

00524
64

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE QUIMICA

PROPUESTA A LA F.E.U.M. (FARMACOPEA DE LOS
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS) DE INCLUIR UN CAPITULO
QUE CONTEMPLA EL ANALISIS DE RADIOFARMACOS.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
ADRIANA GARRIDO PONCE DE LEON



MEXICO. D. F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Q.F.B.	María Teresa Buentello Rodríguez
Vocal	M. en C.	Norma Trinidad González Monzón
Secretario	Q.F.B.	Georgina Margarita Maya Ruiz
1er. Suplente	Q.F.B.	Honoría Fuentes Sixtos
2do. Suplente	Q.F.B.	Raúl Lugo Villegas

El presente trabajo se desarrolló en el Departamento de Control Analítico,
Facultad de Química, UNAM.

Asesor del tema



Q.F.B. Georgina Margarita Maya Ruiz

Sustentante del tema



Adriana Garrido Ponce de León

AGRADECIMIENTOS

A mis papás:
JORGE GARRIDO MARÍN
MA. CRISTINA PONCE DE LEÓN CANO
por ser mi ejemplo de responsabilidad y de esfuerzo.
Por que sin su apoyo y sus sacrificios esto no hubiera sido realidad.

A **CRIS** por ser otro gran ejemplo de que con empeño,
todo se puede lograr.

A **JORGE**, por que sabes que el mejor y el más sincero apoyo, lo
encuentras en tu familia. Por tantos buenos momentos.

A **ESTHER** y **LALO** por las tantas veces que han estado cerca
apoyándonos a mis hermanos y a mí.

A **GUILLELMO** por ser parte importante de esta larga historia,
por estar siempre presente.

A **JAIME** por estar conmigo al tomar
decisiones importantes y conocer juntos tantas cosas.

A **NADIA** y **SABYNE** por haber compartido los esfuerzos
y satisfacciones que implica el estudiar esta carrera.

A Eleaneth, Gaby, Ana, Miriam, Mayra, Adrián, Juan, Angélica, Gina, Cata, Luis Jorge y a todos
aquellos que me acompañaron en este camino.

A la **UNAM** y a la **FACULTAD DE QUÍMICA**
por el privilegio de haber formado parte de ellas, por permitirme conocer y aprender
tanto en su variedad de culturas.

A mi abscora, **QFB GEORGINA MAYA**
por su gran apoyo al compartir conmigo su
conocimiento y dedicarme parte de su valioso tiempo.

A la **Q.F.B. Ma. TERESA BUENTELLO**
por sus importantes observaciones
para la elaboración de este trabajo.

DEDICATORIAS

**A NETITO por decirme que eso,
tiene una definición: tenacidad.**

...Te extraño...

**A mi mamá y mi papá,
ya que este paso es un buen resultado
a tanto esfuerzo y tantas preocupaciones.**

OBJETIVOS :

- Proponer la inclusión de un capítulo dedicado al estudio de radiofármacos para recurrir a la F.E.U.M. (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos), como referencia principal para realizar las determinaciones requeridas en el control de calidad de éstos.

o

- Hacer del conocimiento de los estudiantes de la carrera de Química Farmacéutica Biológica la importancia de la existencia, la aplicación y análisis de los radiofármacos.

JUSTIFICACIÓN:

Cuando es necesario conocer alguna información relacionada con algún medicamento con respecto a su Control de Calidad (muestreo, especificaciones y ensayos) se consulta, como primera instancia a la F.E.U.M. (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos) que es el instrumento normativo legal utilizado para control de medicamentos, donde encontramos cada uno de los parámetros a determinar al medicamento en cuestión, en la forma farmacéutica en que se presente.

Es importante hacer notar que en lo referente a los radiofármacos no se cuenta con especificaciones oficiales, esto es que, no hay nada contemplado en la F.E.U.M., y cuando llega a ser necesario contar con la información para algún estudio sobre estos, el interesado se tiene que apoyar en otras Farmacopeas como lo son la U.S.P. (United States Pharmacopeia) y la B.P. (British Pharmacopoeia).

Actualmente cada vez es más común saber que alguna persona se ha sometido por ejemplo, a una tomografía computarizada o que ha estado bajo tratamiento de irradiación para combatir un cáncer; esto nos indica que cada día se hace más necesario el uso de estos medicamentos en las áreas de diagnóstico, prevención y tratamiento de un gran número de enfermedades. Así, al ir en aumento su demanda, es lógico pensar que aumenta su producción y por lo tanto la frecuencia de realizar ensayos de Control de Calidad.

Por esto, he considerado apropiado proponer a la F.E.U.M. que cuente con un capítulo dedicado a estos medicamentos que tienen un amplio uso en nuestro país, motivo por el cual se ha elaborado este trabajo.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES TEÓRICOS.....	1
1.1 ESTRUCTURA ATÓMICA.....	1
1.2 LAS RADIACIONES.....	2
1.2.1 Radiación α	3
1.2.2 Radiación β	3
1.2.3 Radiación γ	4
1.3 FISIÓN NUCLEAR.....	5
1.4 SERIES RADIATIVAS.....	5
1.5 PERÍODO DE SEMIDESINTEGRACIÓN (VIDA MEDIA).....	6
1.6 DETECCIÓN DE LA RADIACIÓN.....	6
1.7 UNIDAD DE ACTIVIDAD.....	7
1.8 DOSIS DE RADIACIÓN (ACTIVIDAD BIOLÓGICA).....	7
1.9 HISTORIA DE LA MEDICINA NUCLEAR.....	8
1.9.1. Fechas más importantes en la historia de la medicina nuclear.....	11
CAPÍTULO 2. GENERALIDADES.....	13
2.1 CAMPO DE ACCIÓN.....	13
2.2 PARA REALIZAR EL EXAMEN.....	14
2.3 RADIACIÓN NATURAL Y RADIACIÓN ARTIFICIAL.....	15
2.4 PROTECCIÓN RADIOLÓGICA.....	16
2.5 APLICACIONES DE LOS PROCEDIMIENTOS DE LA MEDICINA NUCLEAR.....	17
2.6 IMÁGENES EN MEDICINA NUCLEAR.....	18
2.6.1 Instrumentación.....	18
2.6.2 Camerógrafa.....	19
2.6.2.1 Modo de operación.....	19
2.6.2.2 Collimador.....	19
2.6.2.3 Detector.....	21
2.7 EL RADIOFÁRMACO IDEAL.....	21
2.7.1 Selección del fármaco.....	22
2.7.2 Tipo y energía de emisión.....	22
2.8 PRODUCCIÓN DE RADIONUCLEÓTIDOS.....	23
2.8.1 Características de radionucleótidos usados en pruebas con imágenes.....	24
2.9 RADIOFÁRMACOS (PREPARACIONES RADIOFARMACÉUTICAS).....	24
2.9.1 Forma física de los radiofármacos.....	25
2.9.2 Localización de los radiofármacos.....	25
CAPÍTULO 3. FARMACOEPA BRITÁNICA (BP).....	27
3.1 DEFINICIONES.....	27
3.2 CARACTERÍSTICAS.....	28
3.2.1 Medición de la vida media.....	28
3.2.2 Determinación de la naturaleza y energía de la radiación.....	29
3.3 IDENTIFICACIÓN.....	31
3.4 MEDICIÓN DE LA RADIATIVIDAD.....	31
3.5 PUREZA RADIONUCLEÓTIDA.....	32
3.6 PUREZA RADIOQUÍMICA.....	33
3.7 RADIATIVIDAD ESPECÍFICA.....	34
3.8 ESTERILIDAD.....	34
3.9 PIROGÉNEOS.....	34
3.10 DISTRIBUCIÓN FISIOLÓGICA.....	35
3.11 ALMACENAMIENTO.....	36
3.12 ETIQUETADO.....	36
3.13 MONOGRAFÍAS DE RADIOFÁRMACOS.....	37
3.13.1 Determinaciones contempladas en la Farmacopea Británica.....	37
3.13.1.1 Cápsulas.....	37
3.13.1.2 Cápsulas para uso diagnóstico.....	37
3.13.1.3 Inyectables.....	37
3.13.1.4 Inyectables del Tc 99m.....	40
3.13.1.5 Inyectables para uso diagnóstico.....	43

3.13.1.6 Soluciones	43
3.13.1.7 Soluciones estériles	44
3.13.1.8 Desechados	44
CAPÍTULO 4. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA (USP)	45
4.1 PUREZA RADIOQUÍMICA	45
4.2 PUREZA RADIONUCLEÓTIDA	45
4.3 TÉRMINOS Y DEFINICIONES	45
4.4 ETIQUETADO	46
4.5 INSTRUMENTACIÓN	46
4.6 IDENTIFICACIÓN	49
4.6.1 Radionucleótidos beta-emisores	50
4.6.2 Radionucleótidos gamma emisores	50
4.6.3 Impurezas radionucleótidas	50
4.7 RADIOFÁRMACOS PARA TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES	51
4.7.1 Pruebas de estabilidad y fecha de expiración	51
4.7.2 Control de calidad	51
4.8 MONOGRAFÍAS DE RADIOFÁRMACOS	53
4.8.1. Determinaciones contempladas en la Farmacopea de los Estados Unidos de América	53
4.8.1.1 Cápsulas	53
4.8.1.2 Casos	54
4.8.1.3 Inyectables	55
4.8.1.4 Inyectables del Tc 99m	60
4.8.1.5 Soluciones	63
4.8.1.6 Solución oral	64
4.8.1.7 Suspensión	64
CAPÍTULO 5. APLICACIONES DE RADIOFÁRMACOS	65
5.1 Br 77	65
5.2 F 18	65
5.3 I 131	66
5.4 I 131 y I 129	66
5.5 I 131 y I 125	66
5.6 Lu 177	67
5.7 Radiolantánidos	67
5.8 Re 184	67
5.9 Re 186	67
5.10 Sm 153	68
5.11 Tc 99m	69
5.12 Tl 201	72
5.13 Y 90	73
CAPÍTULO 6. NORMAS RELACIONADAS	74
6.1 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-001-NUCL-1994	74
6.2 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-007-NUCL-1994	75
6.3 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-013-NUCL-1995	76
6.4 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-032-NUCL-1997	77
6.5 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-033-NUCL-1999	77
CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES	79
COMENTARIOS	80
CAPÍTULO 8. BIBLIOGRAFÍA	82
GLOSARIO	87

Los nombres de las normas se encuentran en el contenido del capítulo 6.

CAPÍTULO I. ANTECEDENTES TEÓRICOS

1.1 ESTRUCTURA ATÓMICA

Se tiene una concepción muy simple del átomo, debido a que sólo tres partículas subatómicas tienen importancia desde el punto de vista del comportamiento químico, éstas son los protones, neutrones y electrones. A los protones y neutrones se les llama nucleones.

Los protones tienen carga positiva, los electrones tienen carga negativa de igual magnitud y los neutrones no tienen carga. Los átomos no tienen carga eléctrica neta, ya que existe en ellos igual número de electrones que de protones; los protones y neutrones se encuentran en una porción pequeña del átomo denominada núcleo. El resto del átomo es el espacio donde se mueven los electrones, que son atraídos hacia el núcleo y se mantienen girando en este espacio, por la atracción que existe entre partículas de diferente carga eléctrica (atracción coulombica o electrostática).

Se llama energía de enlace a la energía que se necesita para la descomposición del núcleo en protones y neutrones separados. Así pues, mientras mayor sea la energía de enlace, más estable será el núcleo para evitar tal descomposición.

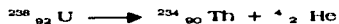
La identidad de un elemento depende del número de protones que contenga su núcleo. De hecho, podemos definir un elemento como una sustancia cuyos átomos tienen el mismo número de protones. El número de protones denominado número atómico, se indica con un subíndice. El superíndice se denomina número de masa y es el número total de protones más el número de neutrones que existen en el átomo. Los átomos con el mismo número atómico, pero con diferente número de masa reciben el nombre de ISÓTOPOS.

Los diferentes isótopos de un mismo elemento se distinguen entre sí mencionando su número de masa. Normalmente, los subíndices y superíndices se utilizan con el símbolo de un elemento sólo cuando se hace referencia a un isótopo de un elemento en particular. (Fe^{64}_{26} , Fe^{56}_{26} , Fe^{57}_{26}).

El término nucleótido se aplica por lo general a un núcleo con un número específico de protones y neutrones. (1)

Entre los isótopos de un elemento determinado, los hay que son estables y otros que presentan inestabilidad, es decir, que el número de protones y neutrones existente no es compatible con el estado de equilibrio permanente. Los isótopos inestables de un elemento son también llamados isótopos radiactivos o radioisótopos. (2)

Un ejemplo de esto es el Uranio 238 el cual espontáneamente emite rayos alfa. Cuando un núcleo de U^{238} pierde una partícula alfa, el fragmento restante tiene un número atómico de 90 y un número de masa 234. Es, por lo tanto, un núcleo de Torio 234 .



Cuando un núcleo se descompone de esta manera espontáneamente, se dice que se ha desintegrado o que ha sufrido desintegración radiactiva.

Un núcleo también puede cambiar de identidad si es bombardeado por un neutrón o por otro núcleo. Las reacciones nucleares que son inducidas de esta manera reciben el nombre de transmutaciones nucleares. Una transmutación se presenta, por ejemplo, cuando el núcleo del Cl 35 es bombardeado por un neutrón (1_0n); este choque produce un núcleo de Azufre 35 y un protón (1_1p ; 1_1H).



La inestabilidad de un nucleótido se pone de manifiesto por la emisión de radiaciones electromagnéticas y partículas procedentes del núcleo. Tal fenómeno físico es conocido con el nombre de Radiactividad.

Los radionucleótidos pueden presentarse naturalmente, o bien ser producidos y, en tal caso, se les llama radionucleótidos artificiales, estos son los utilizados en Medicina Nuclear y se obtienen en los reactores nucleares o mediante aceleradores de partículas.

1.2 LAS RADIACIONES

Las radiaciones procedentes de un radionucleótido que, como se ha dicho parten de su propio

núcleo, se han clasificado en radiaciones α , β y γ . (2)

Tipo de radiación	α	β	γ
Carga	2+	1-	0
Fuerza relativa de penetración	1	100	1000
Identidad	Núcleo de He^{+2}	Electrones	Radiación de alta energía

(1)

1.2.1 Radiación α

Este tipo de radiaciones están constituidas por dos protones y dos neutrones, es decir, coinciden con un núcleo de helio (He^{+2}). Su carga es positiva debido a la presencia de los protones.

Una transmutación es cuando un radionucleótido produce una emisión α , el nuevo elemento tendrá un número de masa inferior en cuatro unidades y su número atómico habrá descendido en dos.

Como ejemplo de emisor α tenemos el Ra^{226}_{88} , el cual se transmuta en Rn^{222}_{86} , tras haber emitido una partícula α . (2)



El alto poder de irradiación de los emisores y su escaso poder de penetración que dificulta su detección externa, hace que estos emisores no se utilicen en Medicina Nuclear.

1.2.2 Radiación β^-

Esta radiación está constituida por un electrón procedente del núcleo de un radionucleótido, es por tanto, de carga negativa (${}^0_{-1}\text{e}$). (2) El superíndice cero indica que la masa de los electrones es excesivamente pequeña en comparación con la masa de un nucleón.

La transmutación que se produce da origen a un elemento de igual número másico y de número atómico superior en una unidad.

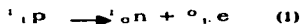


Entre los radionucleótidos emisores de radiación β^- debemos mencionar especialmente el C^{14} , H^3 y el P^{32} .

Las partículas β^- son emitidas por cada radionucleótido, con una energía característica mucho menor que la de las partículas α (1000 veces inferior), como consecuencia su poder de penetración es mayor.

Existen radionucleótidos que emiten una partícula análoga al electrón pero de carga positiva que se conoce como positrón, a tal emisión se le denomina β^+ ; el positrón es emitido tras haber pasado un protón a neutrón.

La emisión β^+ está caracterizada por una transmutación que da origen a un elemento de número atómico menor en una unidad, debido a la pérdida de un protón. (2)



Un ejemplo de radionucleótido que produce una emisión β^+ es el N^{12} .

La Medicina Nuclear diagnóstica, utiliza los emisores β en pruebas "in vitro", mediante los llamados líquidos de centelleo.

Tanto las partículas α como las β^- y β^+ son expulsadas del núcleo.

1.2.3 Radiación γ

Esta radiación es de naturaleza electromagnética de longitud de onda muy corta, es decir, la misma que corresponde a la luz visible, a la radiación ultravioleta o a los rayos X, y no posee, por tanto, ningún tipo de carga, (${}^0_0\gamma$).

La radiación γ , a diferencia de las radiaciones α y β , producen una ionización indirecta en su paso a través de la materia. La radiación γ expulsa un electrón de un átomo, ya sea por efecto fotoeléctrico (el electrón es de capas profundas, siendo emitidos a continuación rayos X), o por efecto Compton, (el electrón es de capas superficiales y en tal caso no sólo se obtiene un electrón, sino que además aparece una radiación γ de menor energía, y es el electrón expulsado el que ioniza el medio).

La capacidad de penetración de la radiación γ es mucho mayor que la correspondiente a la β . Esta propiedad es la que permite la utilización de los emisores γ en Medicina Nuclear y por ello son los más usados en este campo.

La mayoría de los emisores γ , como el I^{131} , Au^{198} , Ga^{67} , emiten a su vez, radiación β . Determinados radionucleótidos son emisores γ puros, siendo el más usado de ellos el Tc^{99m} . El proceso que sufre dicho radionucleótido se denomina transición isomérica. (2)

1.3 FISIÓN NUCLEAR

En la fisión nuclear un núcleo pesado (número de masa > 200), se divide para formar núcleos más pequeños de masa intermedia y uno o más neutrones. Ya que los núcleos pesados son menos estables que sus productos, este proceso libera gran cantidad de energía. (3)

Si una fisión produce dos neutrones, estos dos neutrones pueden causar dos fisiones. Por lo tanto, los cuatro neutrones liberados, van a producir cuatro fisiones y así sucesivamente. Se les da el nombre de reacciones en cadena ramificada a las reacciones que se producen de esta manera. (1)

1.4 SERIES RADIATIVAS

Las series radiactivas o series de desintegraciones nucleares se denominan a la sucesión de reacciones nucleares que se inician con un núcleo inestable y terminan con uno estable, por ejemplo, algunos núcleos como el U^{238} , no pueden ganar estabilidad por una simple emisión, por consecuencia, se presenta una serie de sucesivas emisiones: El U^{238} se desintegra hacia el Torio 234 , el cual a su vez se desintegra en Protactinio 234 , desintegrándose subsecuentemente. Tales reacciones sucesivas continúan hasta que se forma un núcleo de Plomo 206 que es estable. (1)

1.5 PERÍODO DE SEMIDESINTEGRACIÓN (VIDA MEDIA)

Se llama período de semidesintegración ($T_{1/2}$) al tiempo que tarda en reducirse a la mitad la actividad de un radionucleótido, o sea que en este intervalo de tiempo el número de desintegraciones por unidad de tiempo se convierte en la mitad de su valor. (2)

Se han podido observar vidas medias que van desde millonésimas de segundo hasta millones de años.

	Isótopo	Vida media (años)	Tipo de desintegración
Radiosítopos naturales	U^{238}_{92}	4.5×10^9	Alfa
	U^{235}_{92}	7.1×10^8	Alfa
	Th^{232}_{90}	1.4×10^{10}	Alfa
	K^{40}_{19}	1.3×10^{10}	Beta
	C^{14}_6	5700	Beta
Radiosítopos sintéticos	C^{230}_{84}	24000	Alfa
	Cs^{137}_{55}	30	Beta
	Sr^{90}_{38}	28.2	Beta
	I^{131}_{53}	0.022	Beta

Una característica importante de las vidas medias en la desintegración nuclear es que no se ven afectadas por las condiciones externas tales como la temperatura, presión o estado de combinación química. (1)

Cada radionucleótido se caracteriza por una vida media invariable, expresada en unidades de tiempo y por la naturaleza y energía de su radiación. La energía es expresada en electronvolt (eV), kilo-electronvolt (keV) o mega-electronvolt (MeV). (5)

1.6 DETECCIÓN DE LA RADIACIÓN

La radiactividad se puede medir y detectar mediante un dispositivo conocido como Contador Geiger-Müller, el cuál consiste de un tubo sellado con un cable delgado que pasa por su parte media, alrededor de la pared interna del tubo está un cilindro metálico delgado; tanto el cilindro como el alambre se conectan exteriormente a una batería. Cuando el producto de una desintegración radiactiva penetra al tubo, deja tras de sí una estela de iones que conducen la corriente eléctrica. Así, cada partícula radiactiva, que penetra en el tubo, produce un ligero aumento en la corriente de electricidad entre los dos metales. En otras palabras, el circuito se

cierra momentáneamente cuando la radiación penetra en el tubo. Así, un flujo débil de corriente puede convertirse en un parpadeo luminoso, un chasquido o aumentar el valor registrado en un contador. Se pueden hacer recuentos de radiación reproducibles y sumamente exactos. (4)

1.7 UNIDAD DE ACTIVIDAD

La unidad en que antiguamente se daba la actividad nuclear o número de desintegraciones por unidad de tiempo era el **Curie (Ci)**, que corresponde a 3.7×10^{10} desintegraciones por segundo. Normalmente, se usan submúltiplos como el mCi (millicurie, 10^{-3} Curie) y el μ Ci (microcurie, 10^{-6} Curie). (2)

En el sistema Internacional (S. I.), las cantidades de radiactividad son expresadas como becquerel (Bq), el cual es 1 desintegración nuclear por segundo, el siguiente factor facilita la conversión entre los dos sistemas de unidades:

$$1 \text{ Curie (Ci)} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq.} \quad (5)$$

Los radionucleótidos se presentan, para su uso, en diferentes formas químicas, ya sean sales, coloides o macroagregados sin que ello altere en lo más mínimo su comportamiento como emisor de radiaciones. La propiedad de emitir radiaciones está vinculada al núcleo del átomo y, por ello, es independiente de la molécula o complejo del que forma parte.

La expresión matemática (2) que relaciona la actividad de una muestra de un radionucleótido, con el tiempo transcurrido y la actividad que tuvo en un principio, es:

$$A = A_0 e^{-\lambda t}$$

A = actividad tras un tiempo t; A_0 = actividad inicial; e = exponencial; λ = constante de desintegración; t = tiempo transcurrido

1.8 DOSIS DE RADIACIÓN (ACTIVIDAD BIOLÓGICA)

Para medir las dosis de radiación se utilizan comúnmente dos unidades; el rad y el rem.

Un **rad** (radiation absorbed dose; dosis de radiación absorbida) es la cantidad de radiación que deposita 1×10^{-2} J de energía por kilogramo de tejido. Un rad de rayos alfa puede producir

más daño que un rad de rayos beta. Por consecuencia el rad se multiplica por un factor que mide el daño biológico relativo producido por la radiación. A este factor se le conoce como la efectividad biológica relativa de la radiación abreviada **RBE** (relative biological effectiveness). La RBE es de aproximadamente 1 para los rayos beta y gamma y de 10 para los rayos alfa. El valor exacto para la RBE varía según la dosis total, su velocidad y el tipo de tejido afectado. El producto del número de rads y la RBE de la radiación nos proporciona la dosificación efectiva en **rems** (roentgens equivalentes para el hombre).

$$\text{Número de rems} = (\text{número de rads}) (\text{RBE}) \quad (1)$$

1.9 HISTORIA DE LA MEDICINA NUCLEAR

Anteriormente, una lesión o alguna enfermedad constituían una gran incógnita, así como la localización y tamaño de una fractura ósea o la presencia de un cálculo renal. A finales del año 1895 nació la era de la imagen, simultáneamente con la introducción de la cinematografía. Fue el hallazgo de la física que mayor impacto directo tuvo en la medicina, con ella nacieron la radiología y la medicina nuclear, que ofrecieron importantes y novedosas herramientas para el diagnóstico y tratamiento de algunas enfermedades.

En la presentación del descubrimiento de los rayos X por el físico Wilhem Konrad Röntgen, en 1895, se encontraba Antoine Henri Becquerel, quien estaba muy interesado en comprender la naturaleza de la fluorescencia observada en una placa de platino-cianuro de bario en respuesta a la actividad del tubo de rayos catódicos.

Él inició una serie de experimentos con sustancias fluorescentes completamente cubiertas por placas fotográficas. Pero el sol de invierno de esa época, (enero 1896) era débil y no logró excitar suficientemente la fluorescencia para que ésta generara rayos X que atravesaran la cubierta protectora de material fotográfico. Guardó las placas en un cajón cerrado, en espera de mejores condiciones de sol.

En marzo reveló las placas y buscaba obtener una huella débil de la poca fluorescencia que

logró generar. Pero su sorpresa fue mayúscula al ver la huella más intensa que lo que esperaba; así Becquerel descubrió la radiactividad natural ya que en aquel cajón había unas sales de uranio que emitían radiación, independientemente de cualquier fenómeno de fluorescencia. Este nuevo tipo de radiación era aún más penetrante que los rayos X.

El físico, Endre Högyes, publicó un trabajo en una revista médica en el que sugería que la nueva técnica podría ser aplicable en el campo de la medicina. Su trabajo, titulado "Fotografía del esqueleto a través del cuerpo por el método de Röntgen" se ilustró con una serie de radiografías, entre ellas una de un esqueleto de rana.

Del descubrimiento de Becquerel de la radiactividad natural, se derivan, entonces en 1898, el aislamiento del radio (Ra ²²⁶) por Pierre y Marie Curie y sus aplicaciones médicas, la radioquímica, los isótopos radiactivos artificiales y por último la energía atómica. (6)

El campo de la medicina nuclear surgió en la década de 1930, cuando los investigadores empezaron a producir fósforo radiactivo artificial y a utilizarlo para tratar a pacientes con desórdenes sanguíneos. (7)

La radiobiología y la radioprotección nacen en los primeros años del siglo XX como una respuesta a las observaciones de los médicos al comprobar la relación entre dosis de radiación y riesgo de cáncer y se formulan, por tanto, algunas reglas de radioprotección y se fija una dosis máxima admisible.

Georg Von Hevesy inició el empleo de los marcadores, en 1913, con radioisótopos naturales.

En 1922, Antoine Lacassagne descubre el principio de la autorradiografía.

En 1934 Irene y Frédéric Joliot Curie descubren la radiactividad artificial y se da impulso a sus aplicaciones médicas, se aprende así a fabricar isótopos radiactivos de la mayor parte de los elementos naturales y, gracias a la radiación que emiten, se puede seguir en el interior del organismo humano su destino o el de las moléculas en los que se han introducido. (6)

La invención del reactor nuclear en 1940 permitió a los científicos generar sustancias nucleares con facilidad. (7)

Con la primera y segunda guerras mundiales aumentó el uso de las radiaciones y se desarrollaron equipos, materiales opacos de contraste, fuentes de alta energía para la radioterapia, aplicadores de radio para el tratamiento de cáncer y en mejorar las técnicas clínicas. Se logró la imagen en movimiento por fluoroscopia que permite observar, en tiempo real, la contracción cardíaca, el tránsito de la sangre por una arteria o el flujo de orina por los riñones. (6)

Una fecha importante para la medicina nuclear es 1946 cuando un paciente con cáncer tiroideo fue tratado con yodo radiactivo lo que causó la desaparición completa del tumor; esto se consideró como el verdadero principio de la medicina nuclear. El concepto de medicina nuclear fue un descubrimiento trascendental para la medicina de diagnóstico debido a la habilidad de tratar una enfermedad con radiofármacos, así como monitorear y definir la forma y estructura de un órgano. (7)

A partir de 1948 se inicia el "marcado" en el hombre con radioisótopos artificiales, por ejemplo, al observar la fijación del yodo radiactivo (I^{131}) en la glándula tiroidea se puede medir su radiactividad y así evaluar su actividad funcional desde un punto de vista morfológico. (6)

El primer trabajo médico con Tc 99m fue realizado a principios de 1960 y estudiando la fisiología de la tiroidea, se observó la localización del Tc 99m (como TcO₄⁻) en dicha glándula. El azufre coloidal marcado con Tc 99m fue el siguiente paso en el desarrollo de radiofármacos de Tc 99m en 1964. El desarrollo de generadores de Tc 99m disponibles comercialmente completó el impulso final para la imposición del Tc 99m como nucleótido de elección en el área de la medicina nuclear. (8)

Desde 1970, con la aparición de la escintilografía y las cámaras de centelleo se obtienen imágenes de calidad que permiten evaluar la función de cualquier órgano determinado del cuerpo, luego las cámaras de positrones, la tomoscintigrafía y el diagnóstico funcional por imagen hacen que la medicina nuclear se convierta en una de las ramas más dinámicas de la imagenología médica.

En 1979, Hounsfield recibe el premio Nobel por su invención de la tomografía computarizada, que permite estudiar cortes del cuerpo en los que se combinan miles de elementos de información para producir una imagen clara que revele nuevos datos a radiólogos y médicos. Diez años después surge la resonancia magnética, en la que se utilizan campos magnéticos artificiales intensivos para producir señales de radio a partir del cuerpo del paciente, que traducidas por computadoras dan imágenes detalladas, a color.

Con la radioterapia se busca destruir selectivamente las células responsables de los fracasos postoperatorios en tratamientos contra el cáncer. Se maneja la radioterapia externa, la braquiterapia con fuentes radiactivas colocadas en los tejidos o cavidades naturales durante cierto tiempo, la radiofísica médica que permite medir la cantidad exacta de radiación que se debe administrar al paciente y distribuirla de modo adecuado en los tejidos para destruir la neoplasia cancerosa sin alterar el tejido sano y la radiobiología que permite conocer los mecanismos de acción de las radiaciones y su uso óptimo tanto en el tejido normal como en el patológico. (6)

1.9.1. Fechas más importantes en la historia de la medicina nuclear

- 1896 Henri Becquerel descubrió rayos misteriosos del uranio.
- 1897 Marie Curie nombró a los rayos misteriosos como radiactividad.
- 1913 Frederick Proescher publicó el primer estudio de la inyección intravenosa de radio para la terapia de varias enfermedades.
- 1924 Georg de Hevesy, J.A. Christiansen y Sven Lomholt realizaron los primeros diseños de estudios en animales con Pb^{210} y Bi^{210} .
- 1936 John H. Lawrence, hizo la primera aplicación terapéutica clínica de un radionucleótido artificial con P^{32} para tratar la leucemia.

- 1938 John Livingood y Glenn Seaborg descubrieron yodo ¹³¹ y cobalto ⁶⁰.
- 1939 Emilio Segre y Glenn Seaborg descubrieron el tecnecio ^{99m}.
- 1946 Samuel M. Seidlin, Leo D. Marinelli y Eleanor Oshry trataron a un paciente con cáncer tiroideo con yodo ¹³¹.
- 1950 K.R. Crispell y John P. Storaasli radioetiquetaron albúmina de suero humano con yodo ¹³¹ para la visualización del flujo de sangre dentro del corazón.
- 1951 La U.S. Food and Drug Administration (FDA) aceptó el uso del NaI ¹³¹ en pacientes con enfermedad de la tiroides. Fue el primer radiofármaco FDA aceptado.
- 1958 Hal Anger inventó la "cámara de cintilación o centelleo", un dispositivo de visualización que hizo posible monitorear estudios dinámicos.
- 1962 David Kuhl introdujo la tomografía de reconstrucción de emisión. Este método se conoció posteriormente como SPECT y PET.
- 1971 La Asociación Médica Americana reconoció a la medicina nuclear oficialmente como una especialidad médica.

(7)

CAPÍTULO 2. GENERALIDADES

La Medicina Nuclear es la especialidad que usa cantidades pequeñas de radionucleótido o radiotrazador para diagnosticar o tratar ciertas enfermedades. Los radiotrazadores son sustancias que se atraen por órganos específicos cuando estos se introducen en el cuerpo, producen emisiones, las cuales se transforman en imágenes usando un tipo especial de cámara: Gamma Cámara o Cámara de centelleo, al transformar las imágenes se produce información del funcionamiento del órgano en estudio y así el médico nuclear interpreta estos estudios y determina la causa de la enfermedad. (7)

La Medicina Nuclear tiene una estrecha relación con diversas ciencias básicas y aplicadas, como la Física, Química, Electrónica, Cibernetica y Farmada, y con otras ramas de la Medicina como Fisiología, Fisiopatología, Radiodiagnóstico.

La Medicina Nuclear es la especialidad médica que emplea los isótopos radiactivos, las radiaciones nucleares, las variaciones electromagnéticas de los componentes del núcleo atómico y técnicas biofísicas afines para la prevención, diagnóstico, terapéutica e investigación médicas. Incluye el estudio de los fenómenos biológicos originados por la utilización de los isótopos radiactivos, así como el empleo de ciclotrones y reactores nucleares en la producción de radionucleótidos de uso médico, y la aplicación de sistemas de reconstrucción de imágenes y de elaboración de datos.

2.1 CAMPO DE ACCIÓN

a) Prevención:

la Medicina Nuclear aplica los conocimientos y técnicas de higiene, medicina profiláctica y preventiva y de la protección radiológica.

b) Investigación:

la Medicina Nuclear se desarrolla en la investigación básica y aplicada, utilizando isótopos radiactivos y técnicas biofísicas afines.

c) Diagnóstico:

Incluye, fundamentalmente la realización de pruebas funcionales, morfológicas, dinámicas, morfofuncionales y analíticas, basadas en principios bioquímicos, fisiológicos y fisiopatológicos, encaminadas a tener un mejor conocimiento y comprensión de la estructura y función del cuerpo humano en estado de salud o de enfermedad.

d) Terapéutica:

incluye en su campo de acción algunas indicaciones terapéuticas concretas realizadas mediante la administración de radiofármacos a los pacientes. También comprende el tratamiento y prevención de los efectos biológicos provocados por la exposición a radiaciones ionizantes, especialmente cuando esta exposición se debe a irradiación externa. (9)

2.2 PARA REALIZAR EL EXAMEN

Todos los procedimientos en Medicina Nuclear siguen 3 pasos principales:

Administración del radiotrazador, obtención de las imágenes y el análisis de éstas. Los marcadores se administran por vía intravenosa, por vía oral o por vía respiratoria. (Los efectos colaterales o las reacciones alérgicas son sumamente raras). En la fase de la obtención de las imágenes, la cámara de centelleo se posiciona en el área del cuerpo a ser examinado. El paciente debe permanecer inmóvil durante el estudio. Al término de éste, el médico especialista en medicina nuclear examina las imágenes para elaborar un informe para el médico tratante.

La medicina nuclear es un método sin dolor que proporciona información que otros métodos no presentan y con un costo que va desde \$3, 000 hasta \$15,000 según el tipo de estudio.

Es importante hacer notar que un examen de medicina nuclear no exige un tratamiento previo, pero es requisito que el paciente se informe de tomar las precauciones necesarias después de realizar el examen. Cabe decir que después del examen el paciente es capaz de retomar todas sus actividades diarias normales. Cuando el paciente es de sexo femenino se debe informar al médico si está embarazada o amamantando; en caso de embarazo, es necesario

evitar la exhibición del feto a la radiación. (10)

Estas especificaciones se contemplan en la NOM-013-NUCL-1995 (50) cuyo resumen se encuentra incluido en el Capítulo 6 Normas Relacionadas, de este trabajo de tesis.

La mayoría de los radiotrazadores son eliminados en forma natural por el cuerpo. Se debe beber suficiente líquido después del examen para ayudar a que el fármaco administrado se elimine rápidamente.

Algunos de los beneficios de la Medicina Nuclear son su alta sensibilidad a las anomalías o alteraciones en la función y estructura de un órgano ya que los procedimientos de visualización de medicina nuclear identifican anomalías muy temprano en el progreso de una enfermedad larga antes de presentar sintomatología clínica, permitiendo ser tratada a tiempo.

Los procedimientos de medicina nuclear están entre los exámenes de visualización de diagnóstico más seguros actualmente disponibles. Un paciente sólo recibe una cantidad pequeña de radiofármaco, lo suficiente para proporcionar información de diagnóstico. De hecho, la cantidad de radiación de un procedimiento de medicina nuclear es menor comparable con el de una radiografía de diagnóstico. (10)

2.3 RADIACIÓN NATURAL Y RADIACIÓN ARTIFICIAL

Aunque no nos damos cuenta, todos nos exponemos continuamente a la radiación natural y a fuentes de radiación.

Las radiaciones naturales provienen de los rayos cósmicos que llegan del espacio exterior (del Sol y otras estrellas) y de los elementos radiactivos, que se encuentran en los materiales con los que se fabrican las casas habitación, en el aire que respiramos, en el agua que bebemos y en los alimentos que ingerimos. El uranio y el radio, por ejemplo, se encuentran en rocas comunes como el granito, en pequeñas cantidades. El gas radiactivo radón está presente en el aire que respiramos. Las radiaciones naturales provienen también del potasio y del carbono que hay en nuestro propio cuerpo.

La práctica de los deportes de invierno, el alpinismo y los viajes en avión contribuyen a aumentar la cantidad de radiación natural recibida, ya que las radiaciones procedentes del espacio exterior, al haber menos capas de aire que las absorban, son más intensas a grandes alturas que a nivel del mar.

Se llaman radiaciones artificiales a las que provienen de fuentes creadas por el hombre, tales como aparatos de televisión, relojes con carátulas luminosas, aparatos de radiografía utilizados para el diagnóstico médico y en medicina terapéutica, centrales nucleares, etc.

El efecto de una dosis de radiación varía enormemente, de acuerdo con el tiempo durante el cual se haya recibido. Las consecuencias de la exposición del cuerpo humano a las radiaciones durante algunas horas aumentan de acuerdo con la dosis. (11)

Con los procedimientos de la medicina nuclear, el paciente recibe la misma cantidad de radiación adquirida en unos meses de vida normal.

El médico nuclear puede seleccionar el examen más apropiado para el problema médico particular del paciente, y por eso evita cualquier exposición de la radiación innecesaria. (10)

2.4 PROTECCIÓN RADIOLÓGICA

Es importante incorporar los conceptos de protección radiológica en la planificación de los servicios de diagnóstico y tratamiento, así como coordinar los métodos de garantía de la calidad y seguridad radiológica.

Los primeros efectos identificados fueron los de carácter agudo: eritema cutáneo, cataratas y descenso de la producción de células sanguíneas, cuando se recibían dosis más de mil veces mayores que las que recibe al año una persona normal a partir de la radiación natural. Más tarde se descubrieron los efectos carcinogénicos.

Las personas que trabajan con radiaciones y en consecuencia los pacientes, están expuestos en forma inevitable a dosis pequeñas de radiación en circunstancias normales. Donde se utilizan radiaciones con fines médicos, habrá que introducir medidas de seguridad en el diseño, uso, reparación, mantenimiento y eliminación final de los emisores radiactivos. (8)

2.5 APLICACIONES DE LOS PROCEDIMIENTOS DE LA MEDICINA NUCLEAR

- **Neurología:**

diagnostica la enfermedad de Alzheimer, demuestra cambios en demanda de pacientes con SIDA, evalúa a los pacientes para cirugía de vena carótida.

- **Oncología:**

localización de tumores, identifica sitios de metástasis, valora la respuesta a la terapia y revela cáncer en hueso. (Cintilografía ósea)

- **Ortopedia:**

identifica trauma o lesiones de hueso, evalúa cambios artríticos y la magnitud de las lesiones, localiza sitios para la biopsia en pacientes con tumores y mide la magnitud de tumores.

- **Urología:**

evalúa la función de riñones y conductos urinarios, descubre obstrucción en tracto urinario, diagnostica hipertensión renovascular, descubre rechazo de un trasplante renal y nefritis. (Cintilografía renal)

- **Cardiología:**

diagnostica enfermedad de arteria coronaria, mide efectividad de cirugías y de terapia para la eficiencia cardíaca, descubre rechazo de trasplante de corazón, identifica a pacientes de alto riesgo de ataque cardíaco y con deficiencia cardíaca, determina la extensión del daño de músculo después de infarto al miocardio, mide toxicidad cardíaca por quimioterapia y evalúa enfermedad vascular del corazón. (Cintilografía cardíaca).

- **Aplicaciones pulmonares:**

diagnostica embolia pulmonar, descubre complicaciones pulmonares, cuantifica ventilación pulmonar y perfusión sanguínea, descubre rechazo de trasplante de pulmón, descubre cambios en la respiración de pacientes con quemaduras. (Cintilografía pulmonar)

- **Endocrinología:**

determina las funciones de vesícula biliar e hígado y su obstrucción por cálculos (Cintilografía hepatobiliar).

- Otras Aplicaciones:

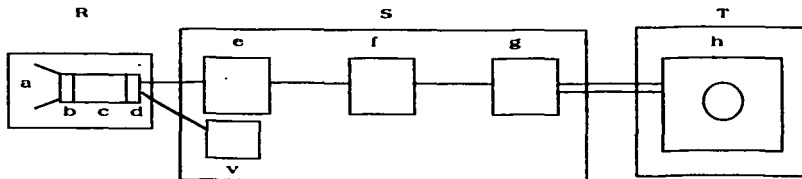
diagnóstico y tratamiento de hipertiroidismo, evalúa la función de la glándula y muestra su estructura, (Cintilografía tiroidea), descubre coledistitis aguda, revela sangrado gastrointestinal agudo, manifiesta torsión testicular e infecciones ocultas. (10)

2.6 IMÁGENES EN MEDICINA NUCLEAR

La información clínica obtenida en la Medicina Nuclear, se deriva de observar la distribución de un radiofármaco administrado al paciente. Al incorporar un radionucleótido a un fármaco, se pueden hacer medidas de la distribución del radiofármaco por la cantidad de radiactividad presente. Estas medidas pueden realizarse *in vivo* o *in vitro*. La imagen *in vivo* es la forma más común de los procedimientos en la medicina nuclear, todas las imágenes son detectadas con una gamma cámara, la cual demuestra la función de un órgano en vez de la simple anatomía. Las medidas *in vitro* se realizan en muestras tomadas de los pacientes, como el aliento, orina y heces fecales, para determinar la cantidad de radiofármaco presente en ellas.

2.6.1 Instrumentación

Los aparatos de Medicina Nuclear están constituidos esencialmente por una cadena formada por tres unidades básicas: Detector (R), Dispositivos electrónicos (S) y Unidad de presentación de datos (T).



a: colimador, b: cristal de centelleo, c: tubo fotomultiplicador, d: preamplificador, e: amplificador, f: analizador de impulsos, g: dispositivos electrónicos, h: unidad de presentación de datos, v: fuente de alta tensión.

2.6.2 Gammacámara

La gamma cámara es el principal instrumento empleado para crear las imágenes en la Medicina Nuclear. (2)

Permite obtener información simultánea de todos los puntos de su campo de visión y proporciona la gammagrafía de la zona estudiada.

Ésta consiste en un extenso detector frente al cual se coloca al paciente. Actualmente están surgiendo las cámaras con detector dual, permitiendo obtener dos vistas simultáneas a través del paciente.

Las cámaras modernas son controladas por computadora permitiendo al operador observar la imagen resultante y reproducirla en película fotográfica o empleando una impresora.

2.6.2.1 Modo de operación

La distribución de los rayos gamma emitidos por el radiofármaco se produce en el cristal de centelleo mediante el colimador. Los rayos gamma, que no son visibles al ojo humano, son convertidos a destellos luminosos por el cristal de centelleo. Esta luz es transformada entonces, a señales electrónicas por un arreglo de tubos fotomultiplicadores (PMT, photomultiplier tubes) situados al fondo del cristal. Después, la señal que sale de los PMT es convertida a tres diferentes señales, dos de las cuales (X y Y) dan información de la localización espacial del centelleo y el tercero (Z), representa la energía incidente en el cristal por los rayos gamma. La señal Z pasa a través del analizador de altura de pulsos (PHA, pulse height analyzer), el cual determina si la energía de los rayos gamma recibida está dentro del rango de valores esperados para un radionucleótido en particular para crear la imagen. Si la señal Z tiene un valor aceptable, la señal se registra mostrando que se han detectado los rayos gamma.

2.6.2.2 Colimador

Como todas las formas de radiación electromagnética, los rayos gamma son emitidos en

todas direcciones, si se usara únicamente un detector no se obtendría una imagen, ya que no habría relación entre la posición en la que golpean los rayos gamma en el detector y la forma en la cual son emitidos por el paciente. En un sistema óptico se emplean lentes que enfocan la luz, pero para los rayos gamma, se utiliza el colimador.

El tipo más común de éstos es el colimador de orificios paralelos, que consiste de una placa conductora a través de la cual corre un arreglo de pequeños orificios con ejes perpendiculares a la cara del colimador y paralelos entre ellos. Solo aquellos rayos gamma que viajan a lo largo del eje del orificio pasarán hacia el cristal de centelleo, mientras que aquellos que se aproximen al colimador en ángulo oblicuo serán absorbidos. Así la imagen se forma con los rayos gamma que viajan en la dirección del colimador.

Los dos parámetros principales que describen el funcionamiento del colimador son la resolución espacial y la sensibilidad, esto es que, la resolución de la imagen será mejor para aquel órgano que esté más cerca del colimador y la sensibilidad del colimador es independiente de la distancia que hay entre el órgano y la cara del colimador, siempre y cuando no haya algún material atenuante entre ellos.

Mientras el colimador de orificios paralelos es usado para la mayoría de los estudios, están disponibles otros diseños de colimadores para otras aplicaciones especiales:

- El colimador convergente, con orificios que aumentan la imagen de un órgano pequeño.
- El colimador divergente permite disminuir el tamaño de un órgano cuando se cuenta con un detector pequeño.
- El colimador de pin-hole consiste de un guía cónica con un pequeño orificio de unos milímetros de diámetro en su ápice. Éste restringe a los rayos gamma detectados, a pasar como una partícula puntual y la imagen se produce en el cristal que sufrirá una ampliación, esto sirve para agrandar la imagen de un órgano pequeño. La glándula tiroidea es el órgano que más comúnmente se trata de esta forma.

2.6.2.3 DETECTOR

La función del detector es convertir los rayos gamma de forma que se logre la producción de una imagen visible. (12)

Entre los detectores de las radiaciones emitidas por los radionucleótidos, de uso normal en Medicina Nuclear se distinguen:

a) Cámaras de ionización: prácticamente no se usan en Medicina Nuclear, a excepción de los aparatos de preparación de dosis. Las cámaras de ionización son detectores de gas, esto es, se obtiene un impulso eléctrico que da como resultado una lectura de corriente eléctrica debida a la diferencia de potencial que se produce entre dos electrodos cuando las radiaciones atraviesan la cámara.

b) Detectores de semiconductores: existen los detectores de estado sólido que reúnen las ventajas de los de centelleo con su alto rendimiento de detección, con las de los detectores tipo cámara de ionización por la sencillez de obtención del impulso eléctrico. Están constituidos por sustancias semiconductoras, cuya conductividad se modifica por las radiaciones ionizantes.

c) Detectores de centelleo: estos son los de mayor uso y representan el medio fundamental de detección. Existen detectores sólidos y líquidos. La radiación incide en el cristal rectangular de NaI adicionado de pequeñas cantidades de Talio, NaI(Tl) y se liberan electrones que producen excitaciones de los átomos presentes, los cuales al regresar a su estado basal emiten destellos luminosos; se obtiene radiación y además del electrón. Estos destellos luminosos producidos, inciden en el fotocátodo ocasionando una emisión de electrones. (2)

2.7 EL RADIOFÁRMACO IDEAL

Las características específicas para un radiofármaco ideal son:

- Vida media o período de semidesintegración similar a la duración de la prueba.
- El radionucleótido debe emitir rayos gamma y no emitir partículas cargadas.
- La energía de los rayos gamma debe estar comprendido entre 50 y 300 keV.

- El radionucleótido debe ser químicamente compatible con el fármaco sin alterar su comportamiento biológico.
- El radionucleótido debe estar rápidamente disponible dentro del hospital.
- El fármaco debe localizarse sólo en el área u órgano de interés.
- El fármaco debe ser eliminado del cuerpo con una vida media similar a la duración de la prueba, normalmente sólo unas horas.
- El radiofármaco debe tener una preparación sencilla.

2.7.1 Selección del fármaco

La característica más importante de que requiere el fármaco es que se debe absorber rápida y completamente en el sistema biológico de interés. En la práctica, la mayoría de los radiofármacos también se localizan en otras partes del cuerpo, y si éste es radio sensible, la cantidad de actividad que puede administrarse será limitada.

El tiempo para que la radiactividad permanezca en el paciente obviamente está influenciada por la dosis de radiación recibida. Esto no sólo depende de la vida media de desintegración de la radiactividad (T física) también depende del tiempo que tarde el radiofármaco en ser excretado del cuerpo, esto es la vida media biológica (T biológica).

La permanencia total del radiofármaco es T total:
$$\frac{1}{T_{\text{total}}} = \frac{1}{T_{\text{física}}} + \frac{1}{T_{\text{biológica}}}$$

2.7.2 Tipo y energía de emisión

Para crear las imágenes es necesario que la radiación que se emite debe ser suficientemente penetrante para lograr que sea detectada externamente ya que ésta, necesita atravesar varios centímetros de tejido. La energía de la radiación afectará la capacidad de penetrar al tejido. En la práctica, se prefieren los rayos gamma con energía entre 50 keV y 300 keV; la energía ideal está arriba de los 150 keV.

Desafortunadamente, los elementos de interés biológico, como el Carbono, Nitrógeno y el Oxígeno, no tienen radioisótopos que estén dentro de la descripción anteriormente citada para

un radiofármaco ideal. Estos elementos en particular tienen radioisótopos con emisión de positrones. Estas partículas positivamente cargadas, al ser atacadas con un electrón, producen un par de rayos gamma de 511 keV.

2.8 PRODUCCIÓN DE RADIONUCLEÓTIDOS

Los radionucleótidos pueden producirse a partir de tres fuentes diferentes:

Los radionucleótidos de reactor son producidos al introducir un material estable dentro del reactor, donde será el blanco de un flujo de neutrones, o por productos de fisión de un blanco de uranio. Como la irradiación de neutrones incrementa el número de neutrones con respecto al número de protones en el núcleo, se producirán radionucleótidos que tendrán una desintegración principalmente de tipo β .

El ciclotrón produce un haz de partículas cargadas, como alfas y deuteriones, las cuales se apuntan hacia el material blanco. El radionucleótido resultante tendrá un exceso de carga, la cual tendrá una desintegración ya sea por emisión de partículas cargadas positivamente (positrones) o por captura de cargas negativas (captura de electrones).

Obviamente en la mayoría de los casos los radionucleótidos que se producen por cualquiera de estas dos formas, son distribuidos desde el sitio de producción hacia el hospital. Esto se convierte en un problema, ya que los radionucleótidos de vida media corta se desintegran significativamente durante la transportación. Afortunadamente, el generador soluciona este problema, para algunos radionucleótidos.

El generador requiere de la existencia de un radionucleótido de larga vida media el cual se desintegra en otro radionucleótido con la vida media requerida. Para esto se necesita del isótopo padre de larga vida media, que será sustituido químicamente mediante el generador por el isótopo hijo, de vida media corta en el momento en el que se necesite.

Este generador es la fuente de obtención de los radionucleótidos comúnmente más usados en la medicina nuclear, por ejemplo el tecnecio 99m , cuyo isótopo padre es el molibdeno 99 .

2.8.1 Características de radionucleótidos usados en pruebas con imágenes

Radionucleótido	Modo de Producción	Tipo de desintegración	Vida media
Ga ⁶⁷	Ciclotrón	Captura de electrón	78 h
I ¹³¹	Ciclotrón	Captura de electrón	13 h
I ¹²⁵	Reactor	Beta	8 días
In ¹¹¹	Ciclotrón	Captura de electrón	2,8 días
In ^{113m}	Generador	Transición isomérica	100 min
Kr ^{81m}	Generador	Transición isomérica	13 seg
Tc ^{99m}	Generador	Captura de electrón	6 h
Tl ²⁰¹	Ciclotrón	Captura de electrón	73,5 h
Xe ¹³³	Reactor	Beta	5,3 días

(12)

2.9 RADIOFÁRMACOS (PREPARACIONES RADIOFARMACÉUTICAS)

Los radiofármacos pueden definirse como los preparados radiactivos utilizados en Medicina, in vitro o in vivo, con fines diagnósticos o terapéuticos. (2)

Los radiofármacos son preparaciones que contienen uno o más radionucleótidos. (5)

Para la utilización de un radiofármaco, especialmente en el área diagnóstica, deben considerarse dos elementos fundamentales: el radionucleótido que contiene y la forma química más adecuada.

La elección del radionucleótido está determinada bajo dos condiciones básicas:

- La dosis de radiación recibida por el paciente debe ser lo más baja posible para que la exploración pueda realizarse sin riesgo. Esto se consigue utilizando radioisótopos de corto período de semidesintegración y que sean emisores puros de radiación blanda.
- Las características de la radiación emitida deben ser las adecuadas para permitir su detección con el equipo de medición utilizado.

A su vez, la elección de la forma química más idónea está condicionada por dos exigencias fundamentales:

- La forma química utilizada debe permitir su incorporación al compartimento biológico deseado donde su cinética debe ser la requerida, según deba permanecer en la circulación un cierto tiempo, localizarse en cierto tipo de tejido o excretarse de una forma determinada.

- Su excreción debe ser lo más rápida posible, una vez finalizada la prueba diagnóstica. Esta característica queda expresada por el período de semidesintegración biológico que debe ser lo más corto posible, para así disminuir la irradiación del paciente. (2)

De cierto modo, el mejor radiofármaco es aquel que describe realmente el sistema fisiológico o patológico en estudio. El término trazador es bastante exacto, ya que implica la habilidad de estudiar o seguir un proceso sin perturbarlo.

Los radiofármacos tienen la propiedad de no perturbar las funciones, como lo hacen otros tipos de fármacos de diagnóstico, incluyendo el medio de contraste yodado para Rayos X. (13)

2.9.1 Forma física de los radiofármacos

La forma física de un radiofármaco varía en función de la aplicación a la cual se destina. En Medicina Nuclear se utilizan las siguientes:

- a) Gases, como el Kr^{85} y Xe^{133} .
- b) Gases en solución, como el Xe^{133} .
- c) Soluciones, generalmente estériles con el fin de permitir su administración intravenosa, o que contengan una solución antiséptica si la administración es oral.
- d) Soluciones coloidales o suspensiones de partículas de distintos tamaños, generalmente conteniendo sustancias protectoras o estabilizadoras, como gelatina o seroalbúmina.
- e) Cápsulas, que contienen generalmente el radiofármaco en forma sólida pulverizada.

2.9.2 Localización de los radiofármacos

Los radiofármacos pueden ser administrados por varias vías, aunque la vía intravenosa es la más utilizada. Existen exploraciones que emplean otras vías: como la inhalación, la ingestión, la inyección intratecal por punción lumbar.

Existen varios mecanismos fisiológicos cuyo conocimiento permite su utilización para conseguir la localización deseada del radiofármaco administrado. Cuando interesa la

visualización morfológica de un determinado órgano, es indispensable disponer de un radiofármaco que se acumule en él de forma exclusiva o preferente, con el fin de poderlo diferenciar de otros tejidos. El mecanismo de acumulación va a depender de la forma química del radiotrazador utilizado y de las particulares características fisiológicas del órgano en cuestión.

Finalmente, después de su inclusión en distintos mecanismos metabólicos, los radiofármacos son eliminados por diversos medios, los más importantes son la excreción urinaria y la vía fecal. Otros medios de eliminación menos importantes son la saliva, la leche materna, el sudor y los gases exhalados por el pulmón. (29)

CAPÍTULO 3. FARMACOPEA BRITÁNICA (B P)

3.1 DEFINICIONES

Dentro del tema de Radiofármacos de la Farmacopea Británica se encuentra una sección donde se dan las siguientes definiciones:

Fuente de radiactividad. Material radiactivo usado para proveer radiación ionizante.

Fuente sellada. Fuente radiactiva destinada a ser usada de tal manera que el material radiactivo no entre en contacto inmediatamente con su ambiente. Consiste de un material radiactivo firmemente incorporado en materiales sólidos inactivos o sellados en un contenedor de resistencia suficiente para prevenir cualquier dispersión del material radiactivo o alguna posibilidad de contaminación en condiciones ordinarias de uso.

Fuente no sellada. Fuente radiactiva destinada a ser usada de tal manera que el material radiactivo entre en contacto inmediatamente con su ambiente. En una fuente no sellada, el material radiactivo está directamente accesible. Generalmente, está destinado a fuentes que serán sujetas a manipulación física o química durante el curso de transferencia de un contenedor a otro. Las preparaciones radiofarmacéuticas entran en esta categoría.

Pureza radionucleónica. La proporción, expresada como porcentaje, de la radiactividad del radionucleótido de interés con respecto a la radiactividad total de la fuente. El término pureza radiactiva y pureza radioisotópica pueden ser también usados para describir esta proporción.

Pureza radioquímica. La proporción, expresada como porcentaje, de la radiactividad del radionucleótido de interés presente en la fuente, en la forma química establecida con respecto a la radiactividad total del radionucleótido presente en la fuente.

Pureza química. La proporción, expresada como porcentaje, de la masa de sustancia presente en la forma química establecida, con respecto a la masa total contenida en la fuente, excluyendo cualquier excipiente o solvente.

Acarreador. Un isótopo estable del radionucleótido de interés agregado a la preparación radiactiva en la misma forma química en la que el radionucleótido está presente.

Radiactividad específica. La radiactividad del radionucleótido por unidad de masa del elemento

o forma química de interés. Por ejemplo, la radiactividad específica del [^{32}P] fosfato de sodio es expresada como sigue: 11.1 MBq (0.3 mCi) de fósforo-32 por miligramo de ión ortofosfato a la fecha y hora indicada.

Concentración radiactiva. La radiactividad del radionucleótido por unidad de volumen de la solución en la cual está presente.

3.2 CARACTERÍSTICAS

El radiofármaco se caracteriza por la vida media o por la naturaleza y energía de la radiación del radionucleótido que lo forma, o ambas, como se describe en cada monografía.

3.2.1 Medición de la vida media.

La vida media es medida con un aparato de detección apropiado como una cámara de ionización, un contador Geiger-Müller o un contador de centelleo. El radiofármaco es usado como tal, diluido o seco en una cápsula.

La fuente de radiactividad es preparada de tal manera que se evita la pérdida de material durante su manejo. Si es un líquido (solución), es contenido en botellas o tubos sellados. Si es un sólido (residuo de secado en una cápsula), es protegido por una cubierta que consiste de una hoja de acetato de celulosa o del algún otro material cuya masa por unidad de área sea lo suficientemente pequeña para no atenuar una cantidad significativa de la radiación a estudiar.

La misma fuente es medida en las mismas condiciones geométricas y a intervalos que, corresponden a la mitad de la vida media o lo largo de tres vidas medias.

Se dibuja una gráfica con el tiempo en las abscisas y el logaritmo del número de impulsos contados por unidad de tiempo o la corriente eléctrica, de acuerdo al tipo de instrumento usado, como las ordenadas. La vida media calculada no debe diferir por más del cinco por ciento de la vida media establecida en la Farmacopea.

3.2.2 Determinación de la naturaleza y energía de la radiación.

La naturaleza y energía de la radiación emitida puede ser determinada por varios procedimientos, incluyendo la elaboración de una curva de atenuación y el uso de espectrometría.

La curva de atenuación es frecuentemente usada para el análisis de la radiación beta; la espectrometría es más usada para la identificación de rayos gamma.

La fuente, montada adecuadamente para dar condiciones geométricas constantes, es colocada enfrente de la ventana del contador Geiger-Müller o un contador proporcional. Después se mide la proporción de cuentas de la fuente.

Entre la fuente y el contador hay, al menos seis pantallas de aluminio que van aumentando su masa por unidad de área dentro de límites tales que, para el monitoreo de la masa por unidad de área más alta, sea obtenida una proporción de conteo constante. Con un emisor beta puro esta proporción de radiación no es afectada por la adición de pantallas posteriores. Las pantallas son insertadas de tal manera que las condiciones geométricas se mantienen constantes. Se dibuja una gráfica mostrando, en las abscisas, la masa por unidad de área de la pantalla expresada en miligramos por centímetro cuadrado y, en las ordenadas, el logaritmo del número de impulsos contados por unidad de tiempo para cada pantalla examinada. Se dibuja una gráfica de la misma manera para el estándar. El resultado es calculado con referencia a las partes medias de las curvas, las cuales son prácticamente rectilíneas.

El coeficiente de atenuación de masa μ_m , expresado en centímetros cuadrados por miligramo, depende de la energía de la radiación beta y de las propiedades químicas y físicas de la pantalla. Por lo tanto permite identificar a los emisores beta. Se calcula de las gráficas usando

$$\mu_m = \frac{2.303}{m_2 - m_1} (\log A_1 - \log A_2)$$

Donde: m_1 = masa por unidad de área de la pantalla más ligera, m_2 = masa por unidad de área de la pantalla más pesada, siendo m_1 y m_2 de la parte rectilínea de la curva, A_1 = proporción de cuentas por masa por unidad de área m_1 , A_2 = proporción de cuentas por masa por unidad de área m_2 .

El coeficiente de atenuación de masa μ_m , calculado, no debe diferir por más del 10% del coeficiente obtenido bajo condiciones idénticas usando una preparación estandarizada del mismo radionucleótido.

La espectrometría gamma puede ser usada debido a la propiedad de ciertas sustancias (centelleadoras) de emitir luz cuando se les incide un rayo gamma. El número de fotones producidos es proporcional a la energía absorbida en el cristal de centelleo. La luz es transformada en impulsos eléctricos de una amplitud proporcional a la energía disipada por los fotones gamma. Los pulsos producidos generan el espectro de energía de la fuente. Los espectros de centelleo de rayos gamma muestran uno o más picos característicos que corresponden a la energía de la radiación gamma de la fuente. Estos picos son acompañados por otros picos de amplitud variable debido a los efectos secundarios de la radiación en el cristal de centelleo o en el material que lo rodea. El aparato se calibra usando una fuente de referencia del radionucleótido a estudiar.

El detector preferido para la espectrometría de rayos gamma es un semiconductor de litio-germanio pulido. Tal instrumento tiene una resolución (amplitud total del pico a la mitad de la altura máxima) de 2.0 keV hasta 1.3 MeV, haciendo por lo tanto, posible identificar picos de 5 keV en el espectro de rayos gamma. Un detector de centelleo de yoduro de sodio adicionado de talio activado, también es usado, pero tiene mucha menor resolución (cerca de 50 keV). La respuesta de cualquiera de estos detectores es en forma de pulsos eléctricos cuya amplitud es proporcional a la energía del rayo gamma detectado. Después de la amplificación, estos generan el espectro de energía gamma.

El sistema detector necesita ser calibrado usando una fuente estandarizada del radionucleótido a estudiar debido a que la eficiencia de detección está en función de la energía del rayo gamma así como de la forma de la fuente y la distancia de la fuente al detector.

El espectro de rayos gamma de un radionucleótido gamma-emisor es único para ese núcleo y se caracteriza por las energías y el número de fotones emitidos por transformación.

Esta propiedad puede ser usada para identificar cuáles radionucleótidos están presentes en una fuente y la cantidad de cada uno. Esto facilita la estimación del grado de impureza radionucleotídica detectando picos además de los esperados.

Es posible establecer el grado de decaimiento de la radiactividad en un espectro, ya que los picos disminuyen en amplitud en función de la vida media. Si, en tal fuente, hay una impureza radiactiva de vida media larga, es fácil detectarla por el aislamiento e identificación del pico característico o aquellos picos cuyas amplitudes disminuyan a una velocidad diferente de la esperada para el radionucleótido en particular. La determinación de la vida media de los picos de interferencia por mediciones repetidas de la muestra ayuda a identificar la impureza.

3.3 IDENTIFICACIÓN

- a) La identificación del radionucleótido se realiza con el espectro de rayos gamma. Este espectro no debe diferir significativamente del correspondiente al de la solución estandarizada del radionucleótido a identificar. Estas soluciones estandarizadas están disponibles en laboratorios reconocidos por la autoridad competente.
- b) Examinando los cromatogramas obtenidos en la prueba de pureza radioquímica.
- c) Por técnica colorimétrica, de acuerdo a la monografía que lo especifique.

3.4 MEDICIÓN DE LA RADIACTIVIDAD

Se realizan comparaciones contra una fuente estándar usando el contador Geiger-Müller, un contador proporcional, un contador de centelleo o una cámara de ionización.

El contador Geiger-Müller es usado para medir emisiones beta y beta/gamma; los contadores de centelleo y los semiconductores son usados para medir rayos gamma; los emisores beta de baja energía requieren de un contador líquido de centelleo.

Sea cual sea el aparato usado, es esencial trabajar bajo condiciones geométricas bien definidas de tal manera que la fuente radiactiva esté siempre en la misma posición y a la misma distancia con respecto al aparato medidor y sea igual cuando se mida la preparación

estandarizada. Los radiofármacos en solución se miden en una cámara de ionización o en un detector de cristal de centelleo tal y como son empleados. Sin embargo, para ciertos tipos de aparatos como el contador de Geiger-Müller o un contador de centelleo de cristal plano, se prefiere usar el residuo de evaporación.

Es recomendable cubrir el residuo seco con una tira de acetato de celulosa cuya masa por unidad de área sea menor de 10 mg/cm^2 , de tal forma que la absorción de radiación sea insignificante. El residuo de evaporación de la preparación estandarizada debe manejarse a la misma concentración de la solución a ser examinada y la evaporación debe realizarse bajo las mismas condiciones.

Es necesario asegurar que la eficiencia del aparato de medición permanezca constante durante el tiempo de medida usando una segunda fuente consistente de un radionucleótido de vida media larga.

Los emisores beta de baja energía pueden medirse en un contador líquido de centelleo. La muestra es disuelta en una solución que contiene dos sustancias orgánicas fluorescentes (centelleadores primarios y secundarios).

Todas las mediciones de radiactividad deben ser corregidas sustrayendo la actividad debida a la radiactividad del medio ambiente y las señales generadas por el mismo equipo.

Los informes del contenido de radiactividad deben ir acompañadas de la fecha y, si es necesario, de la hora a la cual fue hecha la medición. La medición de la radiactividad de una muestra en solución es calculada con respecto al volumen original de la solución y expresada por unidad de volumen para dar la concentración de radiactividad o volumen radiactivo.

3.5 PUREZA RADIONUCLEÓTIDA

Para establecer la pureza radionucleótida de una preparación, deben ser conocidas las radiactividades y por lo tanto, las identidades de cada radionucleótido presente. El método generalmente más utilizado para determinar la pureza radionucleótida es la espectrometría gamma. No es un método completamente confiable debido a que las impurezas beta

emisoras usualmente no son detectables y, cuando se emplean detectores de NaI, los picos de las impurezas, frecuentemente se ocultan tras el espectro del radionucleótido principal. Las monografías individuales prescriben la pureza radionucleotídica requerida; por ejemplo, el espectro de rayos gamma no debe ser significativamente diferente al de la preparación estandarizada y puede establecer límites para impurezas radionucleotídicas específicas (por ejemplo, cobalto 60 en cobalto 57). Mientras estos requerimientos son necesarios, no son suficientes para asegurar que la pureza radionucleotídica de una preparación es suficiente para el uso humano.

3.6 PUREZA RADIOQUÍMICA

La determinación de la pureza radioquímica consiste en la separación de las diferentes sustancias químicas que contiene el radionucleótido y estimar la radiactividad asociada con la sustancia química establecida. En la determinación de la pureza radioquímica se puede emplear cualquier método de separación analítica. Sin embargo, las consideraciones de velocidad y simplicidad se opta por la cromatografía en soportes planos (en papel o en capa delgada) así como la cromatografía de líquidos y, para ciertas preparaciones, electroforesis (en papel o en película de acetato de celulosa).

En cromatografía, debe depositarse un volumen de 10 μL o menos en la línea de salida como se prescribe en métodos generales de cromatografía. Es preferible no diluir la preparación a examinar. Después del desarrollo, el soporte se seca y las posiciones de las áreas radiactivas son detectadas por autorradiografía o por medición de la radiactividad a lo largo del cromatograma, usando contadores adecuados o cortando las tiras y contando cada porción. Las posiciones de los puntos o áreas permiten la identificación química por comparación con soluciones de la misma sustancia química (no radiactiva) visualizada por una reacción colorida o revelándolas a la luz ultravioleta. La visualización de la sustancia radiactiva por reacción colorida directa no es deseable, ya que al aplicar los reactivos de visualización se puede provocar difusión de la sustancia radiactiva fuera de los puntos o áreas identificadas.

La medición de la radiactividad puede ser hecha por integración usando un instrumento de trazado automático o un contador digital. Las proporciones de las áreas bajo los picos dan la proporción de la concentración radiactiva de las sustancias químicas. Cuando las tiras son cortadas en porciones, las proporciones de las cantidades de radiactividad medidas dan la proporción de las especies químicas radiactivas.

3.7 RADIATIVIDAD ESPECÍFICA

La radiactividad específica es usualmente calculada tomando en cuenta la concentración radiactiva (radiactividad por unidad de volumen) y la concentración de la sustancia química estudiada, después de verificar que la radiactividad es atribuible sólo al radionucleótido (pureza radionucleotídica) y las especies químicas (pureza radioquímica) establecidas.

3.8 ESTERILIDAD

Los radiofármacos para administración parenteral deben ser preparados usando las precauciones diseñadas para evitar la contaminación microbiana y asegurar la esterilidad. Se generan dificultades especiales con los radiofármacos debido a los pequeños tamaños de los lotes y los riesgos de irradiación. También por que no siempre es posible esperar los resultados de esterilidad antes de la autorización de liberación del lote; la prueba constituye entonces un control de calidad de producción.

No obstante, la adición de conservadores antimicrobianos a los radiofármacos de contenedores multidosis no es obligatoria, a menos que lo prescriba la monografía.

3.9 PIROGENOS

Para ciertas preparaciones, se prescribe una prueba de pirógenos pero, debido a la normalmente corta vida media del radionucleótido presente en la preparación y a la alta radiactividad que ésta puede contener, es difícil realizar la prueba antes de que se dé la autorización de liberación del lote. Para evitar la hipotermia, la cual puede no ser debida a

pirógenos, sino a la radiactividad de la preparación, algunas veces es necesario esperar hasta que ésta haya decaído al límite prescrito en la monografía y sea tal que el volumen de solución radiactiva prescrito en la monografía pueda ser inyectado. La prueba se realiza tomando las precauciones necesarias para evitar la irradiación del personal que realiza la prueba; ésta prueba constituye entonces, un control de calidad de producción. Es aconsejable para el fabricante verificar de antemano la ausencia de pirógenos en los ingredientes del radiofármaco.

La prueba puede no ser adecuada para algunos radiofármacos. Por ejemplo, puede no ser lo suficientemente sensible para aquellos que llegan al fluido cerebroespinal, o que la prueba después de su liberación no fuera aceptable. En estas circunstancias, puede ser útil una prueba para endotoxinas bacterianas.

3.10 DISTRIBUCIÓN FISIOLÓGICA

Es una prueba que permite conocer la biocinética que sufre el radiofármaco.

Administrar el volumen especificado en cada monografía, en la vena que puede ser la caudal (cola), o la vena safena a cada uno de tres ratones o ratas con determinada masa corporal. Se mide la radiactividad en la jeringa antes y después de la administración. Se sacrifican los animales cierto tiempo después de acuerdo a lo que especifique cada monografía y se toman muestras de sangre, se corta la cola (si se empleó la vena caudal para la administración), el hígado, el vaso, la vesícula biliar, los pulmones, los riñones o estómago, según esté descrito en la monografía. Se determina el porcentaje de radiactividad en cada órgano con respecto a la radiactividad total calculada como la diferencia entre las dos mediciones hechas a la jeringa menos la actividad en la cola (si la vena caudal fue la empleada para la administración). En cada monografía se especifica el porcentaje máximo o mínimo de radiactividad que debe presentarse en cada órgano.

3.11 ALMACENAMIENTO

Almacenar en un contenedor hermético en un lugar lo suficientemente cubierto para proteger al personal de irradiación por emisiones primarias o secundarias y que cumpla con las regulaciones nacionales e internacionales relacionadas con el almacenamiento de sustancias radiactivas. Durante el almacenamiento, los contenedores y soluciones pueden oscurecerse debido a la radiación. Tal oscurecimiento no necesariamente se relaciona con el deterioro de las preparaciones.

3.12 ETIQUETADO

La etiqueta establece:

- nombre de la preparación;
- nombre del fabricante;
- número de identificación;
- para preparaciones líquidas, la radiactividad total en el contenedor, o concentración de radiactividad por mililitro, a la fecha y hora establecidas, y el volumen de líquido en el contenedor.
- Para preparaciones sólidas, como preparaciones deshidratadas, la radiactividad total a la fecha y hora establecida;
- para cápsulas, la radiactividad de cada cápsula a la fecha establecida, y si es necesario, la hora y el número de cápsulas en el contenedor;
- que la preparación es para uso médico;
- vía de administración;
- período de validez o fecha de caducidad;
- nombre y concentración de algún conservador antimicrobiano agregado;
- cualquier condición especial de almacenamiento. (5)

3.13 MONOGRAFÍAS DE RADIOFÁRMACOS

3.13.1 Determinaciones contempladas en la Farmacopea Británica

3.13.1.1 Cápsulas

1) CIANOCOBALAMINA (^{57}Co)

• Cápsulas que contienen (^{57}Co)- α -(5,6-dimetilbencimidazol-1-il)cobamidaanida y puede contener sustancias auxiliares.

3.13.1.2 Cápsulas para uso diagnóstico

2) YODURO DE SODIO (^{131}I)

• Cápsulas que contienen yodo-131 en forma de yoduro de sodio en un adecuado soporte sólido.

Nombre	Identificación	Pureza medio nucleotida	Pureza radioquímica	Desintegración	Uniformidad de contenido	Radiactividad	Almacenamiento	Etiquetado
1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

3.13.1.3 Inyectables

3) EDTA CON CROMO (^{51}Cr)

• Solución estéril que contiene cromo-51 en forma de complejo de cromo III con ácido etilendiaminotetracético.

4) FLUDEOXI-GLUCOSA (^{18}F)

• Solución estéril de 2-(^{18}F)fluoro-2-deoxi-D-glucopiranososa (2-(^{18}F)fluoro-2-deoxi-D-glucosa) para uso diagnóstico.

5) CITRATO FÉRRICO (^{59}Fe)

• Solución estéril que contiene (^{59}Fe) en estado de Fe III.

6) CITRATO DE GALIO(⁶⁷Ga)

•Solución estéril de galio-67 en forma de citrato de galio.

7) AGUA TRITIADA(⁷H)

•Agua para inyectables en la cual, algunas moléculas contienen átomos de tritio en lugar de átomos de protio.

8) IOBENGUANE(¹²³I)

•Solución estéril, libre de endotoxinas bacterianas de 1-(3-(¹²³I)yodobencil)guanidina o sus sales.

9) YODOHIPURATO DE SODIO(¹²³I)

•Solución estéril de (2-(¹²³I)yodobenzamido) acetato de sodio.

Número	Producción	Identificación	pH	Pureza química	Pureza radio nucleótica	Pureza radio química	Estabilidad	Endotoxinas bacterianas	Radioactividad	Almacenamiento	Etiquetado	Radioactividad específica	Cr	Zn	Fe total
3	✓	✓			✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓		
4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
5	✓	✓	✓		✓				✓	✓	✓				✓
6	✓	✓			✓		✓		✓	✓	✓		✓		
7	✓	✓			✓	✓	✓		✓	✓	✓				
8	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
9	✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓				

10) ALBÚMINA YODADA(¹²⁵I)

•Solución estéril de albúmina yodada con yodo-125 y subsecuentemente liberada del ión yoduro(¹²⁵I).

11) NORCOLESTEROL YODADO(¹³¹I)

•Solución estéril, libre de endotoxinas bacterianas de 6β-(¹³¹I)yodometil-19-norcolest-5(10)-en-3β-ol.

12) YODOHIPURATO DE SODIO(¹³¹I)

•Solución estéril de 2-(2-(¹³¹I)yodobenzamido) acetato de sodio.

13) PENTACETATO DE INDIÓ(¹¹¹In)

•Solución estéril y aptogénica que contiene indio-111 en forma de dietilentríaminopentacetato de indio.

14) FOSFATO DE SODIO(³²P)

•Solución estéril de ortofosfatos(³²P) disódicos y monosódicos.

15) CLORURO DE TALIO(²⁰¹Tl)

•Solución estéril de talio-201 en forma de cloruro de talio.

16) XENÓN(¹³³Xe)

•Solución estéril de xenon-133.

Número de identificación	pH	Pureza radio nucleotida	Pureza radio química	Estabilidad	Estabilidad	Estabilidad	Estabilidad	Almacenamiento	Etiquetado	In 114m	Cd	Proteína	Tl	Po ₄	ETPA sin complejo (Dietilentríaminopentacetato)
10	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓			
11	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						
12	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						
13	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓
14	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓	
15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓		
16	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						

3.13.1.4 Inyectables del Tc 99m

17) ALBÚMINA CON TECNECIO(^{99m}Tc)

•Solución estéril, aptogénica de albúmina humana etiquetada con tecnecio-99m.

18) AZUFRE COLOIDAL CON TECNECIO(^{99m}Tc)

•Dispersión coloidal estéril, aptogénica de azufre, etiquetado con tecnecio-99m.

19) ESTAÑO COLOIDAL CON TECNECIO(^{99m}Tc)

•Dispersión coloidal estéril de Estaño etiquetado con Tecnecio-99m.

20) ETIFENIN CON TECNECIO(^{99m}Tc)

•Solución estéril preparada mezclando pertechnato(^{99m}Tc) de sodio inyectable con soluciones de ácido etifenin[(2,6-dietilfenil)carbamoilmetilimino] di-acético; C₁₈H₁₂N₂O₂] y cloruro estanoico.

21) MEDRONATO CON TECNECIO(^{99m}Tc)

•Solución estéril que puede ser preparada mezclando soluciones de metilendifosfonato de sodio y sales estanoicas con pertechnato(^{99m}Tc) de sodio inyectable.

22) SUCCINATO DE TECNECIO(^{99m}Tc)

•Solución estéril de ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico etiquetado con Tecnecio-99m.

23) GLUCONATO DE TECNECIO(^{99m}Tc)

•Solución estéril preparada mezclando soluciones de gluconato de calcio y sales estanoicas u otro agente reductor con pertechnato(^{99m}Tc) de sodio inyectable.

24) MACROSALB CON TECNECIO(^{99m}Tc)

•Suspensión estéril, aptogénica de albúmina humana en forma de irregulares agregados insolubles obtenidos por desnaturalización de la albúmina humana en solución acuosa; las partículas son etiquetadas con tecnecio-99m.

25) MERTIATIDE CON TECNECIO(^{99m}Tc)

•Solución estéril preparada por una mezcla de betatide, un quelante débil como el tartrato, una sal estanoica y pertechnato(^{99m}Tc) de sodio inyectable, o por mezcla de soluciones de mercaptoacetililglicina (mertiatide), una sal estanoica y pertechnato(^{99m}Tc) de sodio inyectable a pH alcalino.

26) MICROESFERAS CON TECNECIO(^{99m}Tc)

•Suspensión estéril, aptogénica de albúmina humana desnaturalizada para formar partículas esféricas insolubles etiquetadas con tecnecio-99m.

27) PENTACETATO DE TECNECIO(^{99m}Tc)

•Solución estéril preparada mezclando soluciones de dietilentríaminopentacetato de sodio o dietilentríaminopentacetato de calcio trisódico y una sal estanoza con una solución de pertechnetato(^{99m}Tc) de sodio.

28) PERTECNATO(^{99m}Tc) DE SODIO. (FISIÓN)

•Solución estéril que contiene Tecnecio-99m en forma de ión pertechnetato. El Molibdeno-99 es un isótopo radiactivo del Molibdeno extraído de productos de fisión del Uranio.

29) PERTECNATO(^{99m}Tc) DE SODIO. (NO FISIÓN)

•Solución estéril que contiene Tecnecio-99m en forma de ión pertechnetato. El Molibdeno-99 es un isótopo radiactivo producido por irradiación del Molibdeno.

30) PIRÓFOSFATO DE ESTAÑO CON TECNECIO(^{99m}Tc)

•Solución estéril, aptogénica preparada mezclando soluciones de pirofosfato de sodio y cloruro estanoza con pertechnetato(^{99m}Tc) de sodio inyectable.

31) SULFURO DE RENIO COLOIDAL CON TECNECIO(^{99m}Tc)

•Dispersión coloidal estéril, aptogénica de sulfuro de renio etiquetado con tecnecio-99m.

Número	Identificación	pH	Pureza radio nucleótida	Pureza radio química	Presencia	Estabilidad	Erythrocytes bacterianas	Radioactividad	Almacén/transporte	Etiquetado	Re	Al	Sn	H ₂ P ₂ O ₇	Radioactividad no filtrable	Tamaño de partícula	Aspecto de albúmina	Número de partículas	Albúmina	Disolución fisiológica										
17	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓							✓	✓										
18	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓										✓	✓									
19	✓	✓		✓				✓	✓	✓		✓									✓	✓								
20	✓	✓		✓		✓		✓	✓	✓		✓										✓	✓							
21	✓	✓		✓		✓		✓	✓	✓		✓											✓	✓						
22	✓	✓		✓		✓		✓	✓	✓		✓												✓	✓					
23	✓	✓		✓		✓		✓	✓	✓															✓	✓				
24	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓		✓	✓	✓									✓	✓				
25	✓	✓		✓		✓		✓	✓	✓																✓	✓			
26	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓		✓	✓		✓									✓	✓			
27	✓	✓		✓		✓		✓	✓	✓		✓															✓	✓		
28	✓	✓	✓	✓		✓		✓	✓	✓		✓																✓	✓	
29	✓	✓	✓	✓		✓		✓	✓	✓		✓																	✓	✓
30	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓		✓															✓	✓
31	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓																	✓	✓

3.13.1.5 Inyectables para uso diagnóstico

32) IOBENGUANE(¹³¹I) INYECTABLE PARA USO DIAGNÓSTICO.

• Solución estéril, libre de endotoxinas bacterianas de 1-(3-(¹³¹I)yodobencil)guanidina o sus sales.

33) IOBENGUANE(¹³¹I) INYECTABLE PARA USO TERAPÉUTICO.

• Solución estéril, libre de endotoxinas bacterianas de 1-(3-(¹³¹I)yodobencil)guanidina o sus sales.

Número	Identificación	pH	Pureza radio nucleótica	Pureza radioquímica	Esterilidad	Endotoxinas bacterianas	Radioactividad	Almacenamiento	Etiquetado	Radioactividad específica
32	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
33	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

3.13.1.6 Soluciones

34) CIANOCOBALAMINA(⁵⁷Co)

• Solución de (⁵⁷Co)-α-(5,6-dimetilbenzimidazol-1-il)cobamidaclanida.

35) CIANOCOBALAMINA(⁶⁰Co)

• Solución de (⁶⁰Co)-α-(5,6-dimetilbenzimidazol-1-il)cobamidaclanida

36) YODURO DE SODIO(¹²⁹I)

• Solución para administración oral que contiene yodo-129 en forma de yoduro de sodio.

37) YODURO DE SODIO(¹²⁵I)

• Solución para administración oral que contiene yodo-125 en forma de yoduro de sodio.

38) YODURO DE SODIO(¹³¹I)

• Solución para administración oral que contiene yodo-131 en forma de yoduro de sodio.

39) CLORURO DE INDIO(¹¹¹In)

• Solución estéril de indio-111 como cloruro en ácido clorhídrico acuoso sin aditivos.

40) OXINA DE INDIO(¹¹¹In)

• Solución estéril de Indio-111 en forma de complejo con 8-hidroxiquinolina.

Nombre	Identificación	pH	Pureza radioquímica	Pureza radioquímica	Radioactividad	Almacén mionio	Etiquetado	Esterilidad	Cd	Cu	Fe	In 114 m	I 126
34	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						
35	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						
36	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						
37	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						✓
38	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						
39	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
40	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	

3.13.1.7 Soluciones estériles

41) CROMATO(⁶⁷Cr)

• Solución estéril de cromato(⁶⁷Cr) de sodio.

Nombre	Identificación	pH	Pureza radioquímica	Pureza radioquímica	Cr total	Esterilidad	Radioactividad	Almacenamiento	Etiquetado
41	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

3.13.1.8 Desecados

42) FIBRINÓGENO YODADO(¹²⁵I) DESECADO.

• Es una preparación estéril, apirogénica de fibrinógeno humano etiquetado con yodo-125.

Nombre	Identificación	pH	Coagulación	Pureza radioquímica	I 126	Endotoxinas bacterianas	Esterilidad	Radioactividad	Almacenamiento	Etiquetado
42	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

CAPÍTULO 4. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA (USP)**4.1 PUREZA RADIOQUÍMICA**

Se refiere a la fracción del radionucleótido establecido presente en la forma química establecida. Las impurezas radioquímicas en los radiofármacos pueden ser el resultado de descomposición y de procedimientos de preparación impropios. La radiación provoca la descomposición del agua, ingrediente principal en la mayoría de los radiofármacos, llevando a la producción de átomos de hidrógeno reactivos y radicales hidroxilo, electrones hidratados, hidrógeno, iones hidrógeno y peróxido de hidrógeno. Muchos radiofármacos muestran una mayor estabilidad si se excluye el oxígeno. La radiación también puede afectar al propio radiofármaco, dando lugar a iones y radicales. La descomposición por la radiación puede minimizarse por el uso de agentes químicos que actúan como atrapadores de radicales o de electrones.

La pureza radioquímica de los radiofármacos es determinada por cromatografía en columna, papel y de capa delgada u otras técnicas de separación analíticas convenientes como se especifican en la monografía individual.

4.2 PUREZA RADIONUCLEÓTIDA

Se refiere a la proporción de radiactividad debida al radionucleótido deseado en la radiactividad total medida. La pureza radionucleótida es importante en la estimación de la dosis de radiación recibida por el paciente cuando se administra la preparación. Las impurezas radionucleótidas pueden generarse de impurezas en los materiales blanco y a la función de excitación de la energía de las partículas de bombardeo durante la producción.

4.3 TÉRMINOS Y DEFINICIONES

La fecha de fabricación es la fecha en la cual se completa el ciclo industrial para el producto terminado.

La fecha de prueba es la fecha (y tiempo, si es apropiado) cuando se ha realizado la prueba real para la medición de la radiactividad.

La fecha de calibración es una fecha y tiempo arbitrarios asignados a los cuales la radiactividad del producto es calculada para la conveniencia del usuario.

La fecha de expiración establece una fecha límite para el uso del producto.

El período de expiración (es decir, el período de tiempo entre la fecha de fabricación y la fecha de expiración) está basado en las propiedades radiactivas del producto y los resultados de estudios de estabilidad en la forma final de la dosificación.

4.4 ETIQUETADO

Las monografías individuales de radiofármacos indican la fecha de expiración y de calibración, la cantidad del radionucleótido expresado en MBq (mCi) al tiempo de la calibración y la declaración, "Precaución: Material Radiactivo". El etiquetado indica que al hacer los cálculos de la dosis, debe hacerse la corrección para el decaimiento radiactivo y también indica la vida media del radionucleótido. Los que son inyectables obedecen los requisitos de Etiquetado bajo Inyectables, y aquéllos que son Biológicos obedecen con los requisitos para Etiquetado bajo Biológicos.

Cada contenedor debe estar etiquetado individualmente indicando el número de lote correspondiente.

En algunos casos, según cada monografía se deberá indicar la actividad específica, el nombre y la cantidad de conservador o estabilizante agregado, y la declaración "No usar si ha formado grumos o si contiene partículas".

4.5 INSTRUMENTACIÓN

a) Cámaras de ionización

En una cámara de ionización, la corriente de la ionización, conocida como el factor de calibración, es característico de cada uno de los radionucleótidos que emiten rayos gamma.

La corriente de ionización producida en una cámara de ionización está relacionada a la energía promedio de la radiación emitida y es proporcional a la intensidad de la radiación.

La forma usualmente usada de cámara de ionización para la medición de las actividades radiofarmacéuticas es conocida como calibrador de dosis.

Todas las calibraciones de la cámara de ionización se realizan con el uso de fuentes de referencia estandarizadas de radionucleótidos de vida media larga, como el ^{226}Ra para determinar su estabilidad. Este chequeo debe incluir lecturas de eficiencia del estándar.

Para obtener la actividad (A_x) del radionucleótido que es medido, se usa la relación:

$$A_x = \frac{R_x R}{R_n}$$

R_n es la nueva lectura para el Ra u otra fuente, R_c es la lectura para la misma fuente obtenida durante el procedimiento de calibración inicial, y R es la lectura observada para el espécimen del radionucleótido.

b) Detectores de centelleo y semiconductores

Cuando la energía beta o radiación gamma es disipada dentro de los centelleadores, se producen fotones de intensidad proporcional a la cantidad de energía disipada. Estos pulsos son detectados por un fototubo multiplicador de electrones y convertidos en pulsos eléctricos, los cuales después se analizan con un analizador de altura de pulso para dar un espectro de altura de pulsos relacionado al espectro de energía de la radiación emitida por la fuente.

Los espectros de rayos beta pueden ser obtenidos usando fluoruro cálcico o antraceno como centelleador, mientras que los espectros de rayos gamma usualmente se obtienen con un detector semiconductor de cristal de yoduro de sodio activado con talio o con uno de litio con germanio. También pueden obtenerse espectros de partículas cargadas usando detectores semiconductores de silicio y/o contadores proporcionales de gas. Los detectores semiconductores son en esencia cámaras de ionización de estado sólido.

Los espectros de rayos gamma exhiben uno o más fotopicos o picos de energía completa, como resultado de la absorción total en el detector de la energía de radiaciones gamma de la fuente; estos fotopicos son útiles para propósitos de identificación. Se observan otros picos secundarios acompañados por una banda ancha conocida como el espectro continuo de

Compton que se genera del espardimiento de los fotones en el detector y materiales de alrededor. La calibración de un espectrómetro de rayos gamma debe hacerse con radionucleótidos estándar con energías de rayos gamma e intensidad de emisión bien conocidos.

Cuando se confirma la identidad del radionucleótido en estudio por espectrometría de rayos gamma se compara su espectro con el del estándar del mismo radionucleótido de pureza conocida obtenido bajo parámetros del instrumento y geometría idénticos.

Cuando esto no es posible, la identidad del radionucleótido en cuestión debe establecerse entonces por el siguiente método. Se medirán dos o más de los parámetros siguientes del esquema de decaimiento nuclear del radionucleótido a ser identificado.

*vida media,

*energía de cada rayo gamma o X emitido,

*abundancia de cada emisión y

* E_{max} para aquellos radionucleótidos que decaen con emisiones de partículas beta.

El acuerdo de dos o más de los parámetros medidos con los datos de esquema de decaimiento nuclear constituye la confirmación de la identidad del radionucleótido.

c) Contadores líquidos de centelleo

El centelleador líquido es una solución que consiste de un disolvente, solutos primarios y secundarios y aditivos. La partícula cargada disipa su energía en el disolvente y un fragmento de ésta energía se convierte en fluorescencia en el soluto primario. La función del soluto secundario es cambiar la radiación de fluorescencia a longitudes de onda más largas que son detectadas por fototubos multiplicadores. Como un medio para lograr la compatibilidad y miscibilidad con los especímenes acuosos a ser ensayados, se añaden aditivos como surfactantes y agentes solubilizantes. Para una determinación exacta de la radiactividad de la muestra, debe tenerse cuidado de preparar una mezcla homogénea. La presencia de

impurezas o color en la solución causa una disminución en la salida de fotones del centelleador; tal disminución es conocido como atrapamiento.

4.6 IDENTIFICACIÓN

Un radionucleótido puede identificarse por su modo de decaimiento, su vida media y las energías de sus emisiones nucleares.

La vida media radiactiva es determinada por el conteo sucesivo de una fuente del radionucleótido a lo largo de un período de tiempo que es largo comparado con su vida media.

La energía de emisiones nucleares son a menudo determinadas por el rango máximo de penetración de la radiación en la materia (partículas alfa y beta) y por la cresta del fotopico en el espectro de rayos gamma. La energía beta máxima, E_{max} , es un índice único de cada radionucleótido emisor de partículas beta. Además del rango máximo y el espectro de energía de las partículas beta, el coeficiente de absorción, puede servir como un índice confiable para la identificación de un emisor beta.

Una gráfica del logaritmo de la proporción de cuenta de partículas beta como una función del espesor del absorbente es conocida como curva de absorción. La porción inicial de la curva de absorción muestra una parte lineal de la cual se puede obtener el coeficiente de absorción. El espectro de energía es medido por espectrometría de centelleo de rayos beta.

Los rayos gamma de cada transición isomérica son mono-energéticos; su energía puede medirse directamente por espectrometría de rayos gamma. Debido a su resolución de alta energía, los detectores de estado sólido (Ge(Li)) son inmensamente superiores a los detectores de centelleo (NaI(Tl)) en la espectrometría de rayos gamma.

Las soluciones radiofarmacéuticas usualmente deben diluirse antes de que puedan medirse con precisión. El diluyente debe ser compatible con el radiofármaco con respecto a factores

como el pH y potenciales redox, de tal manera que no ocurra ninguna hidrólisis o cambio en el estado de oxidación.

4.6.1 Radionucleótidos beta-emisores

a) Procedimiento del coeficiente de absorción de masa.

Para la caracterización del radionucleótido, el coeficiente de absorción de masa debe estar dentro del $\pm 5\%$ del valor encontrado para un espécimen puro del mismo radionucleótido determinado bajo condiciones de conteo y geometría idénticas.

b) Otros Métodos de Identificación:

Se basan en la determinación de la E_{max} del espectro de partículas beta obtenido en un espectrómetro calibrado para energía beta usando una fuente pura del radionucleótido.

4.6.2 Radionucleótidos gamma emisores

Los espectros obtenidos serán idénticos en forma, al del espécimen del radionucleótido puro, medido con el mismo sistema de detección y en la misma geometría. El área bajo el fotopico, será proporcional a la emisión de los rayos gamma del radionucleótido.

4.6.3 Impurezas radionucleótidas

Ya que son sumamente tóxicos, los núcleos alfa-emisores deben limitarse estrictamente en las preparaciones radiofarmacéuticas.

La gran actividad de las partículas alfa en los radiofármacos puede ser medida por el uso de un contador proporcional o con un detector de centelleo empleando sulfuro de zinc fosforado activado con plata o por las técnicas de conteo de centelleo de líquidos.

La alta ionización causada por las partículas alfa permite la detección de radionucleótidos alfa-emisores en presencia de grandes cantidades de emisores beta y gamma, diferenciándose por la amplitud y altura de pulsos.

4.7 RADIOFÁRMACOS PARA TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES

Los radiofármacos administrados para procedimientos de tomografía de emisión de positrones (PET) normalmente incorporan radionucleótidos que poseen vidas medias físicas muy cortas. $T_{1/2}$ (F^{18} = 110 minutos, C^{11} = 20 minutos, N^{13} = 10 minutos, O^{15} = 2 minutos). Estos radionucleótidos normalmente son producidos por ciclotrón o en un sitio muy próximo al sitio donde será realizado el procedimiento PET. Los radionucleótidos se incorporan entonces en el radiofármaco PET final para la dosificación al paciente.

4.7.1 Pruebas de estabilidad y fecha de expiración

Las especificaciones escritas de fecha de caducidad y condiciones de almacenamiento de cada radiofármaco PET serán establecidas basados en los resultados de las pruebas de estabilidad y las consideraciones de actividad específica.

4.7.2 Control de calidad

a) Establecer por escrito la comprobación de las pruebas de calidad realizadas en lotes individuales del radiofármaco PET de acuerdo al criterio mínimo de aceptación.

b) \Rightarrow Tanto para los lotes de radiofármacos PET radioetiquetados con un núcleo que tenga una $T_{1/2} \geq 20$ como para los sublotos que tengan un núcleo con una $T_{1/2} < 20$ minutos, serán realizados los siguientes procedimientos de control de calidad antes de su liberación:

- medición del pH de las formas de dosificación parenterales y orales;
- inspección visual de las formas de dosificación parenterales y orales;
- determinación de la pureza radioquímica e identidad de todas las formas de dosificación;
- determinación de la identidad radionucleotídica de todas las formas de dosificación;
- valoración de la actividad específica del radiofármaco PET de localización masa-dependiente o aspectos de toxicidad.

\Rightarrow Para radiofármacos de administración parenteral de uso humano, marcados con F^{18} y C^{11} , se realiza una prueba de integridad de membrana de filtración estéril en cada lote, antes de su

liberación. Para los radiofármacos marcados con N¹³ se realiza la prueba en cada sublote antes de la liberación. Y para los etiquetados con O¹⁶, se realiza después de que el último sublote ha sido preparado para administrarse a un paciente o sujeto de investigación.

↘ Para cada radiofármaco PET para dosificación parenteral, se realiza una prueba de límite de endotoxinas de 20 minutos en cada lote o sublote de control de calidad antes de la liberación de lotes o sublotes para uso humano.

↘ Para radiofármacos PET para administración parenteral, deben realizarse pruebas estándar de endotoxinas bacterianas de 60 minutos en cada lote o sub-lote de control de calidad. Si, después de una documentación extensiva, el procedimiento de fabricación produce un resultado consistentemente negativo, puede reducirse la frecuencia de realización de la prueba estándar de endotoxinas bacterianas.

↘ Para radiofármacos PET para dosificación parenteral, deben realizarse pruebas de esterilidad en cada lote o sublote de control de calidad. Si, después de una documentación extensiva, los resultados del procedimiento de fabricación son consistentemente negativos, puede reducirse la frecuencia de la prueba de esterilidad.

c) Establecer por escrito los procedimientos para la realización de pruebas de control de calidad en lotes rutinarios de radiofármacos PET.

d) Realizar pruebas de verificación del equipo y procedimientos usados para la prueba de control de calidad del radiofármaco PET. Usando normas internas o externas, de la correcta operación del equipo analítico.

e) Aceptar o rechazar el lote individual del radiofármaco PET basado en la conformidad de los resultados de la prueba de control de calidad con el criterio mínimo de aceptación establecido. Si el lote individual del radiofármaco PET es aceptable, firmar y fechar el lote.

4.8 MONOGRAFÍAS DE RADIOFÁRMACOS

4.8.1. Determinaciones contempladas en la Farmacopea de los Estados Unidos de América.

4.8.1.1 Cápsulas

1) CIANOCOBALAMINA (Co 57) CÁPSULAS

•Contienen cianocobalamina en las cuales una porción de las moléculas contiene Co 57 radiactivo.

2) YODURO DE SODIO (I 123) CÁPSULAS

•Contienen I 123 en forma de yoduro de sodio.

3) YODURO DE SODIO (I 131) CÁPSULAS

•Contienen I 131 procesado en forma de yoduro de sodio.

Número	Empaquetado y etiquetado	Etiquetado	Identificación del radionucleótido	Uniformidad de dosis	Pureza radioquímica	Pureza radionucleótida	Contenido de Cianocobalamina	Prueba de reactividad	Otros requerimientos
1	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	
2	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓
3	✓	✓	✓	✓	✓				✓

4.8.1.2 Gases

4) MONÓXIDO DE CARBONO (C11)

•Gas incoloro, inodoro, no irritante, para administración por inhalación, en la cual una porción de las moléculas son radioetiquetadas con C11.

5) KRIPTON (Kr 81m)

•Gas solo para administración por inhalación en estudios diagnósticos.

6) XENON (Xe 127)

•Gas para inhalación para estudios de diagnóstico.

7) XENON (Xe 133)

•Gas para inhalación e para estudios de diagnóstico.

Nombre	Actividad específica	Empaquetado y almacenamiento	Etiquetado	Identificación	Pureza radioquímica	Pureza radioquímica y determinación de masa	Prueba de radiactividad	Otros requerimientos
4	/	/	/	/	/	/	/	
5		/	/	/	/		/	
6		/	/	/	/		/	
7		/						/

4.8.1.3 Inyectables

8) ACETATO DE SODIO (C11) INYECTABLE

• Solución estéril, para administración intravenosa de Acetato de Sodio en la cual una porción de las moléculas de grupo carboxilo es radioetiquetada con C11.

9) FLUMAZENIL (C11) INYECTABLE

• Solución estéril de Flumazenil, para administración intravenosa, en la cual una porción de las moléculas es radioetiquetada en la posición N con C11.

10) MESPIPERONA (C11) INYECTABLE

• Solución isotónica estéril, para administración intravenosa de 3-N-(C11) metilspiperona en la cual una porción de las moléculas es radioetiquetada con C11.

11) METIONINA (C11) INYECTABLE

• Solución isotónica estéril, para administración intravenosa de L-(C11) metionina, en la cual una porción de las moléculas es radioetiquetada con C11.

12) RACLOPRIDE (C11) INYECTABLE

• Solución estéril, para administración intravenosa de raclopride, en la cual una porción de moléculas es radioetiquetada en la posición O-metil con C11.

13) CROMATO DE SODIO (Cr 51) INYECTABLE

• Solución estéril de ⁵¹Cr procesado en forma de Cromato de Sodio en agua para inyectable.

14) FLUDEOXYGLUCOSA (F 18) INYECTABLE

• Solución isotónica estéril, para administración intravenosa de 2-deoxi-2-[F 18]-D-glucosa en la cual una porción de moléculas es radioetiquetada con F18.

15) FLUORODOPA (F 18) INYECTABLE

• Solución estéril, isotónica acuosa, para administración intravenosa de 6-[F18] fluorodopamina en la cual una porción de moléculas es radioetiquetada con F18.

16) FLUORURO DE SODIO (F 18) INYECTABLE

• Solución estéril, para administración intravenosa de fluoruro de sodio en cloruro de sodio isotónico inyectable en la cual una porción de las moléculas es radioetiquetada con F18.

17) CITRATO DE GALIO (Ga 67) INYECTABLE

•Solución estéril acuosa de citrato de Ga 67, un libre acarreador, para administración intravenosa.

18) IOBENGUANE (I 123) INYECTABLE

•Solución estéril que contiene sulfato de iobenguane en la cuál una porción de las moléculas contiene I 123.

19) YODOHIPURATO DE SODIO (I 123) INYECTABLE

•Solución estéril, acuosa que contiene o-yodohipurato de sodio en la cual una porción de moléculas contiene I 123.

20) ALBÚMINA YODADA (I 125) INYECTABLE

•Solución isotónica estéril, amortiguada que contiene albúmina humana yodada con I 125.

21) YOTALAMATO DE SODIO (I 125) INYECTABLE

•Solución estéril de Ácido Yotalámico en agua para inyectable preparada con Bicarbonato de Sodio, una porción de las moléculas contiene I 125.

22) AGREGADO DE ALBÚMINA YODADA (I 131) INYECTABLE

•Suspensión acuosa estéril de albúmina humana yodada con I 131 y desnaturalizada para producir agregados de tamaño de partícula controlado.

23) ALBÚMINA YODADA (I 131) INYECTABLE

•Solución isotónica estéril, amortiguada que contiene albúmina humana yodada con I 131.

24) IOBENGUANE (I 131) INYECTABLE

•Solución estéril que contiene sulfato de iobenguane en la cuál una porción de las moléculas contiene I 131.

25) ROSE BENGAL DE SODIO (I 131) INYECTABLE

•Solución estéril que contiene rose bengal de sodio en la cuál una porción de las moléculas contiene I 131.

26) YODOHIPURATO DE SODIO (I 131) INYECTABLE

Solución estéril que contiene o-yodohipurato de sodio en la cuál una porción de las moléculas contiene I 131.

27) CAPROMAB PENDETIDE DE INDIO (In 111) INYECTABLE

•Solución, aprotogénica de anticuerpo de murina monoclonal, un preparado inmunocjugado del hidrocloreuro de glicitrosil-(N.E-ácido dietilentríaminapentacético)-lisina complejoado con In111.

28) PENTETATO DE (In 111) INYECTABLE

•Solución isotónica estéril, para administración intratecal, que contiene In111 en forma de quelato de ácido pentético.

29) PENTETREÓTIDO DE (In 111) INYECTABLE

•Solución estéril para administración intravenosa, que contiene In111 en forma de quelato de pentetreóltido.

30) SATUMOMAB PENDETIDO DE (In 111) INYECTABLE

•Preparación estéril, apirogénica, no viral de anticuerpo monoclonal radioetiquetada con In111.

31) AMONIO (N13) INYECTABLE

•Solución estéril, acuosa para administración intravenosa de NH₃ en la cuál una porción de las moléculas es radioetiquetada con N13.

32) AGUA (O 15) INYECTABLE

•Solución estéril de H₂O en cloruro de sodio isotónico inyectable en la cuál una porción de las moléculas es radioetiquetada con O15.

33) CLORURO DE (Rb 82) INYECTABLE

•Solución estéril para administración intravenosa.

34) CLORURO DE ESTRONCIO (Sr 89) INYECTABLE

•Solución estéril de Sr 89 procesado en forma de cloruro de estroncio en agua para inyectable.

35) CLORURO DE (Tl 201) INYECTABLE

•Solución acuosa isotónica estéril de Tl 201 en forma de cloruro de tallo para administración intravenosa.

36) XENON (Xe 133) INYECTABLE

•Solución isotónica estéril de Xe 133 en cloruro de sodio para administración intravenosa.

Nombre	Actividad específica	Empaquetado y almacenamiento	Empaquetado	Identificación	Endotoxinas bacterianas	pH	Pureza radio nucleótica	Pureza química	Pureza radio química	Prueba de radio actividad	Otros requerimientos	Pureza isotópica	Pureza elemental	Materia particulada	Metales pesados	Esterilidad	Peso residual de sodio	So.	Distribución isotópica	NACRO.
8	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓									
9	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓									
10	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓									
11	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓									
12	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓									
13	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓									✓
14	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓								
15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Hg	✓	✓	✓		✓							
16	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓				
17	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓									
18	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓							✓		
19	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓								✓	
20	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓									
21	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓									
22	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓									
23	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓									
24	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓									
25	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓							✓		
26	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓									
27	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓									
28	✓	✓	✓	✓	✓	✓	In 114m. Zn 65		✓	✓	✓									
29	✓	✓	✓	✓	✓	✓	In 114m. Zn 65		✓	✓	✓									

Nombre	Actividad específica	Empaquetado y almacenamiento	Etiquetado	Identificación	Endotoxinas bacterianas	pH	Pureza radio nucleótida	Pureza química	Pureza radio química	Prueba de radio actividad	Otros requerimientos	Pruebas de clonuros	Contenido de TI	Microrretención partícula libre	Metalos pesados	Estérilidad	P _h	Ca
30	✓	✓	✓		✓	✓			✓	✓	✓							
31	✓	✓	✓	✓	✓	✓		Al, TI	✓	✓	✓							
32	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓			✓		✓	✓	✓		
33		✓	✓	✓	✓	✓	Sr 82, Sr 85, Rb 83	✓		✓	✓							
34	✓	✓	✓	✓	✓	✓		Al		✓	✓							
35		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓		✓				✓	✓
36		✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓							

4.8.1.4 Inyectables del Tc 99m

37) AGREGADO DE ALBÚMINA CON (Tc 99m) INYECTABLE

•Suspensión acuosa estéril de albúmina humana radioetiquetada con Tc 99m, desnaturalizada para producir agregados de tamaño de partícula controlado.

38) ALBÚMINA COLOIDAL CON (Tc 99m) INYECTABLE

•Suspensión acuosa estéril, apirógena de albúmina humana desnaturalizada para producir coloides de tamaño de partícula controlado radioetiquetada con Tc 99m.

39) ALBÚMINA CON (Tc 99m) INYECTABLE

•Solución acuosa estéril de albúmina humana, para administración intravenosa.

40) BICISATE DE (Tc 99m) INYECTABLE

•Solución estéril, incolora para administración intravenosa de dihidrocloruro de bicisate complejo con Tc 99m.

41) DISOFENIN DE (Tc 99m) INYECTABLE

•Solución acuosa estéril, para administración intravenosa de disofenin radioetiquetada con Tc 99m.

42) ETIDRONATO DE (Tc 99m) INYECTABLE

•Solución estéril, incolora, para administración intravenosa de Tc 99m en forma de quelato de etidronato de sodio.

43) EXAMETAZIMA DE (Tc 99m) INYECTABLE

•Solución acuosa estéril para administración intravenosa, compuesta por un complejo lipofílico de exametazima radioetiquetado con Tc 99m.

44) GLÓBULOS ROJOS CON (Tc 99m) INYECTABLE

•Preparación de sangre anticoagulada radioetiquetada con Tc 99m.

45) GLUCEPTATO DE (Tc 99m) INYECTABLE

•Solución acuosa estéril para administración intravenosa de gluceptato de sodio y cloruro de estaño radioetiquetados con Tc 99m.

46) LIDOFENIN DE (Tc 99m) INYECTABLE

•Solución incolora estéril de lidofenin complejo con Tc 99m en forma de quelato, para administración intravenosa.

47) PENTACETATO DE (Tc 99m) INYECTABLE

•Solución estéril de ácido pentacético complejo con Tc 99m en cloruro de sodio inyectable.

48) MEBROFENIN DE (Tc 99m) INYECTABLE

•Solución acuosa estéril de fluoruro de estaño y Mebrofenin radioetiquetado con Tc 99m para administración intravenosa.

49) MEDRONATO DE (Tc 99m) INYECTABLE

•Solución acuosa estéril, para administración intravenosa de medronato de sodio y cloruro de estaño o fluoruro de estaño radioetiquetado con Tc 99m.

50) MERTIATIDE DE (Tc 99m) INYECTABLE

•Solución acuosa estéril para administración intravenosa que contiene Tc 99m en forma de quelato de mertiatide.

51) OXIDRONATO DE (Tc 99m) INYECTABLE

•Solución estéril, incolora para administración intravenosa de Tc 99m in forma de quelato de oxidronato de sodio.

52) PERTECNATO (Tc 99m) DE SODIO INYECTABLE

•Solución estéril para administración intravenosa u oral, de Tc 99m en forma de pertechnato de sodio y suficiente cloruro de sodio para hacer una solución isotónica.

53) PIROFOSFATO DE (Tc 99 m) INYECTABLE

•Solución acuosa estéril para administración intravenosa de pirofosfato radioetiquetado con Tc 99m.

54) SUCCIMATO DE (Tc 99m) INYECTABLE

•Solución acuosa estéril, incolora de succinato complejado con Tc 99m para administración intravenosa.

55) PIRÓ Y TRIMETAFOSFATO DE (Tc 99m) INYECTABLE

•Solución acuosa estéril para administración intravenosa compuesta de pirofosfato de sodio, trimetafosfato de sodio y cloruro estañoso radioetiquetado con Tc 99m.

56) SESTAMBI DE (Tc 99m) INYECTABLE

•Solución acuosa estéril de tetrafluoroborato de tetrakis(2-metoxi-isobutil isonitrilo) de Cu I radioetiquetado con Tc 99m para administración intravenosa.

57) SULFURO DE (Tc 99m) COLOIDAL INYECTABLE

•Dispersión coloidal estéril, de sulfuro radioetiquetado con Tc 99m para administración intravenosa.

58) TETROFOSMIN DE (Tc 99m) INYECTABLE

•Solución acuosa estéril, para administración intravenosa que contiene Tc 99m en forma de complejo de tetrofosmin.

Número	Empaquetado y almacenamiento	Empaquetado	Endotoxinas bacterianas	pH	Pureza radio química	Prueba de radiactividad	Otros requerimientos	Concentración de Proteína	Tamaño de partícula	Cumple requisitos radioquímicos relacionados	Clareza y color	Distribución biológica
37	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓
38	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓			✓
39	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓
40	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓		✓
41	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓
42	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓
43	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓
44	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓
45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓
46	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓
47	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓
48	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓
49	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓

Número	Empaquetado y almacenamiento	Empaquetado	Identificación	Endotoxinas bacterianas	pH	Pureza radionucleótida	Pureza química	Pureza radio química	Prueba de radio actividad	Otros requerimientos	Distribución biológica
50	✓	✓		✓	✓			✓	✓	✓	
51	✓	✓		✓	✓			✓	✓	✓	
52	✓	✓	✓	✓	✓	Mo99, I131, Pu10 3 Sr90, Sr 90	✓	✓	✓	✓	
53	✓	✓		✓	✓			✓	✓	✓	✓
54	✓	✓		✓	✓			✓	✓	✓	✓
55					✓			✓	✓	✓	
56	✓	✓		✓	✓			✓	✓	✓	
57	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓
58	✓	✓		✓	✓			✓	✓	✓	

4.8.1.5 Soluciones

59) YODURO DE SODIO (I 123) SOLUCIÓN

•Solución para administración oral o intravenosa que contiene I 123 en forma de yoduro de sodio.

60) YODURO DE SODIO (I 131) SOLUCIÓN

•Solución para administración oral o intravenosa que contiene I 131 procesado en forma de yoduro de sodio.

61) CLORURO DE INDIO (In 111) SOLUCIÓN

•Solución estéril, apirógena de In 111 diluido en ácido clorhídrico para radioetiquetar proteínas, péptidos o pequeñas moléculas orgánicas biológicamente activas.

62) OXÍQUINOLINA DE (In 111) SOLUCIÓN

•Solución isotónica acuosa, estéril, apirógena para radioetiquetar células sanguíneas, que contiene In 111 en forma de complejo con 8-hidroxiquinolina.

63) FOSFATO DE SODIO (P 32) SOLUCIÓN

•Solución para administración oral o intravenosa, que contiene P 32 procesado en forma de fosfato dibásico de sodio.

Número	Actividad específica	Empaqueado y almacenado	Empaqueado y almacenado	Estabilidad	Endotoxinas bacterianas	Pirógenos	Acidez	pH	Pureza química	Pureza radioquímica	Pureza radioquímica	Otros requerimientos	Prueba de reactividad
59	✓	✓	✓	✓	✓			✓		✓	✓	✓	✓
60	✓	✓	✓	✓				✓		✓	✓	✓	✓
61	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	Cu, Ni, Cd, Pb, Hg, Fe, Zn	In 110m, In 114m, Zn65	✓		✓
62	✓	✓	✓	✓		✓		✓		In 114m, Zn65	✓		✓
63	✓	✓	✓	✓	✓			✓			✓	✓	✓

4.8.1.6 Solución oral

64) CIANOCOBALAMINA (Co 57) SOLUCIÓN ORAL

•Solución para administración oral, que contiene cianocobalamina en la cual una porción de las moléculas contiene Co 57.

Nombre	Empaquetado y almacenamiento	Etiquetado	Identificación	pH	Pureza radioquímica	Cianocobalamina	Prueba de radiactividad
64	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

4.8.1.7 Suspensión

65) FOSFATO CRÓMICO (P 32) SUSPENSIÓN

•Suspensión acuosa, estéril de fosfato crómico radiactivo en solución de dextrosa al 30 % para administración intraperitoneal, intrapleural o intersticial.

Nombre	Empaquetado y almacenamiento	Etiquetado	Identificación	Endotoxinas bacterianas	pH	Pureza radioquímica	Prueba de dextrosa	Otros requerimientos	Prueba de radiactividad
65	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

CAPÍTULO 5. APLICACIONES DE RADIOFÁRMACOS. FARMACOPÉICOS Y NO FARMACOPÉICOS

5.1 Br 77

• El Br 77 producido por ciclotrón con una vida media de 56 horas fue usado para marcar varias moléculas orgánicas hasta 1989 cuando se discontinuó su producción. En este estudio se produjo el Br 77 a partir del decaimiento del Kr 77, el cual fue probado en animales de experimentación. Se obtuvieron imágenes nucleares y radiografías de ratas revelando que el isótopo es altamente captado en parénquima renal, moderadamente captado en tejido hepático y pulmonar y ligeramente captado en tejido blando. No es captado en mucosa gástrica ni en cerebro. (15)

5.2 F 18

• La F 18- 2-fluoro-2-deoxiglucosa (FDG) es un radiofármaco útil en el estudio de la viabilidad miocárdica en pacientes recientemente infartados. Normalmente el F 18 para la obtención de F 18-FDG es producido en ciclotrón, sin embargo, debido a que Chile no cuenta con un ciclotrón, la producción de este radionucleótido se realizó en un reactor del Centro Nuclear La Reina de la Comisión Chilena de Energía Nuclear. Estudios en pacientes recientemente infartados han demostrado el éxito de F 18-FDG marcada con F 18 de reactor. (16)

• La F 18-FDG es una molécula importante para el estudio del metabolismo de glucosa in vivo tanto en tejidos normales como en patológicos. La intención de este trabajo es la obtención del F 18 como ión fluoruro por irradiación con protones de un blanco de agua enriquecida con O 18, en el ciclotrón del Centro Atómico Ezeiza. El ión fluoruro obtenido, posibilita el ataque nucleofílico de una manosa acetilada obteniendo de esta forma la FDG. Se obtuvo una pureza radioquímica de F 18 de > 99%. (17)

5.3 I 131

• La metayodobencilguanidina (MIBG) radioyodada es muy utilizada en la detección de tumores de cresta neural. Este trabajo consiste en la evaluación de materias primas de MIBG de diferentes proveedores, para el mejor marcaje con I 131 y establecer el método de control de calidad de producto terminado. SIGMA resulta el mejor proveedor con una pureza radioquímica superior al 98%, el método de control de calidad para determinar la pureza radioquímica es el sistema cromatográfico en papel Whatman 3 MM, y mezcla de solventes butanolácido-acético-agua (5:2:1). (18)

5.4 I 131 y I 123

• Las benzamidas marcadas con I 131/123 son radiofármacos que actualmente se estudian para la detección de melanomas y metástasis. El I 131-IMBA (N-(2-diethyl-aminoetil)-3(I 131}yodo-4-metoxibenzamida) aplicado a ratones posee una baja lipofiliidad, muy alta captación hepática, baja captación en proteínas de transporte y de tejidos, por lo tanto rápida depuración y en consecuencia excelente relación de captación en tumor. Hasta el momento se han realizado dos estudios en pacientes cuyos resultados están siendo evaluados. (19)

5.5 I 131 y I 125

• Este trabajo describe la síntesis del grupo prostético organo-estánico ATE (N-succinimidil 3-(tri-n-butil stanil) benzoato), su marcación con I 131 y I 125 y su conjugación con IgG humana. Los métodos de marcación indirecta reemplazan a los viejos métodos de marcación directa pues además de no alterar la especificidad y afinidad de la molécula proveen marcaciones más estables en la deiodinación in vivo. El estudio de este tipo de compuestos está en proceso para emplearlos en estudios de tumores que expresen receptores adecuados.(20)

5.6 Lu 177

- Los radionucleótidos beta emisores tienen excelentes propiedades para la endoterapia nuclear. Para ello se estudia la preparación de Lu 177-EDTMP a partir de óxido de lutecio natural, de bajo costo, presentando elevada pureza radioquímica y radionucleotídica, adecuada estabilidad in vitro e in vivo, gran actividad terapéutica y excelente alternativa para su uso en centros médicos que se encuentren a grandes distancias del centro de producción, como radiofármaco alternativo al Sm 153-EDTMP. (21)

5.7 Radiolantánidos

- La endoterapia nuclear ofrece una radiación "in situ" que afecta menos a células o tejidos sanos. Aquí los radiolantánidos Sm 153, Dy 165, Ho 166, Tm 170 y Lu 177 ofrecen un amplio rango para seleccionar el más efectivo en términos de dosis de radiación y vidas medias. Los bifosfonatos (BP) son fármacos empleados para tratar enfermedades del hueso ya que son ligandos capaces de coordinar lantánidos. Los modelos moleculares computacionales permiten conocer las estructuras 3D de los complejos radiolantánido-BP, constituyendo una importante herramienta para el diseño de nuevos radiofármacos.

Samario, Disproseo, Holmio, Tulio, Lutecio (22)

5.8 Re 184

- Los péptidos radioetiquetados tienen varias aplicaciones en diagnóstico y terapia radionuclear, por ejemplo en radioinmunoterapia. Los péptidos análogos de la somatostatina han demostrado unirse a tumores bien diferenciados y/o con características neuroendocrinas. El objetivo de este estudio fue marcar Lanreótido, un octapéptido análogo a la somatostatina con Re 188, obteniéndose un producto de alta pureza radioquímica y buena estabilidad. (23)

5.9 Re 188

- Dentro de los radiofármacos considerados como agentes potenciales para el tratamiento de neoplasias, se encuentran los péptidos análogos de la somatostatina marcados con

radionucleótidos beta emisores. En este trabajo se preparó un péptido (β -(2-Naftil)-D-Ala-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-Amida) marcado con Re 188 con una pureza radioquímica mayor al 90%. (24)

- El objetivo de este trabajo fue marcar biomoléculas con Re 188, utilizando un éster activo de la mercaptoacetiltriglicina (MAG-3) como quelante, que se une a través del grupo amino de la biocitina y de la IgG humana, obteniéndose un producto de elevado rendimiento, con una pureza radioquímica superior al 70% y una gran estabilidad lo cual permite su aplicación en RIT. (25)

- El Ior-CEA I ha demostrado en el campo del diagnóstico, tener una alta sensibilidad y especificidad en el seguimiento de un paciente con cáncer colorrectal. Además, su tolerancia a los cambios químicos manteniendo su actividad biológica permite su incursión en radioinmuniterapia o terapia metabólica lo cual contempla el desarrollo de radiofármacos de reconocimiento molecular. Se marcó con Re 188 obteniéndose un producto estable con una biodistribución normal a excepción del bazo, donde fue algo elevada a comparación con la biodistribución con el Tc 99m. (26)

5.10 Sm 153

- Unido al Etilendiaminotrisfato (EDTMP), se localiza en alto grado en esqueleto, especialmente en médula ósea. El objetivo del estudio fue evaluar las posibilidades de producir Sm 153-EDTNT en el Centro de Isótopos de Cuba debido a su costo y su disponibilidad en varios centros de la región. Se obtuvieron valores de pureza mayores al 99% con acumulación selectiva en hueso y baja captación en tejido blando. Se corrobora así, su utilidad como agente terapéutico y que es factible su producción en ese país. (27)

- El objetivo fue utilizar Sm 153 para marcar un conjugado de IgG policlonal humana y DTPA, y evaluar la posibilidad de marcar conjugados de anticuerpos monoclonales para emplearse

en Radioinmunoterapia (RIT). Se obtuvo un conjugado de IgG-DTPA-Sm 153 con buen rendimiento y pureza radioquímica que posibilita la marcación de anticuerpos para RIT. (28)

- El objetivo de este trabajo fue sintetizar Hidroxiapatita (H.A.), desarrollando el procedimiento de marcación con Sm 153, para ensayos pre-clínicos en sinovectomía y determinar el tiempo de estabilidad de producto marcado. La síntesis de H.A. tiene un rendimiento eficiente y el tamaño de partícula es aceptable para estudios pre-clínicos. Las partículas marcadas ofrecen una buena estabilidad en condiciones normales. (29)

- Evaluar el porcentaje de fijación de la Hidroxiapatita (HA) marcado con Sm 153, en cápsula sinovial y la localización extraarticular para estudios en hueso, mediante ensayos de distribución biológica y estudios gammagráficos. Los resultados demuestran que el porcentaje de fijación de Ha-Sm 153 en cápsula sinovial es mayor al 99%, es decir, un porcentaje muy bajo es localizado fuera de ésta cápsula. (30)

- El Sm 153 presenta adecuadas características para su empleo en terapia por lo cual la marcación de biotina resulta de potencial interés en el tratamiento del cáncer empleando el "enfoque triple" basado en la administración en etapas de anticuerpo biotinilado, seguido de avidina y por último de biotina marcada con Sm 153. Se demostró que la marcación no afectó la capacidad de formación del complejo avidina-biotina. Se realizarán investigaciones para determinar su aplicación en radioterapia del cáncer. (31)

5.11 Tc 99m

- El desarrollo de radiofármacos del Tc 99m para la observación de receptores de serotonina es de gran interés en patologías como la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, ansiedad y depresión. El objetivo de este trabajo fue el de diseñar complejos mixtos con ligandos y coligandos selectivos a dichos receptores. Los ensayos de biodistribución en ratones

evidenciaron captación y retención selectiva por cerebro. Se continúan estudios para definir la especificidad de los complejos. (32)

- La "eggplant" ha sido utilizada para tratar diferentes enfermedades como hiperlipidemias, hipertensión y cáncer. Se estudió el efecto de la infusión de la eggplant en el marcaje de glóbulos rojos y proteínas plasmáticas con Tc 99m. Los estudios sugieren que algún componente inhibe la marcación por competencia por el sitio de unión, o bien, puede bloquear directamente la fijación del Tc 99, por modificación de los sitios de interacción del Tc 99m con la membrana o la hemoglobina. (33)

- Los péptidos marcados tienen un gran potencial para obtener imágenes de tumores, pero su marcación con Tc 99m aún presenta problemas de estabilidad. El objetivo de este trabajo fue marcar un conjugado del Tyr3-Octreotide (TOC) e hidrazinonicotinamida (HYNTC) con Tc 99m a altas actividades específicas. Estos complejos presentaron alta pureza radioquímica, que podrían estabilizarse con un tercer ligando en futuros trabajos. (34)

- El Tc 99m-sulfuro coloidal es utilizado en la exploración del endotelio reticular del bazo, hígado, médula ósea, ganglios y para estudios de tránsitos gastroentéricos. Su preparación exige calentamiento en agua hirviendo por 25-35 min. Se probó el uso de microondas para disminuir el tiempo de preparación obteniéndose un tiempo total de 6-7 min. con buenos resultados de visualización hepatoesplénica y en estudios gastroenterológicos. (35)

- La linfocentelografía es una técnica de diagnóstico dirigida a la detección del ganglio centinela, considerado como el primer ganglio linfático afectado por metástasis. Para su localización y biopsia selectiva se usan coloides de albúmina marcados con Tc 99m. El objetivo del trabajo fue obtener un coloide de albúmina con tamaño de partícula entre 100 y 450 nm. La pureza radioquímica del producto marcado fue mayor al 95%, en cuanto al tamaño de partícula el 90% presentó un tamaño de 100-220 nm. (36)

- Basándose en datos bibliográficos se desarrolló una formulación de coloide marcado con Tc 99m con utilidad clínica para el estudio del sistema linfático en miembros superiores, inferiores y pelvis. Se obtuvo un radiofármaco con pureza radioquímica mayor al 90%, cuya estabilidad fue mayor a 6 meses almacenado a 2-8°C y a temperatura ambiente se mantiene en las cuatro horas posteriores a la marcación. (37)
- Los glóbulos rojos marcados con Tc 99m se emplean en la evaluación de la función cardíaca y en la localización del sitio de un sangrado gastrointestinal. Se evalúa el efecto del extracto de Fucus vesiculosus, usada en el tratamiento de la obesidad, con la unión del Tc 99m a los glóbulos rojos. El efecto puede ser: 1) inhibir el paso de los iones estaño y pertecnato a los glóbulos rojos, 2) daño a la membrana plasmática, 3) competencia por el mismo sitio de unión y 4) alterando la forma de los glóbulos rojos. (38)
- La obtención de análogos de somatostatina marcados con Tc 99m es un adelanto significativo en el diagnóstico médico, debido a la disponibilidad del radionucleótido y sus propiedades físicas, en sustitución de los ya existentes marcados con In 111 que tienen limitaciones debido al alto costo, la disponibilidad y las propiedades físicas del radionucleótido. Se estudiaron los péptidos RC-160 y el Tyr3-Octeotride (TOC), siendo este último el que mostró los mejores resultados de marcación. (39)
- El análogo de la somatostatina el RC-160, también llamado VapTeotide marcado con Tc 99m es útil para detectar tumores comunes como el tumor de pulmón, ovario, próstata y colon. Un método utilizado para marcar péptidos tan específicos es el método indirecto por medio de quelantes bifuncionales como el benzolil MAG 3, que se conjugan al péptido y luego se marcan con el radionucleótido. El rendimiento de marcación fue del 70%. (40)
- Dentro del campo de unidades de reconocimiento molecular se desarrolló una nueva estructura capaz de acomplejar al Tc 99m. Este radiofármaco consiste en un péptido análogo

a la somatostatina, unido a un "brazo" de naturaleza aminoácida que es el encargado de enlazar al Tc 99m. Este brazo aminoácido permite el marcaje directo del péptido con el Tc 99m con alto rendimiento de marcaje y estabilidad y con una pureza mayor al 98%. (41)

- Se estudió la biodistribución de la talidomida marcada con Tc 99m que actualmente se utiliza en infecciones por VIH y tuberculosis, pero como la talidomida es un fármaco teratogénico, no puede emplearse como un radiofármaco común, solamente podría administrarse a pacientes de sexo masculino o de sexo femenino infértiles o de edad avanzada. Se obtuvo una importante captación en páncreas. La marcación de la talidomida puede ser útil para estudiar su mecanismo de acción. (42)

- Un tratamiento terapéutico puede modificar la naturaleza de un radiotrazador, el medio bioquímico, la permeabilidad celular, su unión a proteínas plasmáticas o a otros constituyentes de los glóbulos rojos. Resultó que la vinblastina, un fármaco empleado en oncología, afecta el marcaje de los glóbulos rojos con Tc 99m al modificar la permeabilidad de la membrana en el transporte de los iones estaño y/o pertecnato. (43)

- El sestamibi puede marcarse fácilmente con Tc 99m, sin embargo, en algunas ocasiones el rendimiento de marcación es subóptimo y no mejora al aumentar el tiempo de calentamiento. Se evaluó que el agregado de cloruro estanoico dihidratado, por su poder reductor, mejora significativamente el grado de marcación del sestamibi encontrándose en condiciones para ser inyectado a los pacientes y obtener imágenes de calidad. (44)

5.12 Tl 201

- Tiene amplia utilización en estudios cardiológicos y renales, y en los últimos años como localizador de tumores cerebrales. Se propuso un método de producción de Tl 201 por ciclotrón que se basa en la retención cromatográfica en columna del Pb 201 obtenido por irradiación del Tl 203. Se obtiene un rendimiento de producción del Tl 201 del 90%. El proceso está automatizado en un 100%. (45)

5.13 Y 90

- Este trabajo estuvo encaminado a optimizar las condiciones experimentales para la obtención de conjugados como Ior-egf/r3 marcadas con Y 90 empleando DTPA como quelato bifuncional. Una vez realizada la evaluación en animales se podrán iniciar los ensayos clínicos para su uso como agente terapéutico en tumores cerebrales, empleando la vía de administración por cirugía estereotáxica. (46)

- El objetivo de este trabajo es evaluar la hidroxiapatita y los macroagregados del hierro, marcados con Y 90 como posibles radiofármacos para utilizar en sinoviontesis. Los rendimientos de marcaje superaron el 96% para la hidroxiapatita y el 99% en los macroagregados de hierro. Se evaluó la retención en la articulación, no se observó migración de radiactividad ya que no se observó acumulo de radiactividad, ni en hígado, ni en nódulos linfáticos. (47)

CAPÍTULO 6. NORMAS RELACIONADAS CON LA UTILIZACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

6.1 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-001-NUCL-1994

FACTORES PARA EL CÁLCULO DEL EQUIVALENTE DE DOSIS.

El objetivo de esta norma es el de establecer los factores de calidad y de ponderación por tejido que deben utilizarse en las determinaciones de los equivalentes de dosis.

Esta norma contiene dos tablas de datos, la primera es donde se encuentran los valores del Factor de Calidad de acuerdo al tipo de radiación datos necesarios para calcular el equivalente de dosis y la segunda es la tabla de Factores de ponderación por tejido, con este dato se calcula el equivalente de dosis efectivo. Las definiciones de estos términos son las siguientes:

Dosis absorbida (D): se define como el cociente dE/dm , donde dE es la energía promedio depositada por la radiación ionizante en una masa dm . La unidad de dosis absorbida es el joule sobre kilogramo (J/Kg), utilizándose el nombre específico gray (Gy).

Factor de calidad (Q): es un factor adimensional que caracteriza de manera relativa la capacidad que cada tipo de radiación tiene para aumentar la probabilidad de que se presente un efecto estocástico.

(Efecto estocástico: se relacionan con alteraciones sufridas por las células al ser alterado su ácido desoxirribonucleico).

Equivalente de dosis (H): es la magnitud que correlaciona la dosis absorbida con la probabilidad de la aparición de los efectos estocásticos. El equivalente de dosis se calcula mediante la ecuación $H = D Q$, donde D es la dosis absorbida y Q es el factor de calidad. La

unidad de equivalente de dosis es el joule sobre kilogramo (J/Kg), utilizándose el nombre específico sievert (Sv).

Factor de ponderación por tejido (w_T): es un factor adimensional que caracteriza la sensibilidad que cada uno de los tejidos del cuerpo presenta a la radiación ionizante, en función de la probabilidad de aparición de los efectos estocásticos.

Equivalente de dosis efectiva (H_E): es la suma ponderada de los equivalentes de dosis para los diferentes tejidos del cuerpo humano. Se calcula mediante la relación: $H_E = \sum w_T H_T$, donde w_T son los factores de ponderación por tejido y H_T es el equivalente de dosis para cada tejido.(48)

6.2 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-007-NUCL-1994

REQUERIMIENTOS DE SEGURIDAD RADIOLÓGICA QUE DEBEN SER OBSERVADOS EN LOS IMPLANTES PERMANENTES DE MATERIAL RADIATIVO CON FINES TERAPÉUTICOS A SERES HUMANOS.

El objetivo de esta norma es establecer los requisitos generales para dar de alta a los pacientes a quienes se les ha implantado en forma permanente material radiactivo con fines terapéuticos, de tal forma que se mantenga la seguridad radiológica del público en general.

La utilización de radioisótopos en Braquiterapia, ya sea en implantes permanentes o temporales, requiere del establecimiento de medidas de seguridad radiológica adecuadas para garantizar la protección y evitar la exposición innecesaria a las radiaciones ionizantes del personal de la instalación, del paciente, de sus familiares, cohabitantes y del público en general.

La información requerida para ello es el nombre del paciente, radioisótopo administrado, rapidez de exposición, características de la vivienda, proximidad con vecinos, personas que conviven con el paciente. También se hace hincapié en la importancia de camas separadas, de la distancia con otras personas, precauciones para niños o mujeres embarazadas.

Toda esta información es vertida a formatos que debe conservar la familia del paciente y en su expediente médico. (49)

6.3 NORMA OFICIAL MEXICANA NÚM-013-NUCL-1995

REQUERIMIENTOS DE SEGURIDAD RADIOLÓGICA PARA EGRESAR A PACIENTES A QUIENES SE LES HA ADMINISTRADO MATERIAL RADIATIVO.

El objetivo de la norma es establecer los requisitos de protección radiológica para egresar a pacientes a quienes se les ha administrado material radiactivo, a fin de que se apliquen los principios de seguridad radiológica necesarios para proteger a sus familiares y otros individuos del público.

En esta norma se especifican datos que deben aparecer en el expediente de cada paciente, como son: nombre, edad y sexo, diagnóstico, fecha y hora de la administración del material radiactivo y del egreso del paciente, nombre y firma del médico que prescribe la administración de material radiactivo y del médico que lo administró, material radiactivo administrado y su actividad, vía de administración y la rapidez de exposición.

Incluye algunas precauciones que se deben tener como: que las personas menores de 45 años, mujeres embarazadas, lactantes o niños deben evitar el contacto o la cercanía con el paciente permaneciendo a distancias mayores a un metro y el menor tiempo posible.

También muestra los formatos que deben incluirse en el expediente del paciente y que deben conservar sus familiares con datos técnicos e indicaciones que el paciente debe seguir en los siguientes 3 días del egreso. (50)

6.4 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-032-NUCL-1997**ESPECIFICACIONES TÉCNICAS PARA LA OPERACIÓN DE UNIDADES DE TELETERAPIA QUE UTILIZAN MATERIAL RADIATIVO.**

Su objetivo es establecer las especificaciones técnicas bajo las cuales las unidades de teleterapia deben operar, así como los requisitos que debe cumplir la documentación del registro de las pruebas que se realice a dichas unidades.

Las unidades de teleterapia deben ser verificadas cada seis meses en las especificaciones de sus componentes eléctricos, mecánicos y en sus dispositivos de seguridad a fin de garantizar su adecuado funcionamiento registrando los resultados.

Algunas de estas especificaciones son: que la unidad debe tener una distancia mínima fuente-piel de 60 cm, que los indicadores mecánicos y eléctricos indiquen cuando la fuente radiactiva está en posición de exposición o en posición de seguridad, que los interruptores para retornar la fuente radiactiva a su posición de seguridad deben funcionar adecuadamente, revisar la existencia de los dispositivos y equipos necesarios para regresar manualmente a la condición de seguridad la fuente radiactiva, realizar una valoración de la prueba de fuga de la fuente radiactiva y todos los parámetros de tolerancia para los diversos componentes de la unidad, etc. (51)

6.5 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-033-NUCL-1999**ESPECIFICACIONES TÉCNICAS PARA LA OPERACIÓN DE UNIDADES DE TELETERAPIA. ACELERADORES LINEALES.**

El objetivo de esta norma es establecer las especificaciones técnicas bajo las cuales los aceleradores lineales de uso médico deben operar, así como los requisitos que debe cumplir la documentación de registro de las verificaciones y mantenimiento que se realicen a dichos equipos.

La calibración de los aceleradores lineales para determinar la dosis absorbida en agua y

confirmar que los haces de radiación producidos tienen una geometría adecuada debe realizarse antes de iniciar operaciones por primera vez, diariamente, mensualmente y anualmente de acuerdo a los puntos que marcan los apéndices correspondientes, por ejemplo constancia de dosis y simetría de los haces, verificación de alineación de láseres, verificación del circuito cerrado para vigilancia del paciente, funcionalidad de los interruptores de seguridad y de paro de emergencia, verificación del funcionamiento de la charola portaprotecciones, verificación radiográfica de la rotación del colimador y de la mesa de tratamiento.

Únicamente el personal autorizado por la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias puede realizar la actividades de mantenimiento y calibración del acelerador lineal.

La determinación de dosis absorbida se realiza en agua en condiciones de referencia para haces de rayos X y haces de electrones. (52)

CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES

- En este trabajo se hace una revisión del empleo de Radiofármacos en el área de la salud, así como de las pruebas de laboratorio de control de calidad que se les deben realizar para considerarlos eficaces y seguros, por lo que sirve como respaldo documental para solicitar a la F.E.U.M. la inclusión del tema de Radiofármacos.

Es importante que estas monografías se encuentren dentro de la F.E.U.M. porque como aquí se hace notar, va en aumento su uso y su campo de acción es cada vez más amplio, además para no tener que recurrir a Farmacopeas de otros países si podemos consultar la nuestra; siendo que la F.E.U.M. es el instrumento legal que señala cada uno de las determinaciones que deben cumplir tanto las materias primas y formas farmacéuticas en nuestro país.

- Esta Tesis es un trabajo introductorio al extenso campo de los Radiofármacos, que ahora ya existe como un documento de referencia para que este tema pueda ser revisado en la asignatura de Análisis de Medicamentos, y contribuya a la formación académica de los estudiantes de la carrera de Q.F.B., porque no es posible que egresemos de esta carrera sin saber tan solo de la existencia de este tipo de medicamentos a los que actualmente se recurre tanto.

- En este trabajo se revisó que actualmente se están haciendo estudios para seguir desarrollando nuevos Radiofármacos u optimizar los ya existentes; todo esto, necesariamente implica manipulación del producto lo cual es un riesgo potencial por la radiación que emiten, por esto, es necesario que el personal involucrado en su manejo, químicos, médicos y pacientes, tengan conocimientos de Protección Radiológica motivo por el cual se contemplan, de forma resumida las Normas Oficiales Mexicanas relacionadas con este tema.

COMENTARIOS

• La Comisión Permanente de la F.E.U.M. cuenta con un formato de petición para la inclusión y exclusión de monografías, el cuál debe ser respondido para hacer la solicitud; además de este cuestionario se pueden incluir los anexos que se consideren convenientes para mayor enriquecimiento de la solicitud.

El presente trabajo se puede aprovechar como ese anexo de enriquecimiento al momento de hacer la solicitud de incluir las monografías de radiofármacos.

Formato de petición: (55)

•Nombre de la Institución, Empresa o Comité que realiza la petición.

•Nombre de la monografía a incluir o excluir

•Forma Farmacéutica

•¿Se encuentra registrado ante la Secretaría de Salud? SI() NO()

Desde que fecha (Anexar copia del registro definitivo)

•¿Cuál es la justificación para la inclusión o exclusión de la monografía?

•¿Existe en la F.E.U.M. alguna otra monografía con la misma forma farmacéutica y los mismos efectos terapéuticos que la monografía propuesta? SI() NO()

¿Qué ventajas o desventajas presenta ante ésta?

•En el caso de los preparados farmacéuticos ¿se encuentra en el cuadro básico de medicamentos?

• Las solicitudes de inclusión y exclusión se someten a un proceso de revisión y actualización, dentro del cual está establecido un proceso de Consulta Pública para recibir comentarios acerca de la información que se publica en los suplementos de la F.E.U.M. A través de este proceso, las monografías que serán publicadas son puestas a consideración de los usuarios de la F.E.U.M. para su opinión. Después de cumplido el tiempo límite, los comentarios son

canalizados a los comités de expertos respectivos que analizan y consideran las observaciones realizadas.

Los proyectos que se van generando deben llegar a consenso de todas las instituciones que participan en la elaboración y actualización de la F.E.U.M.

CAPÍTULO 8. BIBLIOGRAFÍA

1. *Química. La Ciencia Central.* Brown, Theodore L., Lemar, H. Eugene, Jr. Tercera edición. Prentice-Hall Hispanoamericana, S.A. México, 1987. P.p. 34-40
2. *Medicina Nuclear. Aplicaciones diagnósticas de los Isótopos Radiactivos. Monografías Médicas.* F.M. Doménech-Torné, J. Setoain, P. Galofré, J. Cedó, M.C. García-Alonso, et.al. Editorial científico-médica. Barcelona, 1980 P.p. 2-11, 13, 17, 21, 22, 30
3. *Química.* Chang, Raymond. Editorial McGraw Hill. México, 1992. P.p. 969,976
4. *Principios de fisicoquímica química orgánica y bioquímica.* Holum, John J. Editorial Limusa., S.A. de C.V. México, 1996. P.p. 85,86
5. *British pharmacopoeia.* [CD-ROM] Volume II, Monographs. Radiopharmaceutical preparations. Crown Copyright 1998
6. *La Génesis del uso de las radiaciones en la medicina.* Vol. 28, No. 1. Ing. Roberto Cuenca. Escuela de Salud Pública, Universidad del Valle. [en línea]. Colombia Médica 1997. Cali, Colombia. [citado 16 julio 2002; 5:10 p.m.]. Disponible en World Wide Web: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/Vol28No1/Radiaciones.html>
7. Carneiro, Fabiano E. Instituto de Medicina Nuclear. [en línea]. Copyright 1999 – 2000. Itabuna-Bahía. República de Brasil. [citado 09 marzo 2002; 12:25 p.m.]. Disponible en World Wide Web: www.imen-online.com.br/esp/nmproc.html
8. N. Ventura, Oscar. Facultad de Química, Universidad de la República Oriental del Uruguay. [en línea] Desde 26 Octubre de 1995. [citado 10 marzo 2002; 10:15 p.m.] Disponible en World Wide Web: <http://bilbo.edu.uy/inorgani/varios3.html>
9. Colegio de Médicos de Valencia. [en línea] Última actualización: 14 noviembre 2001. Valencia, España. [citado 16 marzo 2001; 05:30 p.m.] Disponible en World Wide Web: www.comv.es/web/2/1/29.html
10. González Espinoza Patricio. Medicina Nuclear al Día. [en línea]. 2001. República de Chile. [citado 09 marzo 2002; 02:40p.m.] Disponible en World Wide Web: www.mnuclearaldia.cl/quees/historia.html
11. *Del fuego a la energía nuclear.* Comisión Federal de Electricidad. Artes Gráficas Graphos, S.A. de C.V. México, 1997. P.p. 33-35

12. *Practical Nuclear Medicine*. Peter F. Sharp, Howard G. Gemmell/ Francis W. Smith. Oxford University Press. 1998, U.S.A. P.p. 1-8
13. *Nuclear Medicine. The requisites*. 2nd Edition. James H. Thrall; Harvey A. Ziesman. Editorial Mosby. U.S.A. 2001. P.p. 48, 49
14. *USP 24. the United States Pharmacopeia*; NF 19 The National Formulary. The Official Compendia of Standards. 2000.
15. *A method for producing bromine-77 utilizing a cyclotron generated 40 mev proton beam*. Eduardo Gallano and Roy Tilbury. The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Alasbimn Journal*, 1999.
16. *Experiencia chilena en la producción de F 18-fdg con F 18 de reactor*. M. Chandía, N. Godoy, X. Errazu, et. al. Comisión Chilena de Energía Nuclear. *Alasbimn Journal*, 1999.
17. *Obtención de F 18 fluorodeoxiglucosa (FDG) en el ciclotrón del Centro Atómico Ezeiza*. Casale G., Maslat G., Téramo R, Lago J., et. al. Comisión Nacional de Energía Atómica. Centro Atómico Ezeiza. Bs. As., Argentina. *Alasbimn Journal*, 1999.
18. *Preparación de ¹¹³¹-MIBG para diagnóstico. Experiencia en Cuba*. R. Leyva Montaña, A. Cruz Morales, NL Isaac Tejera, Centro de Isótopos. (CENTIS, Cuba). *Alasbimn Journal*, 1999.
19. *Benzamidas marcadas con ¹¹³¹/¹²³ para detección de metástasis en estudios pre-clínicos y clínicos*. Pozzi, Edreira, Zarlenga Arashiro, et. al. Comisión Nal. de Energía Atómica, Radiofarmacia. *Alasbimn Journal*, 1999.
20. *Marcação indirecta de péptidos (VIP) y proteínas (IgG) con radiolodo a través de la síntesis y marcação de grupos prostéticos organo-estánicos*. Pozzi, Edreira, De Castiglia. Comisión Nal de Energía Atómica Centro Atómico Ezeiza, Radiofarmacia. *Alasbimn Journal*, 1999.
21. *Lu 77-EDTMP como radiofármaco terapéutico* M.G. Arguelles, G.A. Ruitty Solá, et. al. Centro Atomico Ezeiza, Comisión Nal. de Energía Atómica. *Alasbimn Journal*, 1999.
22. *Radiokanthanides for bone therapy* Neves, A. Kling, et.al. Instituto Tecnológico e Nuclear, Sacavém, Portugal. Universidad de Coimbra, Portugal. *Alasbimn Journal*, 1999.

23. *Initial studies on the labeling of lanreotide with rhenium-184*
B.L. Faintuch, R. Bassan, Pereira, et. al. Radiofarmacia, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. Cidade Universitária, Sao Paulo, Brazil. Alasbimn Journal, 1999.
24. *Preparación, radiofarmacocinetica, dosimetría y captación en tumores de péptidos marcados con Re-188*
M. Pedraza, C.A. Murphy, et. al. Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, ININ, México. Alasbimn Journal, 1999.
25. *Obtención de biomoléculas marcadas con Re-188 utilizando MAG-3 como quelante*
J. Crudo, E. Obenaus, et. al. Centro Atómico Ezeiza. Comisión Nal. de Energía Atómica, Alasbimn Journal, 1999.
26. *Desarrollo del IOR-CEAI como agente potencial para la terapia del cáncer colorectal*
G. Pimentel, O. López, et. al. Departamento de Medicina Nuclear, Instituto de Oncología y Radiobiología, Habana, Cuba. Alasbimn Journal, 1999.
27. *Preparación de Sm 153-EDTMP para terapia paliativa del dolor. experiencia en CENTIS.*
J. Cruz Arancibia, A. Alberti Ramírez, et. al. Centro de Isótopos, CENTIS, Cuba, Alasbimn Journal, 1999.
28. *Obtención de un radioinmunoconjugado de IgG policlonal usando Sm 153*
J. Crudo, E. Obenaus, et. al. Alasbimn Journal, 1999.
29. *Síntesis y marcación de hidroxidapatita con Samario 153*
J. Miranda, A. Enciso, et. al. Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN). Alasbimn Journal, 1999.
30. *Evaluaciones de distribución biológica y gammagrafía del agente radioterapéutico hidroxidapatita-Sm 153*
J. Herrera, N. Pamm, et. al. Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN). Alasbimn Journal, 1999.
31. *Síntesis y control de Sm 153-biotina para uso potencial en radioterapia mediante el sistema abacildina-biotina*
B. Souto, H. Balter, et. al. Centro de Investigaciones Nucleares, Facultad de Ciencias, Montevideo Uruguay. Alasbimn Journal, 1999.
32. *Diseño de complejos mixtos de Tc 99m para imagen de receptores 5HT; estudios químicos y biológicos*
A. León, M. Pagano, et. al. Radiofarmacia, Centro de Inv. Nucl. Montevideo, Uruguay, Inst. Radioisotopos, Atenas, Grecia. Alasbimn Journal, 1999.

33. *Analysis of eggplant (solanum melogena) both in vitro and in vivo Tc 99m labeling of red blood cells and plasma proteins from wistar rat*
Capriles, Díaz, Moura, et. al. Dpto. Biofísica, Dpto. Fisiología, Inst. de Biología, Univ. Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Alasbimn Journal*, 1999.
34. *TYR3-OCTREOTIDE-HYNIC marcado con Tc 99m: estudios in vitro e in vivo*
E. Obenaus, J.L. Crudo, et. al. Centro Atómico Ezeiza, Com. Nal. de Energía Atómica, Grupo Radiofarmacia, Unidad de Actividad Radioquímica. *Alasbimn Journal*, 1999.
35. *Microondas y Tc 99m-sulfuro coloidal*
Soroa, Cabrejas, et. al. Centro Médico Nuclear, Bs. As. Argentina. *Alasbimn Journal*, 1999.
36. *Preparación de un kit liofilizado de un colbide de albúmina para marcación con Tc 99m y detección de ganglio centinela*
J.H. Pérez, Edreira, et. al. Centro Atómico Ezeiza, Comisión Nal. de Energía Atómica, Radiofarmacia, Unidad de Actividad Radioquímica. *Alasbimn Journal*, 1999.
37. *Desarrollo y control de un juego de reactivos nacional para marcación con Tc 99m de utilidad en linfo centelografía*
G. Rodríguez, P. Oliver, et. al. Radiofarmacia, Centro de Investigaciones Nucleares, Montevideo, Uruguay. *Alasbimn Journal*, 1999.
38. *Study of the influence of the fucus vesiculosus on the labeling of blood elements with technetium 99m*
Oliveira, Braga, et. al. Departamento de Biofísica e Biometria, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Alasbimn Journal*, 1999.
39. *Análogos de somatostatina marcados con Tc 99m: evaluación in vivo e in vitro*
E. Obenaus, M. Edreira, J. Crudo. *Alasbimn Journal*, 1999.
40. *Preparación y marcación del RC-1 60 con Tc 99m usando MAG-3 como quelante*
E. Obenaus, J. Crudo, et.al. Centro Atómico Ezeiza, Comisión Nal. de Energía Atómica *Alasbimn Journal*, 1999.
41. *Brazo aminoácido como una alternativa noble para el marcaje de péptidos con Tc 99m*
G. Pimentel, W. Quesada, et. al. Departamento de Medicina Nuclear. Inst. Nacional de Oncología y Radiobiología, Habana, Cuba. *Alasbimn Journal*, 1999.
42. *Avaliação química e estudos de biodistribuição da talidoma marcada com tecnécio 99m: um possível novo radiofármaco?*
R.C. Condição, M. Bernardo Filho, et. al. Dep. Biología Celular e Genética, Centro de Ciências, Dep. de Patología. *Alasbimn Journal*, 1999.

43. *Vinblastine: the effect on the labeling of blood elements with technetium 99m*
A.P. Motta, A.C.S.Braga, J.F. Oliveira, et. al. Departamento de Biofísica, Biometría, Biología, Río de Janeiro, Brasil. *Alasbimn Journal*, 1999.
44. *En busca de la mejor imagen con el menor costo y la mayor eficiencia. Una nueva estrategia para la marcación de MIBI*
Dres. Meretta A., Cragnoilino D., Rapallo, et. al. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Argentina. *Alasbimn Journal*, 1999.
45. *Producción de Tl 201 en el ciclotrón del Centro Atómico Ezeiza*
Lago L., Maslat G., Téramo R., et. al. Comisión Nal. de Energía Atómica, Centro Atómico Ezeiza, Bs. As. Argentina. *Alasbimn Journal*, 1999.
46. *Marcaje de IgG policlonal e IOR-EGF/R3 con Y90. Resultados preliminares*
G. Parra, A. Xiqués, E. Olivé. Centro de Isótopos, Cuba. *Alasbimn Journal*, 1999.
47. *Obtención de hidroxapatita y macroagregados de hierro marcados con Y90 para sinoviorterisis*
Xiques, B. Martínez, E. Olivé. Centro de Isótopos, Cuba. *Alasbimn Journal*, 1999.
48. Norma Oficial Mexicana NOM-001-NUCL-1994, *Factores para el cálculo del equivalente de dosis*.
49. Norma Oficial Mexicana NOM-007-NUCL-1994, *Requerimientos de seguridad radiológica que deben ser observados en los implantes permanentes de material radiactivo con fines terapéuticos a seres humanos*.
50. Norma Oficial Mexicana NOM-013-NUCL-1995, *Requerimientos de seguridad radiológica para egresar a pacientes a quienes se les ha administrado material radiactivo*.
51. Norma Oficial Mexicana NOM-032-NUCL-1997, *Especificaciones técnicas para la operación de unidades de teleterapia que utilizan material radiactivo*.
52. Norma Oficial Mexicana NOM-033-NUCL-1999, *Especificaciones técnicas para la operación de unidades de teleterapia. Aceleradores lineales*.
53. *Diccionario Médico Enciclopédico. Taber's*. Editorial Manual Moderno. México, D.F. 1997.
54. Norma ISO 690-2 SO/TC 46/SC 9 (1997). *Información Y documentación. Referencias Bibliográficas. Parte 2: Documentos electrónicos y partes de los mismos*.
55. Comisión Permanente Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. [en línea]. México, D.F. [citado 11 febrero 2003; 4:00 p.m.] Disponible en World Wide Web: www.farmacopea.com.mx

GLOSARIO

Acelerador de partículas: alternando la polaridad (+ y -) se crean campos eléctricos y magnéticos para aumentar la energía cinética de las especies cargadas al punto en que ocurra una reacción. Cuando alcanzan la energía necesaria para llevar a cabo la reacción nuclear deseada, son conducidas fuera del acelerador hacia una colisión con la sustancia blanco. (4)

Actividad específica: se refiere a la radiactividad por unidad de peso (mCi/mg). (13)

Avidina: proteína aislada de la clara de huevo crudo. Se dice que es un inhibidor de la biotina, que causa por ello su deficiencia. Antagonista de la biotina.

Biocinética: estudio de los cambios del crecimiento y movimientos en los organismos en desarrollo.

Biotina: componente del complejo vitamínico B. Sustancia hidrosoluble, termosensible, esencial para el metabolismo de grasas y carbohidratos. (53)

BP: British Pharmacopoeia.

Concentración específica: se define como la actividad por unidad de volumen (mCi/mL). (13)

Estercoatóxico: método para localizar con precisión áreas del cerebro.

Farmacocinética: estudio del metabolismo y la acción de fármacos con interés particular en el tiempo necesario para su absorción, duración de acción, distribución en el cuerpo y eliminación.

Fluoroscopia: uso de un fluoroscopio para diagnóstico médico o estudio de diversos materiales por rayos Roentgen o rayos X.

Fluoroscopio: dispositivo constituido por una pantalla fluorescente montada adecuadamente, separada o junto con un tubo Roentgen, por medio del cual se hacen visibles las sombras de objetos interpuestos entre el tubo y la pantalla. (53)

Fusión nuclear: Proceso contrario a la fisión nuclear. Es la combinación de pequeños núcleos para formar otros mayores. Si dos núcleos ligeros se fusionan para formar uno mayor, más estable, se liberará una cantidad apreciable de energía en el proceso.

Como las reacciones de fusión sólo se llevan a cabo a temperaturas extremadamente altas, (del orden de 100 millones de ° C), para vencer las fuerzas de repulsión entre los núcleos, se les conoce como reacciones termonucleares. (3)

Libre portador: implica que el radionucleótido no está contaminado por un núcleo ya sea estable o radiactivo del mismo elemento. La presencia de un material portador puede influir en la biodistribución y eficiencia de la molécula radioetiquetada. (13)

Ligando: molécula orgánica unida a un ión metálico central por múltiples uniones.

Melanoma: verruga o tumor maligno de la piel, pigmentado de oscuro.

Neuroendócrinas: perteneciente a los sistemas nervioso y endócrino, como los mecanismos funcionales integrados.

PET: Tomografía de Emisión de Positrón; reconstrucción de cortes de encéfalo con el uso de radionucleótidos emisores de positrón. Se puede medir el flujo sanguíneo cerebral regional, el volumen sanguíneo, la captación de oxígeno y el transporte y metabolismo de glucosa y pueden localizarse receptores neurotransmisores.

Quelante: fármaco utilizado para combinar un metal en complejos en los que el metal forma parte de una estructura anular (quelar sustancias), en especial productos químicos tóxicos en el cuerpo.

Radiación: término general para cualquier forma de emisión de energía. (53)

Radiofármaco: Materiales radiactivos que cuentan con requerimientos legales para su administración a pacientes. Frecuentemente requieren de la adición de agentes estabilizantes o amortiguadores del radioquímico básico.

Radionucleótido o radionúclido: se refiere únicamente al átomo radiactivo.

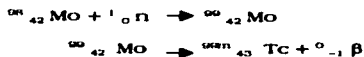
Radioquímico: Cuando un radionucleótido está combinado con otras moléculas químicas para conferirle propiedades deseadas para su localización. (13)

Roentgen (R): produce alrededor de 2×10^9 pares de iones por centímetro cúbico de aire; esta unidad se aplica únicamente a los rayos X y a los gamma. Si un tejido, en vez de aire, absorbe un roentgen, éste genera aproximadamente 1.8×10^{12} pares de iones por gramo de tejido. Obviamente, el número de iones producidos por un roentgen varía con el tipo de la sustancia. (4)

Sinovectomía: extirpación de la membrana sinovial, que recubre una articulación.

SPECT: Tomografía computadorizada de Emisión de Fotón Simple.- método de formación de imágenes médicas para reconstruir imágenes transversales de distribuciones de radiomarcadores. Se usa en diagnóstico y tratamiento de accidente cerebro-vascular, demencia y epilepsia y en el diagnóstico de enfermedades del corazón y del hígado. (53)

Tecnecio: es uno de los elementos más usados en medicina nuclear. Aunque el tecnecio es un metal de transición, todos sus isótopos son radiactivos. Por lo tanto, el tecnecio no se encuentra en forma natural en la Tierra. En el laboratorio se prepara por las reacciones nucleares:



Donde el superíndice m denota que el isótopo de tecnecio 99 se produce en su estado nuclear excitado. Este isótopo tiene una vida media aproximada de 6 horas, decayendo por radiación gamma a tecnecio 99 en su estado nuclear basal. (8)

Tomografía: técnicas especiales no invasoras de radiología diseñadas para mostrar imágenes detalladas de estructuras en un plano seleccionado de tejido por borrado de imágenes o estructuras en todos los otros planos.

Tomografía computarizada: (T.C.) tomografía en la cual se deslizan planos transversales de tejido por medio de un haz radiográfico dirigido con precisión y un análisis computarizado de la variación en absorción, que produce una imagen reconstruida precisa del área. Esta técnica tiene una mayor sensibilidad que la radiografía convencional en mostrar las relaciones de las estructuras. (53)

USP: United States Pharmacopeia.

Vena safena: dos grandes venas superficiales, externa e interna que pasan por las piernas. (53)