

Problemas en la producción en reactores nucleares de isótopos con fines médicos y la crisis mundial de suministro de molibdeno (^{99}Mo)

A. Zubiarraín

La medicina nuclear utiliza medicamentos que llevan incorporado un isótopo radiactivo, los radiofármacos. Cada año se realizan en todo el mundo 35 millones de procedimientos de medicina nuclear, de los que el 80% se hacen con radiofármacos que contienen el isótopo tecnecio-99m. Éste se obtiene a partir de su isótopo padre, el molibdeno-99, que se produce en reactores nucleares. En los últimos años, se han producido varias crisis de suministro de molibdeno-99, que han dificultado la realización de pruebas diagnósticas con tecnecio-99m.

Nuclear medicine uses drugs that incorporate a radioactive isotope, radiopharmaceuticals. Every year are performed, worldwide, 35 million nuclear medicine procedures, of which 80% are done with radiopharmaceuticals containing the isotope technetium-99m. This is obtained from its parent isotope, molybdenum-99, produced in nuclear reactors. In recent years, there have been several supply crisis of molybdenum-99, which have hampered diagnostic procedures with technetium-99m.

INTRODUCCIÓN

La Medicina Nuclear se define, según la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, como la rama de la medicina que emplea los isótopos radioactivos, las radiaciones nucleares, las variaciones electromagnéticas de los componentes del núcleo y técnicas biofísicas afines para la prevención, diagnóstico, terapéutica e investigación médicas. Los medicamentos utilizados en medicina nuclear son los radiofármacos, que se caracterizan por llevar incorporado un isótopo radiactivo.

Cada año se realizan en todo el mundo unos 35 millones de procedimientos de Medicina Nuclear, 9 de ellos en Europa, lo que la convierten en la segunda técnica de diagnóstico por imagen, después de la Tomografía Computerizada y por delante de la Resonancia Magnética Nuclear. Aproximadamente el 80% de estos procedimientos se llevan a cabo con radiofármacos que contienen un isótopo del tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), el isómero metaestable del tecnecio-99, que se obtiene, en unos sistemas llamados generadores, a partir de su isótopo padre molibdeno-99 (^{99}Mo), producido en reactores nucleares. En los últimos años, han tenido lugar graves proble-

mas de suministro de ^{99}Mo en todo el mundo, que han puesto en peligro la realización de miles de procedimientos, con el consiguiente perjuicio para los pacientes, que no se han podido beneficiar de la técnica diagnóstica más efectiva para su caso.

UN POCO DE HISTORIA

Los inicios de la medicina nuclear están íntimamente ligados a los del descubrimiento e investigación de la radiactividad, y a sus nombres más ilustres. Si Henri Becquerel descubrió la radiactividad natural en 1896, en fecha tan temprana como 1923, Georg de Hevesy ya comenzó a usar isótopos radioactivos como trazadores para el estudio de sistemas biológicos. Recibiría el premio Nobel del año 1943 por sus estudios. Ernest O. Lawrence, también premio Nobel, en este caso de física por el descubrimiento del ciclotrón, en la Universidad de California-Berkeley, intuyó las posibilidades y persuadió a su hermano John, médico, de que se trasladara a su Universidad y se incorporara a la investigación con isótopos radiactivos con fines médicos. El primer tratamiento conocido con un isótopo radiactivo, lo realizó John Lawrence en 1937, al tratar con fósforo (^{32}P), producido



AITOR ZUBIARRAÍN MEDIAVILLA

es licenciado en Ciencias Químicas por la Universidad de Alicante y Máster en Administración de Empresas por ESIC Business School. Especialista en Radiofarmacia (QIR), Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia y en la actualidad Responsable de la Línea de Negocio de Radiofarmacias en IBA-Molypharma. Contacto: azm@molypharma.es

en el ciclotrón de su hermano, a un antiguo estudiante de Berkeley enfermo de una variante de leucemia. La primera dosis fue de 110 MBq, y tuvo que administrar otras dos de 110 MBq y 180 MBq hasta que el paciente fue asintomático. Pese a haber transcurrido casi un siglo, el futuro de la medicina nuclear sigue dependiendo de los ciclotrones, donde se producen los isótopos para la Tomografía de Emisión de Positrones (PET).

El tecnecio, cuya existencia fue ya prevista por Mendeleiev en sus primeras tablas periódicas, fue oficialmente descubierto en 1937 por los italianos Carlo Perrier y Emilio Segré, unos colaboradores de Enrico Fermi, quien a su vez desarrolló el primer reactor nuclear. Segré, de origen judío, tuvo que trasladarse a Estados Unidos tras la subida al poder en Italia de Benito Mussolini. Se incorporó al laboratorio de E. H. Lawrence en Berkeley y allí, junto con Glenn Seaborg, descubrió en 1938 el tecnecio-99m, reconociendo que decaía de su isótopo padre molibdeno-99. Glenn Seaborg fue otro de los pioneros de la medicina nuclear, desarrollando muchos isótopos radiactivos artificiales, como el yodo-131, que al igual que el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se sigue usando ampliamente en la actualidad. Tanto Seaborg como Segré fueron galardonados con el Nobel.



Figura 1.

El ^{99m}Tc tiene un periodo de desintegración de 6 horas. Su amplio uso no habría sido posible sin el desarrollo del generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, que aprovecha la mayor duración del periodo de desintegración del isótopo padre, 66 horas. Básicamente, consiste en una columna de vidrio rellena de alúmina, un material adsorbente, en el que se deposita el ^{99}Mo . En un momento dado, la columna contiene ^{99m}Tc y ^{99}Mo sin decaer. Usando la cromatografía para separar ambos isótopos, se hace pasar un disolvente (originalmente ácido nítrico, suero fisiológico en la actualidad) a través de la columna, y éste arrastra el ^{99m}Tc , que se obtiene en forma de disolución, quedando el ^{99}Mo en la columna que continuará produciendo más tecnecio. El generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ fue desarrollado en 1958 en otro de los lugares fundamentales de la investigación nuclear, el Brookhaven National Laboratory (BNL), por Walter D. Tucker y Margaret Greene. El molibdeno se obtenía, igual que en la actualidad, como un producto de fisión en los reactores nucleares del BNL. Fue el jefe del departamento de producción de radioisótopos en el BNL, Powell (Jim) Richards, quien se percató del potencial que tenía el ^{99m}Tc para su uso en medicina, y quien intentó promover su uso en el ámbito científico, en publicaciones y congresos. En 1961, los doctores Paul Harper y Katherine Lathrop, del Argonne Cancer Research Hospital de Chicago, realizaron el primer pedido de un generador, iniciando un proceso que sigue siendo la base de la medicina nuclear en la actualidad. Pese a que hoy en día el mercado de los radiofármacos con ^{99m}Tc supera los 1.000 millones de euros al año, el BNL consideró que no merecía la pena patentar el dispositivo, porque supusieron que ni tan siquiera se iban a cubrir los gastos administrativos. En la figura 1 se muestra un generador actual.

Los orígenes de la medicina nuclear siguen teniendo una gran influencia en la situación actual. Las más importantes empresas farmacéuticas suministradoras de radiofármacos tienen su origen en organismos públicos de investigación, aunque estos orígenes hayan quedado diluidos tras procesos de privatizaciones y absorciones. Es el caso de la inglesa Amersham Health, hoy parte de General Electric (GE), que tiene su origen en el *United Kingdom Atomic Energy Authority*, o la francesa Cis bioInternational, hoy parte de la multinacional belga Ion Beam Applications (IBA), que proviene del *Commissariat à l'Energie Atomique*. En España, aunque no se llegó a desarrollar una industria similar a partir de la Junta de Energía Nuclear, la principal empresa suministradora de radiofármacos Molypharma, en la actualidad IBA-Molypharma tras su asociación con IBA, tiene su origen en la empresa pública Enusa Industrias Avanzadas, que continúa siendo su principal accionista.

LA PRODUCCIÓN DE $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ EN LA ACTUALIDAD

El tecnecio- 99m empleado en medicina nuclear se obtiene a partir de molibdeno-99 en su práctica totalidad. Como veremos a continuación, la producción de ^{99}Mo es un asunto complejo, en el que no sólo intervienen factores técnicos y económicos, como cabría esperar, sino también históricos, políticos, diplomáticos, etc.

Aunque hay diversas formas de obtener ^{99}Mo , en la actualidad la más eficiente, y prácticamente la única empleada, es la fisión del uranio-235 (^{235}U). Se construyen blancos de este material, normalmente óxido de uranio o aleaciones con aluminio, que son irradiados

con neutrones térmicos, siendo la fuente de éstos un reactor nuclear.

El uso de ^{235}U , uranio enriquecido, como materia prima, supone la primera dificultad del proceso, al ser un material sometido al Tratado de No Proliferación Nuclear, por las implicaciones que tienen su producción y posesión, dados sus posibles usos armamentísticos. Por tanto, de entrada, no todos los países pueden producir molibdeno-99, dado que no todos disponen de uranio-235, e incluso no todos los países que quieran hacerlo pueden, ya que, además de la producción de energía, otra de las razones que algunos estados con oscuros intereses argumentan para poseer uranio enriquecido, es su empleo en la producción de isótopos para uso médico. Su empleo tiene que ser estrictamente supervisado por el Organismo Internacional para la Energía Atómica (OIEA).

Para complicar más la situación, los blancos que son irradiados en los reactores para producir molibdeno-99 son de uranio altamente enriquecido (*Highly Enriched Uranium*, HEU según sus siglas en inglés). Pese a que un enriquecimiento por encima del 20% ya se considera alto, los blancos empleados en la producción de ^{99}Mo suelen tener un enriquecimiento tan alto como el 93%. Por motivos de seguridad, desde organismos como el OIEA y países como Estados Unidos de América, se ha promovido el cambio a blancos con uranio con bajo nivel de enriquecimiento (LEU). En el año 2005 el gobierno de los Estados Unidos aprobó una legislación, el *Energy Policy Act*, que incluía el mandato al Secretario de Energía (equivalente a un ministro en el caso de España) de realizar un estudio, junto con la Academia Nacional de Ciencias, de la viabilidad del cambio de blancos HEU a LEU. Realizar este cambio plantea dificultades de diversa índole: es necesario diseñar nuevos blancos y adaptar los reactores, implica el uso de un mayor número de blancos (en promedio 5 blancos LEU frente a 1 HEU) al ser la reacción menos eficiente, lo que aumenta la cantidad de residuos y complica la logística. A principios del año 2011 la mayoría de la producción de molibdeno-99 sigue siendo a partir de blancos HEU, pero lo previsible es que en los próximos años se traslade en su totalidad a blancos LEU y que el uranio de alto enriquecimiento deje de estar disponible para usos civiles.

La producción en reactores nucleares supone otra gran dificultad a la hora de obtener ^{99}Mo . La construcción y operación de un reactor nuclear supone un gran reto, técnico y económico, que no todos los países están en disposición de realizar. Pero aparte de estas dificultades, probablemente la mayor sea el estado de gran parte de opinión pública, en muchos países y desde luego en España, en contra de la existencia de reactores nucleares. Los reactores destinados a la producción de energía, como



Figura 2.

LOCALIZACIÓN	NOMBRE	POTENCIA (MW)	AÑO
Mol, Bélgica	BR2	100	1961
Chalk River, Canadá	NRU	135	1957
Saclay, Francia	OSIRIS	70	1966
Petten, Holanda	HFR	40	1961
Pelindaba, Sudáfrica	SAFARI	20	1965

Tabla 1.

los existentes en las centrales nucleares españolas, no son aptos para la obtención de molibdeno-99, sino que son reactores nucleares con fines de investigación. En la actualidad, desde el cierre de los reactores JEN y Coral de la Junta de Energía Nuclear-Ciemat, España no dispone de ningún reactor de este tipo, y por tanto de capacidad de producción de molibdeno-99 y del resto de isótopos para fines médicos fabricados en reactores.

La producción mundial de ^{99}Mo se lleva a cabo, fundamentalmente, en sólo cinco reactores nucleares, localizados en cinco países, como se puede ver en la tabla 1.

Además de los citados, también hay un reactor dedicado a la producción de isótopos en Lucas Heights, Australia, llamado OPAL, de reciente construcción (2006) pero que todavía no exporta cantidades significativas de ^{99}Mo , y recientemente, con motivo de los problemas de suministro que se describirán más adelante, se ha comenzado a irradiar blancos de ^{235}U en los reactores MARIA de Polonia, y LVR-15 de la República Checa. En total, según la base de datos del OIEA, hay en el mundo 68 reactores nucleares dedicados a la

investigación, y disponen de ellos países como Grecia y Portugal. Algunos también producen ^{99}Mo , aunque en pequeñas cantidades o fuera de las redes internacionales de comercialización, como ha sido hasta el momento el caso del producido en Rusia.

Lo primero que llama la atención es el escaso número de reactores y, especialmente, su antigüedad, en torno a los 50 años en todos los casos. Desde el punto de vista geográfico, también es destacable su agrupación en Europa. Con esta situación puede entenderse que la producción mundial de molibdeno-99, de la que recordemos que dependen 28 millones de procedimientos diagnósticos en todo el mundo, es un proceso frágil con un elevado riesgo de interrupción.

CRISIS MUNDIAL EN EL SUMINISTRO DE ^{99}Mo

En la tabla 2, se recogen las principales incidencias en los reactores que han originado problemas en el suministro de ^{99}Mo desde 1997.

Como puede comprobarse, el número de reactores que producen ^{99}Mo se ha ido reduciendo con el tiempo, los problemas se hacen cada vez más frecuentes y su duración es cada vez mayor. Entre los años 2015 y 2017 se producirá también el cese definitivo de los reactores OSIRIS y HFR por lo que si no se adoptan medidas, la producción de molibdeno-99 no será suficiente para abastecer la demanda mundial, que se estima en 450.000 GBq al año (usando como fecha de referencia para calcular la actividad seis días posteriores a la irradiación del blanco, que es el estándar actual). Además, las previsiones estiman un incremento de las necesidades de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de aproximadamente un 3% anual hasta el año 2015. Aunque en algunas partes del mundo, como Europa occidental y los Estados Unidos de América, la demanda se puede estancar o incluso reducir, a causa del desarrollo de los nuevos radiofármacos emisores de positrones, en otros países, por ejemplo China y la Europa del este, la medicina nuclear basada en el tecnecio todavía no ha alcanzado su máximo potencial.

Desde agosto de 2008, cuando se produjo la parada inesperada del reactor HFR, hasta septiembre de 2010, en que finalizaron las reparaciones de este reactor, han sido dos años continuos de problemas de suministro, incluyendo la parada durante un año del reactor de Canadá, NRU. La situación ha llegado a ser crítica, con consecuencias para muchos pacientes ya que ha supuesto, en función del momento y el lugar, la cancelación o el retraso de entre el 20% y el 70% de los procedimientos diagnósticos previstos. En España, el impacto ha sido mínimo comparado con otros países de su entorno, debido en mi opinión, a que la mayoría de las dosis de radiofármacos se preparan en radiofarmacias comerciales, gestionadas por compañías farmacéuticas, en muchos casos las mismas que fabrican los generadores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, lo que ha permitido una mejor coordinación en las situaciones de escasez. Además, en un porcentaje significativo, en torno al 40%, las dosis se preparan en radiofarmacias centrales, que abastecen a varios hospitales y permiten optimizar el uso del $^{99\text{m}}\text{Tc}$. En el resto de la Unión Europea, con la excepción parcial del Reino Unido, la preparación de radiofármacos se lleva a cabo por el personal de los departamentos de Medicina Nuclear que los usan.

El análisis de las causas que han producido el desabastecimiento de molibdeno-99 es complejo. Desde el punto de vista económico, se puede considerar que ha habido un fallo de mercado, ya que se ha generado escasez de un producto del que hay demanda, y que en principio se podría producir. En la figura 2 se representa la cadena de valor.

FECHA	REACTOR	DURACIÓN	CAUSA
1995-97	BR2	21 meses	Renovación de las instalaciones
1997	NRU	5 días	Huelga
1997	SILOE (Francia)	-	Cierre definitivo del reactor
2002	HFR	42 días	Defecto de soldadura
2006	FRJ II (Alemania)	-	Cierre definitivo del reactor
2008-09	HFR	6 meses	Detección de burbujas de aire en el sistema de refrigeración
2009-10	NRU	12 meses	Fuga de agua pesada
2010	HFR	6 meses	Reparación del sistema de refrigeración

Tabla 2.

Para empezar, hay que tener en cuenta que todos los reactores nucleares citados están financiados por fondos públicos de los estados donde se encuentran. Si esos estados (fundamentalmente Canadá, Francia, Holanda, Bélgica y Sudáfrica) retiraran sus aportaciones económicas, los reactores tendrían que cesar su actividad, y la producción de ^{99}Mo también cesaría. Los gobiernos de estos países, interpretan que sus ciudadanos están subvencionando con sus impuestos la medicina nuclear del resto del mundo, y ejercen presiones para que esta situación cambie, al menos en el sentido de recibir mayores ingresos por el molibdeno que producen. Aunque esa interpretación es muy matizable, en cualquier caso la situación no parece sostenible. La irradiación de los blancos de ^{235}U comenzó históricamente por su utilidad pública, y en la actualidad para los reactores es una forma de conseguir fondos adicionales, pero la actividad principal de estos reactores no es la producción de molibdeno, sino la investigación nuclear. En cambio, al final de la cadena de valor, este molibdeno termina en las empresas farmacéuticas que fabrican los generadores, que son posteriormente comercializados a un precio determinado. El precio actual de los generadores no cubre todos los costes de producción, pero a corto plazo no es viable la subida de precios necesaria. En la mayoría de países, los procedimientos de medicina nuclear son pagados también por fondos públicos, directamente o a través de distintas modalidades de reembolso, y los organismos públicos que los gestionan no admiten una subida de precios. Es el caso de España, donde el precio de los medicamentos está regulado, e incluso recientemente se ha aprobado, como medida extraordinaria, una deducción del 7,5% en el precio de venta de los mismos. La situación es parecida en los países

donde la sanidad es mayoritariamente privada, puesto que las grandes compañías aseguradoras tienen todo el poder de negociación. Hasta el momento, la única aproximación a un reactor para producir isótopos, proyectado desde su inicio para ser rentable comercialmente, el reactor MAPLES, desarrollado conjuntamente por el organismo público Atomic Energy of Canadá, y la multinacional farmacéutica MDS Nordion, fue un fracaso, y el proyecto está cancelado en la actualidad. Por este motivo, la solución no puede venir de un solo país, debe ser conjunta, y se están haciendo los necesarios esfuerzos de coordinación a través de organismos internacionales como la Organización para la Cooperación y el Desarrollo (OCDE) y la Unión Europea.

SOLUCIONES

Para garantizar el suministro de isótopos para uso médico producidos en reactores nucleares deben implementarse medidas a corto, medio y largo plazo. Es necesario tener en cuenta que, puesto que los reactores no pueden irradiar blancos los 365 días al año, ya que incluso en las condiciones normales de funcionamiento, necesitan realizar paradas programadas para su mantenimiento, debe establecerse una sobrecapacidad de producción, que se estima en un 200%-250%, para garantizar el suministro, y esta sobrecapacidad también implica sobrecoste.

A corto plazo, es imprescindible coordinar las operaciones de los reactores existentes, de modo que no se solapen en sus paradas por mantenimiento. En Europa la organización que agrupa a las principales empresas del sector, AI-PES (*Association of Imaging Producers &*

Equipment Suppliers), está realizando con éxito esta labor de coordinación. También es necesario mejorar la logística, de modo que se reduzca el tiempo que transcurre desde la irradiación de los blancos hasta que las dosis de radiofármacos son administradas al paciente. Esto tiene implicaciones en la legislación sobre transporte de mercancías peligrosas, y por tanto es necesaria la intervención del OIEA, IATA, etc. Por último, también es posible optimizar el uso de cada generador de tecnecio producido, por ejemplo con una mayor utilización de las radiofarmacias centrales.

A medio plazo se puede ampliar la capacidad de producción de ^{99}Mo permitiendo que reactores nucleares ya existentes irradien blancos de ^{235}U . Es lo que se ha hecho ya en el caso citado anteriormente de los reactores MARIA y LVR-15, pero existen más reactores con esa capacidad, como el FRM II de Munich, o MURR de la Universidad de Missouri en Estados Unidos.

A largo plazo es necesaria la construcción de nuevos reactores, que aumenten la capacidad de producción y sustituyan a los que van a cerrar. En Europa hay tres proyectos fundamentales:

- JHL, ya en construcción en Cadarache, Francia, en el que participa el Ciemat español, previsto para 2014.
- PALAS, en Petten Holanda, previsto para 2017.
- MYRRHA, en Mol, Bélgica, previsto para 2022.

También pueden encontrarse productos a una escala menor, pero que satisfagan las necesidades de un mercado local, como el CNEA en Argentina o BATAN en Indonesia. Por último, es necesario continuar investigando en métodos alternativos de producción de molibdeno-99, como la activación por neutrones de ^{98}Mo o la producción directa de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en ciclotrones.

OTROS ISÓTOPOS PRODUCIDOS EN REACTORES

Existen otros isótopos radiactivos producidos en reactores nucleares, que si bien no tienen el alcance del molibdeno-99, permiten el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, beneficiando cada año a miles de pacientes en todo el mundo. El más importante tras el ^{99}Mo es el yodo-131, que se emplea en tratamiento del cáncer de tiroides y el hipertiroidismo, pero la lista es muy larga, ^{75}Se , ^{60}Co , ^{133}Xe . La mayoría de los isótopos para aplicaciones terapéuticas son producidos en reactores, y entre ellos están algunos de los que se tienen mejores expectativas para el futuro, como el lutecio-177. La reflexión que deben hacer las sociedades que se consideren avanzadas, es que si quieren beneficiarse del uso de esos isótopos, deberían también aceptar y compartir las contrapartidas que también tiene el uso de los reactores. ■