacturing Practices) de Medicina Nuclear se suma al laboratorio ya existente, permitiendo a la Clínica ampliar la producción del número de radiofármacos

utilizados hasta la fecha para efectuar pruebas diagnósticas mediante tecnología PET (Tomografía por Emisión de Positrones). Además, las nuevas instalaciones aumentan las posibilidades futuras de producción de otros compuestos radiactivos. En concreto, el Departamento de Medicina Nuclear de la Clínica tiene en fase de estudio la elaboración de otros 6 nuevos radiofármacos.

El nuevo laboratorio GMP ha supuesto una inversión de 1.156.000 euros y ha contado con una subvención total de 278.237 euros del Ministerio de Ciencia e Innovación en

Surgen grandes expectativas para lograr el mejor manejo terapéutico de tumores de próstata, cerebrales, o de hígado.

LA CIFRA

1.156.000

El nuevo laboratorio ha supuesto una inversión de más de un millón de euros.

concepto de infraestructuras y una partida de financiación (para reembolsar), emitida por el mismo ministerio, por valor de 707.827 euros.

La Clínica se convierte así en uno de los hospitales europeos pioneros en la producción de radiofármacos, tanto por la cantidad como por la variedad de compuestos que es capaz de sintetizar, atendiendo a las necesidades clínicas que surgen en el propio centro. Cabe precisar que en la Clínica, la utilización de radiofármacos aplicados a la tecnología PET presenta una doble vertiente: el diagnósti-

PASA A LA PÁG.20>>



La producción del radiofármaco se realiza en el interior de la celda con los módulos de síntesis.

<<VIENE DE LA PÁG.19

equipo de ciclotrón con el que se produce el isótopo radiactivo, cerca de una decena. Instalaciones como el nuevo laboratorio GMP de Medicina Nuclear que ahora inauguramos nosotros, sumado al laboratorio ya existente, al ciclotrón y al equipo de PET-TAC y con la capacidad de producción de radiofármacos que ofrece actualmente la Clínica, somos los únicos”, asegura el doctor José Angel Richter, director del Departamento de Medicina Nuclear.

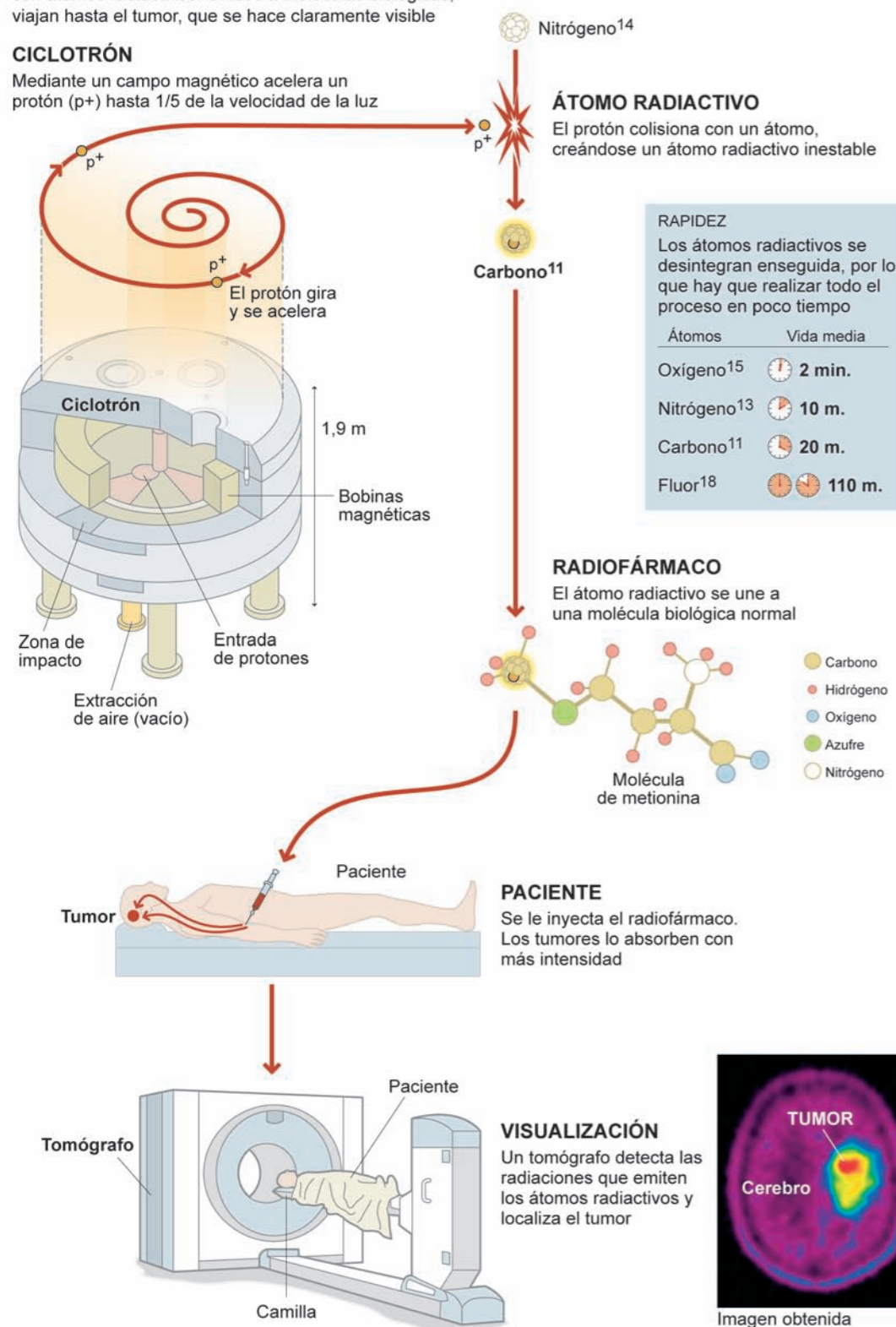
boratorio ya existente, al ciclotrón y al equipo de PET-TAC y con la capacidad de producción de radiofármacos que ofrece actualmente la Clínica, somos los únicos”, asegura el doctor José Angel Richter, director del Departamento de Medicina Nuclear.

DIAGNÓSTICO CON MEDICINA NUCLEAR

Ciertos tipos de tumores requieren técnicas de diagnóstico con átomos radiactivos. Unidos a moléculas biológicas, viajan hasta el tumor, que se hace claramente visible

CICLOTRÓN

Mediante un campo magnético acelera un protón (p+) hasta 1/5 de la velocidad de la luz



NUEVOS COMPUESTOS. Según el especialista, “la puesta en marcha de este laboratorio GMP nos permite acceder a nuevos compuestos que nos capacitan para el estudio de patologías complejas, dentro de campos como la oncología, la neurología o las enfermedades inflamatorias”. De este modo, advierte, el beneficio que supone la síntesis de una amplia variedad de radiofármacos -como la metionina, la colina, la timidina, el acetato, la dopa o el PIB, entre otros- reside en “las enormes expectativas que surgen a la hora de determinar el tratamiento más preciso o el manejo terapéutico más adecuado en patologías tan complejas como tumores de próstata, cerebrales, de hígado o enfermedades degenerativas cerebrales, como la enfermedad de Parkinson, Alzheimer o demencias en general”.

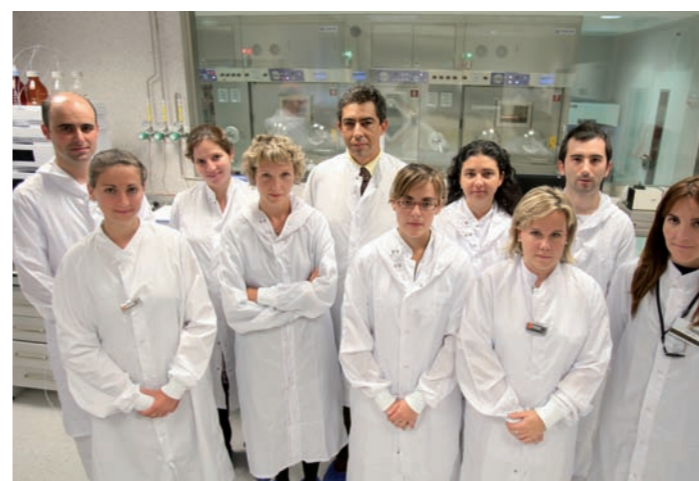
APLICACIÓN PERSONALIZADA. Con las nuevas instalaciones, además de aumentar el número de radiofármacos, se mejoran las condiciones de producción de los medicamentos, tanto en protección radiológica como en la dosificación personalizada para cada paciente. El nuevo laboratorio GMP para la síntesis de radiofármacos, se enmarca dentro del Departamento de Medicina Nuclear. El director de las nuevas instalaciones es el especialista en Radiofarmacia doctor Iván Peñuelas, y el responsable de su diseño estructural y jefe de Protección Radiológica de la Clínica, el doctor en Radiofísica, Josep Martí.



Los responsables del proyecto. De izquierda a derecha, los doctores Josep Martí (radiofísico), Jefe de Protección Radiológica de la Clínica y responsable del diseño estructural del laboratorio; Iván Peñuelas (radiofarmacéutico), director del laboratorio PET-GMP; y José Ángel Richter, director del Departamento de Medicina Nuclear.



El equipo clínico. De izquierda a derecha, los doctores María González Forero, Carmen Vigil, Javier Aristu, María José García Velloso, José Ángel Richter (director del Departamento de Medicina Nuclear) y Carlos Caicedo. Faltan en la foto las doctoras Macarena Rodríguez e Inés Domínguez.



El equipo del laboratorio PET GMP. De izquierda a derecha Pablo Rodríguez (técnico de laboratorio), María Sánchez (radiofarmacia), Luisa María López (radiofarmacia), Gemma Quincoces (radiofarmacia), Iván Peñuelas (director del laboratorio), Raquel Casanova (técnico de laboratorio), Noemí Al-Ghool (técnico de laboratorio), Amaya Chalezquer (supervisora de laboratorio), Santiago Peña (técnico de laboratorio) y Ruth Catalán (supervisora de laboratorio). Faltan en la foto las técnicas Gemma Blanco y Marian Ciordia.

En general, los radiofármacos en Medicina Nuclear se utilizan como compuesto de contraste que se inyecta al paciente y “permite observar el interior del organismo, in vivo, de una manera no invasiva y obtener así la imagen molecular del organismo o de la patología determinada que se pretende estudiar”, describe el doctor Richter.

TECNOLOGÍA PET. El fundamento de la tecnología PET se basa en marcar, con isótopos emisores de positrones, las moléculas o sustratos metabólicos que se desean utilizar en los estudios diagnósticos. Para ello, el radiofármaco se inyecta al paciente antes de practicarle la prueba en el tomógrafo. “La tecnología PET permite utilizar diversos radiofármacos para obtener el diagnóstico de determinadas patologías de forma muy específica. Así, por ejemplo, un paciente con sospecha de tener un tumor cerebral, en lugar de aplicarle el radiofármaco FDG -uno de los más utilizados en el estudio de la patología tumoral-, en la Clínica empleamos otro denominado metionina, específico para tumores cerebrales. Sin embargo, si sospechamos que el paciente que debemos estudiar presenta un hepatocarcinoma, entonces emplearemos un radiofármaco distinto, y otro diferente si tenemos que determinar un diagnóstico de Parkinson”, explica el doctor Peñuelas.

EL NUEVO LABORATORIO. Las recién inauguradas instalaciones cumplen así con las condiciones GMP o normas de correcta elaboración establecidas internacionalmente. Cabe subrayar que la puesta en funcionamiento del nuevo laboratorio PET GMP ha sido aprobada por el Departamento de Innovación, Empresa y Empleo del Gobierno de Navarra, con el informe

Los radiofármacos se utilizan como compuesto de contraste y permiten observar el interior del organismo, in vivo.

El radiofármaco se prepara a partir de dos componentes: una fracción radiactiva y otro compuesto que actúa como reactivo.

Las nuevas instalaciones aumentan las posibilidades futuras de producción de más compuestos radiactivos.

favorable del Consejo de Seguridad Nuclear.

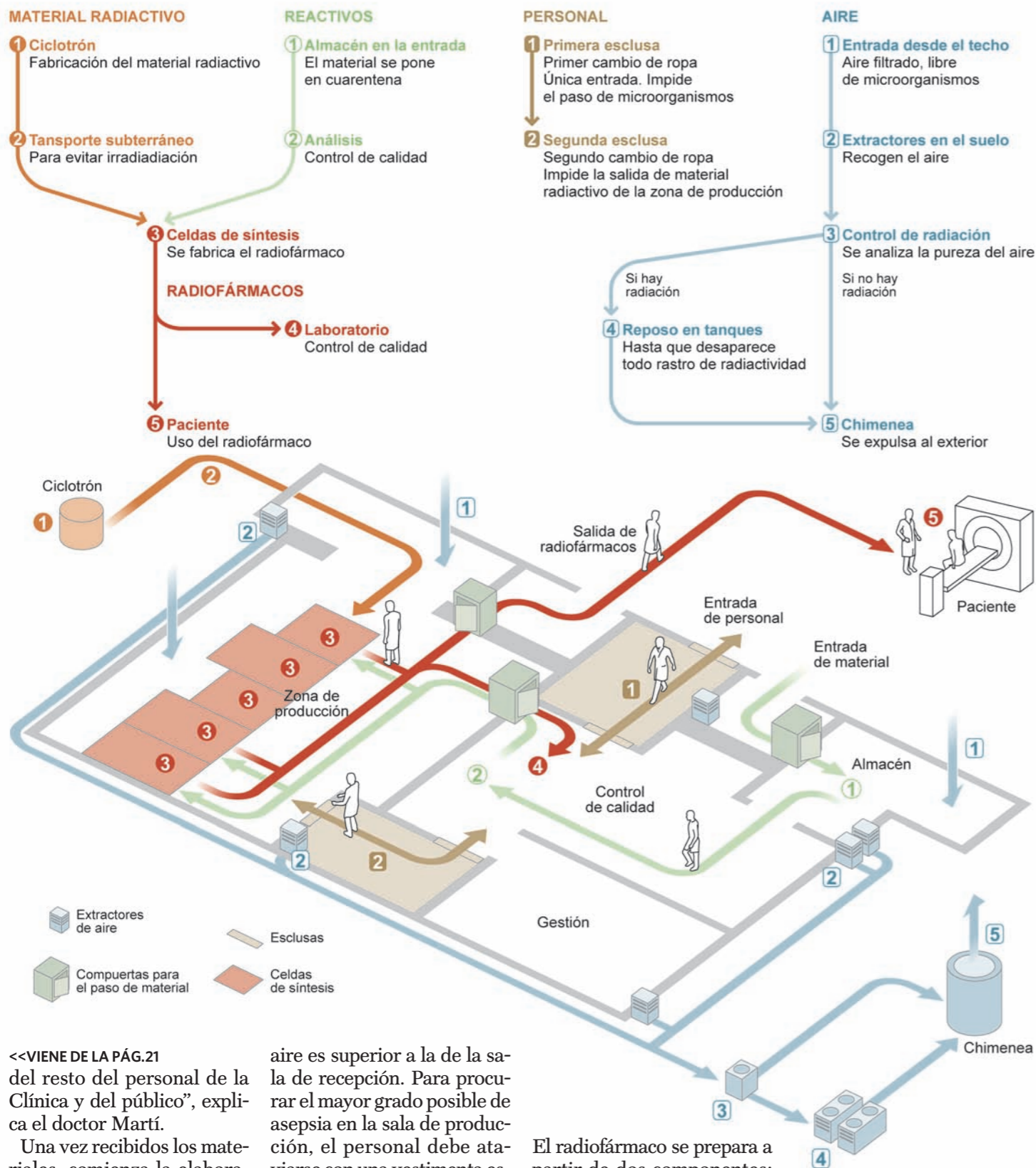
La estructura del nuevo laboratorio se extiende en un espacio de cien metros cuadrados, donde se ubica una primera sala de recepción de los productos que se utilizarán en la síntesis de los radiofármacos. Este primer espacio está en contacto con el exterior, por lo que para introducir los productos a las estancias de producción debe hacerse a través de un SAS (Safety Airlock System) o pequeña esclusa que, a través de un sistema de diferencias de presión, impide la entrada de aire del exterior.

En general, todas las instalaciones GMP deben cumplir con un flujo unidireccional de materiales y productos, de ahí su habitual diseño en forma de U para evitar la entrada de agentes potencialmente contaminantes. El nuevo laboratorio se ha diseñado además “optimizando la protección radiológica, tanto del personal que trabaja en la instalación radiactiva como

PASA A LA PÁG.22>>

FLUJOS CONTROLADOS

Dentro del laboratorio, el movimiento de cualquier elemento está regulado para evitar contaminaciones



<<VIENE DE LA PÁG.21
del resto del personal de la
Clínica y del público”, explica
el doctor Martí.

Una vez recibidos los materiales, comienza la elaboración del radiofármaco, que es la fase del proceso que se realiza en la sala de producción. Se trata de una zona del laboratorio donde la pureza del

aire es superior a la de la sala de recepción. Para procurar el mayor grado posible de asepsia en la sala de producción, el personal debe cambiarse con una vestimenta especial, en un ambiente estéril. En total, los técnicos que trabajan en el laboratorio-PET-GMP deben hacer dos cambios de ropa.

El radiofármaco se prepara a partir de dos componentes: una fracción radiactiva y otro compuesto que actúa como reactivo al que se une la parte radiactiva para constituir el radiofármaco final. La pro-

ducción del isótopo radiactivo se elabora en un equipo externo a las instalaciones del laboratorio denominado ciclotrón, ubicado en la misma Clínica, próximo al nuevo laboratorio. Una vez elaborada la fracción radiactiva, ésta se traslada desde el ciclotrón hasta el laboratorio, a través de unos tubos subterráneos, situados bajo 40 cm de hormigón. Los tubos finalizan en las celdas de síntesis, pequeñas cámaras blindadas ubicadas dentro de la sala de producción. Cada celda tiene un blindaje de 7,5 cm de plomo. “De este modo, en el laboratorio no existe riesgo de irradiación”, subraya Josep Martí.

En el interior de las celdas se ubican los módulos automáticos, espacios donde se produce el radiofármaco como tal. Estos módulos “realmente son minilaboratorios computerizados que funcionan de manera automática según las órdenes de reacción que se le proporcionan a través de un ordenador. De este modo, se evita la manipulación del radiofármaco con el objetivo fundamental de proteger al personal y al medio ambiente frente a la radiación y asegurar la producción del radiofármaco con todos los requerimientos de seguridad farmacéutica necesarios”, subraya Iván Peñuelas.

Cuando este producto ya se ha introducido en el módulo de síntesis, comienzan a producirse las reacciones químicas entre el material radiactivo y el reactivo, necesarias para obtener el radiofármaco. Finalizada la elaboración, el producto se purifica y se extrae del módulo de síntesis en un vial monodosis, calculado para el uso individual de un paciente determinado.

CONTROL DE CALIDAD. Pero antes de preparar la primera dosis, es necesario realizar un control exhaustivo de la cali-

PASA A LA PÁG.24>>



1 Control de calidad. El radiofármaco supera las pruebas más exigentes de calidad y seguridad antes de llegar al paciente.

2 Asepsia. El personal técnico del laboratorio PET GMP debe hacer dos cambios de ropa para mantener el ambiente estéril.

3 Producción. En la sala de producción se realiza la síntesis de los dos componentes del radiofármaco.





El control de la síntesis del radiofármaco se realiza de forma automatizada desde un ordenador de la sala de producción.

RADIOFÁRMACOS ELABORADOS EN EL LABORATORIO PET

¹⁸F-DG: [D.]* Tiene indicaciones en neurología, cardiología y principalmente en oncología.

¹¹C-Metionina: [D.] El estudio de tumores cerebrales, de su recurrencia y de la valoración de la respuesta a la radioterapia.

¹¹C-Colina: [D.] Marcador específico para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata..

¹⁸F-FDOPA: [D.] Se utiliza principalmente como marcador de parkinsonismo.

¹¹C-Flumazenil: [D.] Se utiliza para la localización de focos epileptógenos en la valoración prequirúrgica de la epilepsia.

¹¹C-Dihidotetabenazina: [D.]** Estudio de pérdidas neuronales en enfermedades neurodegenerativas, como Parkinson, la atrofia multi-sistema, desórdenes del sueño (Fase REM), y la determinación de densidad neuronal.

[¹⁸F]FDDNP: [D.] Distinguir entre personas con trastorno cognitivo leve de aquellas con enfermedad de Alzheimer, y de aquellas sin trastorno cognitivo alguno.

[¹⁸F]MPPF: [D.] Permite el estudio de anomalías en el sistema serotoninérgico.

[¹⁸F]FHBG: [D.]Trazador utilizado para estudios de monitorización de terapia génica.

[¹¹C]FLB457: [D.] Es un trazador de alta afinidad por los receptores estriatales de dopamina D2.

[¹⁵O]H2O: [D.] Permite la determinación y cuantificación del flujo sanguíneo.

[¹³N]NH3: [D.] Utilizado principalmente para estudios de viabilidad miocárdica.

¹⁸F-Misonidazol: [D.] Marcador de hipoxia tumoral.

¹⁸F-FLT: [D.] Marcador de proliferación celular (estudio de gliomas y la valoración precoz de respuesta al tratamiento en otro tipo de tumores, de manera más precoz que la FDG).

⁶⁸Ga-DOTATOC: [D.] Diagnóstico y gestión de tumores carcinoides y neuroendocrinos gastro-entero-pancreáticos.

¹¹C-Acetato. [D.] Tiene indicaciones cardiológicas (visualización del metabolismo oxidativo miocárdico) y oncológicas (principalmente hepatocarcinomas).

¹¹C-Hidroxiefedrina. [D.] Visualización de la innervación miocárdica

¹¹C-PIB [D.] Marcador central en la enfermedad de Alzheimer que identifica placas amiloides en el cerebro.

* [D.] *Uso diagnóstico*
** [D.] *Uso diagnóstico e investigación*

<<VIENE DE LA PÁG.23
dad del producto. Para ello, se analizan todas las propiedades del radiofármaco recién elaborado. Se examinan las características químicas, farmacéuticas y fisicoquímicas del fármaco. Para realizar este análisis de calidad es necesario extraer una primera muestra que, a través del SAS, se pasa desde la sala de producción a la de calidad.

Una circunstancia que complica este control de calidad es la rapidez con la que debe practicarse, ya que las propiedades de los radiofármacos permanecen, en general, durante un lapso de tiempo muy corto. No obstante, el doctor Peñuelas subraya que en cualquier caso, “los radiofármacos son los medicamentos más seguros que existen porque, además de los rigurosos controles a los que están sometidos, las dosis que se administran a los pacientes son tan reducidas que no existe posibilidad de que produzcan efectos adversos”, asegura.

Finalizada la síntesis y con todos los controles de calidad superados, el fármaco ya está listo para su administración al paciente.

La dosis preparada en una jeringuilla se traslada a la sala donde se administra el radiofármaco al paciente, próxima al equipo PET. La monodosis se transporta siempre en un protector plomado que evita la radiación del personal sanitario.

Una vez inyectado, el radiofármaco servirá de producto de contraste, de forma que cuando el paciente es examinado, el equipo PET-TAC es capaz de ofrecer imágenes metabólicas del organismo y muy específicas de los procesos moleculares que ocurren en la patología que se quiere estudiar. De este modo, los especialistas en Medicina Nuclear podrán realizar un diagnóstico preciso de la enfermedad.

“Dedicar la tecnología PET a la asistencia clínica de pacientes y a la investigación ha sido un acierto”

El director del Departamento de Medicina Nuclear, **José Angel Richter**, destaca la importancia del equipo multidisciplinar de 34 personas.

CUN ■ El doctor José Angel Richter es el director del departamento de Medicina Nuclear de la Clínica desde los comienzos de la tecnología PET (Tomografía por Emisión de Positrones) hace ahora 15 años. El facultativo recuerda cómo en la década de los 80, esta disciplina médica tuvo su mayor desarrollo en las especialidades de Cardiología y Neurología, además de su aplicación en investigación. “Por aquél entonces, ya se intuía que la técnica PET poseía unas posibilidades clínicas enormes, aunque en Oncología todavía estaba por ver. Actualmente, en cambio, el gran campo de aplicación del PET es la Oncología”, recuerda el especialista.

En 1993, el equipo de Medicina Nuclear de la Clínica publicó el primer libro sobre esta técnica en lengua española, dirigido a difundir la tecnología entre los especialistas españoles en Medicina Nuclear. Dos años más tarde, el Departamento de Medicina Nuclear de la Clínica comenzó a trabajar la técnica PET, apostando por su implantación en dos vertientes distintas: la asistencia clínica (aplicación directa en el paciente) y la investigación. “Años más tarde hemos comprobado que este modelo ha sido un acierto y que esta siendo adoptado también en otros centros”, asegura.

El desarrollo inicial de la técnica PET se produjo en Cardiología y Neurología. Actualmente se centra en la Oncología.

El equipo de Medicina Nuclear de la Clínica publicó el primer libro sobre la técnica PET en lengua española.

El nuevo laboratorio supone un paso más en el desarrollo de los estudios de imagen molecular en la Clínica.

Hoy el nuevo laboratorio GMP de Medicina Nuclear supone un paso más en el desarrollo de los estudios de imagen molecular en la Clínica, al unirse al laboratorio ya existente, al tomógrafo PET-TAC y al resto de las instalaciones. El director subraya la especial importancia del equipo profesional de su departamento, constituido por 34 personas entre médicos especialistas, radiofarmacéuticos, radiofísicos, personal técnico y sanitario.

Las patologías oncológicas constituyen hoy el grueso de los estudios de imagen molecular ¿Qué factor diferencial aporta la técnica PET en el diagnóstico de las enfermedades tumorales?

Por una lado, en una fase inicial de la enfermedad, permite obtener un diagnóstico con gran precisión. Pero, además, con la síntesis de los nuevos radiofármacos podemos observar el estado de la enfermedad y evaluar el tratamiento más adecuado ante determinados tumores, para los que antes no era posible realizar este estudio.

¿Cuáles son los nuevos radiofármacos y para qué tipo de enfermedades abren estas opciones?

Por ejemplo, el estudio PET del tumor de próstata y de su recidiva ahora es posible me-



El doctor José A. Richter, director del Departamento de Medicina Nuclear de la Clínica.

dante un radiofármaco llamado colina. Otro nuevo compuesto que también sintetizamos es la metionina, que está indicado en el diagnóstico de tumores cerebrales. En el caso de los hepatocarcinomas el estudio PET es posible gracias al acetato, un

radiofármaco que todavía se encuentra pendiente de autorización.

¿Qué beneficios aporta un equipo PET-TAC como el que posee la Clínica en el diagnóstico de tumores?

Aunar la técnica PET y la del

TAC en un mismo equipo permite estudiar el tumor desde dos puntos de vista diferentes. Por un lado, el metabólico, que se consigue mediante el PET y que es el que presenta la actividad biológica tumoral, y por otro, el estudio estructural o anatómi-

co, que es el que ofrece el TAC. En definitiva, un estudio PET-TAC es como obtener la información de las dos técnicas en una sola exploración. De forma gráfica y sencilla se puede decir que es como observar un edificio mediante dos procedimientos: el TAC, que permite ver el edificio por fuera, su estructura, y el PET que es lo que nos deja observar la actividad que se genera en el interior de ese edificio; nos deja ver lo que ocurre dentro.

Según lo dicho, ¿se podría decir que la Medicina Nuclear es sinónimo de técnica PET?

Recientemente, la especialidad de Medicina Nuclear ha añadido a su denominación la de Imagen Molecular. Y es que el fundamento de las técnicas de Medicina Nuclear se sustenta en la actividad metabólica, en la función molecular observada mediante las técnicas de esta disciplina. En este contexto la PET es la técnica más representativa y poderosa. Lo que entendemos como imagen molecular en estado puro.

¿Cuál es la base del funcionamiento de la tecnología PET?

La tecnología PET se basa en tres herramientas fundamentales, el ciclotrón, donde se producen los isótopos radiactivos, el laboratorio PET -el nuevo y el ya existente- y el tomógrafo PET-TAC, equipo para la adquisición de imágenes.

¿Y qué papel juegan en todo este proceso los radiofármacos?

El radiofármaco es el principal elemento para el desarrollo de la técnica de diagnóstico PET y de lo que entendemos como Imagen Molecular.

Es posible que a fecha de hoy existan numerosos tomógrafos en distintos centros médicos españoles. ¿Cuál es la

aportación diferencial de la Clínica en este campo?

Actualmente hay muchos tomógrafos en España. Centros donde se produzca también el radiofármaco, muchos menos, y que cuenten con un equipo de ciclotrón con el que se produce el isótopo radiactivo, cerca de una decena. Instalaciones como el nuevo laboratorio GMP de Medicina Nuclear que ahora inauguramos nosotros, sumado al laboratorio ya existente, al ciclotrón y al equipo de PET-TAC y con la capacidad de producción de radiofármacos que ofrece actualmente la Clínica, somos los únicos. En este sentido, podemos asegurar que en Medicina Nuclear llevamos casi una década de adelanto respecto a otros proyectos iniciados más recientemente.

Además de equipos de alta tecnología, será necesaria una importante plantilla de especialistas que sepan obtener el rendimiento oportuno.

Así es. No todo consiste en tener las instalaciones y la tecnología necesarias. Es igual de importante disponer del equipo humano, especialistas, técnicos y personal de mantenimiento. Por este motivo, se suman muchos factores que hacen de nuestro proyecto PET, único en España, así como en el ámbito internacional hospitalario, ya que es uno de los pocos centros clínicos que dispone de un servicio de estas características.