

Radiofármacos de uso humano: marco legal e indicaciones clínicas autorizadas en España

La incorporación de los radiofármacos a la legislación sanitaria supuso un cambio importante debido a la obligatoriedad de someterse, por primera vez, a un proceso de registro que permitiera su comercialización.

Además sirvió para regular la investigación clínica que se lleva a cabo con estos medicamentos y la evaluación previa a la que se someten para obtener la autorización sanitaria de la Administración.

1. Introducción de los radiofármacos de uso humano en la práctica clínica

Los radiofármacos son medicamentos que han adquirido gran importancia en la práctica clínica por su aplicación con fines diagnósticos y terapéuticos. Contienen una pequeña cantidad de principio activo, conocido como “trazador”, que se marca con un radionúclido haciendo que emitan una dosis de radiación utilizada tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. Desde el punto de vista diagnóstico, la radiación emitida se utiliza para medir su distribución en un compartimento biológico, como indicador de una función fisiológica, o para obtener una imagen gammagráfica de la acumulación del radiofármaco en un órgano dia-

na, lo que permite determinar la morfología y/o función de dicho órgano.

La utilización de la radiactividad con fines científicos y médicos se remonta al descubrimiento de la radiactividad del uranio en 1896 por Becquerel, y de la radiactividad natural por Marie Curie en 1898. A principios del siglo XX se originaron grandes avances en este campo, destacando la introducción del concepto de isotopía, de las modificaciones que sufren los elementos químicos debidas a la desintegración nuclear y de las técnicas de trazadores en la investigación biológica. La construcción del primer ciclotrón en 1930 supuso el inicio de la producción de radionúclidos (Croll, 1996; Lawrence, 1935), un logro importante teniendo en cuenta que todos los radionúclidos utilizados en la práctica clínica son artificiales. En 1934 los esposos I. Curie y F. Joliot descubrieron la radiactividad artificial (Croll, 1996; Curie y Joliot, 1934).

Las aplicaciones médicas de los isótopos radiactivos comienzan, en sentido estricto, en 1938 con estudios sobre la fisiología de la glándula tiroides con radioyodo (Beierwaltes, 1979; Castell, 1993) y con el primer uso clínico de un radioisótopo artificial con fines terapéuticos, el fosfato de sodio (^{32}P), en un paciente con leucemia (Croll, 1996). Este uso terapéutico fue un hecho importantísimo en el progreso de la terapia con radionúclidos.

Otro acontecimiento importante en la medicina nuclear fue el uso del yoduro de sodio (^{131}I) en la enfermedad tiroidea (Croll, 1996). Se utilizó ^{131}I en pacientes con bocio tóxico y no tóxico, y en 1941 se administró la primera dosis terapéutica de ^{131}I . En 1946 se publicó la desaparición de múltiples metástasis tiroideas funcionantes en un paciente que había sido tratado con radioyodo, lo que supuso que en EEUU se considera prioritario proporcionar radioisótopos para la curación del cáncer. Aunque los es-

*A. Cortés-Blanco y J. Esteban Gómez son, respectivamente, asesora clínica y jefa de sección de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano, División de Farmacología y Evaluación Clínica, de la Agencia Española del Medicamento.

fuerzas iniciales con ^{131}I se dirigieron a su uso terapéutico, se extendió su empleo para diagnosticar enfermedades del tiroides basándose en la localización del radionúclido en el órgano.

En los años sucesivos se intensificó la investigación y desarrollo de nuevos radionúclidos y radiofármacos para uso con los nuevos dispositivos de imagen. El acontecimiento más destacado de esta era, en el ámbito de la medicina nuclear, fue el descubrimiento y posterior desarrollo del tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), que estaba destinado a ser el radionúclido más utilizado hasta el momento, por presentar la energía de imagen ideal, vida media corta y ser capaz de unirse a múltiples compuestos (Croll, 1996). En 1960 se diseñó un generador que permitía obtener radionúclidos de vida corta de forma asequible. Tras la aparición del generador de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se logró disponer de una profusión de compuestos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$: sulfuro coloidal marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para la gammagrafía hepatoesplénica, pertecnetato de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para gammagrafía tiroidea, y sustitución del ^{131}I por $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en la gammagrafía cerebral con albúmina sérica humana yodada. Esta proliferación de radiofármacos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ha continuado hasta nuestros días.

Los primeros radiofármacos para estudiar el sistema cardiovascular se aplicaron en 1926 (Croll, 1996). La radiocardiografía se desarrolló a partir de 1948 (Prinzmetal *et al*, 1948), y en 1962 se comenzó a disponer de imágenes de infartos miocárdicos. Posteriormente se logró a medir la función ventricular mediante un bolo de pertecnetato de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, y a estudiar la perfusión miocárdica utilizando el cloruro de talio (^{201}Tl). La historia ha demostrado que el ^{201}Tl se ha convertido en el radionúclido más utilizado en cardiología nuclear y es responsable directo del rápido crecimiento y establecimiento de la medicina nuclear cardiovascular.

En los años sucesivos aparecieron nuevos trazadores y nuevas técnicas. Por su ulterior importancia deben destacarse la exploración de las glándulas suprarrenales con norcolesterol yodado (^{131}I) (1969), el diagnóstico de tumores con citrato de galio (^{67}Ga) (1970), la gammagrafía ósea con polifosfatos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (1971) y la detección del infarto agudo de miocardio con pirofosfatos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (1974).

En las últimas décadas del siglo XX y comienzos del siglo XXI se han desarrollado nuevas técnicas en el campo de la medicina nuclear, como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) o por emisión de positrones (PET). Estos avances han originado la aparición de nuevos radiofármacos o nuevas indicaciones para radiofármacos ya existentes. Las primeras imágenes de PET publicadas en humanos se consiguieron en 1974 utilizando amoníaco (^{13}N), agua (^{15}O) y glucosa marcada con ^{14}C como radiofármacos para obtener imágenes del flujo sanguíneo, consumo de oxígeno y metabolismo glicídico, y fluoruro de sodio (^{18}F) para realizar un rastreo óseo (Hoffman *et al*, 1976; Phelps *et al*, 1976). Otros avances históricos han sido el desarrollo de la técnica PET con fludesoxiglucosa (^{18}F) (1976-1980), la aplicación de sistemas de síntesis automatizada de radiofármacos PET (1984-1986) y la autorización de comercialización de la fludesoxiglucosa (^{18}F) por las autoridades sanitarias (Nutt, 2002). A este respecto, la U.S. Food and Drug Administration, la agencia de evaluación de medicamentos de EEUU, conocida por su acrónimo inglés FDA, autorizó la comercialización de la fludesoxiglucosa (^{18}F) en 1997 para identificar regiones con alteración del metabolismo glicídico asociado con focos epilépticos (*Positron Emission Tomography Drug Products; Safety and Effectiveness of Certain PET Drugs for Specific Indications*, FDA 2000). En el año

2000 la FDA autorizó la indicación de la fludesoxiglucosa (^{18}F) para uso clínico amplio en oncología y valoración de la hibernación miocárdica, el amoníaco (^{13}N) como trazador de flujo coronario y el fluoruro de sodio (^{18}F) como trazador óseo (Nutt, 2002).

2. Marco legal que afecta a los radiofármacos de uso humano en la práctica clínica

2.1. Necesidad de regulación

Es a partir de la Segunda Guerra Mundial, cuando se inicia en los países occidentales la producción artificial de isótopos radiactivos y cuando se desarrolla realmente su aplicación clínica, que ha ido evolucionando y perfeccionándose hasta nuestros días. Es en esa época cuando aparecen las primeras regulaciones tendentes a su control, orientadas fundamentalmente a los aspectos de la protección radiológica, debido, sobre todo, a su potencial peligrosidad.

La Comisión Internacional de Protección Radiológica es el organismo que establece las directrices en el campo de la protección radiológica, para lo cual emite una serie de recomendaciones que luego cada país adapta e incorpora a su normativa legal. Hay otros organismos que también llevan a cabo recomendaciones en este terreno como la Agencia Internacional de Energía Atómica, la Comunidad Europea de la Energía Atómica (EURATOM), etcétera.

Son muchas las regulaciones que existen a nivel internacional y nacional en materia de seguridad nuclear, que se agrupan en leyes, reglamentos, directivas comunitarias y guías del Consejo de Seguridad Nuclear. Sin embargo, no haremos referencia a ellas, por considerar que son ampliamente conocidas teniendo en cuenta el ámbito de esta publicación.

Esta sección se centra en la legislación sanitaria de los radiofármacos que les es aplicable, en tanto en cuanto son sustancias que se

administran a las personas con fines diagnósticos y terapéuticos y que, por tanto, son considerados a todos los efectos como medicamentos.

2.1.1. Normativa sanitaria comunitaria

Las primeras regulaciones tendientes a considerar a los radiofármacos como sustancias medicinales surgen en los años sesenta, cuando Bélgica y Gran Bretaña establecen el registro sanitario como condición necesaria para poder llevar a cabo su comercialización y uso. Este requisito fue también asumido, años después, por Dinamarca, Francia, Alemania, Suiza y Suecia. Sin embargo, otros países, entre ellos España, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburgo y Portugal no los consideraron medicamentos y los eximieron, por tanto, de la necesidad de dicho registro sanitario, mientras que en Holanda se les dio la consideración de productos medicinales pero exentos de registro.

A nivel comunitario se publican, en estos años, una serie de directivas encaminadas a la unificación legislativa sobre el registro de medicamentos. Son las directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE, y 75/319/CEE, de las que quedaron excluidos los radiofármacos, debido a sus peculiaridades, lo que favoreció la diferente evolución normativa de estos productos en los distintos países.

En los años ochenta se publica la Directiva 87/22/CEE, por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología, que incluye dentro de su ámbito de aplicación a los medicamentos nuevos a base de radioisótopos y a los derivados de anticuerpos monoclonales, obligándoles a someterse a un registro sanitario para posibilitar su comercialización.

La Directiva 89/343/CEE, por la que se amplía el ámbito de apli-



► Figura 1. El bario se utiliza como contraste en las placas de rayos X.

cación de las directivas 65/65/CEE y 75/318/CEE y se adoptan disposiciones complementarias sobre radiofármacos, los incorpora definitivamente a la legislación farmacéutica comunitaria, exigiéndoles idénticos requisitos que al resto de medicamentos con las peculiaridades propias debido a su naturaleza radiactiva. La citada directiva los agrupa en cuatro categorías diferentes: radiofármaco, generador, equipo reactivo y precursor, y excluye de la consideración de medicamento a los radionúclidos en forma de fuentes selladas. También estableció un plazo para que todos los radiofármacos existentes en ese momento en el mercado se adaptaran a las exigencias del registro sanitario, que finalizaba el 31 de diciembre de 1992.

Las directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE, 75/319/CEE y 89/343/CEE antes mencionadas y sus modificaciones sucesivas están actualmente derogadas e integradas en un único documento que es la Directiva 2001/83 del Parlamen-

to Europeo y del Consejo, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

2.1.2. Normativa sanitaria nacional

En nuestro país, es la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento (Sección VI, artículos 51, 52 y 53), la que por primera vez otorga a los radiofármacos tal consideración y los somete, por tanto, al cumplimiento de toda la legislación farmacéutica como al resto de los medicamentos.

Como desarrollo de la Ley 25/1990 y transposición de la Directiva 89/343/CEE, antes mencionadas, se publica en nuestro país el Real Decreto 479/1993, de 2 de abril por el que se regulan los medicamentos radiofármacos de uso humano. Este real decreto establece los requisitos necesarios para garantizar la observancia de los criterios de seguridad, eficacia y calidad de la autorización, producción y control de los radiofárma-



► Figura 2. Jeringuillas para administración de radiofármacos.

cos, así como los criterios para la utilización de un radiofármaco preparado en el momento de su uso.

Además del Real Decreto 479/1993, la utilización clínica de los radiofármacos en España debe cumplir las medidas legales sobre protección contra las radiaciones ionizantes de las personas sometidas a exámenes o tratamientos médicos o para la protección de la salud pública y de los trabajadores.

2.2. Procedimiento especial de registro llevado a cabo con los radiofármacos

La consideración de medicamento que las disposiciones legales otorgaron a los radiofármacos supuso un cambio radical, para este tipo de productos, sobre todo por la obligación de someterse a un procedimiento de registro que les facultara para poder ser legalmente comercializados y utilizados.

La normativa sobre medicamentos establece que ningún medicamento tendrá la considera-

ción de especialidad farmacéutica, ni en consecuencia podrá ser puesto en el mercado como tal, sin la previa autorización sanitaria de la Administración del Estado e inscripción simultánea en el Registro de Especialidades Farmacéuticas. Sin embargo, la situación de los radiofármacos era peculiar cuando se publicó la norma, puesto que llevaban ya años utilizándose en la mayoría de los países occidentales, muchos estaban descritos en la Farmacopea Europea, y algunos ya contaban con un registro sanitario como medicamento en algunos países europeos.

Ante esta situación se estableció, a nivel comunitario, un procedimiento especial de registro denominado *Procedimiento de Registro Abreviado Coordinado*, al que podían acogerse todos los productos radiofarmacéuticos comercializados antes de 1992 que hubiesen estado registrados en algún país comunitario o bien contaran con una monografía en la Farmacopea Europea.

El procedimiento establecía unos plazos para la presentación de la documentación de registro, que debía estructurarse en diversos apartados:

- Parte I: Datos administrativos (IA) y resumen de las características del producto e informes de expertos (IB).

- Parte II: Desarrollo farmacéutico.

- Parte III: Datos fármaco-toxicológicos.

- Parte IV: Datos clínicos.

- Parte V: Muestras y material de acondicionamiento.

Dado que muchos productos eran iguales en todos los países comunitarios y que además eran ya por su uso ampliamente conocidos, se acordó admitir que la eficacia y seguridad de los mismos (partes III y IV) se justificasen mediante revisiones bibliográficas. Por tanto, cada expediente de registro constaba de unas partes específicas (partes IA, II y V) y otras comunes (partes IB, III y IV).

● Tabla 1. Indicaciones diagnósticas de los radiofármacos de uso humano marcados con tecnecio (^{99m}Tc) autorizadas actualmente en España.

| Principio activo | Indicaciones diagnósticas |
|---|---|
| Albúmina humana y tecnecio (^{99m}Tc) | — Visualización del volumen sanguíneo, angiocardioyagrafía y ventriculografía |
| Arcitumomab (fragmentos de anticuerpo monoclonal ANTI-CEA IMMU-4-Fab) (^{99m}Tc) | — Visualización de recidivas o metástasis en pacientes con carcinoma de colon o recto confirmado histológicamente como coadyuvante a las exploraciones de imagen no invasiva normales, como ecografía o TC, en las siguientes situaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con evidencia de recidiva y/o carcinoma metastásico de colon o recto, con objeto de determinar la extensión de la enfermedad. • Pacientes con sospecha de recidiva y/o carcinoma metastásico de colon o recto asociado a incremento de los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) |
| Betiárida (^{99m}Tc) | — Evaluación de patologías nefrológicas y urológicas, en particular para el estudio de la morfología, perfusión y función renales y caracterización del flujo urinario |
| Bicisato de tecnecio (^{99m}Tc) | — Gammagrafía para evaluar alteraciones de la perfusión cerebral regional en pacientes adultos con trastornos del sistema nervioso central |
| Coloides de albúmina y tecnecio (^{99m}Tc), microcoloides | — Gammagrafía hepatoesplénica |
| Coloides de albúmina y tecnecio (^{99m}Tc), milimicroesferas | — Vía intravenosa: gammagrafía hepatoesplénica — Administración en aerosol: estudio de las vías respiratorias |
| Coloides de albúmina y tecnecio (^{99m}Tc), nanocoloides | — Vía intravenosa: <ul style="list-style-type: none"> • Gammagrafía de la médula ósea • Estudio de lesiones inflamatorias extraabdominales — Vía subcutánea: Linfogammagrafía — Administración en aerosol: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de embolismo pulmonar en combinación con estudios de perfusión • Evaluación semicuantitativa de la ventilación pulmonar |
| Crisol de grafito para preparación de Technegas para inhalación | — Diagnóstico de embolismo pulmonar |
| Depreótida (^{99m}Tc) | — Para gammagrafía de tumores malignos en pulmón tras detección inicial en combinación con TC y Rayos X, en pacientes con nódulos pulmonares solitarios |
| Estaño coloidal y tecnecio (^{99m}Tc) | — Imagen del sistema reticuloendotelial del hígado y bazo |
| Estaño medronato de tecnecio (^{99m}Tc) o Sn-MDP(^{99m}Tc) para marcaje celular | — Marcaje <i>in vivo</i> o <i>in vivo/in vitro</i> de eritrocitos para: <ul style="list-style-type: none"> • Angiogammagrafía, angiocardioyagrafía y estudios de perfusión miocárdica • Diagnóstico y localización de hemorragia gastrointestinal oculta |
| Exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) | — Gammagrafía cerebral. Diagnóstico de anomalías del flujo sanguíneo cerebral regional como las que ocurren después de un ictus u otras enfermedades cerebrovasculares, epilepsia, enfermedad de Alzheimer u otras formas de demencia, ataques isquémicos transitorios, migrañas o tumores cerebrales — Marcaje <i>in vitro</i> de leucocitos con tecnecio (^{99m}Tc) para detección de focos infecciosos, investigación de la fiebre de origen desconocido y evaluación de patologías inflamatorias no asociadas a infecciones (como la enfermedad inflamatoria intestinal) |
| Exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) estabilizado con cobalto | — Gammagrafía cerebral |
| Fitato y tecnecio (^{99m}Tc) | — Gammagrafía hepática |
| Generador de tecnecio (^{99m}Tc) | — El eluido del generador puede utilizarse para marcaje de equipos reactivos o administración directamente <i>in vivo</i> . El eluido se utiliza: <ul style="list-style-type: none"> • Vía intravenosa para: <ul style="list-style-type: none"> – Gammagrafía tiroidea – Gammagrafía de glándulas salivares – Localización de mucosa gástrica ectópica – Gammagrafía cerebral • Marcaje de eritrocitos para: <ul style="list-style-type: none"> – Angiogammagrafía, cardióyagrafía y estudios de perfusión miocárdica – Diagnóstico y localización de hemorragia gastrointestinal oculta • Instilación ocular: Gammagrafía del conducto lagrimal |

Nota: Los principios activos se han denominado conforme la Real Farmacopea Española si procede.

● Tabla 1 (continuación). Indicaciones diagnósticas de los radiofármacos de uso humano marcados con tecnecio (^{99m}Tc) autorizadas actualmente en España.

| Principio activo | Indicaciones diagnósticas |
|--|---|
| Macroagregados de albúmina y tecnecio (^{99m}Tc) | — Gammagrafía pulmonar de perfusión — Flebogammagrafía |
| Medronato de tecnecio (^{99m}Tc) o MDP(^{99m}Tc) | — Gammagrafía ósea |
| Oxidronato de tecnecio (^{99m}Tc) o HDP(^{99m}Tc) | — Gammagrafía ósea |
| Pentetato de tecnecio (^{99m}Tc) o DTPA(^{99m}Tc) | — Vía intravenosa: <ul style="list-style-type: none"> • Gammagrafía renal dinámica para estudios de perfusión, función y del tracto urinario • Determinación del filtrado glomerular • Angiogammagrafía cerebral y tomogammagrafía cerebral — Administrado en aerosol (inhalación): estudio de ventilación pulmonar — Vía oral: estudios de reflujo gastroesofágico y vaciamiento gástrico |
| Pirofosfato de tecnecio (^{99m}Tc) | — Marqueje <i>in vivo</i> o <i>in vivo/in vitro</i> de eritrocitos para: <ul style="list-style-type: none"> • Angiogammagrafía, angiocardioammagrafía y estudios de perfusión miocárdica • Diagnóstico y localización de hemorragia gastrointestinal oculta — Determinación del volumen sanguíneo — Gammagrafía esplénica |
| Propanodicarboxidifosfonato de tecnecio (^{99m}Tc) o DPD(^{99m}Tc) | — Gammagrafía ósea |
| Sestamibi de tecnecio (^{99m}Tc) | — Diagnóstico de la disminución de la perfusión coronaria — Diagnóstico y localización del infarto de miocardio — Evaluación de la función ventricular global o regional (primer paso para la determinación de la fracción de eyección y/o de la motilidad regional de la pared) — Diagnóstico de malignidad en pacientes en los que se sospeche cáncer de mama — Diagnóstico en pacientes con hiperparatiroidismo recurrente o persistente |
| Sulfuro coloidal y tecnecio (^{99m}Tc) o azufre coloidal (^{99m}Tc) nanocoloides | — Linfogammagrafía |
| Succimero y tecnecio (^{99m}Tc) o DMSA(^{99m}Tc) | — Gammagrafía estática (planar o tomográfica) de morfología y función renales |
| Sulesomab (fragmentos del anticuerpo monoclonal antigranulocito IMMUN3-Fab'SH) (^{99m}Tc) | — Determinación de la localización y extensión de infecciones e inflamaciones en los huesos de pacientes con sospecha de osteomielitis, incluyendo pacientes con úlcera diabética del pie |
| Sulfuro de renio coloidal y tecnecio (^{99m}Tc) macrocoloides | — Exploración del tránsito digestivo — Gammagrafía hepática (2ª línea) — Gammagrafía esplénica (2ª línea) — Gammagrafía de medula ósea (2ª línea) |
| Sulfuro de renio coloidal y tecnecio (^{99m}Tc) nanocoloides | — Linfogammagrafía — Gammagrafía gastroesofágica |
| Tetrofosmina (^{99m}Tc) | — Agente de perfusión miocárdica indicado como adjunto en el diagnóstico y localización de isquemia miocárdica y/o infarto, y también como coadyuvante para la valoración inicial en la caracterización de malignidad de lesiones de mama sospechosas cuando todas las demás pruebas resulten no concluyentes |
| Trimetil-bromo-IDA y tecnecio (^{99m}Tc) o Mebrofenina (^{99m}Tc) | — Gammagrafía hepatobiliar |
| Votumumab (^{99m}Tc) | — Obtención de imágenes de recidivas y/o metástasis en pacientes con carcinoma de colon o recto confirmado histológicamente |

Nota: Los principios activos se han denominado conforme la Real Farmacopea Española si procede.

● Tabla 2. Indicaciones diagnósticas de los radiofármacos de uso humano marcados con radioyodo autorizadas actualmente en España.

| Principio activo | Indicaciones diagnósticas |
|---|--|
| Radiofármacos marcados con ¹²³I: | |
| Iobenguano (¹²³ I) o MIBG (¹²³ I) | <ul style="list-style-type: none"> — Gammagrafía para localización de tumores que se originan en tejidos que embriológicamente proceden de la cresta neural: feocromocitomas, paragangliomas, quemodectomas y ganglioneuromas — Detección, estadiaje y monitorización del tratamiento de neuroblastomas — Evaluación de la captación de iobenguano — Estudio funcional de la médula suprarrenal (hiperplasia) y del miocardio (inervación simpática) |
| Iodohipurato (¹²³ I) de sodio | <ul style="list-style-type: none"> — Evaluación de la función renal: <ul style="list-style-type: none"> • Medida del flujo plasmático renal efectivo • Función renal regional y diferencial • Localización de parénquima renal intacto — Gammagrafía renal dinámica para estudios de perfusión, función y del tracto urinario |
| Ioduro (¹²³ I) de sodio | <ul style="list-style-type: none"> — Estudio morfológico o funcional de la glándula tiroidea mediante gammagrafía o prueba de captación tiroidea de yodo |
| Ioflupano (¹²³ I) | <ul style="list-style-type: none"> — Para detectar la pérdida de las terminaciones nerviosas dopaminérgicas funcionales en el cuerpo estriado de pacientes con síndromes parkinsonianos clínicamente dudosos, para ayudar a diferenciar el temblor esencial de síndromes parkinsonianos relacionados con la enfermedad de Parkinson idiopática, atrofia multisistémica y parálisis supranuclear progresiva. No puede distinguir entre enfermedad de Parkinson, atrofia muscular y parálisis supranuclear progresiva |
| Radiofármacos marcados con ¹³¹I: | |
| Iobenguano (¹³¹ I) o MIBG (¹³¹ I) | <ul style="list-style-type: none"> — Cálculo de la dosis terapéutica de iobenguano (¹³¹I) — Tratamiento radioisotópico de tumores con afinidad por iobenguano |
| Ioduro (¹³¹ I) de sodio | <ul style="list-style-type: none"> — Cinética tiroidea del yodo, que puede utilizarse para calcular la dosis terapéutica de ioduro (¹³¹I) de sodio — Identificar tiroides residual y metástasis en pacientes con carcinoma de tiroides tras ablación — Gammagrafía tiroidea para patologías benignas cuando otros radiofármacos con una dosimetría más favorable (p.ej. ¹²³I o ^{99m}Tc) no están disponibles |
| Norcolesterol iodado (¹³¹ I) | <ul style="list-style-type: none"> — Evaluación de la función suprarrenal cortical — Diagnóstico diferencial entre metástasis suprarrenales e hiperplasia suprarrenal benigna en pacientes oncológicos — Detección de tejido funcional residual en pacientes con hipercorticismismo tras adrenalectomía o de tejido endocrino ectópico — Detección y seguimiento de tumores suprarrenales normofuncionantes |

Nota: Los principios activos se han denominado conforme la Real Farmacopea Española si procede, y están agrupados en función del radionúclido utilizado para su marcaje y ordenados según el número másico de dicho radionúclido.

Para facilitar y agilizar el procedimiento de evaluación de la documentación, se creó un grupo de trabajo con expertos de todos los Estados miembros, entre los que se distribuyó la evaluación. Cada país evaluaba un tipo de producto sobre la base de criterios comunes previamente establecidos y remitía su informe al resto de países que

aceptaban la evaluación hecha por el país ponente, en base al principio de reconocimiento mutuo. España fue ponente en la evaluación de los productos a base de: albúmina marcada con ^{99m}Tc, microesferas de albúmina marcadas con ^{99m}Tc y macroagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc.

El resumen de las características

del producto (RCP), base de lo que conocemos como *ficha técnica*, es un documento muy importante que resume los aspectos más relevantes de una especialidad farmacéutica, como son la composición, posología, indicaciones de uso, etcétera. El RCP fue también consensuado por el grupo de expertos, creándose así un RCP genérico para cada tipo de producto.

● Tabla 3. Indicaciones diagnósticas de los radiofármacos de uso humano autorizadas actualmente en España, excepto aquellos marcados con tecnecio (^{99m}Tc) o radioyodo.

| Principio activo | Indicaciones diagnósticas |
|--|---|
| Radiofármacos marcados con ^{18}F: | |
| Fludesoxiglucosa (^{18}F) | — Diagnóstico de melanoma maligno, cáncer colorrectal recurrente, nódulo pulmonar solitario, cáncer de pulmón no microcítico, tumores del sistema nervioso central, diferenciación entre radionecrosis y recidiva, estadiaje y re-estadiaje de linfomas, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de tiroides recurrente |
| Radiofármacos marcados con ^{51}Cr: | |
| Cromato (^{51}Cr) de sodio | — Marcaje <i>in vitro</i> de eritrocitos para uso diagnóstico |
| Edetato de cromo (^{51}Cr) o EDTA(^{51}Cr) | — Determinación del filtrado glomerular en la valoración de la función renal |
| Radiofármacos marcados con ^{57}Co: | |
| Cianocobalamina (^{57}Co) | — Prueba de malabsorción de vitamina B ₁₂ |
| Radiofármacos marcados con ^{67}Ga: | |
| Citrato de galio (^{67}Ga) | — Localización y/o visualización de lesiones tumorales inespecíficas e inflamatorias |
| Radiofármacos marcados con ^{75}Se: | |
| Ácido tauroselcólico (^{75}Se) | — Estudios de malabsorción y pérdida de sales biliares — Evaluación de la función ileal, enfermedad inflamatoria intestinal y diarrea crónica y estudio de la circulación enterohepática |
| Radiofármacos marcados con ^{81m}Kr: | |
| Generador de kriptón (^{81m}Kr) | — Estudio de la ventilación pulmonar (recomendado para uso pediátrico). Se combina con gammagrafía de perfusión pulmonar para el diagnóstico de embolia pulmonar |
| Radiofármacos marcados con ^{90}Y: | |
| Ytrio (^{90}Y) | — Radiomarcaje de moléculas portadoras que hayan sido específicamente desarrolladas para radiomarcaje con este radionúclido (la indicación corresponderá al radiofármaco que se prepare no al precursor) |
| Radiofármacos marcados con ^{111}In: | |
| Cloruro de indio (^{111}In) | — Precursor empleado en la preparación extemporánea de radiofármacos de naturaleza peptídica (la indicación corresponderá al radiofármaco preparado a partir del precursor) |
| Indio (^{111}In) oxina | — Marcaje <i>in vitro</i> de células sanguíneas (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) |
| Pentetato de indio (^{111}In) | — Cisternogammagrafía para la detección de obstrucciones del flujo del líquido cefalorraquídeo, y para el diagnóstico diferencial entre hidrocefalia normotensiva y otras formas de hidrocefalia — Detección de las pérdidas de líquido cefalorraquídeo |
| Pentetreótida (^{111}In) | — Adjunto en el diagnóstico y manejo de tumores carcinoides y tumores neuroendocrinos gastro-entero-pancreáticos (gep) portadores de receptores, ayudando a su localización. |
| Radiofármacos marcados con ^{133}Xe: | |
| Xenón (^{133}Xe) gas | — Estudio de ventilación pulmonar — Estudio de perfusión cerebral regional |
| Radiofármacos marcados con ^{201}Tl: | |
| Cloruro de talio (^{201}Tl) | — Gammagrafía miocárdica para valorar la perfusión coronaria y viabilidad celular en pacientes con cardiopatía isquémica, miocardiopatías, miocarditis, contusiones miocárdicas y lesiones cardíacas secundarias — Gammagrafía de los músculos: perfusión muscular en enfermedad vascular periférica — Gammagrafía de paratiroides — Visualización de tumores con afinidad por talio en diferentes órganos, especialmente tumores cerebrales, tumores tiroideos y metástasis |

Nota: Los principios activos se han denominado conforme la Real Farmacopea Española si procede, y están agrupados en función del radionúclido utilizado para su marcaje y ordenados según el número másico de dicho radionúclido.

● Tabla 4. Indicaciones terapéuticas de los radiofármacos de uso humano autorizadas actualmente en España.

| Principio activo | Indicaciones diagnósticas |
|--|--|
| Fosfato (³² P) de sodio | — Tratamiento radioisotópico paliativo de la policitemia vera y/o trombocitosis esencial — Tratamiento radioisotópico paliativo del dolor óseo metastásico en pacientes terminales que no responden a la terapia convencional, presentan enfermedad metastásica ósea diseminada de varios tumores primarios y que es probable presenten tolerancia a analgésicos potentes |
| Cloruro de estroncio (⁸⁹ Sr) | — Tratamiento alternativo o asociado a la radioterapia interna para la paliación del dolor ocasionado por metástasis óseas secundarias a carcinoma prostático en pacientes que no responden al tratamiento hormonal |
| Suspensión coloidal de itrio (⁹⁰ Y) | — Sinoviortesis radioisotópica de la rodilla — Tratamiento radioisotópico intraperitoneal o intrapleural de derrames malignos recurrentes en pacientes que no responden a la radioterapia o quimioterapia convencionales |
| Iobenguano (¹³¹ I) o metaiodobencilguanidina (¹³¹ I) | — Tratamiento radioisotópico de tumores que acumulan iobenguano (¹³¹ I) o metaiodobencilguanidina (¹³¹ I) |
| Ioduro (¹³¹ I) de sodio | — Tratamiento radioisotópico de la enfermedad de Graves, bocio multinodular tóxico o nódulos tiroideos autónomos — Tratamiento radioisotópico del carcinoma papilar y folicular de tiroides incluyendo enfermedad metastásica |
| Samario leixidronam (¹⁵³ Sm) | — Tratamiento radioisotópico del dolor óseo en metástasis osteoblásticas múltiples que acumulan difosfonatos marcados con tecnecio (^{99m} Tc) en la gammagrafía ósea |
| Citrato de erbio (¹⁶⁹ Er) | — Tratamiento de la mono u oligoartritis reumatoide de las articulaciones de pequeño tamaño de las manos y pies que no responde al tratamiento intraarticular con corticoides o cuando este tratamiento esté contraindicado |
| Sulfuro coloidal de renio (¹⁸⁶ Re) | — Tratamiento de la mono u oligoartritis reumatoide de las articulaciones de mediano tamaño (vertebrales, codo, muñeca, tobillo y cadera) y en particular de la poliartritis reumatoide — Tratamiento de la artropatía hemofílica — Tratamiento de la artropatía crónica de la condrocalcinosis articular |

Nota: Los principios activos se han denominado conforme la Real Farmacopea Española si procede, y están ordenados según el número másico del radionúclido que los compone.

Cabe destacar la colaboración de Association of Radiopharmaceutical Producers of Europe (ARPE), que ayudó a la elaboración de los resúmenes bibliográficos y los RCP.

En España se admitieron inicialmente dentro del procedimiento un total de 248 productos de nueve laboratorios farmacéuticos. Una vez finalizado el plazo establecido para este procedimiento especial de registro, todas las solicitudes de puesta en el mercado de radiofármacos han sido sometidas a idénticos procedimientos de registro que el resto de especialidades farmacéuticas.

3. Desarrollo clínico de los radiofármacos de uso humano

El Real Decreto 479/1993 establece las condiciones necesarias para

garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los radiofármacos. En lo que respecta a la calidad y seguridad, debe justificarse que estos productos cumplen las garantías exigidas a cualquier especialidad farmacéutica, junto con los requisitos específicos derivados de su naturaleza radiactiva. En el caso de generadores, precursores o equipos reactivos junto a la descripción general del sistema debe proporcionarse información suficiente sobre los componentes que puedan afectar a la composición o calidad del radiofármaco que finalmente se administra al paciente.

La mayoría de las indicaciones de los radiofármacos disponibles en el mercado se refieren a su uso en exploraciones de imagen. En este sentido, el “Committee for Pro-

prietary Medicinal Products” (CPMP) de la Agencia Europea del Medicamento emitió unas consideraciones que sirvieran de guía para evaluar los agentes diagnósticos que se utilizan mediante administración in vivo (*Points to Consider in the Evaluation of Diagnostic Agents*, EMEA 2001).

Los radiofármacos pueden ser específicos, realzando una o más localizaciones anatómicas basándose en factores como funciones o procesos biológicos (por ejemplo, radiofármacos para diagnóstico específicos del sistema linfático), o no específicos, en cuyo caso pueden distribuirse ampliamente en el organismo antes de eliminarse a través de los pulmones (por ejemplo, microburbujas de gas), riñones (por ejemplo, radiofármacos yoda-



● Figura 3. Radiofármacos en un laboratorio.

dos) o tracto digestivo. Las indicaciones diagnósticas se determinan por las características del producto en función de los ensayos clínicos realizados para demostrar su eficacia y por las variables de la prueba diagnóstica. En términos generales, las indicaciones diagnósticas de los radiofármacos pueden agruparse de la siguiente forma:

- Delineación de la estructura.
- Detección o valoración de una enfermedad.
- Evaluación funcional o metabólica.
- Evaluación pronóstica o monitorización del tratamiento.

La autorización normalmente se basa en la evidencia de eficacia diagnóstica en poblaciones concretas, más que en las propiedades generales de una molécula específica; sin embargo, estas propiedades generales deben describirse en el expediente presentado a registro y en la ficha técnica del producto.

La evaluación de la eficacia de un radiofármaco para uso clínico en humanos incluye la valoración de su utilidad clínica en cuanto a la eficacia de la técnica, rentabilidad diagnóstica, impacto en el manejo diagnóstico del sujeto e impacto en la toma de decisiones clínicas. También se considera la simplicidad de la prueba de imagen y su aceptabilidad por parte del paciente en relación con los comparadores (*Points to consider in the evaluation of diagnostic agents*, EMEA 2001). Se debería tener en

cuenta además la influencia del equipo diagnóstico utilizado en los resultados obtenidos.

En la práctica, para determinar el uso seguro de radiofármacos en humanos se siguen los mismos principios que para cualquier otro medicamento, pero debe valorarse también la seguridad del procedimiento de imagen en sí mismo. La valoración de la seguridad clínica de los radiofármacos debe incluir la determinación de las dosis de radiación absorbidas en varios tejidos corporales, órganos y cuerpo entero, y una estimación de la dosis efectiva teniendo en cuenta la posología y forma de administración utilizadas.

Para las indicaciones terapéuticas de los radiofármacos no existe actualmente una guía europea que recoja los principios para su evaluación. Según la FDA, la evaluación de las indicaciones terapéuticas de los radiofármacos puede requerir algunos cambios respecto a la de las indicaciones diagnósticas. Las principales modificaciones son la necesidad de presentar estudios de biodistribución en animales a varios niveles de dosis, evaluación más exhaustiva de la toxicidad animal y seguimiento a largo plazo para evaluar los efectos de la radiación en animales. Además, los estudios clínicos deberían realizarse por personal cualificado, tanto en el manejo y evaluación de radiofármacos para uso terapéutico, como sobre todo en el estudio de su distribución en la

médula ósea, puesto que la dosis radiactiva que recibe la médula puede ser el parámetro limitante de la toxicidad. También puede precisarse un estudio de búsqueda de dosis en pacientes para establecer la dosis máxima terapéuticamente efectiva (Woodbury *et al*, 1996).

3.1. Indicaciones clínicas de los radiofármacos de uso humano actualmente autorizadas en España

Las indicaciones diagnósticas y terapéuticas de los radiofármacos de uso humano actualmente comercializados en nuestro país se recogen, por principio activo, en las tablas 1 a 4 que aparecen en páginas anteriores.

La información que se ofrece en estas tablas no es exhaustiva, pudiendo estar sujeta a cambios o modificaciones no conocidas en el momento de su elaboración.

4. Futuro de la regulación de los radiofármacos de uso humano

Actualmente existe un desarrollo muy rápido de las técnicas de imagen de medicina nuclear, que puede determinar que un radiofármaco ya autorizado quede obsoleto, aparezcan nuevas indicaciones clínicas del mismo o se diseñen nuevos radiofármacos. Actualmente la tecnología utilizada en medicina nuclear y los avances en la radiofarmacia permitirán la incorporación a la práctica clínica de nuevos trazadores con distintas características biológicas, que sean más sensibles y específicos en la detección de los diferentes procesos patológicos. Como ya se ha comentado, las nuevas indicaciones de radiofármacos autorizados y el registro de nuevos radiofármacos deben ser autorizados por la Administración sanitaria antes de su aplicación a la práctica clínica.

Por otra parte, la tecnología PET abre una nueva era en la investigación farmacéutica y biológica en múltiples campos (Fowler *et al*, 1999; Price, 2000), ya que es el único método que permite obtener da-

tos cuantificables objetivamente sobre variables fisiológicas o patológicas relacionadas con la gravedad, evolución y pronóstico de dichos trastornos (Peñuelas, 2001).

Las principales aplicaciones clínicas de la PET están dirigidas hacia el campo de la oncología, cardiol-

gía, y neuropsiquiatría. En este último la técnica PET se plantea con capacidad para diagnosticar enfermedades degenerativas cerebrales en estadios precoces, ya que es capaz de visualizar *in vivo* la actividad cerebral de pacientes y de personas sanas (Arbizu, 2003). Merece la pena

destacar la investigación clínica que se está llevando a cabo con los radiofármacos PET en enfermedades con alta prevalencia, como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson, que resulta prometedora para mejorar nuestra calidad y esperanza de vida. 

Referencias

- Arbizu J. *I Curso Teórico-Práctico PET*, organizado por el Servicio de Medicina Nuclear de la Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra. [en línea]. Disponible en: <<http://www.unav.es/cun/noticias/102300a.html>> [Consulta 9 de abril del 2003].
- Beierwaltes WH. *The history of the use of radioactive iodine*. Semin Nuc Med 1979;9:151-5.
- Beres R.A., Patel N., Krasnow A.Z., Isitman A.T., Hellman R.S., Veluvolu P., et al. *Concentration of Tc-99m MDP in ovarian carcinoma and its soft tissue metastasis*. Clin Nucl Med 1991;16:550-2.
- Castell M. *Historia de la Medicina Nuclear en España. Sus primeros cuarenta años*. 1ª edición. Barcelona: CETIR Centre Mèdic, 1993.
- Croll M.N. *Mileposts in Nuclear Medicine History*. En: Henkin R.B. et al, eds. Nuclear Medicine, vol. I. St. Louis: Mosby;1996. p. 3- 9.
- Curie I, Joliot F. *Artificial production of a new kind of radioelement*. Nature 1934;133:201-4.
- Directiva 2001/83/CE del Parlamento y del Consejo, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 311/67 de 28.11.2001).
- Directiva 65/65/CEE del Consejo, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos (DO 22 de 9.2.1965, p. 369/65), cuya última modificación la constituye la Directiva 93/39/CEE del Consejo (DO L 214 de 24. 8.1993, p.22).
- Directiva 75/318/CEE del Consejo, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de especialidades farmacéuticas (DO L 147 de 9.6.1975, p.1) cuya última modificación la constituye la Directiva 93/39/CEE del Consejo y la Directiva 1999/83/CE de la Comisión (DO L 243 de 15.9.1999, p.9).
- Directiva 75/319/CEE del Consejo, relativa a las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DO L 147 de 9.6.1975, p.13), cuya última modificación la constituye la Directiva 93/39/CEE del Consejo y la Directiva 2000/38/CE de la Comisión (DO L 139 de 10.6.2000, p.28).
- Directiva 87/22/CEE del Consejo, por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología (DO L 15 de 17.1.1987), que ha sido derogada por la Directiva 93/41/CEE del Consejo (DO L 214 de 24.8.1993).
- Directiva 89/343/CEE del Consejo, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre radiofármacos (DO L 142 de 25.5.1989, p.16).
- Fowler J.S., Volkow N.D., Wang G.J., Ding Y.S., Dewey S.L. *PET and drug research and development*. J Nucl Med 1999;40:1154-63.
- Hung G.U., Tsai S.C., Kao C.H., Lin W.Y., Lin J.H., Wang S.J. *Incidental finding of pancreatic calcification on bone scan*. Sem Nucl Med 2000;30:231.
- Hoffman E.J., Phelps M.E., Mullani N.A., Higgins C.S., Ter-Pogossian M.M. *Design and performance characteristics of a whole-body positron transaxial tomography*. J Nucl Med 1976;17:493-503.
- Lawrence EO. *Transmutations of sodium by deuterons*. Phys Rev 1935; 47:27-32.
- Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento (BOE nº306, de 22 de diciembre de 1990).
- Nutt R. *The History of Positron Emission Tomography*. Mol Imag Biol 2002; 4:11-26.
- Peñuelas I. *Radiofármacos PET*. Rev Esp Med Nuclear 2001;20:477-98.
- Phelps M.E., Hoffman E.J., Mullani N.A., Higgins C.S., Ter-Pogossian M.M. *Design considerations for a positron emission transaxial tomograph (PET III)*. IEEE Trans Biomed Eng 1976;23:516-22.
- *Points to Consider on the Evaluation of Diagnostic Agents*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). CPMP/EWP/1119/98.
- *Positron Emission Tomography Drug Products; Safety and Effectiveness of Certain PET Drugs for Specific Indications*. Federal Register. Vol. 65, nº48, Friday March 10, 2000. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration (FDA). 12999-13010.
- Price P. *Monitoring response to treatment in the development of anticancer drugs using PET*. Nucl Med Biol 2000;27:691.
- Prinzmetal M., Corday E., Bergman H.C., Schwartz I., Spritzler R.J. *Radiocardiography: A new method for studying the blood flow through the chambers of the heart in human beings*. Science 1948; 108:340-1.
- Real Decreto 479/93, de 2 de abril, por el que se regulan los medicamentos radiofármacos de uso humano (BOE nº109, de 7 de mayo de 1993).
- Spencer R.P., Sziklas J.J., Rosenberg R.J., Yoosufani K.A. *Splenic uptake of Tc-99m MDP. Possible relationship to hemosiderin*. Clin Nucl Med 1990;15:582.
- Woodbury D.H., Leiberman L., Leutzing E., DeWitt L., Farkas R.J. *Pathway for FDA approval of new radiopharmaceuticals*. En: Henkin RB et al, eds. Nuclear Medicine, vol. I. St. Louis: Mosby;1996. p. 350-6.