

U.D. 1: APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS

1. INTRODUCCIÓN

La **medicina nuclear (MN)** es la especialidad médica que emplea isótopos radiactivos para el diagnóstico y tratamiento de patologías.

La **OMS** define la medicina nuclear como la especialidad médica que, con fines asistenciales, docentes e investigadores, emplea las fuentes radiactivas no encapsuladas.

Los **isótopos** fueron descubiertos por Henri Becquerel y el matrimonio Curie a finales del siglo XIX, asentando las bases de la radiactividad. Los isótopos son variedades de un elemento químico que, teniendo el mismo **número atómico** ($Z=p$), poseen **distinto número másico** ($A=p+n$). Algunos de los isótopos son capaces de emitir espontáneamente radiación.

Para la realización de los estudios de **MN (gammagrafías)** se utilizan trazadores radiactivos. Estos permiten obtener la imagen del órgano estudiado gracias a su afinidad por dicho órgano. De esta forma se puede captar desde el exterior la radiación emitida por el trazador acumulado en el órgano y obtener una imagen morfológica del mismo.

Los **radionúclidos** aportan la emisión radiactiva que permite, mediante su detección externa, la adquisición de la imagen gammagráfica, reflejo de la actividad funcional y de la distribución del trazador en el órgano o sistema que se estudia. En cambio, en las técnicas de transmisión como el TC la fuente radiactiva está en el exterior.

Para que puedan aplicarse en clínica es preciso disponer de radionúclidos (R_n), que deberán cumplir los siguientes requisitos:

- **Fácil acceso** hospitalario.
- **Seguros** para el paciente.
- Capaces de **concentrarse** en la zona que se desea estudiar.

Dado que este último aspecto pocas veces lo cumple el R_n aislado, se opta por unirlo (marcarse) a una molécula que si tiene afinidad por esa zona; de esta forma se obtiene un radiofármaco (R_f). Los **radiofármacos** son aquellas sustancias radiactivas constituidas por un **radioisótopo** (R_i) ligado a un compuesto químico con una finalidad diagnóstica o terapéutica. Habitualmente se les denomina radiofármacos, pero se deberían denominar **radiotrazadores** (R_t), ya que no tienen ninguna función farmacológica.

Radionúclido (R_n)= Radioisótopo (R_i)= Isótopo radiactivo
Radiofármaco (R_f)= Radiotrazador (R_t)

U.D. 1: APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS

2. BASES QUÍMICAS Y RADIOFARMACÉUTICAS DE LA MEDICINA NUCLEAR

El Rn es el emisor de la radiación y habitualmente tiene que unirse a un fármaco o trazador en un kit para formar el radiofármaco con afinidad por el órgano a estudiar o a tratar.

Los **radiofármacos (Rf)** deben carecer de acción farmacológica intrínseca y su función es la de actuar como auténtico marcador radiactivo, que es detectado por sensores especiales. Esto genera unas señales que son interpretadas por un ordenador, el cual produce un mapa de actividad, que es mostrado en un monitor. El detector más empleado es una cámara de radiación gamma, y las imágenes que produce son gammagrafías o escintigrafías; estas tienen áreas en blanco, en negro y diversas tonalidades de grises. Hay otras dos modalidades; el SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único) y el PET (tomografía por emisión de positrones).

A pesar de la denominación de radiofármaco, más del 90% de los Rf tienen aplicaciones diagnósticas y no terapéuticas. Para ser administrado a humanos deben cumplir todos los requisitos propios de los fármacos o drogas convencionales.

Los radiofármacos están químicamente constituidos por sales a las que está ligado un radionúclido. Por ejemplo, el I suele encontrarse en forma de **yoduro sódico**.

También puede hallarse unido a **estructuras proteicas**, como sucede con la seroalbúmina o la proteína yodada.

Desde el punto de vista físico, los radiofármacos pueden presentarse en estado:

- **Sólido**, en forma de pulverizado, encapsulado o en suspensión.
- **Líquido**, como son las soluciones coloidales.
- **Gaseoso**, ya sea libre o en suspensión, como sucede con el ^{133}Xe .

2.1. Características del radiofármaco o radionúclido ideal

Las principales características para que el Rf o Rn se considere ideal son:

1. El **aspecto** que determina la elección de la molécula que se va a marcar es su afinidad por el órgano o sistema que se desea estudiar. El mejor contraste en la imagen se consigue si la captación del Rf es máxima en la zona estudiada y mínima en las estructuras colindantes. Esta relación se conoce como **figura de mérito**.
2. Un periodo de semidesintegración ($T_{1/2}$) o vida media efectiva corto pero suficiente para realizar el estudio deseado de forma completa, que depende de su vida media física y biológica. El **periodo de semidesintegración ideal** resultaría de multiplicar 0,693 por el tiempo de espera tras la administración del Rf para la obtención de la imagen gammagráfica. Por ejemplo, si un Rf tarda 60 minutos en acumularse en el órgano diana, el trazador debería idealmente tener una vida media de 42 minutos. Esto es un planteamiento teórico que solo tiene un valor orientativo.

U.D. 1: APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS

3. Tipo de emisión radiactiva γ , puesto que se van a realizar gammagrafías. El origen de esta radiación y es múltiple (por ejemplo, por captura electrónica o por emisión positrónica).

Se evitan los Rn emisores β dado que no contribuyen a la obtención de la imagen y sí a aumentar la dosis de radiación y absorbida por el paciente. En ningún caso se administra emisores α .

4. El nivel energético del Rn se sitúa próxima a los 150 keV. Aunque la gammacámara es capaz de detectar valores energéticos en un amplio intervalo entre 80 y 400 keV, su valor óptimo de detección se sitúa alrededor de 150 keV. La detección positrónica con fotones de 511 keV se realiza con equipos especiales diseñados para este fin (la tomografía por emisión de positrones, PET). El **Tc-99m** con una emisión pura de 140 keV se considera el Rn ideal y por tanto su uso está ampliamente generalizado en los servicios de MN en todo el mundo.
5. El marcaje del Rf debe cumplir una elevada **eficiencia y estabilidad**. La eficiencia del marcador valora el porcentaje de Rf correctamente marcado con una mínima presencia del tecnecio libre o hidrolizado. La estabilidad del marcaje garantiza la integridad del Rf el tiempo suficiente para realizar la exploración.
6. Los componentes que integran el Rf deben reunir **fácil disponibilidad y economía**.

No es fácil reunir todas estas características señaladas. En gran medida los avances de la MN van en paralelo al diseño de nuevos Rf que consigan reunir dichas características. El que un elemento radiactivo presente emisión α o β no lo excluye necesariamente de poder emplearse en MN. La misma característica que los aleja de los requerimientos diagnósticos (daño celular), los acerca a su uso terapéutico para la destrucción de órganos o tejidos, como ocurre en la **radioterapia metabólica**, que representa la vertiente no diagnóstica del uso de Rf, aunque representa un porcentaje muy bajo del total de las pruebas realizadas en un servicio de MN.

Una situación especial dentro de los Rf empleados para el diagnóstico en MN son los destinados al uso en **PET**, porque incumplen casi en su totalidad todo lo mencionado anteriormente para el Rf ideal de uso humano. Su disponibilidad es considerablemente limitada al fabricarse en instalaciones que deben contar con un **ciclotrón**.

Para asegurar la administración de un Rf en correcto estado es fundamental realizar controles de calidad y, una vez preparado, minimizar el tiempo hasta su administración al paciente.

3. SOLICITUD Y RECEPCIÓN DE RADIOFÁRMACOS

La **unidad de medicina nuclear e imagen molecular (UMNIM)** ocupa un espacio definido e independiente debido a las características específicas de los pacientes y de las diferentes modalidades asistenciales. En particular, el riesgo de la radiación emitida por la administración de radiofármacos a los pacientes requiere un tipo de protección específica, según establezca la memoria elaborada por la unidad de radiofísica y protección radiológica, y debe disponer de una zona diferenciada para pacientes inyectados.

U.D. 1: APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS

En el caso de UMNIM de dimensiones reducidas, puede plantearse compartir con la unidad de diagnóstico y tratamiento radiológico zonas como la de recepción y admisión y la de personal.

3.1. Solicitud de material

El supervisor de la instalación, siguiendo las normas dadas por el **servicio de protección radiológica** (SPR), controlará toda la gestión de los productos radiactivos en la instalación, desde su adquisición y recepción en la instalación hasta su salida, incluyendo su manipulación, almacenamiento y evacuación.

Todos los pedidos de material radiactivo serán **autorizados** por el supervisor de la instalación radiactiva. La cantidad pedida y el radioisótopo se adaptarán a los límites fijados en la autorización de la instalación.

Los materiales radiactivos siempre se adquirirán a empresas autorizadas. Los pedidos siempre se registrarán y figurarán los siguientes datos:

- ❖ Número de pedido.
- ❖ Fecha de pedido.
- ❖ Compuesto.
- ❖ Radioisótopo
- ❖ Actividad.
- ❖ Casa suministradora.
- ❖ Nombre de la persona que realiza el pedido.

3.2. Recepción de radiofármacos

- Zona:

Es aquella en la que se realiza el **control** de la entrada de materiales y productos de la unidad de radiofarmacia, verificando que cumplen las especificaciones fijadas previamente. Por tanto, aquí se reciben los radiofármacos empleados en las sesiones de exploración y tratamiento enviados por las unidades de radiofarmacia. Esta zona de la UMNIM debe localizarse próxima a la circulación interna del hospital, a través de la cual se suministran los radiofármacos. Esta zona incluye:

- El **vestíbulo** se clasificará como zona vigilada con riesgo de irradiación.
- **Vestuario** de preparación de personal: comunicada con una esclusa de acceso a la cámara caliente.
- **Cámara caliente.** En la cámara caliente o gammateca se depositan los radiofármacos y se clasifica como zona controlada con riesgo de irradiación y contaminación.
- **Laboratorios**, que serán clasificados como zona vigilada con riesgo de irradiación.
- **Un local** para residuos de material radiactivo.

- Procedimiento:

U.D. 1: APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS

Primero se debe realizar una inspección visual de los productos antes ser aceptados y utilizar productos y equipos reactivos con código nacional, siempre que sea posible. El encargado de protección radiológica verificará la documentación de los bultos recibidos, que deben incluir lo siguiente:

- **Identificación del radioisótopo.**
- **Radiofármaco** o nombre genérico.
- **Nombre** del proveedor y del fabricante.
- **Actividad** del radioisótopo al ser recibido, **fecha** de calibración y el **número** de bultos recibidos.
- **Identificación** adecuada de los **contenedores** primarios del material radiactivo.

Este encargado de protección radiológica, con su detector de radiaciones ionizantes encendido y portando su dosímetro personal, **verificará las tasas de dosis en contacto** y a un metro de cada bulto; constatará su buen estado y los llevará a la cámara caliente.

Siempre con su detector encendido y una vez en la cámara caliente, abrirá el bulto y verificará que las fuentes sean las indicadas en la hoja de envío y las colocará dentro de la cámara caliente plomada.

Finalmente verificará que las fuentes **no presenten fugas**. El embalaje exterior y el envase de los medicamentos que contengan radionúclidos estarán etiquetados en relación a las disposiciones legales que regulan el transporte de materiales radiactivos. El etiquetado del blindaje de protección incluirá, además de la información exigida para las especialidades farmacéuticas, la explicación completa de los códigos utilizados en el vial e indicará, en su caso, para un tiempo y fecha dados, la cantidad de radiactividad por dosis o por vial y el número de cápsulas o, si se trata de líquidos, el número de mililitros contenidos en el envase.

El **vial** irá etiquetado con la siguiente información:

- El nombre y código del medicamento, con inclusión del nombre o símbolo químico del radionúclido.
- Indicación del lote y fecha de caducidad.
- El símbolo internacional de radiactividad.
- El nombre del fabricante.
- La cantidad de radiactividad según lo indicado en el párrafo anterior.
- Vía de administración.

- **Registro:**

En el registro de recepción se indicará la condición de las fuentes radiactivas recibidas, anotando los niveles de radiación del bulto. También se verificará que las dosis en el exterior de la cámara caliente estén bajo el valor operacional de referencia. La información referente a cada radiofármaco se archivará por un periodo de tiempo no inferior a cinco años. Los datos que deben consignarse son, al menos, los siguientes:

U.D. 1: APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS

- Nombre del radiofármaco.
- Unidades recibidas.
- Fecha de recepción.
- Nombre del fabricante.
- Número de lote.
- Actividad (si procede).
- Fecha y hora de calibración (si procede).
- Fecha de caducidad.
- Nombre de la persona que realiza el registro.

4. ALMACENAMIENTO DE RADIOFÁRMACOS

El Servicio de Medicina Nuclear debe tener un almacén temporal de residuos de contenido radiactivo. En el diseño de un almacén centralizado, hay que tener en cuenta su ubicación, con posibilidad de acceso en caso de residuos a evacuar por ENRESA y la capacidad de almacenamiento. La ubicación será en lugar **seguro y aislado**, controlado, sin riesgo de humedad, inundaciones etc. Debe disponer de **ventilación** adecuada y sistema de **detección** contra incendios.

Todo el material radiactivo existente en una instalación debe estar, en menor o mayor medida, protegido por el equipamiento de seguridad correspondiente, permanecer en él hasta el momento de ser utilizado y ser manipulado por el personal autorizado y adiestrado (operadores y supervisores), bajo los procedimientos de trabajo establecidos en el reglamento de funcionamiento de la instalación.

Su misión es evitar, o limitar en lo posible, la **exposición a radiaciones** de cualquier colectivo. Más allá de los requerimientos generales de almacenamiento que pueda necesitar un compuesto para mantener las propiedades (temperatura, humedad...), cada Rn tiene una energía de emisión única que le define.

En función del **tipo de radiación** emitida por el Rn, y especialmente de su energía y actividad, los dispositivos de almacenamiento blindados empleados en los servicios de MN se diseñan con propiedades concretas. Como no sería eficiente diseñar blindajes específicos para cada Rn, en la práctica se opta por dividirlos en grupos en función de:

- ✚ Su **energía**: alta o baja.
- ✚ Su **tipo de emisión**: γ o β .

El material radiactivo **no encapsulado** se recibe en forma de monodosis, que se almacena en el contenedor de transporte interno con protector de tungsteno dentro de la celda de manipulación de la gammateca.

Las **fuentes encapsuladas** se almacenarán en el interior de los armarios destinados a tal fin, debidamente agrupadas por tipo de emisión y nivel de actividad. Se colocarán en los armarios dentro de sus propios blindajes, para facilitar su correcta identificación y disminuir los niveles de exposición en el momento de recogida y depósito de las mismas. El supervisor responsable de la dependencia

U.D. 1: APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS

será el encargado de supervisar la recogida y depósito de todas las fuentes encapsuladas, manteniendo un registro de fecha, hora, y destino de salida y entrada de las mismas que permita ubicarlas en todo momento. También será el responsable de custodiar la llave de los armarios de almacenamiento.

Todo uso de un Rn se reflejará en un diario de operaciones. En caso de extravío o robo, se dará cuenta inmediata al supervisor responsable y al servicio de protección radiológica del centro.

4.1. Protección ante radiofármacos

La protección se realizará según el tipo de radiación:

→ **La radiación γ** se atenúa con elementos densos (de alto número atómico Z), como el plomo o tungsteno.

→ **La radiación β** se trata de una partícula con poca capacidad de penetración en la materia por lo que es preferible usar materiales ligeros como los plásticos (metacrilato). Esto no significa que no se atenúen también frente a materiales densos, como el plomo o el tungsteno, pero no es apropiado utilizar estos últimos materiales por producirse un fenómeno físico, del que se puede generar una nueva radiación (rayos X) denominada **radiación de frenado**.

4.2. Capa hemirreductora

Dependiendo de la actividad de la fuente radiactiva o la energía, se necesitará un espesor concreto de un material determinado para atenuar un 50% su intensidad. Dicho espesor representa para ese material su capa hemirreductora (CHR).

La CHR varía considerablemente de unos Rn a otros, aunque se usan en el mismo entorno. Si consideramos el **plomo** como elemento atenuante, la CHR para el tecnecio es de 0,3 mm, mientras que, para el ^{18}F , empleado en el marcaje de Rf PET, es de 4,5 mm. En la práctica esto se traduce en que, para conseguir en ambos casos un blindaje de similar eficiencia frente a la exposición radiactiva, el blindaje necesario en PET será unas 15 veces más caro y pesado que el usado para tecnecios.

4.3. Residuos radiactivos

En los sistemas de almacenamiento de material radiactivo dentro de los servicios de MN se les presta especial atención a los residuos radiactivos. En comparación con el resto de residuos generados en la actividad sanitaria, a estos se les aplican dos restricciones adicionales por motivo de:

- Su **vida media**.
- **Tipo de emisión:** β o γ .
- **Su nivel energético:** alto o bajo.
- **Su estado físico:** sólidos o líquidos.

U.D. 1: APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS

La gestión de residuos más habitual en el ámbito sanitario del diagnóstico es el **envejecimiento radiactivo**. Los Rf para el uso humano no pueden ser evidentemente de vida larga, por lo que su tiempo de envejecimiento es, también, relativamente corto. Durante ese periodo, se guardan en salas adaptadas donde también se confinan en el interior de muebles blindados con los requerimientos anteriormente descritos.

Con el fin de no acumular grandes volúmenes de residuos, además de mantener la segregación en función de su energía, también se hace teniendo en cuenta su vida media. Es decir, no mezclando los que se pueden desclasificar en pocos días con los que lo hacen en meses. Tampoco se mezclan residuos líquidos con sólidos para facilitar su gestión. Habitualmente se tienen **dos contenedores** para cada grupo de residuos según su energía y vida media, en ellos se depositan los residuos, uno de estos está cerrado y procediendo al decaimiento, mientras que el otro es el que se usa para verter los residuos que se generan.

Cuando el **servicio de protección radiológica** autoriza la apertura del contenedor cerrado tras su decaimiento, se vaciará y se abrirá para la recogida de los nuevos residuos y se cerrará el que se estaba usando, y así alternativamente.

4.4. Movimiento del material radiactivo

No se pueden sacar sustancias radiactivas de las zonas controladas o vigiladas sin autorización expresa del supervisor y siempre con un procedimiento establecido y autorizado.

Los **materiales radiactivos en tránsito** por los diferentes locales de la zona controlada o vigilada no podrán provocar irradiación o contaminación en caso de caída. Queda prohibido, por tanto, transportar recipientes con líquidos radiactivos sin guardar las debidas precauciones y siempre en sistema de doble contención.

El movimiento de productos radiactivos será el mínimo posible y siempre debidamente justificado.

5. PRODUCCIÓN DE RADIONÚCLIDOS

Los Rn no se encuentran en la naturaleza con las características físicas y químicas que se requieren para el uso en un servicio de MN, por lo que su obtención es artificial.

5.1. Tipos de radionúclidos

Por su origen, los Rn pueden ser:

→ **Naturales:** presentes en la naturaleza sin mediar actuación humana. Salvo excepciones, como es el caso del ^{14}C para datar fósiles, ninguno de los Rn que la naturaleza proporciona es válido para realizar estudios gammagráficos. Muchos de ellos son emisores α o β , radiaciones fuertemente ionizantes, y por tanto peligrosas para el paciente, difícilmente detectables desde el exterior, lo que las descarta para estudios diagnósticos. Además, en muchos casos, su vida media es tan alta que resultan totalmente inaplicables en clínica.

U.D. 1: APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS

→ **Artificiales:** son aquellos generados por la actividad industrial humana.

Si los elementos radiactivos naturales no son de gran interés para el diagnóstico médico, la obtención de Rn útiles tiene que pasar por la acción del ser humano, y para ello se utilizan **reactores nucleares, ciclotrones y generadores**. La ventaja de crear Rn artificiales es que existe una cierta capacidad para "diseñarlos" con unas características determinadas que puedan ser de utilidad en el entorno médico.

5.2. Reactor de fisión nuclear

El núcleo de un reactor de fisión se compone de tres elementos:

- ✚ **Un combustible**, que es el material fisionable (fragmentación de un núcleo atómico pesado en otros dos más ligeros mediante el bombardeo con neutrones) formado por múltiples barras de material fisionable, el **^{235}U** . Este se encuentra tan solo en un porcentaje del 0,71% del uranio natural, pero es habitual proceder mediante enormes y potentes centrífugas que tienen como objeto "enriquecer" la muestra de uranio-235 hasta el 3 o 4% de este isótopo.
- ✚ **Un elemento moderador**, compuesto de barras de material inerte intercaladas con las de combustible; es el **hidrógeno**, el **deuterio** (se encuentra en el agua pesada) o el **grafito** como absorbentes de la velocidad de los neutrones.
- ✚ **Un bloque** que contiene los anteriores, compuesto por hormigón, agua y plomo.

Durante la reacción de fisión por bombardeo de neutrones incidentes, el núcleo de un elemento químico de masa atómica elevada, como el ^{235}U , se rompe y da lugar a la aparición de otros núcleos menos pesados, al tiempo que libera **neutrones** (un promedio de 2,5 neutrones por núcleo de U fisionado) con una energía igual o superior a la de los neutrones incidentes, y secundariamente **calor**, que en una central nuclear es empleada para producir vapor de agua y generar energía eléctrica.

Una vez iniciada la fisión por un neutrón externo incidente, los nuevos neutrones rápidos liberados son capaces de continuar la fisión de otros núcleos de ^{235}U , por lo que la reacción se mantiene por sí misma (**reacción en cadena**).

Precisamente la clave del reactor nuclear es su capacidad para controlar esta reacción en cadena que puede resultar extremadamente peligrosa si evolucionara sin control.

Para ello se introducen **moderadores**, que disminuyen la velocidad de los neutrones rápidos convirtiéndolos en neutrones lentos o térmicos capaces de proseguir la fisión del ^{235}U de forma controlada, elementos de control que actúan como absorbentes de neutrones e impiden una reacción explosiva, y el adecuado blindaje que evita la fuga de radiación γ y de neutrones del reactor.

Del mismo modo que se bombardea el ^{235}U , pueden fisionarse otros elementos, obteniéndose Rn de interés en MN. De esta forma, parte de estos neutrones pueden ser captados dentro del núcleo de otro elemento utilizado como "diana", originando nuevos radionúclidos y emitiendo radiación y, igualmente pueden aparecer elementos nuevos que sean producto directamente de la

U.D. 1: APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS

desintegración del elemento combustible.

5.3. Ciclotrón: acelerador de partículas

El **ciclotrón** fue inventado en el año 1934 por los físicos estadounidenses **Livingston y Lawrence**.

Es un dispositivo complejo que se utiliza para conseguir la aceleración de algunas partículas subatómicas, sobre todo protones, pero también deuterones (núcleos de hidrógeno formados por un protón y un neutrón) y partículas α (núcleos de helio), a velocidades de magnitud de un 10 a un 30% de la luz.

Una vez que se logran la aceleración y velocidad necesarias, la partícula es extraída del dispositivo acelerador y se la hace incidir sobre una determinada **diana o blanco**, dando lugar ella misma a una reacción nuclear con la aparición de un **elemento radiactivo nuevo**. Las partículas más comúnmente objeto de aceleración son **protones** obtenidos de un plasma de hidrógeno que se encuentra en el centro del ciclotrón. Exponiendo su superficie a un campo magnético potente, se produce la disgregación de las partículas de dicho plasma.

Por el **ciclotrón** se obtienen los elementos emisores de positrones (β^+) que alcanzan su estabilidad emitiendo positrones por un exceso de protones en su núcleo. Algunos de los Rn obtenidos por el ciclotrón de uso frecuente en medicina nuclear son el 11C, 13N, 15O y el 18F, siendo este último el Rn más utilizado en la PET.

El C-11 se usa para distinguir entre funciones normales o patológicas del cerebro; el N-13 para la perfusión miocárdica y el O-15 para valoración del riego cerebral.

Los radionúclidos emisores de positrones obtenidos en ciclotrón de uso en MN suelen ofrecer:

- ❖ Una alta actividad específica.
- ❖ A diferencia de los obtenidos en reactor, no necesitan portador o trazador.
- ❖ Son caros.

Por tanto, a pesar de las grandes ventajas que supondría la instalación de este dispositivo en los servicios de MN, aún no está generalizado debido principalmente al alto coste que supone la obtención de estos Rn.

U.D. 1: APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS



5.4. Generadores de radionúclidos

Mediante estos dispositivos se suelen obtener isótopos radiactivos de $T_{1/2}$ breve y que son utilizados directamente y de forma inmediata para el **marcaje de fármacos**.

El uso de Rn de **vida media corta** es muy importante, pues permite repetir estudios con mayor facilidad, además de reducir la radiación a la que resulta expuesto el paciente.

Este sistema permite la obtención de Rn en el propio servicio de MN o en sus proximidades, obviando el problema que supone la rápida desintegración del elemento y ofreciendo, al mismo tiempo, un coste fácilmente asumible.

Cuando se realiza la **obtención de Rn por generadores**, hay que asegurarse del aprovisionamiento de Rn que precise el servicio y que los Rn se conservan de acuerdo a las normas y legislación vigente.

Posteriormente se **prepararán los Rf** y se harán los controles de calidad pertinentes para garantizar la calidad de los preparados; estos controles y las verificaciones realizadas se diligenciarán con los registros de documentación.

Para mejorar la calidad de la información diagnóstica se debe usar la **mínima cantidad de actividad del Rn** que nos asegure la producción de la información deseada.

El generador de Rn es un sistema que permite la separación de dos Rn en equilibrio radiactivo en forma simple y con buena eficiencia.

Consta de un padre radiactivo con una vida larga que decae a un hijo de vida media corta y es posible separarlos químicamente.

- Funcionamiento:

De manera resumida, un **generador** contiene una cantidad determinada de un radionúclido precursor o "padre" (procedente de reactor o de ciclotrón) que se desintegra por su inestabilidad, para dar lugar a la aparición de un radionúclido "hijo" de periodo más corto (normalmente pocas

U.D. 1: APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS

horas) y que es de utilidad para fines diagnósticos, ya que produce solamente dosis bajas de radiación absorbidas por el paciente.

El proceso de obtención del Rn hijo se denomina **elución**. Lo más habitual es hacer pasar un eluyente a través de una columna que contiene al elemento padre adsorbido en algún material inerte, extrayendo solamente el elemento hijo en el llamado "eluido".

Una característica, indispensable en un generador, es la de poseer una situación en la que el periodo del padre sea mayor que el del hijo.

- Requisitos del generador:

Para que una pareja de Rn padre/hijo pueda utilizarse en un generador, debe cumplir cuatro requisitos:

- ✚ Sus **periodos de semidesintegración deben ser muy diferentes**. Lo ideal es que la T1/2 del Rn padre sea bastante largo para permitir su envasado en el interior del generador, traslado al hospital y uso durante un tiempo suficiente para rentabilizar todo el proceso. Por el contrario, el Rn hijo, dado que se va a administrar al paciente, debe tener un T1/2 lo suficientemente corto como para permitir la exploración y evitar la irradiación prolongada.
- ✚ Es necesario que las **propiedades sean muy diferentes** para, de este modo, permitir una separación sencilla de ambos. El objetivo es que el eluido solo contenga el Rn hijo. El padre debe mantenerse en el generador permitiendo con su desintegración obtener más Rn hijo en eluciones posteriores.
- ✚ El **Rn hijo debe ser inocuo** y, puesto que el objetivo que se persigue es realizar una gammagrafía, debe ser **emisor** preferentemente **Y**, con un nivel de emisión adecuado para ser detectado por la gammacámara (unos 150 keV) y capaz de marcar distintos fármacos en función de la zona estudiada.
- ✚ El acceso al Rn padre debe resultar **sencillo** y **barato**, para que el generador resulte viable económicamente.

El sistema generador más utilizado en MN es el generador **99Mo-99mTc**.

En el siguiente cuadro se muestran los tipos de generadores de uso potencial en medicina nuclear.

Pares	T1/2 padre	T1/2 hijo
99Mo/99mTc	66 h	6 h
113Sn/113mIn	115 d	1,67 h
188W/188Re	69,4 d	17 h
90Sr/90Y	29 a	64 h
82Sr/82Rb	25 d	75 s
68Ge/68Ga	271 d	68 m

U.D. 1: APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS

- Renovación y mantenimiento del generador

Habitualmente los generadores son entregados de acuerdo con los pedidos realizados, en función de la actividad del servicio de medicina nuclear, los lunes antes de las 08:00 horas. El suministrador de los generadores se responsabilizará y garantizará las adecuadas condiciones de almacenamiento y transporte del generador hasta su entrega en el **servicio de medicina nuclear del hospital**.

La **documentación técnica** de cada generador incluirá la ficha técnica, así como información sobre el origen (distribuidor y fabricante). El periodo de validez del generador es de 14 días desde la fecha de calibración, es decir, a lo sumo, 22 días a partir de la fecha de fabricación. La **fecha de caducidad** está indicada en la etiqueta.

La empresa suministradora de generadores facilitará a los servicios de medicina nuclear y de farmacia del hospital, a petición de estos, **información completa** sobre las materias primas, los procesos de producción y los resultados del control de calidad de cualquiera de los lotes de medicamento suministrado.

Para la **conservación** del generador se requieren unas precauciones especiales:

- ✚ Debe ser almacenado a una temperatura entre 15 °C y 25 °C.
- ✚ Preferiblemente dentro del blindaje específico para almacenamiento y elución o detrás de una protección de plomo con espesor adecuado.
- ✚ Una vez eluido, la disolución inyectable de **pertecnato de sodio** debe ser almacenada a una temperatura inferior a 25 °C.

El almacenamiento debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

5.5. Control de calidad del eluido del generador

Para poder ser administrada a humanos, se requiere el control de **varios elementos** que se verán a continuación. **El eluido** debe ser una solución salina, incolora y límpida. La presencia de color, turbidez o materias en suspensión indicarían una **alteración grave** del eluido.

- *Rendimiento de elución*

Es el porcentaje de actividad presente en el eluido respecto del total teórico existente en la columna en el momento de eluir.

Puede obtenerse comparando diariamente la actividad eluida real con la teórica o nominal, siguiendo la tabla que proporciona el fabricante.

El rendimiento debe ser del 100% +-10% de la actividad nominal en el momento de la elución. La actividad del generador y la fecha y hora de calibración vienen indicadas en la etiqueta del generador por el fabricante para que el usuario, con las tablas e instrucciones del interior del generador, pueda

U.D. 1: APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS

calcular el rendimiento de la elución, la actividad específica del eluido, etc.

- *Presencia de ^{99}Mo*

Al eluir el ^{99m}Tc puede escaparse una pequeña cantidad de ^{99}Mo con la solución. Para cuantificarla se miden los fotones de ^{99}Mo en el **activímetro o calibrador de dosis**; para hacerlo, el vial que contiene el eluido se colocará en un contenedor de plomo cuya pared tenga unos 6 mm de grosor a fin de atenuar los fotones de ^{99m}Tc y contar solo los correspondientes al ^{99}Mo .

También puede determinarse mediante **métodos químicos** al observar el cambio de color por la formación de complejos de Mo tras la adición a una alícuota de eluido de **fenilhidrazina o etilxantato de potasio** en medio ácido.

El control de ^{99}Mo debe realizarse como mínimo en el primer eluido y siempre que el generador sea movido.

- *Presencia de aluminio*

Su presencia en el eluido procedente de la alúmina de la columna, puede alterar la síntesis de algunos Rf, ya que forman coloides que aumentan la captación hepática.

La **cantidad máxima permitida** es de 10 μg de Al por mL de ^{99m}Tc eluido.

La **excesiva cantidad** de Al en el eluido siempre indica **inestabilidad** de la columna. Para su determinación suelen emplearse **métodos colorimétricos** comparando con una solución patrón de Al. En la práctica habitual se emplean test que incluyen tiras con un **agente complejante**, que cambia de color en presencia de Al.

En estos kits, la determinación se hará colocando una gota del eluido y otra de la solución patrón sobre la tira y comparando las intensidades de color de las dos manchas. El **color del eluido debe ser menos intenso que el del estándar de aluminio**, si la mancha del eluido está más coloreada que la del patrón, entonces la cantidad de Al presente en el eluido es excesiva.

- *Contaminación con otros radionúclidos*

El eluido no debe contener más de un 0,01% de otros Rn, como Ru, Re, I, Cs, Sb, Rb, etc., que son contaminantes del **Mo** empleado para cargar el generador.

La detección de estos contaminantes se realiza mediante un analizador de **espectrometría** y generalmente lo efectúa el laboratorio del fabricante del generador.

- *Control de pH*

En condiciones normales el **pH es de 5,5**, pudiendo oscilar entre 4,5 y 7,5. Puede determinarse mediante **métodos colorimétricos** con papel indicador (cada vez más en desuso) o **medidores**

U.D. 1: APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS

electrónicos de pH.

- Pureza radioquímica

Las **impurezas radioquímicas** del eluido son todas aquellas formas de radiactividad que no se encuentran en la forma química adecuada; en nuestro caso, es el porcentaje de la actividad total de ^{99m}Tc , que se encuentra en forma de pertecnetato.

Para su determinación se usan métodos **cromatográficos** en papel o capa fina.

6. EL ACTIVÍMETRO

Es un instrumento básico en cualquier servicio de medicina nuclear. Permite conocer la actividad de un Rn contenido en un vial, jeringa o cualquier recipiente adecuado y de este modo calcular la dosis que se desea administrar al paciente. En esencia, un activímetro no es más que **una cámara de ionización** en forma de pozo.



Los **activímetros** suelen estar constituidos por una **cámara de ionización**, que consiste en una cámara sellada de forma cilíndrica, con un pozo central en cuyo interior se sitúa la fuente radiactiva que se desea medir.

La actividad del material se mide en términos de **corriente de ionización** producida por la radiación al interactuar con el gas que contiene la cámara.

La cámara está sellada y en su interior se aloja un gas a presión junto a dos electrodos cilíndricos coaxiales entre los que existe una diferencia de voltaje. La corriente iónica producida de esta forma por el paso de la radiación es, para una energía determinada, proporcional a la actividad de la fuente radiactiva, de forma que, empleando un **factor de calibración** adecuado para cada isótopo, la lectura del activímetro indica la actividad de la muestra.

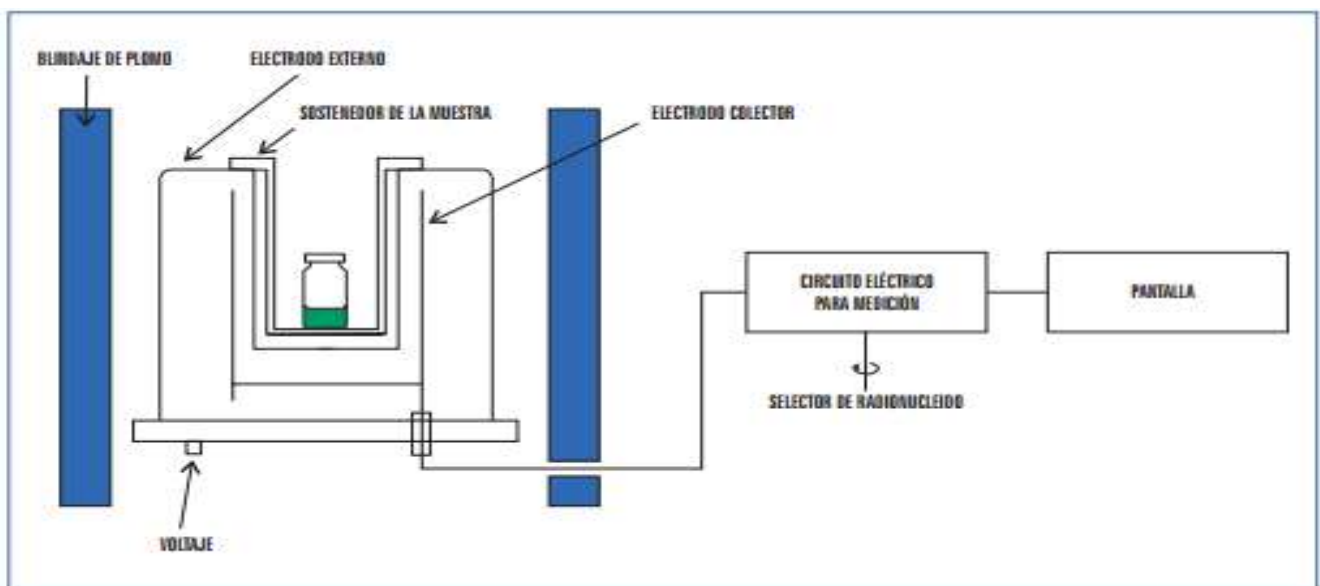
La corriente de ionización se convierte en **una señal de voltaje** que es amplificada, procesada y, finalmente, expresada digitalmente en forma de unidades de actividad (Bq o Ci), la lectura de la actividad se muestra en el medidor digital del calibrador de dosis o activímetro.

U.D. 1: APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS

Como la respuesta de la cámara de ionización a la radiación emitida desde diferentes Rn varía de acuerdo con las características de cada uno de ellos, es necesario un apropiado ajuste de la amplificación de la señal de voltaje.

La mayor parte de los activímetros tienen diferentes selectores para los Rn más habituales.

Un **adecuado blindaje** de la cámara de ionización permite la protección del personal y reduce la respuesta del equipo a la radiación ambiental.



Por último, comentar que para valorar la fiabilidad de las medidas del activímetro se precisan de una serie de controles de calidad de este como la **precisión o estabilidad** que se debe de realizar diariamente al principio de la jornada laboral.

7. CÁLCULO DE ACTIVIDAD DE DOSIS

La optimización de la actividad de la dosis de un radiofármaco resulta del balance entre la adecuada **calidad** del estudio realizado y la **menor dosis de radiación** posible para el paciente. Esto es especialmente importante en los pacientes pediátricos, debido a su mayor sensibilidad a las radiaciones ionizantes.

La **dosis de Rf** es la cantidad de material radiactivo con el que se marcan los Rf que serán administrados con fines diagnósticos o terapéuticos a pacientes adultos o pediátricos.

Se calcula **en mCi** si se emplea el sistema tradicional de unidades o en **MBq** cuando se prefiera el Sistema Internacional de unidades. La cantidad del Rf casi nunca requiere un cálculo especial y se realiza de **forma convencional** siguiendo simplemente el instructivo del proveedor para cada reactivo.

U.D. 1: APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS

De cualquier forma, la cantidad de **Rf es siempre pequeñísima**, y de ahí la ausencia de reacciones o efectos indeseables (incluso en recién nacidos).

La consideración de las **enfermedades específicas** de un paciente es importante porque existen casos en los que una patología determinada puede originar exposiciones mayores a radiaciones, en cuyo caso debe disminuirse la dosis del radiofármaco para disminuir la dosis absorbida.

La **edad, el peso y la talla** del paciente son importantes porque a partir de éstos se calcula la cantidad de material radiactivo que se administra.

Las dosis recomendadas varían en función del estudio a realizar, entre **0,5-2,2 mCi para una gammagrafía de glándulas salivares hasta 10,8 mCi para el divertículo de Meckel**.

En **pacientes pediátricos** es importante mantener la dosis de Rf en cantidades suficientes para obtener la información clínica necesaria, siempre manteniendo estas cantidades en el mínimo posible.

La **fórmula básica** que puede utilizarse para calcular la dosis de Rf a administrar en un paciente pediátrico es:

$$\text{Dosis pediátrica: (dosis estándar adulto) x (peso paciente (kg)) / 70 kg}$$

Por último, comentar que es muy importante tanto para el paciente como para los trabajadores la **protección frente a la radiación**. En el caso de los trabajadores que se encuentran expuestos a las radiaciones constantemente, es importante que dominen los tres factores físicos de protección radiológica: **minimizar el tiempo, maximizar la distancia y maximizar el blindaje**. Cada uno de ellos constituye una herramienta fundamental en la optimización de la protección y en la limitación de las dosis absorbidas por el trabajador.