

# Posibilidades del mercado de radiofármacos. Escenario cubano

Jorge Cruz Arencibia, Tamara Taylor Delgado, José Morín Zorrilla

Centro de Isótopos, Ave. Monumental y Carretera La Rada, km 3 ½, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba.  
jcruz@centis.edu.cu

## Resumen

En el trabajo se examina el mercado internacional de radiofármacos como referencia para caracterizar el escenario cubano. La demanda de radiofármacos de uso diagnóstico y terapéutico aumenta en el mundo alrededor del 10 % cada año. Una medida de ello en el área diagnóstica es el número de cámaras gamma por millón de habitantes, 20 como promedio en los países desarrollados y 0,8 en los países en desarrollo. En la región de América Latina el promedio es de 2,6. En Cuba este indicador ha evolucionado de 1,24 en 2013 hasta 1,78 en la actualidad, con fundada previsión de alcanzar 2,57 en el 2020, incluyendo los tomógrafos de emisión positrónica. Para contribuir a un empleo más eficiente de estas técnicas se introducirán a corto plazo en el área de diagnóstico nuevos radiofármacos a base de  $^{99m}\text{Tc}$  para el estudio de enfermedades del sistema nervioso superior, las infecciones y algunos tipos de cáncer. En el área terapéutica se prevé el crecimiento de uso de radiofármacos para el tratamiento de enfermedades tiroideas, del dolor óseo metastásico, del linfoma no Hodgkin y de tumores de origen neuroendocrino. Uno de los radionúclidos considerados de mayor perspectiva en esta línea es el  $^{90}\text{Y}$ . Todo ello favorece que, como ya tiene lugar en los países desarrollados, los procedimientos de medicina nuclear se incorporen a los sistemas rutinarios de atención de salud.

*Palabras clave:* radiofármacos; mercado; medicina nuclear; diagnósticos; terapia; previsiones.

## Radiopharmaceutical market. Cuban scenario

### Abstract

The international radiopharmaceutical market is considered as a reference to characterize the Cuban scenario. The demand for diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals increases in the world around 10% each year. An indicator of this increase in the diagnostic area is the number of gamma cameras per million inhabitants: 20 in developed countries and 0,8 in developing countries, on average. In the Latin American region the average is 2,6. In Cuba this indicator has grown from 1.24 in 2013 to 1.78 at present and should reach 2.57 in 2020, including the PET-CT currently under installation. In order to contribute to a more efficient use of these techniques, new radiopharmaceuticals, based on  $^{99m}\text{Tc}$  for the diagnosis of diseases of the central nervous system, infections and some types of cancer, will be introduced in the diagnostic area in the short term. In the therapeutic area, the growth of radiopharmaceutical market for the treatment of thyroid diseases, metastatic bone pain, non-Hodgkin's lymphoma and neuroendocrine tumors, is expected. Itrium-90 [ $^{90}\text{Y}$ ] is considered one of the radionuclides with a great perspective in this field. All the above mentioned favors the fact that nuclear medicine procedures are incorporated into routine health-care systems, as already occurred in developed countries.

*Key words:* radiopharmaceuticals; market; nuclear medicine; diagnosis; therapy; forecasting.

## Introducción

Los radiofármacos son formulaciones que contienen radionúclidos y son utilizados en el diagnóstico de diferentes enfermedades comunes y en el tratamiento de algunas, incluido el cáncer. Los de uso diagnóstico permiten registrar la función fisiológica y la actividad metabólica, brindando una información más específica

sobre la función o disfunción del órgano o sistema, capacidad que se utiliza también en los procedimientos terapéuticos con radionúclidos. Por esa razón, y consistente con un crecimiento global en los sistemas de salud, la demanda de radiofármacos de uso diagnóstico y terapéutico aumenta cada año, aun en países en desarrollo, lo que se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Evolución del mercado de radiofármacos en USD [1].

Región	Año	Cifra (USD)
América del Norte	2012	1,9 miles de millones
	2017	2,7 miles de millones
Europa	2012	1,1 miles de millones
	2017	1,6 miles de millones
Asia- Pacífico	2012	500,8 millones
	2017	824,9 millones

En esta valoración se aprecia un crecimiento en valores entre el 10 y el 15 % por año condicionado en diagnóstico por los radiofármacos de  $^{99m}\text{Tc}$  en Tomografía de emisión simple (SPECT) y por la  $^{18}\text{F}$ -FDG en Tomografía de emisión de positrones (PET).

En el segmento terapéutico predominan el  $^{90}\text{Y}$ , el  $^{131}\text{I}$ , el  $^{153}\text{Sm}$ , el  $^{186}\text{Re}$  y el  $^{177}\text{Lu}$  [1,2]. En esta línea crece también el interés por el empleo de emisores alfa, ejemplo de lo cual es la aprobación en EE.UU. y la Unión Europea del Cloruro de [ $^{223}\text{Ra}$ ] Radio (Xofigo) para el tratamiento del dolor por metástasis óseas [3].

Sin embargo, la disponibilidad local y el empleo de radiofármacos en diferentes partes del mundo son muy variados. Un reflejo de esto pudiera considerarse el número de cámaras gamma o servicios de medicina nuclear por millón de habitantes según datos reportados por la Organización Mundial de la Salud [4]. A partir de esos datos en la Tabla 2 se consignan los referentes a algunos países de interés.

**Tabla 2.** Evolución del mercado de radiofármacos en USD [1].

País	Cámaras gamma o unidades de medicina nuclear/ millón de habitantes (2013)	Población (No de habitantes) en miles <sup>1</sup>
en miles <sup>1</sup>	21,05	35 182
Dinamarca	14,77	5 619
Hungría	10,25	9 955
Uruguay	2,94	3 407
Polonia	2,80	38 217
Barbados	2,66	285
Trinidad y Tobago	2,24 (sector público)	1341
Panamá	2,07	3 864
Cuba	1,24	11 266
Costa Rica	1,23	4 872
El Salvador	0,95	6 340
México	0,76	122 332
Nicaragua	0,16	6 080
Ecuador	0,13 (sector público)	15 738
Honduras	0,12	8 098

<sup>1</sup>Los datos demográficos tomados de [\*Microsoft ® Encarta ® 2008. © 1993-2007].

El indicador de la Tabla 2 ha sido en efecto tomado como expresión del alcance de las aplicaciones de radiofármacos. Por otro lado en informe del Organismo Internacional de Energía Atómica (Oiea) se ha indicado que en el mundo en desarrollo la medicina nuclear aún no está integrada a los sistemas rutinarios de atención de salud y existe en centros puntuales de excelencia en las grandes zonas urbanas, en tanto que las personas que viven en zonas rurales no tienen acceso a instalaciones de este tipo [5]. Se consigna asimismo que el número de cámaras gamma existentes en un país es un indicador razonable de la situación de la medicina nuclear, y los datos mundiales correspondientes a los países desarrollados era de 20 cámaras gamma por millón de habitantes y de 0,8 en los países en desarrollo. Una carencia de servicios de esta magnitud contribuye a la migración del personal médico nuclear calificado hacia los países desarrollados [5] en detrimento de los países en desarrollo. En fecha más reciente se da la cifra de 2.6 como promedio de cámaras gamma por millón de habitantes en la región de América Latina, con una variación entre 0,18 y 9,65 [6].

Otro aspecto de interés es que en censo de servicios de medicina nuclear realizado en el año 2000, se consideró que la cifra de 1000 pacientes por año es el límite para adquirir una segunda cámara, por lo que pudiera considerarse un valor de referencia razonable para evaluar la productividad de estas [7].

### Realidad y proyección de Cuba

La situación de la medicina nuclear en Cuba se caracteriza por la existencia de 16 servicios y, además, un centro productor-distribuidor de radiofármacos cuya misión es satisfacer la demanda de radiofármacos, ya sea mediante la fabricación o por la importación de los mismos. En la actualidad el Ministerio de Salud Pública acomete un fuerte proceso inversionista en todo al país, que incluye los servicios de medicina nuclear [8]. En la Tabla 3 se recoge el número de cámaras gammas, incluidos los equipos SPECT/CT y el número de habitantes de las provincias donde se ubican. Partiendo de estos datos se obtiene un promedio de 3,45 cámaras gamma por millón de habitantes para el conjunto de estas cinco provincias, cifra superior al promedio de la región, y de 1,78 para todo el país, ya por debajo del promedio regional. Si examinamos los datos de las Tablas 3 y 4 e incorporamos los 3 tomógrafos PET/CT previstos para la capital y la nueva cámara para Pinar del Río (en tanto instalaciones de diagnóstico en medicina nuclear), tendríamos para la zona occidental (Numerales 1-5 y 16) un promedio en instalaciones de 4,6 por millón de habitantes, por encima de la media regional. La ubicación geográfica y las vías de enlace con el centro productor-distribuidor favorecen esta situación. En perspectiva se ubicará un equipo en Pinar del Río que pudiera cubrir también Artemisa, lo que daría un índice en esa área de 1,49 y elevaría el del resto de las provincias occidentales indicadas a 4,84. La zona que comprende las provincias centrales, numerales 6-9, cuenta con dos cámaras gamma y el promedio es de 1,1. La incorporación de

un PET-TAC elevaría esta cifra a 1,6. De igual manera el promedio para las provincias orientales con numerales 10-15 es de 0,63 y la incorporación de nuevos equipos elevaría el indicador a 1,06.

**Tabla 3.** Cámaras gamma por millón de habitantes en provincias de Cuba

Provincia	Cámaras gamma /millón de habitantes	Población (No de habitantes) en miles
Habana	7,0 (15 cámaras)	2135
Villa Clara	2,27 (2 cámaras)	803,69
Camaguey	1,29(1 cámara)	774,1
Holguín	0,96 (1 cámara)	1,036,9
Santiago de Cuba	0,956 (1 cámara)	1 045, 3

**Tabla 4.** Datos demográficos por provincia.

	Cámaras gamma /millón de habitantes	Población (No de habitantes) en miles
1	Pinar del Río	152,2
2	Artemisa	507, 3
3	La Habana	2,135
4	Mayabeque	381, 4
5	Matanzas	667,3
6	Cienfuegos	170,4
7	Villa Clara	803,6
8	Sancti Spiritus	453.3
9	Ciego de Ávila	422,5
10	Camagüey	774,1
11	Las Tunas	532,6
12	Granma	833,6
13	Holguín	1036,9
14	Santiago de Cuba	1045,3
15	Guantánamo	511,1
16	Municipio Especial Isla de la Juventud	86,42

De realizarse las inversiones previstas el promedio del país sería de 2,57 (incluyendo los equipos de PET/CT y las cámaras gamma dedicadas a tiroides), una cifra similar al promedio de la región, pero alejada unas 10 veces de la de los países desarrollados. Lo importante en cualquier caso es optimizar el uso de las cámaras existentes, elevar su productividad.

### Suministro de radiofármacos

En el caso de Cuba para lograr un uso más eficiente de las nuevas tecnologías se debe considerar que:

- La gestión de suministro de radiofármacos incluye la importación de materia prima radiactiva y/o de radiofármacos listos para su uso, la operación y mantenimiento de las instalaciones de procesos, el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación (BPF) y otros requisitos regulatorios, la

gestión de calidad y la transportación hasta los hospitales,

- Acorde con las exigencias regulatorias actuales se debe asegurar el cumplimiento de las BPF, lo que para productores a pequeña escala como Centis constituye una tarea bien exigente, ya que requiere la atención de múltiples aspectos, antes, durante y después de la producción: preparación de personal calificado, uso de sustancias certificadas, equipamiento validado, áreas limpias, procesos y procedimientos analíticos validados, documentación completa del proceso productivo, liberación final del producto por persona autorizada, entre otros [9].
- La aplicación de requerimientos de área limpia en laboratorios radiactivos y celdas calientes es técnicamente muy demandante ya que necesita se compatibilicen los requisitos de seguridad radiológica y farmacéutica.

De acuerdo a la experiencia internacional la explotación más eficaz de los servicios existentes, la puesta en marcha nuevamente de servicios detenidos, la apertura de nuevos servicios y la instalación de equipos con mejores características, indican un mayor potencial a partir de los radiofármacos que actualmente comercializa Centis. Además de esto se aprecia la necesidad de incorporar, a corto plazo, un grupo de radiofármacos, bien por producción local o distribución a partir de productos importados registrados, que han de contribuir a un mayor impacto de la medicina nuclear en la salud pública. Entre los más importantes se encuentran:

### En diagnóstico

A partir de  $^{99m}\text{Tc}$

- Radiofármaco para estudios tomográficos de flujo sanguíneo cerebral regional.

La tomografía de perfusión cerebral, empleando tanto  $^{99m}\text{Tc}$ -Bicisato (ECD, por sus siglas en inglés) como  $^{99m}\text{Tc}$ -Exametazima (HMPAO, siglas en inglés), posibilita la valoración del flujo sanguíneo cerebral regional, detectar cambios en el patrón de distribución en varias patologías y trastornos mentales como la demencia senil causada por lesiones vasculares, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia y la migraña. También existe la posibilidad de localizar un infarto agudo cerebral, incluso antes que con la tomografía computarizada [10]. Las entidades indicadas afectan a un número significativo de pacientes.

- Radiofármaco para identificación del ganglio centinela y estudios de linfografía nuclear.

En varios servicios de medicina nuclear se cuenta con las cámaras gamma y las sondas para la identificación imagenológica y detección del ganglio centinela en el acto quirúrgico, de interés en cáncer de mama y otras enfermedades malignas. El empleo de los nanocoloides marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  en la realización de linfografías, permiten el estudio del sistema linfático, las hipoplasias linfáticas y las metástasis ganglionares.

- Radiofármacos para el estudio gammagráfico de procesos infecciosos.

Los estudios radiológicos no son capaces de detectar de manera precoz los procesos sépticos, de inciden-

cia significativa en nuestro país. Los estudios gamma-gráficos permiten obtener imágenes de cuerpo entero, que posibilitan detectar los probables focos infecciosos en cualquier lugar del cuerpo. La  $^{99m}\text{Tc}$ -ciprofloxacina y el fragmento 29-41 de la ubiquidina (UBI 29-41) marcada con  $^{99m}\text{Tc}$  son dos de los radiofármacos más usados para ello [11]. Como experiencia en el país se puede señalar que la Dirección de Investigaciones Clínicas de Centis ha realizado estudios con  $^{99m}\text{Tc}$ -ciprofloxacina en pacientes con probables infecciones osteoarticulares, con resultados satisfactorios en cuanto a sensibilidad y especificidad.

- Radiofármacos para diagnóstico a base de anticuerpos monoclonales y sus fragmentos.

Estudios realizados indican que los anticuerpos monoclonales ior c5, ior egf/r3 y hR3 (Nimotuzumab) son capaces de reconocer in vivo por inmunogammagrafía los tumores de origen epitelial. Resultan alentadores los estudios realizados con el anticuerpo monoclonal 14f7 marcado con  $^{99m}\text{Tc}$  en el diagnóstico de cáncer de mama [12]. Actualmente se han desarrollado las tecnologías de producción de formulaciones liofilizadas de hR3 y 14f7 para marcaje con  $^{99m}\text{Tc}$  y se preparan los expedientes para la solicitud de autorización de los ensayos clínicos correspondientes con estos productos, lo que debe permitir contar con dos nuevos productos en un plazo relativamente corto.

- Radiofármacos para diagnóstico por PET a base de  $^{68}\text{Ga}$ .

La radiofarmacia del  $^{68}\text{Ga}$  experimenta un intenso desarrollo y ya brinda opciones prácticas complementarias a las de  $^{18}\text{F}$  y otros radionúclidos positrónicos. El suministro de un generador importado de  $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$  ha permitido el inicio del empleo de la tecnología PET-TAC en el país.

### En terapia

En la actualidad sólo cuatro enfermedades son tratadas en el mundo de manera regular con radiofármacos terapéuticos: cáncer de tiroides e hipertiroidismo, dolor óseo metastásico y policitemia vera [13]. Para todas ellas existen productos suministrados por Centis. Consideraremos las potencialidades en algunas de esas patologías:

- Cáncer de tiroides e hipertiroidismo (Ioduro de sodio- $^{131}\text{I}$ )

Es una de las aplicaciones que condiciona el crecimiento global de  $^{131}\text{I}$ . La introducción del producto en forma de cápsulas, en lugar de solución, permitiría un uso más seguro tanto para los pacientes como el personal de los servicios de medicina nuclear.

- Alivio del dolor óseo metastásico:

La prevalencia del síndrome es elevada, estimada en nuestro país en no menos de 3750 pacientes y el uso de radiofármacos muy por debajo de lo posible [14]. Se dispone del Ortofosfato- $^{32}\text{P}$ , de probada eficacia y seguridad y la puesta en marcha en Centis de un generador electroquímico de  $^{90}\text{Y}$  de alta productividad y excelentes características abre la posibilidad de introducir radiofármacos de este radionúclido [15], en co-

rrespondencia también con el crecimiento de su consumo de acuerdo a la proyección global indicada. A los efectos de esta aplicación debe introducirse una formulación de  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP [14].

- Otras aplicaciones terapéuticas:

Dentro de las aplicaciones terapéuticas de los radiofármacos se encuentra también el tratamiento de los linfomas no Hodgkin y de los tumores neuroendocrinos [15-17]. En el primer caso la disponibilidad de un anticuerpo de producción nacional [12] y del  $^{90}\text{Y}$ , referida anteriormente, abre las posibilidades de introducir este radiofármaco en el país a costos muy inferiores a los del mercado internacional. En el caso de los tumores neuroendocrinos se encuentran en etapa avanzada el desarrollo de  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC y  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE a partir de la importación de los péptidos y la formulación en Centis de los radiofármacos correspondientes.

Otra aplicación terapéutica de los radiofármacos es el tratamiento de sinovitis crónica presente en enfermedades artríticas y hemofilia, las que han sido tratadas con éxito utilizando una suspensión desarrollada en Centis de Fosfato Crómico- $^{32}\text{P}$ . Dicha suspensión puede ser marcada también con  $^{90}\text{Y}$ , lo que garantiza la sostenibilidad al no depender su suministro de las importaciones del radionúclido [18].

## Conclusiones

1. El mercado de radiofármacos crece más de un 10 % cada año en la medida en que los procedimientos de medicina nuclear han pasado a formar parte del arsenal rutinario de diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades. El alcance de su uso varía de país en país y es multifactorial.
2. Una medida del empleo de los radiofármacos en el área diagnóstica es el número de cámaras gamma por millón de habitantes, 20 como promedio en los países desarrollados y 0,8 en los países en desarrollo. En la región de América Latina el promedio es de 2.6.
3. En Cuba el indicador de número de cámaras gamma por millón de habitantes ha evolucionado de 1,24 en 2013 a 1,78 en la actualidad, con fundada previsión de alcanzar 2,57 en el 2020, incluyendo en las cifras los equipos PET/TAC.
4. Para contribuir a un empleo más eficiente de estas técnicas se introducirán a corto plazo en el área de diagnóstico nuevos radiofármacos a base de  $^{99m}\text{Tc}$  para el estudio de enfermedades del sistema nervioso superior, las infecciones y algunos tipos de cáncer. En el área terapéutica se prevé el crecimiento de uso de radiofármacos para el tratamiento de enfermedades tiroideas, cáncer en primer lugar, del dolor óseo metastásico de elevada prevalencia, del linfoma no Hodgkin y de tumores de origen neuroendocrino, de interés pediátrico. Uno de los radionúclidos considerados de mayor perspectiva en esta línea es el  $^{90}\text{Y}$ , cuya producción sostenible ha sido establecida en Centis.

## Referencias

- [1]. ZHIZNIN SZ, TIMOKHOV VM. International Isotopes Market. The Center of Energy Diplomacy and Geopolitics (En ruso). [http://www.vestnik.mgimo.ru/sites/default/files/pdf/14\\_sz\\_timohovvm\\_0.pdf](http://www.vestnik.mgimo.ru/sites/default/files/pdf/14_sz_timohovvm_0.pdf) [consulta: noviembre 1, 2017]
- [2]. WHAL R. 2013 SNMMI Highlight lecture: oncology. *J. Nucl. Med.* 2013; 57(11): 11N-22N.
- [3]. PINTO A., CRUZ P. Radium-223 chloride: a new treatment option or metastatic castration resistant prostate carcinoma. *Drugs R. D.* 2012; 12(4): 227-233.
- [4]. World Population Prospects 2012: Revision (2013 medium estimates). Predominant type of statistics: Unadjusted. <http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/> [consulta: Noviembre, 2017]
- [5]. Organismo Internacional de Energía Atómica. Conferencia General. GC (46)/INF/5 5 de agosto de 2002. Disponible en: [https://www.iaea.org/About/Policy/GC/GC46/GC46InfDocuments/Spanish/gc46inf-5\\_sp.pdf](https://www.iaea.org/About/Policy/GC/GC46/GC46InfDocuments/Spanish/gc46inf-5_sp.pdf) [consulta: mayo 13, 2017]
- [6]. Informe ARCAL 2014. Disponible en: <http://tlogicsprueba1.com.ar/wp-content/uploads/documentos/informes/2014/>. Perú, 2014. [consulta: mayo 15, 2017].
- [7]. AuntMinnie's IMV MarketStat #3: Nuclear medicine productivity. Dec 7 2001 <http://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=ser&sub=def&pag=dis&ItemID=52350> [consulta: noviembre 1, 2017]
- [8]. GUERRERO CANCIO M, ROMERO PÉREZ T. Introducción de tecnologías para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer en Cuba. *Nucleus.* 2016; (60): 8-12.
- [9]. CRUZ ARENCIBIA J. La producción de radiofármacos en el Centro de Isótopos. *Nucleus.* 2014; (56): 27-30.
- [10]. PIRMETTIS I, PIETZSCH HJ. Technetium-99m radiopharmaceuticals in neurology in technetium-99m radiopharmaceuticals: status and trends. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No.1. IAEA: Vienna, 2009. p. 111-137.
- [11]. HERNÁNDEZ CAIRO A. Marcaje de ciprofloxacina con 99mTc para el diagnóstico de infecciones. Comparación y evaluación preclínica de dos métodos [tesis en opción al Grado Científico de Doctor en Ciencias Farmacéuticas]. La Habana, 2009.
- [12]. LEYVA MONTAÑA R, PERERA PINTADO A, MORÍN ZORRILLA J. Radiofármacos en inmunocentelleografía y radioinmunoterapia. *Nucleus.* 2012; (52): 68-72.
- [13]. DAS T, PILLAI MRA. Options to meet the future global demand of radionuclides for radionuclide therapy. *Nucl MedBiol.* 2012; 40(1): 23-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2012.09.007>.
- [14]. ALBERTI RAMÍREZ A., GARCÍA RODRÍGUEZ E, CRUZ ARENCIBIA J, MORÍN ZORRILLA J. Fósforo-32 e itrio-90 como opciones en el tratamiento del dolor óseo metastático. *Nucleus.* 2016; (60): 24-28.
- [15]. ALBERTI RAMÍREZ A, CRUZ MORALES A, MORÍ ZORRILLA J. Itrio 90 como radionúclido para terapia. *Nucleus.* 2012; (52): 62-67.
- [16]. ALFONSO LM, XIQUES A, CALZADA VN, et. al. Development of 90Y-DOTA nimotuzumab Fab fragment for radioimmunotherapy. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2014; 302(1): 49-56.
- [17]. CALZADA V, GARCIA MF, ALONSO LM, et. al. Fab (nimotuzumab-HYNIC-99mTc: antibody fragmentation for molecular imaging agents. *Anti-Cancer Agents in Medical Chemistry.* 2016; 16(9): 1184-1189.
- [18]. CRUZ ARENCIBIA J, MORÍN ZORRILLA J, CRUZ MORALES A, et. al. Fosfato de Cromo (III) marcado con diferentes radionúclidos para uso en radiosinoviortesis. *Rev. Cub. Farm.* 2012; 46(2): 162-172.

**Recibido:** 7 de noviembre de 2017

**Aceptado:** 14 de diciembre de 2017