

La tecnología de las radiaciones en la cirugía y la industria farmacéutica: Reseña de sus aplicaciones

En muchos países se utilizan medicamentos, tejidos y otros materiales médicos esterilizados con rayos gamma en la atención de la salud

Si bien algunos medicamentos como los antibióticos pueden atacar y destruir las bacterias presentes en el organismo humano, ellos no se autoesterilizan. Los fármacos y/o sus adyuvantes asociados (materiales que refuerzan las propiedades de los medicamentos) pueden contener bacterias, provenientes de una fuente de origen primario o introducidas durante el proceso de producción. Su esterilización puede convertirse en un problema ya que muchas de esas sustancias reaccionan con el óxido de etileno y producen sustancias químicas tóxicas que son termoinestables.

La alternativa de fabricarlos en un medio estéril es costosa. Por tanto, desde hace mucho tiempo las radiaciones vienen ofreciendo una opción ingeniosa, aunque al principio se utilizaron de forma indiscriminada. De ahí que aquellos que esperaban que el tratamiento por irradiación fuera una panacea, aplicable a todos los estados y mezclas, se sintieran decepcionados. Desde entonces, los mejores resultados se han obtenido cuando se han aplicado los principios establecidos de la química de las irradiaciones.

Como todas las sustancias químicas, los fármacos y los adyuvantes pueden experimentar cambios químicos al ser sometidos a irradiaciones. Así cada sistema debe ser primeramente objeto de un estudio riguroso para examinar los cambios químicos inducidos y establecer la dosis máxima tolerada. Luego quizás sea preciso realizar otros ensayos para comprobar la estabilidad a largo plazo y demostrar que la dosis seleccionada no produce pérdida de actividad ni cambios farmacológicos nocivos. Afortunadamente, en la actualidad se dispone de una vasta literatura científica en que se documentan los efectos de las radiaciones sobre los sistemas farmacéuticos. La lección principal extraída es que, para

minimizar los daños, la irradiación debe llevarse a cabo en estado seco, sólido y en una atmósfera inerte. La presencia de agua y oxígeno provoca radicales libres reactivos que fomentan cambios químicos secundarios.

Independientemente del procedimiento de esterilización o tratamiento que se escoja, el producto final debe cumplir las normas de seguridad, calidad y eficacia establecidas por los órganos reglamentadores nacionales. Por lo general, ello implica que el productor debe convencer a la autoridad reglamentadora de que el tratamiento no ha alterado la actividad del medicamento ni ha introducido productos de degradación dañinos. Pese al inevitable prejuicio que existe contra las radiaciones, se ha logrado un avance continuo en el uso de la radioesterilización de los fármacos, en muchos casos debido a la inexistencia de otras opciones o al altísimo costo de las existentes.

Aunque algunos medicamentos se administran tópicamente en su forma pura y seca, de ordinario se elaboran fórmulas para propiciar la administración o entrega del ingrediente activo. A este fin se suelen utilizar, por ejemplo, los aceites y las pomadas con base de parafina o glicol de polietileno. Por consiguiente, también debe tomarse en cuenta la estabilidad de esos materiales adyuvantes al ser irradiados.

Fármacos, materias primas y vendas para heridas

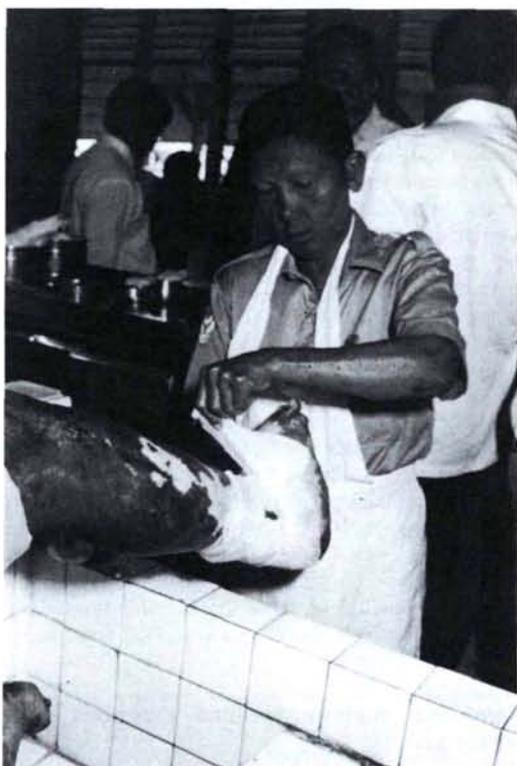
La mayoría de los fármacos sólidos que se irradian en seco no muestran una pérdida de actividad significativa al ser irradiados a 25 kGy, que debe ser el punto de partida en cualquier evaluación que se haga de la aplicabilidad de esta tecnología. (Véase el cuadro de la página 21.) Por tanto, se ha demostrado la posibilidad de utilizar las radiaciones gamma para esterilizar preparados comerciales de antibióticos de uso parenteral. El calor puede afectar negativamente a los aceites vegetales, pero los preparados como el propionato de testosterona, las

por
Glyn O. Phillips

El Profesor Phillips es Presidente del Newtech Innovation Centre, Croesnewydd Hall, Wrexham, Clwyd, LL 13 7YP, Reino Unido. Todas las referencias sobre el presente artículo pueden solicitarse al autor.



Pacientes en la leprosería del Hospital Sitanala, en Tangerang. La membrana amniótica esterilizada por irradiación se ha utilizado para curar sus heridas. (Cortesía: Newtech)



suspensiones oleosas oftálmicas de tetraciclina y el salicilato de fitostigimina con base oleosa son estables a las radiaciones. Desde hace mucho se vienen esterilizando sistemáticamente varios tipos de ungüentos oftálmicos mediante radiaciones. (Véase el recuadro.)

Materias primas. Las radiaciones también se utilizan ampliamente en la descontaminación de materiales expicientes de origen natural. La goma arábiga, que exuda de forma natural del árbol *Acacia*

Productos farmacéuticos aprobados para su esterilización por irradiación

Los órganos reglamentadores de varios países permiten la esterilización por irradiación de diversos productos farmacéuticos. A continuación figura una lista de productos aprobados:

AUSTRALIA: Gaviscon; cáscara de ispagul; crema lubricante; juegos de reactivos liofilizados de gluconato de calcio y DTPA para elaborar radiofármacos con tecnecio 99m; neomicina, polimixina y bacitracina (por separado o mezcladas como polvo medicinal para uso externo); solución salina normal (para la perfusión en los trasplantes renales); suspensión oleosa oftálmica de salicilato de fisostigmina; pomada oftálmica de óxido mercurico y de sulfacetamida sódica; suturas.

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA: Antibióticos; productos botánicos; pomada oftálmica de clorotetraciclina al 1%; colirios; pomadas oftálmicas; inyecciones; pigmentos; esteroides; pomada Sutilains USP; talco; pomada oftálmica de tetraciclina al 1%; productos veterinarios.

INDIA: Esponja de gelatina absorbible; tabletas de sodio de catalin; tiras de fluoresceína sódica; solución salina normal (para la perfusión renal); pomada oftálmica de base parafínica en tubos de aluminio desmontables (sulfato de atropina; cloranfenicol; sulfato de gentamicina; hidrocortisona y neomicina; clorhidrato de tetraciclina) y en cápsulas blandas de gelatina (cloranfenicol; sulfato de gentamicina); talco para el salpullido (antimicótico que contiene ácidos bórico y salicílico); materias primas (extracto seco de belladona; polvo de cornezuelo de centeno; papaina; polvo de la *rauwolfia serpentina*); lactato sódico de Ringer; sulfadiacina de plata; pomada dérmica de base PEG (sulfato de neomicina; acetato de hidrocortisona; alfaquimotripsina); suturas; productos veterinarios (prosales de quinapiramina).

INDONESIA: Hierbas medicinales; vendajes medicinales con sulfato de framcetina.

ISRAEL: Pomada oftálmica de clorhidrato de tetraciclina.

NORUEGA: Pomada de cloranfenicol.

REINO UNIDO: Pomada oftálmica de sulfato de atropina al 6%; pomada oftálmica de cloranfenicol; pomada ótica de cloranfenicol; vendajes para quemaduras con clorhexidina; pomada oftálmica de clorotetraciclina al 1%; aerosol de solución salina para lentes de contacto; pomada oftálmica de corticoesteroide; Debrisan; pomada oftálmica de neomicina; pomada oftálmica de sulfacetamida sódica al 6%; pomada oftálmica de tetraciclina al 1%; suspensión oleosa oftálmica de tetraciclina al 1%; polvo de tetraciclina para inyecciones intramusculares; polvo de tetraciclina para inyecciones intravenosas; pomada tópica de tetraciclina al 3%; productos veterinarios.

Fuente: Dr. Brian Read, Nordion International Inc., Canadá.

senegal de origen africano, se suele emplear como agente para comprimir en tabletas, revestir y encapsular el ingrediente activo. El producto natural, en la forma en que se entrega al fabricante, contiene inevitablemente una alta carga microbiana. Se ha demostrado que las radiaciones son un método excelente para descontaminar la goma arábiga, sin provocar degradación ni pérdida de funcionalidad o de viscosidad. La industria farmacéutica favorece ahora el tratamiento por irradiación de esta goma, aunque

esto no siempre sucede en la industria alimentaria, donde la goma arábica se emplea ampliamente como ingrediente y aditivo. Ese mejoramiento de un sin número de productos naturales para hacerlos alcanzar niveles microbianos aceptables es, hoy día, una de las crecientes aplicaciones de las radiaciones. (Actualmente la Comisión Europea se inclina a aceptar este proceso en la elaboración de alimentos.)

En condiciones de irradiación adecuadas se pueden esterilizar otros muchos materiales o espesadores sin inducir cambios químicos importantes. Entre ellos, cabe mencionar la celulosa de carboximetil sódico, la gelatina, el almidón, la parafina líquida, la lanolina y la parafina blanda blanca.

Vendas para heridas. Los materiales con base de carbohidrato utilizados para curar heridas también se esterilizan regularmente mediante radiaciones. Uno de los más conocidos es el Debrisan, dextrano reticulado que se produce en forma de gránulos porosos secos con propiedades altamente hidrofílicas. Al aplicarse sobre la herida que segrega, el Debrisan se expande y sella la herida. La materia exudada de la herida con las bacterias conexas es absorbida por la red macromolecular tridimensional, limpiándose así la herida. Este producto reduce la inflamación y el edema, impide la formación de postillas y mantiene la superficie suave y flexible. El Debrisan también puede prepararse como una pasta con alcoholes orgánicos estables a las radiaciones. El mérito del proceso de esterilización está en que el producto final seco o pasta puede procesarse envasado. Las radiaciones constituyen un valioso método de esterilización en el caso de los paquetes de vendas químicas para heridas y quemaduras.

La tecnología de las radiaciones en los tratamientos quirúrgicos

La experiencia con el trasplante de tejidos se remonta unos 2500 años a los tiempos de los cirujanos empíricos de la India, que utilizaban un colgajo de piel de la frente para reconstruir la nariz de quienes sufrían lesiones en su apéndice nasal en el campo de batalla. Gaspare Tagliacozzi (1549-1599), cirujano de Bolonia, dio inicio a la era moderna con su obra clásica titulada "La cirugía de la mutilación mediante injertos" en la que describió la adhesión de un colgajo de piel del antebrazo a la nariz, y la separación de la conexión varias semanas después de haberse realizado la operación. Ese injerto del tejido de una persona en su propio cuerpo es lo que se conoce con el nombre de *autoinjerto*. Tagliacozzi reconoció los problemas que se presentaban al transferir un injerto de una persona a otra (*aloinjerto*) y rechazó esa idea dada "la fuerza y el poder del individuo", predicción sorprendente de lo que hoy la ciencia reconoce como rechazo inmunológico.

La cirugía ha atravesado muchas fases antagónicas desde la época de Tagliacozzi. John Hunter fue el primero en utilizar el término "trasplante" para identificar la técnica con el "injerto" en el reino vegetal. A fines del siglo pasado, hubo un período en que se utilizó indiscriminadamente el *aloinjerto* de piel y de partes de órganos y el consenso era que éste surtía efecto. Reverdin (1842-1929) incluso informó sobre el éxito obtenido con el empleo de injertos de

	Dosis (kGy)	Pérdida de actividad (%)
Clorotetraciclina	17,9-100	0
Oxitetraciclina	17,9-100	0
Cloranfenicol	17,9	0
Clorhidrato de tetraciclina	80	0
Clorhidrato de estreptomina	25	0
Bencilpenicilina sódica	25	0
Fenoximetilpenicilina	25	0
Penicilina benzatínica	25	0
Dihidroestreptomina	25	0
Bencilpenicilina potásica	17,9	0
Sulfato de polimixina	25	0
Polimixina	hasta 80	0
Colimicina	hasta 80	0
Nistatina	hasta 80	0
Micerina	hasta 80	0
Sulfapiridina	25	0
Sulfatiazol	25	0
Sulfato de estreptomina	25	3
Dihidroestreptomina	250	5
Sulfato de neomicina	25	4
Bencilpenicilina sódica	250	~3
Penicilina benzatínica	250	~3
Fenoximetilpenicilina	250	~3
Bacitracina de zinc	25	7,1
Bacitracina de zinc	250	26,7

piel de animales (*xenoinjerto*). En realidad confundían el verdadero injerto con el crecimiento de la nueva piel. El período transcurrido desde entonces se ha caracterizado por el surgimiento de nuevos conocimientos inmunológicos y por una mayor convicción de que la única solución viable es *autoinjerto*. El experimento más influyente fue el realizado por Medawar y Gibson en la Unidad de Quemados del Medical Research Council de Glasgow, en el que se demostró que un paciente quemado rechazaba un segundo grupo de injertos de piel con más rapidez que el primer grupo. Esta parecía ser la prueba concluyente de que los *aloinjertos* carecían de valor clínico.

Sin embargo, no fue así. Este juicio fue prematuro. Actualmente sólo en los Estados Unidos se usan más de 500 000 *aloinjertos* para tratamientos quirúrgicos. El empleo de radiaciones ionizantes para esterilizar los *aloinjertos* de tejidos es uno de los principales factores que ha influido en este extraordinario cambio de criterios. El programa del OIEA sobre la radioesterilización de tejidos ha desembocado en el establecimiento de bancos multitejidos en 13 países de la región de Asia y el Pacífico, y se están creando otros bancos en África y América del Sur.

Con el fin de lograr aún mayores progresos, particularmente en los países en desarrollo, el OIEA ha recabado el apoyo de las principales asociaciones mundiales que promueven esta tecnología, entre las que se cuentan la American Association of Tissue

Pérdida de actividad de fármacos sólidos irradiados

Banks, la European Association of Tissue Banks, y la Asia and Pacific Surgical Tissue Bank Association. Asimismo, a menudo se convocan reuniones internacionales en las que se evalúa la aplicación de las radiaciones en la esterilización de tejidos y en otras esferas de la atención de la salud.

Origen de los tejidos

Es importante reconocer que la cuestión que se aborda en este trabajo no es el trasplante de órganos vivos, sino de tejidos no viables (muertos), tecnología simple y, por tanto, muy poco costosa. El programa del OIEA se concentra en los tejidos que son de máximo beneficio para los países en desarrollo y que reducen su dependencia de costosos dispositivos prostéticos importados, recubrimientos de piel artificiales y vendas para heridas. Estos materiales son, entre otros, huesos, piel, membranas amnióticas, tendones y cartílagos.

Las donaciones de seres humanos vivos y muertos contribuyen al suministro de tejidos. En todo el mundo se practica la cirugía para la sustitución total de la cadera (la artroplastía) en la que es preciso eliminar la cabeza del fémur. Este hueso de donantes vivos se retiene para ser procesado y utilizado en futuros tratamientos quirúrgicos. Al producirse la defunción, en el caso de que se haya hecho donación por consentimiento, los tejidos pueden obtenerse dentro de las 24 horas siguientes al fallecimiento. Hay contraindicaciones médicas que deben observarse rigurosamente, ya que la existencia de malignidades, enfermedades infecciosas, una farmacoterapia prolongada, o envenenamiento o ahogamiento antes de la muerte podría invalidar el empleo de esos tejidos.

En el caso de los donantes vivos, se realizan análisis de sangre para detectar todas las enfermedades transmisibles. Después de permanecer esa sangre seis meses en cuarentena se hará un segundo análisis de sangre al donante. Ello obedece al hecho de que entre la infección con el VIH y la aparición del anticuerpo VIH puede transcurrir un período de varias semanas a seis meses.

Cabe recalcar que en las conversaciones con los familiares para que autoricen la donación de tejidos se actúa con suma delicadeza. El cadáver es tratado con gran respeto y después de obtenerse los tejidos se reconstituyen los miembros con cuidado. Todos los huesos extraídos se sustituyen con estructuras idénticas hechas de madera o de plástico, de manera que al concluir no se observa ningún daño externo en el cadáver.

Tratamiento y esterilización

Los métodos de tratamiento se han perfeccionado para reducir el nivel de contaminación en cada paso y facilitar a los cirujanos tejidos sanos y útiles. En el Clwyd and Oswestry Research Tissue Bank se ha demostrado la eficacia del método siguiente para el tratamiento de huesos:

Primeramente el hueso se pasteuriza a 56°C durante tres horas. A esa temperatura el VIH se inactiva en 20 minutos. Con este tratamiento también

se inactivan las enzimas termolábiles que podrían digerir algunos componentes y se matan los organismos sensibles al calor. A esta temperatura no se inactiva la proteína morfogénica ósea, que propicia el crecimiento del nuevo hueso implantado. Los tejidos blandos adheridos al hueso se separan y se elimina el cartílago de la cabeza femoral. Luego se congelan los huesos durante la noche (-20°C) y se cortan con una sierra eléctrica de cinta. Para extirpar la médula y la grasa, los huesos se lavan continuamente bajo chorros de agua fría y caliente (50°C) de forma alterna. Después de permanecer congelados a -20°C durante cuatro o cinco días, los huesos se liofilizan. Los huesos, en sus diferentes formas, tamaños y tipos, se empaquetan en un doble envase de película de poliéster o polietileno y de papel kraft médico laqueado en cuadrículas resistente a las radiaciones. En esta etapa se aplica una tercera capa de polietileno y se sella al calor. Finalmente se esteriliza el envase con radiaciones gamma. Todos los injertos se identifican con rótulos que permiten conocer todos los pormenores del donante y todos los procesos a que se ha sometido el hueso.

Toda la gestión y las operaciones del banco de tejidos se rigen por un sistema general de calidad que abarca la buena práctica de fabricación. El tratamiento reduce las propiedades antigénicas y mejora la incorporación del injerto después de efectuarse el trasplante. Los procesos de lavado y liofilización, y la ulterior irradiación con rayos gamma, se aplican por igual en el tratamiento de otros tejidos.

Los programas emprendidos en el marco del Acuerdo de Cooperación Regional del OIEA para Asia y el Pacífico se centran actualmente en la introducción de sistemas generales de calidad y en la capacitación relacionada con esos sistemas, con el objetivo de garantizar que todos los bancos de tejidos tengan acceso a las mejores prácticas y a información detallada sobre los procedimientos de tratamiento más eficaces. También se introducen métodos de aprendizaje abierto. A partir del momento en que se apliquen sistemas uniformes, se prevé que se valide cada uno de los bancos de tejidos y se intercambien aloinjertos de tejidos estériles en toda la región.

La esterilización por irradiación es hoy indudablemente el mejor método para el tratamiento de los huesos aunque sólo sea por su capacidad para penetrar por completo en los aloinjertos óseos de gran tamaño. Además, últimamente se han recibido informes sobre los efectos tóxicos de aloinjertos óseos liofilizados y esterilizados con óxido de etileno. En el proceso de irradiación, el paso de la liofilización reduce el contenido de agua a menos del 5%, con lo que se disminuyen los efectos secundarios de los radicales libres derivados del agua. Los tejidos más estables a las radiaciones son aquellos que contienen la mayor proporción de colágeno. El glicosaminoglicano es el componente de tejido conectivo más inestable a las radiaciones. Es por ello que una dosis excesiva de irradiaciones puede influir en el comportamiento mecánico del tejido. De ahí la importancia que se otorga a la selección de la dosis. (En el documento TECDOC-454 de 1986 del OIEA, *Technical and Economic Comparisons of Irradiation and Conventional Methods*, figura un informe completo sobre este tema.) El programa coordinado de investigación del Organismo ha permitido deter-

minar las condiciones óptimas para que los tejidos se dañen lo menos posible al ser irradiados.

Uso quirúrgico

Cuando el hueso se pierde por enfermedad o trauma, debe sustituirse si se quiere que el miembro funcione. Utilizando metales y polímeros sintéticos se han producido dispositivos prostéticos ingeniosos como soportes de las estructuras mecánicas del cuerpo. Una vez implantados, éstos deben permanecer de por vida en el organismo de la persona. Por otra parte, cuando el hueso del aloinjerto esterilizado por irradiación se emplea para sustituir el hueso faltante, actúa como un andamio biocompatible. Si se siguen los criterios requeridos, el hueso del paciente crecerá e incorporará el aloinjerto en cuestión de semanas. En consecuencia, toda la estructura será la del hueso del propio paciente. El hueso muerto se habrá transformado en un nuevo hueso vivo. De ahí el lema del Bethesda Tissue Bank de los Estados Unidos de América, *Et Mortua Vita* (Lo muerto vive). Ahora bien, para lograr el crecimiento del nuevo hueso mediante la osteoconducción y la osteoinducción pueden ayudar en gran medida los conocimientos que se tengan del papel que desempeña la proteína morfológica ósea, la adición de la propia médula autóloga durante el trasplante y una buena fijación quirúrgica.

Aloinjertos más pequeños. El programa del OIEA aún no ha abordado la producción y el uso de aloinjertos de gran tamaño para sustituir secciones de miembros completos en los casos en que la amputación sea la única opción posible. En ortopedia general los aloinjertos más pequeños tienen una mayor diversidad de usos útiles, como por ejemplo:

- rellenar una cavidad después de extirpar un quiste o tumores benignos. El hueso injertado se incorpora rápidamente, y fomenta la cicatrización y el remodelamiento.
- actuar como sostén de las estructuras óseas. En este caso se trata de un soporte osteoconductor para fracturas de superficies articulares.
- aumentar la cantidad de autoinjertos necesarios para promover la unión ("soldadura biológica") como en la fusión de las vértebras en el caso de la escoliosis.
- revisar la artroplastia de la cadera resultante de la pérdida del hueso debida al desgaste ocasionado por el dispositivo prostético implantado, lo que hace que queden sueltas la cadera y los injertos de metal en las rodillas. Este uso aumentará bruscamente, en especial entre los pacientes jóvenes, que será el grupo de mayor demanda.
- efectuar una gran diversidad de tratamientos quirúrgicos bucales para rellenar cavidades, reparar la pérdida de huesos por traumas y tumores en la mandíbula.

Los aloinjertos presentan muchas ventajas en comparación con los autoinjertos. Se pueden almacenar y se ofrecen en grandes cantidades y en diferentes tamaños y formas. En los países en desarrollo también ayudan al cirujano en el sentido de que evitan que éste tenga que tomar el autoinjerto del paciente, proceso que, por ejemplo, prolonga el tiempo del acto quirúrgico, consume mano de obra

especializada, anestésicos y sangre, y puede constituir una nueva fuente de infección.

Tejidos membranosos

Las heridas abiertas, ya sea por quemadura o por úlceras, constituyen una fuente de infección y provocan la pérdida de líquido. Los trastornos metabólicos resultantes pueden ser fatales. De ahí que en estos casos sea preciso que la herida abierta, posiblemente contaminada, quede cerrada y desinfectada lo antes posible. La piel o la membrana amniótica esterilizadas por irradiación y liofilizadas para aloinjertos pueden servir de vendaje salvador. Con la membrana amniótica, los factores angiogénicos que permanecen en la membrana tratada que sustenta al bebé en el útero también pueden ser útiles como vendaje para estimular la granulación del tejido y la formación de la nueva piel.

El programa del OIEA concede muchísima importancia a la producción de vendajes de membrana amniótica esterilizados por irradiación y liofilizados ya que en los países musulmanes no se pueden obtener fácilmente tejidos de cadáveres. Este tratamiento para las quemaduras alivia considerablemente el dolor y es sumamente eficaz en función de los costos comparado con las opciones comerciales. Por ejemplo, en el Pakistán se produce la membrana amniótica a una fracción de rupia por pulgada cuadrada, frente a 80 rupias en el caso de los vendajes de piel comerciales.

Así pues, el enfoque de los cirujanos respecto del uso de los aloinjertos ha ido de un extremo a otro: primero, una confianza infundada, luego el desencanto y ahora una evaluación realista de su valor. Actualmente los aloinjertos esterilizados por irradiación son uno de los recursos más poderosos de que disponen todos los cirujanos ortopédicos modernos. Los aloinjertos de piel y de membrana amniótica pueden contribuir en gran medida al tratamiento de quemados con lo que los países en desarrollo pueden reducir su dependencia de los costosos sustitutos sintéticos comerciales.

Comparados con el Creador, los químicos son aún aprendices en el arte de la fabricación de tejidos.