

**UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA**  
**Facultad de Ciencias y Humanidades**



**Requisitos para el registro sanitario, manejo y uso  
adecuado de radiofármacos en Guatemala**

Trabajo de graduación en modalidad de tesis presentado por Gloria  
Maritza Tólico de León para optar al grado académico de Licenciada en  
Química Farmacéutica

**GUATEMALA**  
**2009**



**Requisitos para el registro sanitario, manejo y uso adecuado de radiofármacos  
en Guatemala**

**UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA**  
**Facultad de Ciencias y Humanidades**



**Requisitos para el registro sanitario, manejo y uso  
adecuado de radiofármacos en Guatemala**


Trabajo de graduación en modalidad de tesis presentado por Gloria  
Maritza Tólico de León para optar al grado académico de Licenciada en  
Química Farmacéutica

**GUATEMALA**  
**2009**

Vo. Bo.:

(f)   
Licenciada Enma Leticia Vargas Balcarcel de Ponce  
Asesor

Tribunal Examinador:

(f)   
Licenciada Enma Leticia Vargas Balcarcel de Ponce  
Asesor

(f)   
Licenciada Olimpia Saenz

(f)   
M.A. Elfege Rolando López García

Fecha de aprobación: Guatemala, 11 de junio de 2009

## PREFACIO

Durante un interinato realizado en el Departamento de Regulación y Control de Medicamentos y Productos Afines se evaluó la falta de una normativa y determinación de requisitos para el registro sanitario de los productos radiofármacos por lo cual se tomó la decisión de investigar regulaciones en diferentes países para hacer una compilación de los requisitos necesarios para poder otorgar el registro sanitario de referencia a dichos productos en Guatemala. Además se entrevistó a profesionales en el área de la Radiofarmacia sobre el manejo, administración, preparación de estos productos.

## ÍNDICE

PREFACIO .....	vi
LISTA DE CUADROS .....	viii
LISTA DE GRÁFICOS .....	x
RESUMEN .....	xi
I. INTRODUCCIÓN .....	1
II. MARCO CONCEPTUAL .....	4
A. Antecedentes.....	4
B. Justificación .....	6
C. Planteamiento del problema.....	7
D. Alcances y límites.....	7
III. MARCO TEÓRICO.....	8
IV. MARCO METODOLÓGICO.....	36
A. Objetivos.....	36
B. Población .....	36
C. Muestra .....	37
D. Procedimiento .....	37
E. Diseño de investigación .....	38
F. Análisis estadístico .....	38
V. MARCO OPERATIVO .....	39
A. Recabación y tratamiento de datos.....	39
B. Recursos.....	39
VI. RESULTADOS .....	40
VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	68
VIII. CONCLUSIONES .....	74
IX. RECOMENDACIONES .....	75
X. BIBLIOGRAFÍA .....	76
XI. ANEXOS .....	79
A. Glosario .....	79
B. Formato de Instrumento de evaluación tipo encuesta.....	83
C. Propuesta de requisitos necesarios para la comercialización y registro sanitario de radiofármacos.....	88

## LISTA DE CUADROS

Cuadro No. 1 Resultados: ¿Cuánto tiempo tiene la unidad o departamento de medicina nuclear?.....	40
Cuadro No. 2 Resultados: ¿Tienen radiofarmacéutico en la unidad?.....	41
Cuadro No. 2.a Resultados: ¿Quién hace las preparaciones?.....	42
Cuadro No. 2.b Resultados: ¿Recibió capacitación o cursos sobre radiofármacos?.....	43
Cuadro No. 3 Resultados: ¿Qué preparaciones realizan?.....	44
Cuadro No. 4 Resultados: ¿Qué radiofármacos utilizan?.....	45
Cuadro No. 4.a Resultados: Producidos inmediatamente antes de su administración son los siguientes equipos reactivos.....	46
Cuadro No. 4.b Resultados: ¿Para el estudio de cual órgano blanco son los equipos reactivos utilizados?.....	47
Cuadro No. 4.c Resultados: ¿Cuál es el radioisótopo usado en la marcación de los equipos reactivos.....	48
Cuadro No. 4.d Resultados: ¿Cuál es la cantidad promedio mensual utilizada de cada equipo reactivo?.....	49
Cuadro No. 5 Resultados: ¿Los equipos reactivos que consumen están registrados en el ministerio de salud?.....	51
Cuadro No. 6 Resultados: ¿Poseen licencia emitida por el Ministerio de Energía y Minas en su unidad de Medicina Nuclear?.....	52
Cuadro No. 7 Resultados: ¿Para la realización de que procedimientos están autorizados?.....	53
Cuadro No. 8 Resultados: ¿Cuentan con un manual de procedimientos de marcación?.....	54
Cuadro No. 9 Resultados: ¿Realizan actividades de control de calidad?.....	55
Cuadro No. 9.a Resultados: ¿Cuáles?.....	56
Cuadro No. 10 Resultados: ¿Cuál es el tiempo de manipulación permitido para el radiofármaco (complejo)?.....	57
Cuadro No. 11 Resultados: ¿Qué información le colocan al envase que contiene el radiofármaco?.....	58
Cuadro No. 12 Resultados: ¿Qué información le colocan al vial que contiene el eluido obtenido del generador?.....	59

Cuadro No. 13.a Resultados: Limpieza de materiales .....	60
Cuadro No. 13.b Resultados: Limpieza de instalaciones .....	61
Cuadro No. 14 Resultados: ¿Cómo está dividida la unidad?.....	62
Cuadro No. 15 Resultados: ¿Tienen campana de flujo laminar?.....	63
Cuadro No. 16 Resultados: ¿Todo el personal conoce sobre las medidas de precaución para manipular y descartar radiofármacos.....	64
Cuadro No. 17 Resultados: ¿Utilizan barreras de protección?.....	65
Cuadro No. 17.a Resultados: ¿Cuáles barreras de protección usa?.....	66
Cuadro No. 18 Resultados: ¿Qué tratamiento le dan a los desechos?.....	67

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfica No. 1 Tiempo que tienen de fundadas las unidades de medicina nuclear en Guatemala.....	40
Gráfica No. 2 Cantidad de unidades que tienen radiofarmacéutico.....	41
Gráfica No. 2.a Profesionales encargados de la preparación cuando no hay radiofarmacéutico .....	42
Gráfica No. 2.b Cantidad de profesionales que recibieron capacitación.....	43
Gráfica No. 3 Tipo de preparaciones que se realizan .....	44
Gráfica No. 4 Tipo de radiofármacos que utilizan .....	45
Gráfica No. 4.a Equipos reactivos utilizados.....	46
Gráfica No. 4.b Órgano diana de cada equipo reactivo .....	47
Gráfica No. 4.c Radioisotopo usado en la marcación.....	48
Gráfica No. 4.d Cantidad de equipo reactivo utilizado al mes por cada unidad de medicina nuclear .....	50
Gráfica No. 5 Radiofármacos registrados en el Ministerio de Salud.....	51
Gráfica No. 6 Unidades que poseen licencia emitida por el Ministerio de Energía y Minas .....	52
Gráfica No. 7 Tipo de licencia que poseen las unidades de medicina nuclear .....	53
Gráfica No. 8 Poseen manual de procedimientos de marcación .....	54
Gráfica No. 9 ¿Realizan actividades de control de calidad? .....	55
Gráfica No.9.a ¿Qué actividad de control de calidad realiza? .....	56
Gráfica No. 10 Tiempo de manipulación permitido.....	57
Gráfica No. 11 Información colocada al vial que contiene el radiofármaco.....	58
Gráfica No. 12 Información volocada al vial que contiene el eluido del generador .....	59
Gráfica No. 13.a Frecuencia de limpieza de materiales .....	60
Gráfica No. 13.b Frecuencia de limpieza de instalaciones .....	61
Gráfica No. 14 División de la unidad.....	62
Gráfica No. 15 ¿Tienen campana de flujo laminar? .....	63
Gráfica No. 16 ¿Todo el personal conoce medidas de precaución para manipular y descartar radiofármacos? .....	64
Gráfica No. 17 ¿Utilizan barreras de protección?.....	65
Gráfica No. 17a Tipo de barreras de protección utilizadas.....	66
Gráfica No. 18 Tratamiento de desechos.....	67

## RESUMEN

Los radiofármacos son considerados medicamentos de acuerdo con el artículo 164 del código de salud, por lo que de acuerdo con sus características especiales se ve necesario determinar los requisitos específicos para evaluar su calidad, seguridad y eficacia para poder ser comercializados en Guatemala. Esto se logró a través de una revisión bibliográfica de normas de otros países.

Adicionalmente para determinar cómo se manejan y usan actualmente los radiofármacos en los cuatro lugares autorizados en la ciudad de Guatemala, se realizó una encuesta la cual fue revisada por un radiofarmacéutico.

Se recomienda la actualización del Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines (Acuerdo Gubernativo 712-99) para incluir en ella los requisitos que se deben de cumplir para poder obtener el registro sanitario de los radiofármacos.

Adicionalmente, llevar a cabo un estudio en el que se establezca el equipo e instalaciones necesarias para verificar la calidad de los radiofármacos que solicitan el registro sanitario.

## I. INTRODUCCIÓN

Actualmente se cuenta con regulaciones desactualizadas sobre la comercialización de los radiofármacos en Guatemala. Por lo que es muy importante establecer una reglamentación sobre la comercialización de estos productos en Guatemala para garantizar que los productos que llegan a la población sean seguros, eficaces y de calidad. Esto se logrará al definir las características que los hacen diferentes de los demás productos farmacéuticos y al evaluar legislaciones y reglamentos de otros países.

El Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines (Acuerdo Gubernativo 712-99), establece la competencia y las responsabilidades de cada uno de los involucrados en la fabricación, comercialización, vigilancia y control de los productos farmacéuticos y otros afines para asegurar a la existencia de productos seguros, eficaces, de calidad, correctamente identificados y con información apropiada.

Según el Artículo 8 de dicho Acuerdo, los radiofármacos son reconocidos como medicamentos y por lo tanto deben ser sometidos a trámite de registro sanitario de referencia otorgado por el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines (DRCPFA)

En el Código de Salud en la sección IV, declara que es obligatorio cumplir con las disposiciones que dicte el Ministerio de Energía y Minas, en materia de radiaciones ionizantes con el propósito de evitar accidentes por causas de radiación.

La autorización para realizar actividades relacionadas con radiaciones ionizantes con fines médicos, de investigación industriales, comerciales o de defensa, se responsabiliza del Ministerio de Energía y Minas y cuando corresponda al Ministerio de Salud.

La ley para el Control, Uso y Aplicación de Radioisótopos y Radiaciones Ionizantes (Decreto-Ley 11-86) se emitió con el fin de regular todas las actividades

relacionadas con la posesión y uso de los radioisótopos, así como la instalación u operaciones de equipos generados de radiaciones ionizantes y en consecuencia, dictar la correspondiente disposición legal. El Reglamento de Seguridad y Protección Radiológica de la Ley para el Control, Uso y Aplicación de Radioisótopos y Radiaciones Ionizantes se emitió con el fin de establecer los criterios tendientes a lograr un nivel adecuado de protección dentro del territorio nacional, de los trabajadores, la población y el ambiente contra los efectos nocivos de las radiaciones ionizantes; y definir las obligaciones y responsabilidades de las personas, instituciones y otros que desarrollen prácticas que involucren exposiciones a las radiaciones ionizantes. Además se emitió el Reglamento de Gestión de Desechos Radiactivos (Acuerdo Gubernativo 559-98) para regular en forma específica lo relacionado a la gestión de desechos radiactivos a que se refiere el Decreto Ley 11-86, con el propósito de proteger a las personas y el ambiente y disminuir los riesgos asociados a dicha actividad.

Un radiofármaco está formado por dos partes una es un reactivo inerte, conocido como equipo reactivo, que se une con un isótopo radiactivo (trazador o precursor) en el momento de su utilización. Puede tener fines diagnósticos o terapéuticos. Una de las características más importantes que los distinguen de los medicamentos convencionales es su capacidad para emitir radiactividad, por lo que el paciente recibe una dosis de radiación inocua y necesaria para que se obtengan los diagnósticos o efectos terapéuticos.

El objetivo principal de esta investigación fue la elaboración de una propuesta para el DRCPFA, sobre los requisitos necesarios para comercializar los radiofármacos en Guatemala. Para cumplir con este objetivo se hizo revisión de literatura relacionada al tema para conocer como se regulan, legislan y norman dichos productos, en diferentes países como Estados Unidos, Argentina y los de la Unión Europea ya que cuentan con reglamentación actualizada para estos medicamentos. También se realizó una investigación sobre el manejo y uso adecuado de los radiofármacos en hospitales y otras instituciones.

Los aspectos que deben tomarse en cuenta para establecer los requisitos necesarios

para el registro sanitario de los radiofármacos incluye los controles de calidad como: controles biológicos, controles fisicoquímicos, controles radiactivos, estabilidad y tipo de radiofármaco.

Los radiofármacos se han utilizado desde hace varios años con fines diagnósticos y terapéuticos sin haber llevado ningún control regulatorio por parte del Ministerio de Salud. Los controles que se han llevado a cabo han sido por parte del Ministerio de Energía y Minas, por lo que debe implementarse una Normativa que especifique las características a evaluar en los radiofármacos para poder obtener el registro sanitario de referencia. El Ministerio de Salud Pública tiene a su cargo la rectoría del Sector Salud, esta se entiende como la conducción, regulación, vigilancia, coordinación y evaluación de las acciones e instituciones a nivel nacional. Según el artículo 172 del Código de Salud el Ministerio de Salud establece un programa nacional de medicamentos que permite operativizar las políticas de los medicamentos, incluyendo selección, calidad, suministro, producción, comercialización y el uso racional de los mismos, promoviendo la participación social, teniendo como fin primordial el acceso de la población a medicamentos de calidad.

## II. MARCO CONCEPTUAL

### A. Antecedentes

Los radiofármacos al ser sustancias que se administran a las personas con fines diagnósticos y terapéuticos, son considerados como medicamentos.

Tras la Segunda Guerra Mundial, se inició en los países occidentales la producción artificial de isótopos radiactivos. La utilización de tales isótopos se inició de forma casi simultánea en los países occidentales a fines de la década de los cincuenta, primero tímidamente de manera totalmente experimental, y luego cada vez más arraigadamente como procedimientos clínicos consolidados.

En las mismas fechas, aparecieron las legislaciones nacionales tendentes a su control.

Las aplicaciones médicas de los isótopos radioactivos en España comienzan, en sentido estricto, en 1938 con estudios sobre la fisiología de la glándula tiroides con yodo radiactivo, y con el primer uso clínico de un radioisótopo artificial con fines terapéuticos, el fosfato de sodio, en leucemia.

El 2 de abril de 1993 se publicó en España el Real Decreto 479/1993, por el que se regulan los medicamentos radiofármacos de uso humano. En este se establecen los requisitos para garantizar la observancia de los criterios de seguridad, eficacia y calidad de la autorización, producción y control de los radiofármacos.

Las primeras regulaciones que consideran a los radiofármacos como sustancias medicinales surgen en los años sesenta, cuando Bélgica y Gran Bretaña establecen el registro sanitario como condición necesaria para poder llevar a cabo su comercialización y uso. Requisitos similares fueron asumidos por Dinamarca (1976), Francia y Alemania (1978), Suiza (1980) y Suecia (1987). En otros países de la región no se les reconoció

como medicamentos (Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburgo, España, Portugal) o se consideraron productos medicinales sin registro como en Holanda.

Al establecer la Comunidad Económica Europea (CEE) las primeras medidas tendientes a la unificación legislativa sobre el registro de medicamentos (Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE; 75/319/CEE), los trazadores radiactivos quedaron exentos de la obligatoriedad de registro ya que, como reconocía la citada Directiva, tales requisitos eran apropiados aunque no adecuados para los radiofármacos.

En los años ochenta la CEE estableció la Directiva 87/22/CEE, en la cual se incluye a los medicamentos de alta tecnología, en particular los biotecnológicos, y en esta también se incluye a los medicamentos nuevos a base de radioisótopos y a los derivados de anticuerpos monoclonales, obligándoles a someterse a un registro sanitario para posibilitar su comercialización.

La anterior Directiva ha quedado derogada por lo que quedo un único documento que es la Directiva 2001/83 del Parlamento Europeo y del Consejo, que establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

Según Salvadori Piero (2008:2) en Europa los radiofármacos estaban exentos de regulaciones farmacéuticas. Hasta que la directriz 89/343/CEE extendió las reglas de productos farmacéuticos a los radiofármacos, sin embargo, la consecuencia inmediata fue la necesidad de registrar los más de 50 radiofármacos que habían estado en el mercado por más de 20 años. Se generaron varios problemas: muchas industrias no tenían experiencia sobre cómo se debía realizar el registro, además llevar a cabo los estudios preclínicos y clínicos llevaría años. Se les solicitó un procedimiento abreviado para poder registrarlos.

Actualmente la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) publicó un borrador de una directriz sobre radiofármacos. Esta se publicó en septiembre de 2007, para reemplazar a la directriz eudralex 3AQ20 con revisión 1990.

En Estados Unidos, en 1954 se empezó la regulación de radiofármacos por la Comisión de Energía Atómica (AEC por sus siglas en inglés) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés). Bajo el Acta de 1954 de energía atómica, la comisión de energía atómica está autorizada a regular la posesión, uso y producción de radioisótopos en reactores nucleares.

En 1998, FDA propuso una regla para actualizar las regulaciones de productos farmacéuticos y biológicos y agregar cláusulas para la evaluación y aprobación de radiofármacos usados in vivo en el diagnóstico y monitoreo de enfermedades. La regulación propuesta fue resultado del FDA Modernization Act of 1997.

En el año 2003 Marcos Moreno, hizo un estudio sobre las características que debe poseer una unidad de radiofarmacia así como las responsabilidades del facultativo responsable de la unidad en el Hospital Universitario Puerta de Hierro, España.

## B. Justificación

Ya que según el Artículo 164 del Código de Salud un medicamento es toda sustancia simple o compuesta, natural o sintética o mezcla de ellas, destinada a las personas y que tenga la propiedad de prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o síntomas asociados a ellas, y según el Artículo 2 del Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines (Acuerdo Gubernativo 712-99) es competencia del Ministerio de Salud regular, vigilar la producción, importación, exportación y comercialización de los medicamentos, y los radiofármacos son considerados como medicamentos según el Artículo 8 de dicho Acuerdo.

Actualmente no se cuenta en Guatemala con regulación sanitaria actualizada para estos medicamentos y debido a que tienen propiedades especiales, se considera necesario establecer los requerimientos para poder comercializar los radiofármacos en Guatemala.

Este trabajo contribuye a la actualización de la norma vigente en Guatemala que se aplica para el registro sanitario de los medicamentos y se plantean los requisitos necesarios encontrados en la literatura específicos para los radiofármacos.

Se determinaron los requisitos para el manejo y uso adecuado de radiofármacos y luego se procedió a evaluar utilizando una encuesta, de qué manera lo hacen actualmente en los lugares en que se manejan y administran radiofármacos en Guatemala.

### C. Planteamiento del problema

¿Cuáles son los requisitos establecidos por la regulación guatemalteca para el registro sanitario, el manejo y uso adecuado de los radiofármacos con el fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de estos?

### D. Alcances y límites

1. Alcances. Proveer de información al Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines con el objeto de establecer los requisitos adicionales necesarios para verificar la calidad, seguridad y eficacia de los radiofármacos para que puedan obtener el registro sanitario de referencia.

Proveer información acerca de cómo se manejan y administran actualmente los radiofármacos en Guatemala.

2. Límites. Si la norma se actualiza y se incluyen los requisitos planteados en la propuesta, algunos de ellos no podrán exigirse al momento de que se solicite el registro sanitario ya que no se cuenta con los recursos necesarios para la evaluación de la calidad, por parte del Laboratorio Nacional de Salud.

### III. MARCO TEÓRICO

#### A. Radiofarmacia

La radiofarmacia se puede definir de una forma clara y sencilla como la farmacia hospitalaria de los medicamentos radiofármacos. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

La radiofarmacia se ocupa de la utilización de los nucleidos como trazadores así como en su empleo en procedimientos radiométricos, tanto en la práctica clínica como en la investigación. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

La radiofarmacia es una especialidad multidisciplinar y de formación básicamente hospitalaria. Su ámbito de actuación se circunscribe, fundamentalmente, a los radiofármacos, medicamentos especiales marcados con radionúclidos. Numerosos radiofármacos exigen, antes de su dispensación y posterior administración al paciente, someterlos a un proceso previo de preparación (preparación extemporánea). La responsabilidad de esta preparación extemporánea, así como el buen uso de los medicamentos radiofármacos, es competencia exclusiva del especialista en radiofarmacia, al igual que la preparación de radiofármacos PET, medicamentos marcados con radionúclidos emisores de positrones producidos en ciclotrones. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

El uso terapéutico de radionúclidos puede ser un riesgo potencial de radiación para los miembros de la familia e individuos cercanos al paciente, así como trabajadores de la salud y el ambiente. Deben utilizarse en conformidad estricta, con medidas de seguridad e instrucciones especiales, se deben tomar las precauciones necesarias para evitar exposición innecesaria a la radiación. (IAEA, 2006)

La administración de dosis terapéuticas de radionúclidos debe hacerse bajo la responsabilidad de un médico especializado bajo regulaciones nacionales para administrar materiales radioactivos a humanos. Los materiales radioactivos para

diagnóstico o terapéutico solo debe usarse y administrarse en instituciones médicas que poseen facilidades diseñadas para tal propósito. (IAEA, 2006)

1. Tomografía por emisión de positrones. Es conocida como PET (por sus siglas en inglés. Positron Emission Tomography).

Es un método diagnóstico por imagen. Proporciona imágenes tomográficas de la distribución tridimensional en el organismo de radiofármacos marcados con radionucleidos emisores de positrones, los cuales representan procesos bioquímicos in vivo. La obtención de los radiofármacos PET se realiza junto a la instalación de diagnóstico. (Cantero, Lozano y Lorenzo., 2003)

La mayor parte de los estudios PET se llevan a cabo con los elementos emisores de positrones denominados “orgánicos”, esto es:  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{18}\text{F}$ . (Cantero, Lozano y Lorenzo., 2003)

## B. Radiofármacos

Un radiofármaco es un compuesto radiactivo usado para el diagnóstico o tratamiento de enfermedades humanas cuya aplicación se realiza en los Servicios de Medicina Nuclear. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Un tratamiento que usa un radionúclido, representa un radioisótopo - una combinación de principio activo específicamente adaptado para una enfermedad en un paciente individual. En estos tratamientos se deben considerar las características físicas de los radioisótopos. Las características críticas incluyen el tipo y rango de emisiones, vida media, y características químicas. (Eary y Brenner, 2007)

Los radiofármacos están formados por una sustancia que actúa como vehículo y un isótopo radiactivo. La sustancia (vehículo o equipo reactivo) aporta al radiofármaco la característica de dirigirse hacia un órgano o tejido concreto (diana) por el cual, debido a sus características fisicoquímicas o biológicas, presenta una afinidad selectiva, incluso

puede participar en la función fisiológica del mismo. Por tanto, no presenta ninguna actividad farmacodinámica, aunque sí unas propiedades farmacocinéticas fundamentales para que el radiofármaco consiga su objetivo. El isótopo radiactivo (radionucleido o radionúclido), aporta al radiofármaco la emisión de radiación (radiactividad) que servirá para el diagnóstico o tratamiento según los casos:

- En los casos de radiofármacos con fines diagnósticos, una vez detectada la radiación y procesada adecuadamente, sirve para realizar un estudio funcional o morfológico del órgano diana.

- En los casos de radiofármacos con fines terapéuticos, la radiactividad acumulada sobre el tejido diana es la que ejerce el efecto terapéutico pretendido. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Cuando los radionúclidos tienen radios atómicos grandes que hacen difícil la quelación o la incorporación química a agentes químicos o biológicos, ocasiona biodistribución del radiometal fuera de los sitios blanco. El comportamiento químico del radionúclido contribuye en gran manera a la facilidad de la preparación, estabilidad y comportamiento biológico en el paciente. Un caso especial es en el uso de los emisores alfa donde los radionúclidos hijos al ser elementos diferentes pueden tener características químicas diferentes comparadas con el radionúclido padre en lo que respecta a la estrategia de radiomarcado. (Eary y Brenner, 2007)

La gran mayoría de los radiofármacos se usan con fines diagnósticos y solo entre 5-10 %, son utilizados con fines terapéuticos. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Los radiofármacos poseen ciertas características que los distinguen de los medicamentos convencionales:

- Suelen administrarse una sola vez.
- Las dosis empleadas son trazas.
- La mayoría carecen de efectos farmacodinámicos.

- La mayoría tienen una vida media efectiva relativamente corta.
- Emiten radiactividad, por lo que el paciente recibe una dosis de radiación inevitable después de su administración. Aunque este efecto es el objetivo en los de uso terapéutico.

- La composición de los radiofármacos varía con relativa rapidez con el tiempo como consecuencia de su desintegración radiactiva. Debido a esta peculiaridad, sólo una pequeña proporción de los radiofármacos que se administran en el hospital se reciben de los laboratorios comercializadores con una forma farmacéutica lista para su uso.

- La mayoría de los radiofármacos han de ser preparados en el propio Servicio de Medicina Nuclear (Unidad de radiofarmacia) de forma extemporánea a partir de productos semimanufacturados, requiriendo, por tanto, una considerable manipulación previa antes de su administración al paciente. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Debido a la especial naturaleza de los medicamentos radiofarmacéuticos, a que gran parte de los radiofármacos son preparados de forma extemporánea a partir de productos intermedios de fabricación industrial, radiactivos y no radiactivos, todos estos son considerados medicamentos:

- Radiofármacos: medicamentos radiactivos listos para su uso; son los que se administrarán al paciente.

- Generadores: equipos que contienen un radionúclido que se transforma generando otro radionúclido, que es el que se emplea en la preparación extemporánea de radiofármacos.

- Equipos reactivos o kits: juego de sustrato de radiactivo y reactivos necesarios para ser marcado con un radionúclido y obtener un radiofármaco listo para su uso.

- Radionúclidos precursores: radionúclidos empleados para marcar otras sustancias y obtener un radiofármaco. (Mallol, 1995)

1. Radiofármaco Ideal. Las características para ser considerado ideal son:

- Fácilmente disponible: debe obtenerse con facilidad, ser económico, y estar

disponible en cualquier servicio de medicina nuclear. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

- Vida media efectiva corta: no mayor al tiempo requerido para efectuar el estudio. Si un radiofármaco contiene un radionucleido con una vida media física larga podría ser considerado útil, siempre y cuando su vida media biológica sea relativamente corta y viceversa. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

- Emisión radiactiva adecuada: los radionucleidos que decaen por emisión de partículas no deberían usarse como marcadores de radiofármacos. Estas partículas proporcionan un daño mayor por radiación al tejido que el que producen los rayos gamma y proporcionan una alta dosis de radiación al paciente, sin otorgar mayor información desde el punto de vista de imagen ya que este tipo de partículas es muy fácilmente atenuada por el tejido muscular. Los más aceptados son los que emiten un rayo gamma cuya energía este entre 30 y 300 keV. Energías inferiores son prácticamente absorbidas en su totalidad por el tejido y no son detectadas por detectores de NaI(Tl). Energías superiores son muy difíciles de colimar con plomo u otros metales pesados. Además la sensibilidad de los detectores de NaI(Tl) decrece cuando la energía es mayor que 300 keV. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

- Selectividad elevada por el órgano diana: debe localizarse en el órgano diana, debiendo ser la captación en los tejidos circundantes lo más baja posible. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

- Inercia metabólica: no debe ser metabolizado in vivo antes de su localización en el órgano diana, porque esto podría causar baja eficacia. En algunos casos después de la acumulación puede participar en una función metabólica del mismo pudiendo obtenerse así una información funcional del órgano. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

- Dosimetría: la radiactividad es un efecto inevitable para el paciente que requiere ser valorado en razón de la relación coste/beneficio. El beneficio determina su aplicación clínica, el coste lo determina la irradiación originada, tras su administración. Los parámetros determinantes de la dosimetría son: energía, periodo de semidesintegración, biodistribución, metabolismo, excreción y tiempo de permanencia del radiofármaco dentro del organismo. La dosimetría se valora mediante la

determinación de la dosis absorbida en cada zona del cuerpo que se mide en Gy (Gray), y la dosis efectiva que se mide en Sv (Sievert) y es un parámetro que pondera las diferentes dosis absorbidas en los órganos más radiosensibles del cuerpo humano. Se desea que la dosis absorbida sea alta en el órgano diana cuando se desea un efecto terapéutico y una dosis efectiva baja en su aplicación terapéutica como diagnóstica. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

- Adecuada reactividad química.
- Fácil preparación.
- Sencillo control de calidad. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

2. Mecanismo de acción. Ya que no poseen acción farmacodinámica, su mecanismo de acción es en realidad un mecanismo de afinidad selectiva por el órgano diana. Se localizan en el órgano por cualquiera de los siguientes mecanismos:

- Transporte activo.
- Bloqueo capilar: una suspensión de microesferas o macroagregados de albúmina tienen un tamaño superior al de los capilares pulmonares donde quedarán atrapadas. La distribución de las partículas administradas es proporcional a la perfusión regional.
- Secuestro celular.
- Fagocitosis.
- Localización compartimental.
- Adsorción química.
- Reacción antígeno-anticuerpo.
- Unión a receptores.
- Difusión simple. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

3. Distribución y eliminación. Estos procesos ocurren de manera similar a la de cualquier otro fármaco. Pueden excretarse inalterados o sufrir alguna biotransformación. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

4. Síntesis. Los factores que deben tenerse en cuenta para obtener un medicamento seguro y de calidad son:

- Compatibilidad química y estequiometría: debe existir compatibilidad entre el radionucleido con la molécula a ser marcada. Además es necesario conocer las proporciones adecuadas de cada componente ya que un exceso o una falta en un componente puede dar lugar a una alteración del producto. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

- Carga y tamaño de la molécula: la carga y grupos químicos determinarán la solubilidad del compuesto. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

- Estabilidad: es uno de los mayores problemas que presentan los radiofármacos. Deben ser estables tanto in vitro como in vivo, (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002) se deben considerar todos los factores ambientales y propios de la formulación que afecten la estabilidad del medicamento para tomarlos en cuenta durante el uso, manejo, almacenamiento, etc.

- Biodistribución.

5. Marcaje. Consiste en la introducción del radionucleido en una molécula para obtener el radiofármaco. Existen varios métodos entre ellos: (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

a. Incorporación de un radioisótopo a la molécula: consiste en introducir el radionucleido en la molécula que se pretende marcar mediante enlaces covalentes o por enlaces coordinados, dando lugar a complejos químicos. De esta forma se marcan todos los compuestos tecneciados. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

b. Reacciones de intercambio isotópico: un elemento de la molécula se sustituye por un isótopo radiactivo, intercambiando el elemento estable por uno radiactivo. La molécula así marcada posee las mismas propiedades químicas y biológicas que la molécula no radiactiva. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

c. Biosíntesis: consiste en añadir un radionucleido a un medio de cultivo donde un organismo vivo, generalmente un microorganismo, lo incorpora a su metabolismo sintetizando el compuesto deseado. De esta forma se sintetiza la vitamina B12 marcada con  $^{57}\text{Co}$  o  $^{58}\text{Co}$  en un medio de cultivo con el microorganismo *Streptomyces griseus*. Los compuestos obtenidos por este método presentan una actividad específica más baja que los obtenidos por síntesis química, haciéndose necesario después de su obtención una purificación del compuesto. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

d. Síntesis a partir de compuestos sencillos: se producen radiofármacos a partir de compuestos radiactivos simples, mediante una síntesis química. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

### C. Aseguramiento y control de calidad para radiofármacos

El control de calidad debe abarcar todas las medidas tendentes a hacer que cada radiofármaco cumpla las especificaciones establecidas y reúna la calidad requerida para su administración. El control de calidad en el mantenimiento y calibrado de los aparatos y equipos de detección y medida, limpieza de material y locales, así como la revisión periódica de los protocolos y el control analítico de los medicamentos radiofármacos, entre otros, conforman la garantía de calidad. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Todos los radiofármacos administrados a pacientes deben ser seguros, eficaces y de calidad de acuerdo con el uso para el cual han sido diseñados. El empleo de radionúclidos de vida corta en radiofármacos plantea problemas en los ensayos de control de calidad, ya que no es posible completar las pruebas de control de calidad necesarias antes de la fecha de uso del producto. Esto hace imprescindible emplear técnicas validadas para hacer pruebas en el producto final. (IAEA, 2006)

Un programa de aseguramiento de calidad que tome en cuenta todos los aspectos de la preparación es la mejor manera de garantizar un producto con la calidad requerida. (IAEA, 2006)

1. Control de materia prima. Uno de los aspectos determinantes de calidad es la fuente y pureza de los materiales no radioactivos. Estos incluyen: componentes de los kits para radiofármacos de tecnecio, materiales para uso en reactores nucleares o ciclotrones, adsorbentes usados en columnas dentro de los generadores de radionúclidos, y eluentes y diluyentes usados en la preparación del producto final. Ya que estos son no radioactivos, es posible realizar pruebas extensivas de su calidad de la misma manera que para productos farmacéuticos normales. (IAEA, 2006)

2. Controles radiactivos.

a. Actividad radionuclídica. Es necesario asegurar que se administra la correcta actividad al paciente. La medición precisa debe tomar lugar durante la preparación de los radiofármacos y al dispensar las dosis individuales. Debe existir un control para asegurar que el calibrador de dosis funciona de manera correcta y precisa. (IAEA, 2006)

b. Pureza radionucleídica. Consiste en comprobar la contaminación por otros radionúclidos, que pueda existir. (Herrera, 2003)

Se define como el porcentaje de actividad del radionúclido concerniente a la actividad total de la muestra. (IAEA, 2006)

Todos los materiales radioactivos son propensos a tener algunas impurezas radionucleídicas, aunque a niveles muy bajos, lo cual puede hacer su determinación difícil. (IAEA, 2006)

Es importante ya que la presencia de otros radionúclidos incrementa la dosimetría indeseable al paciente y empeora las imágenes obtenidas. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

En las monografías que se describen en las farmacopeas hay criterios de pureza radionucleídica para cada radiofármaco. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

c. Pureza radioquímica. Se define como la proporción de la radioactividad total del núclido involucrado presente en la forma química declarada. Para muchos radiofármacos la pureza radioquímica se espera que sea mayor del 95%. Para radiofármacos como productos finales, los fabricantes normalmente declaran la pureza radioquímica. La pureza radioquímica de los materiales que contienen radionúclidos de vida corta puede establecerse antes de su administración. (IAEA, 2006)

Para la determinación de la pureza radioquímica se utilizan métodos de cromatografía en papel o capa fina como soporte y una gran diversidad de solventes como eluyentes. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

### 3. Controles fisicoquímicos

a. Pureza química. Además de los problemas en asegurar la correcta pureza química de la materia prima para radiofármacos, hay ciertas situaciones en las cuales la pureza química del material final puede ser afectada por el proceso usado en la preparación. La situación que más ocurre es la presencia de iones de aluminio en radiofármacos de tecnecio. Estos pueden surgir de alúmina lavada de las columnas usadas en los generadores de tecnecio. Niveles muy altos de aluminio pueden ser tóxicos para los pacientes, pero es poco probable que lleguen a suceder a partir de la administración de un radiofármaco. Sin embargo niveles mas bajos pueden tener un efecto adverso en la formación radiofarmacéutica o en la estabilidad, por ejemplo en los radiofármacos coloidales, el catión de aluminio trivalente altera la carga superficial de las partículas y lleva a agregación y por lo tanto altera la biodistribución. (IAEA, 2006)

b. Determinación del tamaño de partícula. El tamaño de partícula es un factor muy importante dependiendo la forma farmacéutica. Un rango de tamaño de partícula de 10 - 100 micrómetros se especifica como óptimo. Algunas farmacopeas declaran que no debe haber partículas mayores a 150 micrómetros. (IAEA, 2006)

Las partículas coloidales no pueden visualizarse por microscopia de luz normal y se deben usar técnicas más elaboradas como dispersión de la luz o filtración por membrana. (IAEA, 2006)

c. Contaminación particulada. Los productos para administración parenteral deben estar libres de contaminación particulada macroscópica. Para minimizar esta contaminación se debe usar cristalería, kits, reactivos y equipo limpio. El control se puede realizar por inspección visual del radiofármaco final, se deben tomar medidas para proteger los ojos. El nivel requerido de protección se puede lograr al observar a través de pantallas de vidrio plomado o utilizando espejos para observar los viales colocados detrás de blindajes de plomo. Se debe hacer notar que dichas técnicas pueden no detectar pequeñas cantidades de contaminación particulada y no es un medio adecuado para radiofármacos que son en si particulados. (IAEA, 2006)

d. Control de pH. Los efectos principales que surgen por la alteración del pH son de estabilidad y de biodistribución de los radiofármacos. (IAEA, 2006)

4. Esterilidad y apirogenicidad (Controles biológicos). Como todos los demás medicamentos los radiofármacos que se administran por vía parenteral necesitan ser estériles y apirógenos. Estos objetivos pueden lograrse utilizando técnicas de esterilización adecuadas durante la preparación del radiofármaco, muchas veces es necesario utilizar técnica aséptica para la preparación del radiofármaco final, utilizando materia prima estéril. El control del ambiente donde se llevan a cabo dichas manipulaciones es importante. Las pruebas de esterilidad para radiofármacos presenta dificultades y muchas veces es impráctico aplicar las pruebas descritas en farmacopeas. Esta razón no solo ocurre por la naturaleza radioactiva de los materiales sino también como en el caso del tecnecio, debido a que algunos lotes pueden consistir de un solo recipiente. Esto introduce problemas serios con los tamaños de muestra y hace la prueba estadísticamente insatisfactoria. (IAEA, 2006)

Existe evidencia que los microorganismos no sobreviven en radiofármacos de tecnecio y por lo tanto permitir que ocurra el decaimiento para poder realizar la prueba mas fácilmente reduce el valor de la prueba. Como compromiso es mejor extraer una pequeña muestra del radiofármaco mientras aun esta activo y colocarla en un medio de cultivo adecuado que puede ser blindado hasta que el decaimiento haya ocurrido. Luego puede incubarse de manera normal. (IAEA, 2006)

A partir de estas limitaciones, una técnica más satisfactoria para asegurar la esterilidad de radiofármacos preparados asépticamente involucra a los operadores simulando exactamente las técnicas de preparación y usando medios de cultivo. Dichas pruebas tienen la ventaja de ser más sensibles y de no usar material radioactivo, y que pueden realizarse antes. (IAEA, 2006)

La determinación de la apirogenicidad de las inyecciones se requiere solo cuando el volumen de inyección es mayor a 15 mL. Es recomendable determinar la apirogenicidad cuando se utilizan materiales de origen animal en la preparación. La prueba de lisado de amebocitos de *Limulus* (LAL) se está volviendo ampliamente aceptada, pero deben llevarse a cabo controles rigurosos para validar la prueba. (IAEA, 2006)

#### D. Evaluación en Curso del Desempeño del Producto

En el caso de radiofármacos que ya tienen una biodistribución definida se deben realizar observaciones para determinar en qué casos ocurren biodistribuciones inesperadas con el fin de determinar si es un problema debido a la condición o a la medicación que el paciente tiene, o si el problema depende del producto. Luego de determinar la causa del problema se pueden tomar acciones para erradicar el problema si este depende del producto. Esto involucra una revisión de los métodos usados en la preparación o en un cambio en los proveedores de materia prima. No es aceptable simplemente basarse en la biodistribución en pacientes como la única prueba de control a realizar. (IAEA, 2006)

En raras ocasiones, puede ocurrir una reacción adversa en un paciente al que se le ha administrado un radiofármaco. Esto no necesariamente significa que el producto sea defectuoso. La prevalencia de dichas reacciones ha sido estimada en 3 por  $10^5$  administraciones. Afortunadamente las reacciones adversas que han sido descritas son medianas y no requieren un tratamiento extenso. La más común es la erupción cutánea después de unas pocas horas de la administración de Tc-99m. La liberación de histamina

es la causa frecuentemente implicada en la reacción. Algunas ocasiones en las cuales ocurre una reacción anafiláctica severa después de la administración, puede ser necesaria la administración de adrenalina. Ya que la ocurrencia de dichos eventos es baja, estos deben reportarse al fabricante del producto y, a las autoridades regulatorias. (IAEA, 2006)

#### E. Preparación extemporánea de radiofármacos

La preparación de los radiofármacos deberá realizarse en una unidad adecuada según un protocolo o procedimiento normalizado de trabajo (PNT) específico para cada uno de ellos, redactados y firmados por el facultativo responsable de la unidad. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

1. Procedimiento cerrado: se prepara el radiofármaco por la adición de ingredientes estériles, generalmente en forma líquida, a un envase cerrado estéril mediante un sistema que evite el contacto con la atmósfera. La extracción de una disolución de una ampolla no es estrictamente un procedimiento cerrado, pero puede ser considerado como tal si se realiza dentro de una cabina con ambiente estéril, si se realiza una sola extracción, y si el contenido es añadido inmediatamente a un envase cerrado. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

2. Procedimiento abierto: un ingrediente o un producto semi-acabado está en contacto con la atmósfera en algún momento del proceso de preparación de un radiofármaco. Todas las operaciones necesarias para la preparación de radiofármacos inyectables mediante procedimientos abiertos se realizarán teniendo en cuenta todas las precauciones que se exigen para la fabricación de inyectables: en cabina de seguridad biológica clase A situada en una habitación limpia con aire filtrado de clase C. Deberá disponerse de una habitación anexa en la que se realice el cambio de la ropa de trabajo del personal antes de entrar a la habitación limpia. Esta dependencia estará provista de un sistema de lavado de manos en el que se accione el grifo con el codo, rodilla o pié y, si es necesario, de un sistema de pre-esterilización de materiales. Así mismo, la introducción

de los materiales y equipos necesarios para la preparación de los radiofármacos en la sala limpia se realizará mediante un sistema de transferencia que evite la contaminación exterior. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

3. Manipulación de líquidos. La mayoría de los radiofármacos son líquidos y en muchos casos su concentración radiactiva es elevada. Por ello, las técnicas usadas en la manipulación de estos líquidos deben minimizar el riesgo de dispersión o liberación de radiactividad en forma de gotas o aerosoles. En estos casos la primera precaución que se debe tomar es la de realizar esta operación en una bandeja con el fin de confinar la posible contaminación en la misma. La utilización de papeles absorbentes no es aconsejable por el desprendimiento de partículas que pueden originar. Especial cuidado debe tenerse al invertir el vial para evitar que el líquido radiactivo salga por dicha aguja y cuando se añade líquido a un vial cerrado ya que se crea una presión positiva en el mismo. Es aconsejable utilizar siempre jeringas cuya capacidad sea, como mínimo, el doble de la disolución a manipular. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

4. Unidosis. Los radiofármacos listos para su uso pueden obtenerse de dos formas:

a. De unidosis, procedentes del fabricante o preparados en una unidad especial de radiofarmacia. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

b. De viales que contienen una determinada radiactividad y concentración de radiofármaco de forma tal que permitan la elaboración de varias dosis individuales. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

En este último caso se pueden realizar dos tipos de operaciones: dilución y subdivisión. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

En el caso de viales multi-dosis de radiofármacos cuyo radionucleido tenga un periodo de semidesintegración relativamente corto, la preparación de la dosis individual debe realizarse poco antes de su administración al paciente. Siempre que se preparen

dosis de disoluciones comerciales, se debe utilizar el diluyente y las recomendaciones establecidas por el fabricante. Los radiofármacos con radionucleidos de un periodo de semidesintegración superior a los dos días y con periodo de validez de varios días, suelen contener bactericidas. Por tanto, la disolución original no debe diluirse, puesto que podría reducir la potencia del agente bactericida y, consecuentemente, afectar la estabilidad del producto. Con este tipo de radiofármacos puede ser conveniente la preparación simultánea de varias dosis individuales listas para ser utilizadas durante su período de validez. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Generalmente se trata de disoluciones inyectables que se preparan en jeringas. Este proceso debe garantizar que el radiofármaco no sufre ni deterioro radiofarmacológico ni contaminación de ningún tipo. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

La preparación de estas dosis debe realizarse en una cabina de flujo laminar tipo A y posteriormente, sin sacar las dosis de la cabina, introducirlas en bolsas u otros envases estériles que puedan cerrarse herméticamente de forma tal que se mantenga el ambiente estéril en el interior de los mismos. Cuando no se trate de soluciones verdaderas, como suspensiones y coloides, el vial que contiene al radiofármaco original debe invertirse varias veces inmediatamente antes de su utilización. Este tipo de radiofármaco no debe estar en contacto con las jeringas por un período de tiempo demasiado largo con objeto de evitar su posible adsorción a las mismas. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

5. Generadores. Los generadores de radionúclidos son un sistema formado por dos radionúclidos, padre (se desintegra para formar el hijo) e hijo, que no son isótopos, por lo que tienen propiedades químicas diferentes, lo que permite separar selectivamente al hijo, a medida que se va produciendo. Están formados de diferentes partes:

- Columna: contenedor con el absorbente que sirve de soporte al radionúclido padre.
- Absorbente: soporte que contiene al padre (alúmina, resinas de intercambio iónico, etc.).

- Eluyente: solvente que se emplea para separar padre e hijo.
- Eluato o eluido: solución que contiene el radionúclido hijo. (Herrera, 2003)

El generador consiste en una columna cromatográfica en cuyo interior un absorbente contiene el radionúclido padre y un sistema por el que circula el eluyente, que pasa a través de la columna y retira el radionúclido hijo que se vaya produciendo. Necesita un sistema de blindaje para proteger de las radiaciones al personal. (Herrera, 2003)

Existen dos tipos de generadores, los de presión positiva y los de vacío o presión negativa. Estos últimos funcionan por el vacío existente en los viales donde se recoge el eluido. (Herrera, 2003)

La elución de los generadores es un procedimiento cerrado. Para mantener la esterilidad e integridad del sistema, deben ser eluidos estrictamente de acuerdo a las instrucciones del fabricante, usando el solvente de elución y viales para la elución suministrados con los mismos. Una vez realizada la elución se procederá a medir la actividad presente en el eluido y la realización, si procede, de los controles de calidad pertinentes. El vial que contiene el eluido debe etiquetarse con los datos siguientes: radionucleido y forma química, fecha y hora de elución y actividad por mililitro de eluido. Debe realizarse una descripción por escrito del procedimiento de elución que se ha seguido en cada caso en el que conste la fecha y hora, el volumen de elución, la actividad obtenida, los parámetros de control de calidad que se hayan determinado, cualquier incidencia observada y la firma del operador. El eluido obtenido puede diluirse antes de su utilización con el volumen deseado de solución estéril y apirógena de NaCl al 0.9%. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

6. Equipos reactivos. Los equipos reactivos se componen de uno o varios viales que contienen todos los reactivos necesarios para la obtención del radiofármaco final al combinarlos con un radionucleido precursor o proveniente de un generador, de acuerdo con las instrucciones del fabricante, se trata por tanto de un procedimiento

cerrado. La mayor parte de estos equipos están diseñados para obtener un radiofármaco de Tc-99m y se componen de un solo vial conteniendo todos los reactivos en forma liofilizada y en atmósfera inerte. En estos equipos las operaciones se reducen a la adición de una cantidad de Tc-99m pertechnetato, en un volumen adecuado, procedente del vial de elución del generador al vial del kit, seguido de una suave agitación hasta la disolución completa de los reactivos liofilizados. Tras un período de incubación de unos pocos minutos a la temperatura adecuada se consigue el producto final. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Debe tenerse en cuenta la compatibilidad entre un determinado equipo reactivo y un generador. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Cuando se vaya a utilizar un nuevo equipo reactivo o se utilice un nuevo tipo de generador, deben hacerse unas pruebas de preparación en las condiciones establecidas con objeto de realizar un control de calidad completo antes de la primera aplicación clínica. Algunos de estos equipos requieren algún proceso adicional como el sometimiento del vial que contiene la mezcla de los reactivos a una temperatura de 100°C durante unos minutos. En estos casos es recomendable la utilización de un calefactor sólido de plomo o tungsteno en lugar del baño de agua. En cualquier caso, debe asegurarse una distribución homogénea de la temperatura en el líquido del vial. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

A efectos de conseguir radiofármacos con una calidad y características constantes, debe seguirse con exactitud el protocolo establecido para cada uno de los equipos reactivos. En las instrucciones por escrito, además de las descritas anteriormente, debe consignarse la actividad máxima que se puede utilizar con el equipo reactivo así como las restricciones respecto al volumen y número de dosis que se pueden preparar con cada vial. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

7. Fabricación propia. Cada lote de producción deberá tener un número. Para cada lote se tendrá un registro documentado de los siguientes datos:

a. Especificaciones de las materias primas, incluyendo información de los estándares de calidad, métodos analíticos empleados, fecha de caducidad, condiciones de almacenamiento, suministradores, precauciones de seguridad, etc.

b. Especificaciones de los materiales utilizados, tales como: viales de vidrio, tapones, etc.

c. Características del producto final. Estas deben satisfacer la calidad estándar establecida y deben incluir datos acerca de:

- 1) La descripción del producto final.
- 2) Pruebas para su identificación.
- 3) Controles de calidad a realizar.
- 4) Condiciones de almacenamiento.
- 5) Información sobre su estabilidad.
- 6) Medidas de seguridad. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Deben establecerse la fórmula magistral y las instrucciones para la preparación de cada radiofármaco, fijando las cantidades de cada reactivo que deben ser utilizadas. El proceso de producción debe ser descrito etapa por etapa, con detalle. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Todas las operaciones llevadas a cabo en el proceso de producción de un determinado lote deben estar convenientemente registradas y firmadas por el operador. El registro debe incluir la fecha y firma de la persona responsable que autoriza el producto final. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Uno de los aspectos fundamentales a tener en cuenta en estos procesos es el de la esterilidad del producto final. Para esterilizar las soluciones a utilizar o el producto final, se pueden emplear dos procedimientos:

- 1) El método de la filtración.
- 2) La utilización de autoclave. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

La elaboración de radiofármacos que exijan reacciones de radioyodación se llevarán a cabo en una cabina de contención que disponga de un sistema eficiente de extracción del aire y filtros adecuados que adsorban el radioyodo ( $I_2$ ) liberado por la acción de agentes oxidantes. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

8. Aerosoles o gases. Cuando se dispone de una cantidad de gas almacenado en un vial, normalmente la única manipulación que se realiza es la extracción de dosis individuales del mismo y, si es necesario, su dilución para conseguir un volumen de dosis más manejable. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Los laboratorios productores suministran sistemas apropiados para la manipulación y administración de gases que llevan incorporado filtros de carbón activo para capturar el gas expirado. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Los aerosoles o las micropartículas que contienen un radionucleido en su estructura (normalmente Tc-99m) se producen en el momento mismo de la administración al paciente, utilizando unos sistemas cerrados industriales. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Estos sistemas tienen un sistema de válvulas y filtros de manera tal que impiden el escape al exterior del radiofármaco no aspirado y del exhalado por el paciente. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

9. Administración oral. Por regla general, la preparación de radiofármacos líquidos implica una dilución de la solución original con agua u otros líquidos con objeto de optimizar su administración. Esta se realiza, preferentemente, mediante cánulas flexibles que permitan el aspirado total del radiofármaco y consigan disminuir el riesgo de un derrame del mismo. Este proceso de preparación, dilución y administración es un ejemplo de procedimiento “abierto”. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Para evitar al máximo el riesgo de un derrame, la administración oral de un radiofármaco se realizará, siempre que sea posible, utilizando cápsulas que contengan un material adsorbente adecuado. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

La preparación de dosis orales de productos marcados con I-131 debe realizarse en cabinas especiales. Debido a la alta radiotoxicidad de este radiofármaco y a las altas dosis del mismo que se manipulan en una Unidad de Radiofarmacia, debe disponerse de un adecuado sistema de protección radiológica. Asimismo, el tiempo de manipulación del I-131 debe reducirse al mínimo. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

10. Muestras autólogas. La preparación de radiofármacos basados en muestras autólogas deberá realizarse observando todas las precauciones necesarias en la preparación de inyectables. La preparación de este tipo de radiofármacos implica etapas de procedimientos abiertos. Estas etapas deben realizarse en vitrinas de flujo laminar tipo A situada en una sala con presión positiva con el aire de clase C o en aisladores si esta cabina está situada en la misma área donde se preparan otros radiofármacos. En este caso debe suspenderse cualquier otro trabajo mientras se realiza un marcaje de este tipo. Es esencial la correcta identificación de todo envase en el que se coloque un derivado sanguíneo de cada paciente para evitar el riesgo de una contaminación cruzada. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

La cabina de seguridad biológica, así como la centrífuga y otros equipos que se utilicen en el proceso de marcaje, deben ser desinfectados después de su utilización con una solución adecuada (ej.: hipoclorito / detergente que contenga 0,4% de cloro activo). (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

11. Identificación. Cada envase que contenga un radiofármaco debe estar convenientemente etiquetado con los datos esenciales que informen de su contenido. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Dependiendo de si la preparación se trata de una jeringa para su administración inmediata a un paciente (datos 1-7), un vial multidosis para almacenar (datos 1-10) o para ser transportada a otro hospital (todos los datos), la etiqueta debe contener:

- a. El nombre de la preparación.
- b. La ruta de administración.
- c. La actividad.
- d. El volumen.
- e. Día y hora de la medición de la actividad.
- f. Número de lote.
- g. El símbolo de la radiactividad.
- h. Las condiciones de almacenamiento.
- i. Fecha de caducidad.
- j. Instrucciones especiales (Ej.: agitar el vial antes de extraer la dosis).
- k. Nombre y dirección de la Unidad de Radiofarmacia que lo ha preparado.  
(Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

#### F. Unidad de radiofarmacia

1. Ubicación. La Unidad de Radiofarmacia, tanto si se establece como un Servicio Farmacéutico independiente como si se vincula a los Servicios de Farmacia Hospitalaria, debería estar ubicada en el Servicio de Medicina Nuclear. De esta manera se aprovecharían las instalaciones con la adecuada protección sobre radiaciones y se evitaría la dispersión y el transporte de radiofármacos y otros productos radiactivos por el hospital. Además, se mantendría la estrecha relación necesaria entre Medicina Nuclear y Radiofarmacia. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

2. Locales y equipos. Los productos radiactivos se deben guardar, procesar, empaquetar y controlar en instalaciones de autocontención dedicadas especialmente a ellos. En cuanto a los productos estériles, la zona de trabajo en donde los productos o contenedores puedan estar expuestos debe cumplir las exigencias ambientales de los medicamentos estériles en general. Ello se puede llevar a cabo mediante la provisión de un flujo laminar de aire filtrado adecuadamente en la estación de trabajo y con la

colocación de cierres herméticos al aire en las puertas de entrada. Las estaciones de trabajo de contención total pueden satisfacer estas exigencias, pero deben estar situadas en un ambiente adecuado, que como mínimo debe ajustarse a un grado D. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

No se deberá recircular el aire extraído de lugares en los que se manipulen productos radiactivos; se diseñarán las salidas de aire de forma que se evite la posible contaminación ambiental por partículas y gases radiactivos. Deberá disponerse de un mecanismo para evitar que el aire penetre en la zona limpia a través de conductos de extracción, por ejemplo, cuando no esté en funcionamiento el ventilador de extracción. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Se debe evitar la producción de distintos productos radiactivos en las mismas estaciones de trabajo y al mismo tiempo, con el fin de mantener en un mínimo el riesgo de contaminación cruzada o de que se produzcan mezclas. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Los locales y equipos deben estar ubicados, diseñados y construidos de forma que se adapten bien a las operaciones que se vaya a realizar, permitiendo su funcionamiento, evitando errores y contaminaciones cruzadas, y permitiendo las operaciones de limpieza y mantenimiento. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Los locales estarán divididos en salas de almacenamiento, de preparación, control de calidad y almacén de residuos. En ningún caso podrán almacenarse residuos de ningún tipo en las salas destinadas a almacén, preparación o manipulación de radiofármacos. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

La manipulación de generadores, la preparación de radiofármacos a partir de equipos reactivos autorizados y radionucleidos obtenidos de generadores o precursores, deberá realizarse en una instalación que asegure las condiciones higiénicas y evite el

riesgo de contaminación microbiológica (vitrina tipo C). (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

La preparación de radiofármacos basados en muestras autólogas y equipos reactivos de fabricación propia deberá realizarse observando todas las precauciones necesarias en la preparación de inyectables (vitrina de flujo laminar tipo A, presión positiva en la sala, filtros adecuados). (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

La limpieza de los equipos empleados en la preparación y manipulación de radiofármacos, incluidos los blindajes y protectores de jeringas, así como los locales, se realizará de acuerdo con protocolos detallados por escrito. Los equipos de medida deberán ser comprobados periódicamente. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

3. Personal. Todo el personal (entre ellos los que se dedican a labores de limpieza y mantenimiento) empleado en zonas en donde se fabrican medicamentos radiofármacos debe recibir una formación adicional adaptada a esta clase de productos. En concreto, se debe proporcionar al personal información detallada y una formación adecuada sobre la protección frente a las radiaciones. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Las personas con deberes y responsabilidades de cada puesto o función deben tener, según su competencia, la formación necesaria. Concretamente, el especialista en radiofarmacia debería ser supervisor de instalaciones radiactivas y el técnico o técnicos deberían ser operadores de instalaciones radiactivas. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

El especialista en radiofarmacia responsable de la unidad deberá:

- a. Asegurar que la adquisición, preparación, control, documentación y conservación de radiofármacos se realiza de acuerdo con la legislación nacional.
- b. Establecer y firmar las instrucciones específicas para la preparación de cada radiofármaco que vaya a ser preparado.

- c. Comprobar el mantenimiento de los locales y equipos utilizados en la preparación, control y conservación de los radiofármacos.
- d. Revisar y firmar el control y autorización de administración de cada radiofármaco.
- e. Conservar el resultado analítico de los controles y verificaciones realizados. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

1) Funciones. Las funciones y actividades del Especialista en radiofarmacia tienen como objetivo impulsar la utilización racional de los medicamentos radiofármacos para garantizar su seguridad y eficacia al menor costo posible. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

La evaluación de la seguridad y eficacia de los radiofármacos debe incluir, además de los parámetros generales, aspectos radiofarmacológicos y de protección contra las radiaciones, así como una dosimetría de la radiación. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Las actividades pueden resumirse en las siguientes:

- a) Establecer criterios y desarrollar métodos para realizar una adecuada selección de medicamentos radiofármacos en el hospital, teniendo en cuenta su eficacia, seguridad, calidad y costo. Para ello, deberá formar parte de la Comisión de Farmacia y Terapéutica.
- b) Gestionar la adquisición y establecer normas para el almacenamiento y conservación de los radiofármacos en el hospital.
- c) Elaborar y establecer los protocolos necesarios para el control de calidad de los radiofármacos.
- d) Establecer la dosimetría adecuada, seleccionar la dispensación, distribución y utilización del radiofármaco adecuado de acuerdo con las características del hospital.

- e) Recopilar y organizar la información disponible de los distintos radiofármacos para poder solucionar las diferentes dudas o problemas que puedan plantearse a los pacientes y a los profesionales sanitarios.
- f) Llevar a cabo las actividades necesarias para que los pacientes reciban la máxima calidad asistencial.
- g) Realizar estudios sobre la utilización de los medicamentos radiofármacos.
- h) Impulsar, coordinar y participar en programas y en todas las actividades que puedan contribuir a una utilización racional de los medicamentos radiofármacos.
- i) Participar en actividades docentes y/o formativas.
- j) Realizar actividades investigadoras en radiofarmacia y en áreas relacionadas.
- k) Gestionar las funciones de la Unidad de Radiofarmacia con el Hospital.
- l) Establecer las relaciones con los órganos directivos del hospital y formar parte de las Comisiones en las que sus conocimientos sean necesarios o de utilidad.
- m) Establecer un programa de Control de Calidad interno de la Unidad y participar en programas de Garantía de Calidad Asistencial y Gerencial.
- n) Conocer y aplicar las normas básicas sobre Protección Radiológica.
- o) Participar en los programas de farmacovigilancia. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

4. Documentación. En los procesos de preparación y control de radiofármacos deberán consignarse por escrito todos los datos necesarios de cada producto para poder recapitular, si es necesario, todo el proceso seguido por cada radiofármaco. Los datos a consignar son:

- ✓ Nombre, fabricante y lote de producción.
- ✓ Fecha de recepción.
- ✓ Fecha de producción y caducidad.
- ✓ Resultado de la inspección visual.
- ✓ Resultados del control analítico y técnicas empleadas.
- ✓ Hora y fecha de la preparación, materias primas, dosis preparadas, solicitante, actividad de cada una, etcétera.

- ✓ Persona que lo prepara, controla y autoriza.
- ✓ Cuantos datos permitan la recapitulación del radiofármaco. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

Las reacciones adversas producidas en pacientes en relación con la administración de radiofármacos deben ser notificadas a las autoridades sanitarias de farmacovigilancia correspondientes, y los defectos encontrados en el control de calidad a las autoridades sanitarias competentes en dicha materia. (Soriano, Mendarte y San Martín., 2002)

#### G. Eliminación de desechos radioactivos

El procedimiento para deshacerse de desecho radioactivo puede llevarse a cabo al simplemente almacenando los desechos de manera segura hasta que el decaimiento radioactivo haya reducido la actividad hasta un nivel seguro o eliminando el desecho con baja actividad al drenaje. Los desechos de vida media alta o de alta actividad pueden necesitar almacenamiento prolongado en un área de almacenamiento adecuada. (IAEA, 2006)

#### H. Diagnóstico por Imágenes

Los radiofármacos son utilizados en medicina nuclear para realizar exploraciones gammagráficas. En ellas se aprovecha la afinidad del radiofármaco empleado por un determinado órgano, el llamado órgano blanco, donde tiende a acumularse el trazador. De esta forma se capta la radiación emitida por el radiofármaco acumulado en el órgano blanco desde el exterior del cuerpo y, con la instrumentación adecuada, se transforma en imágenes de las que se obtiene información morfológica y funcional. (Mallol, 2008)

1. Tomografía por emisión de positrones. Es conocida como PET (por sus siglas en inglés. Positron Emission Tomography). Es un método diagnóstico por imagen. Proporciona imágenes tomográficas de la distribución tridimensional en el organismo de radiofármacos marcafos con radionucleidos emisores de positrones, los

cuales representan procesos bioquímicos *in vivo*. La obtención de los radiofármacos PET se realiza junto a la instalación de diagnóstico. (Cantero, Lozano y Lorenzo., 2003)

La mayor parte de los estudios PET se llevan a cabo con los elementos emisores de positrones denominados “orgánicos”, esto es:  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{18}\text{F}$ . (Cantero, Lozano y Lorenzo., 2003)

#### I. Registro de Medicamentos Radiofarmacéuticos Como Especialidades Farmacéuticas

La especialidad farmacéutica es el medicamento dotado de una forma farmacéutica, dosificación concreta, presentado para su uso inmediato, y considerado y autorizado como tal por las autoridades sanitarias. (Mallol, 1995)

Para solicitar la autorización sanitaria de una especialidad es necesario presentar a las autoridades sanitarias una serie de documentación, que constituye el expediente de registro. (Mallol, 1995)

#### J. Aspectos Legales de los Medicamentos Radiofarmacéuticos

1. Legislación Sanitaria. Los productos radiofarmacéuticos tienen la consideración de medicamentos, siendo obligatoria su autorización como especialidades farmacéuticas en todos los países de la Union Europea para poder ser empleados en la práctica clínica. Por ello quedan sometidos a la legislación sanitaria. (Mallol, 1995)

*a.* Producción industrial: al igual que con todos los medicamentos los laboratorios industriales dedicados a la fabricación y elaboración de medicamentos radiofarmacéuticos, y los importadores de estos productos, deben estar autorizados como laboratorios farmacéuticos por las autoridades sanitarias. (Mallol, 1995)

*b.* Ensayos clínicos: también se realizan ensayos clínicos para comprobar sus características farmacodinámicas, establecer su eficacia diagnóstica o terapéutica, o establecer su seguridad. Las pruebas de farmacocinética y farmacodinámica con radiofármacos deben ser realizadas en pacientes apropiados, no en voluntarios sanos,

siempre que sea posible. (Mallol, 1995)

*c.* Registro sanitario: es la autorización de un medicamento concedida por las autoridades sanitarias.

*d.* Distribución: la distribución de estos productos debe realizarse por establecimientos autorizados para dicho fin por las autoridades correspondientes.

*e.* Farmacopeas: numerosas farmacopeas como la de los Estados Unidos,

## IV. MARCO METODOLÓGICO

### A. Objetivos

#### 1. Objetivos generales

a. Establecer los requisitos necesarios para obtener el registro sanitario de referencia de radiofármacos en Guatemala de acuerdo con conocimientos científicos.

b. Conocer cómo manejan y usan los radiofármacos en los lugares autorizados para realizar dichos procedimientos.

#### 2. Objetivos específicos

a. Proveer al Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines las bases científicas que respaldan la regulación de los radiofármacos.

b. Enumerar las características de las instalaciones donde se manejan los radiofármacos.

c. Determinar si el personal que labora en los lugares donde se manejan radiofármacos posee capacitación adecuada.

d. Evaluar si tienen un manual de procedimientos de marcación.

e. Enumerar que radiofármacos son los que utilizan en cada unidad.

### B. Población

Todos los hospitales, sanatorios y centros de diagnóstico en donde se administren radiofármacos con fines diagnósticos o terapéuticos en la ciudad de Guatemala.

- Gamma Quantum Diagnósticos.
- Hospital Américas, Unidad de Medicina Nuclear.
- Hospital Roosevelt, Unidad de Medicina Nuclear.

- Nuclear Scan.
- Sanatorio Nuestra Señora del Pilar, Unidad de Medicina Nuclear y Molecular.

### C. Muestra

Los hospitales, sanatorios y centros de diagnóstico que aceptaron responder la encuesta. En este caso fue la totalidad de los hospitales y centros que administran radiofármacos.

- Gamma Quantum Diagnósticos.
- Hospital Américas, Unidad de Medicina Nuclear.
- Hospital Roosevelt, Unidad de Medicina Nuclear.
- Nuclear Scan.
- Sanatorio Nuestra Señora del Pilar, Unidad de Medicina Nuclear y Molecular.

### D. Procedimiento

La propuesta de una norma que establezca los requisitos necesarios para la comercialización y registro sanitario de radiofármacos, se llevó a cabo mediante la realización de revisión bibliográfica, consultando las normas vigentes en Estados Unidos, Unión Europea y Argentina por ser los lugares de los cuales fue posible obtener la regulación que ellos utilizan.

Para conocer los requisitos necesarios para el manejo y uso adecuado de radiofármacos se realizó una revisión bibliográfica, el documento consultado fue el de Buenas Prácticas de Manufactura en Radiofarmacia.

Posteriormente se preparó una encuesta que fue revisada por un radiofarmacéutico.

Se obtuvo el nombre de los centros radiológicos registrados en la página web del Ministerio de Salud y después se les contactó por teléfono para averiguar cuáles son los

que administran radiofármacos.

Después de esto se procedió a pasar la encuesta.

Finalmente se tabularon y graficaron los datos obtenidos en la encuesta.

Se establecieron los requisitos a solicitar para obtener el registro sanitario y se redactó la propuesta que se dará al Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines.

#### E. Diseño de investigación

Se realizó un instrumento de evaluación tipo encuesta para determinar de qué manera se manejan los radiofármacos en Guatemala.

#### F. Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron tabulados y analizados mediante gráficas y tablas, realizadas utilizando el software Microsoft Excel.

## V. MARCO OPERATIVO

### A. Recabación y tratamiento de datos

Se efectuará por medio de investigación bibliográfica para poder elaborar la norma.  
Se efectuará por medio de un instrumento de investigación tipo encuesta.

### B. Recursos

#### *1. Humanos:*

Autora: Gloria Maritza Tolico de León.

Asesora: Lic. Leticia Vargas de Ponce.

Dr. Sergio Rodriguez.

#### *2. Materiales:*

Biblioteca de la Universidad del Valle de Guatemala.

Internet.

Instrumento de evaluación tipo encuesta.

Computadora.

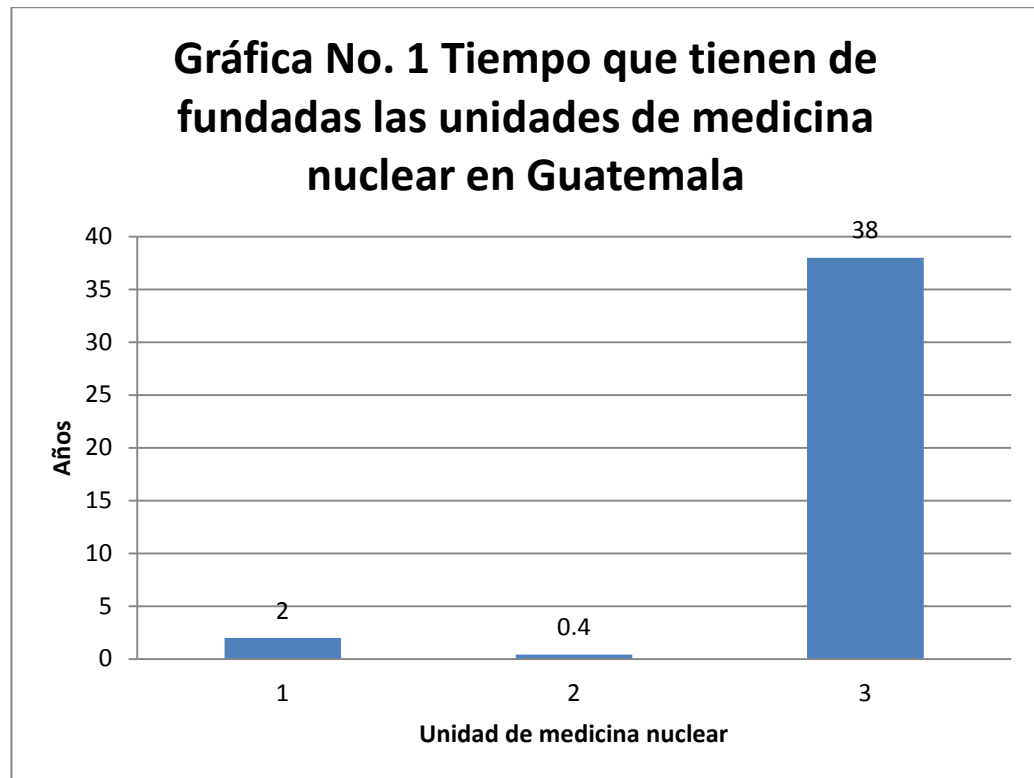
Hospital Américas.

## VI. RESULTADOS

### 1. ¿Cuánto tiempo tiene la unidad o departamento de medicina nuclear?

Cuadro No. 1 Resultados: ¿Cuánto tiempo tiene la unidad o departamento de medicina nuclear?

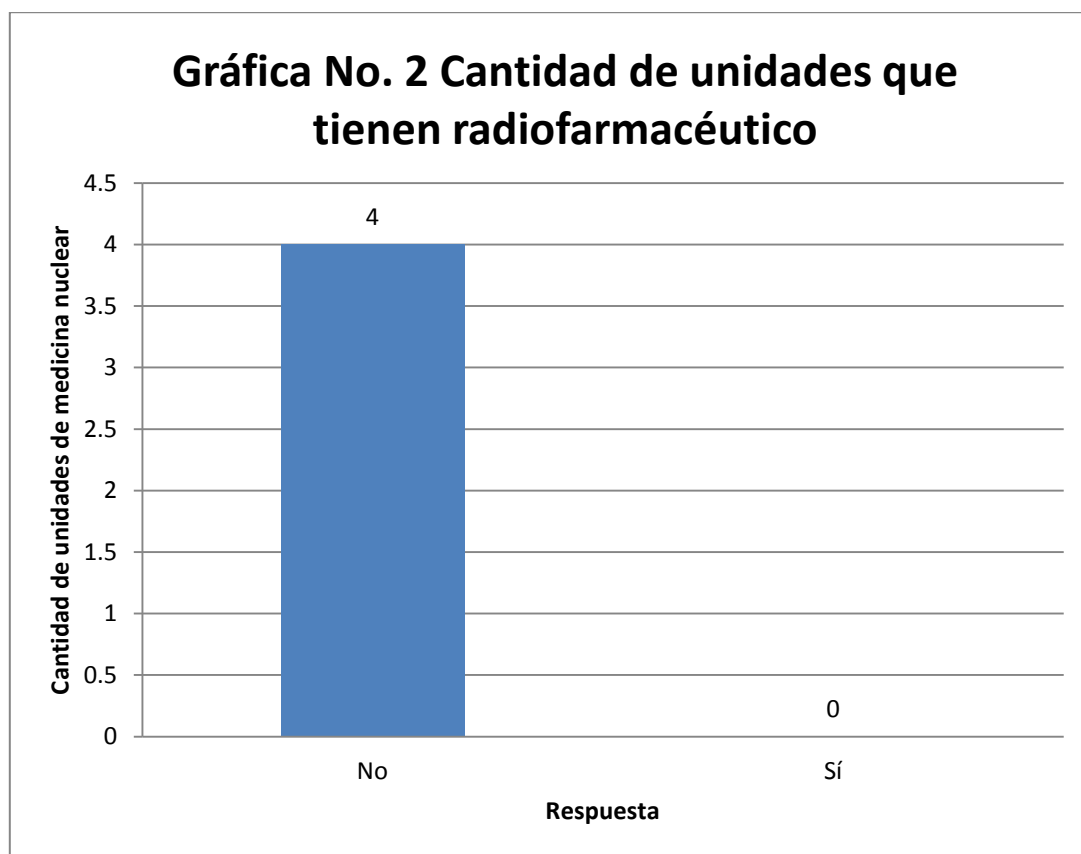
Respuestas (años)	Número
2	1
0.4	1
38	1



## 2. ¿Tienen radiofarmacéutico en la unidad?

Cuadro No. 2 Resultados: ¿Tienen radiofarmacéutico en la unidad?

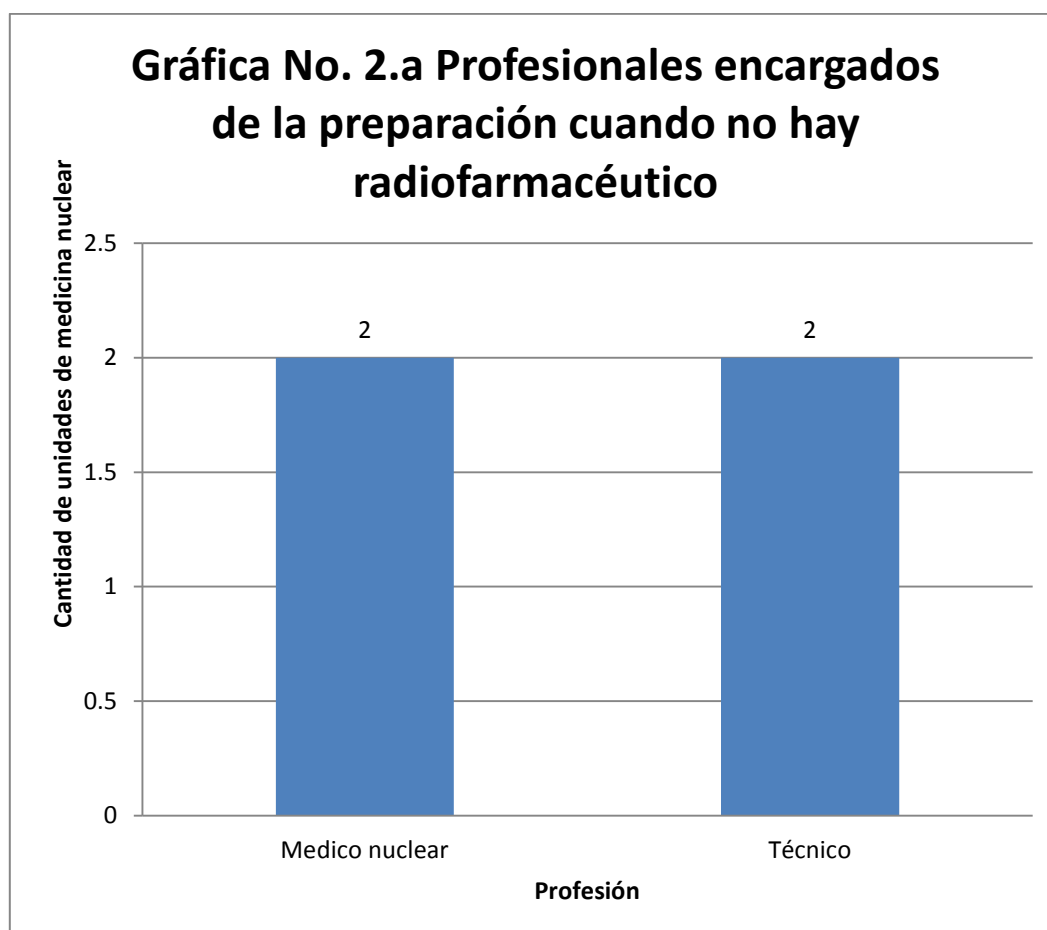
Respuestas	Número
No	4
Sí	0



## 2.a. ¿Quién hace las preparaciones?

Cuadro No. 2.a Resultados: ¿Quién hace las preparaciones?

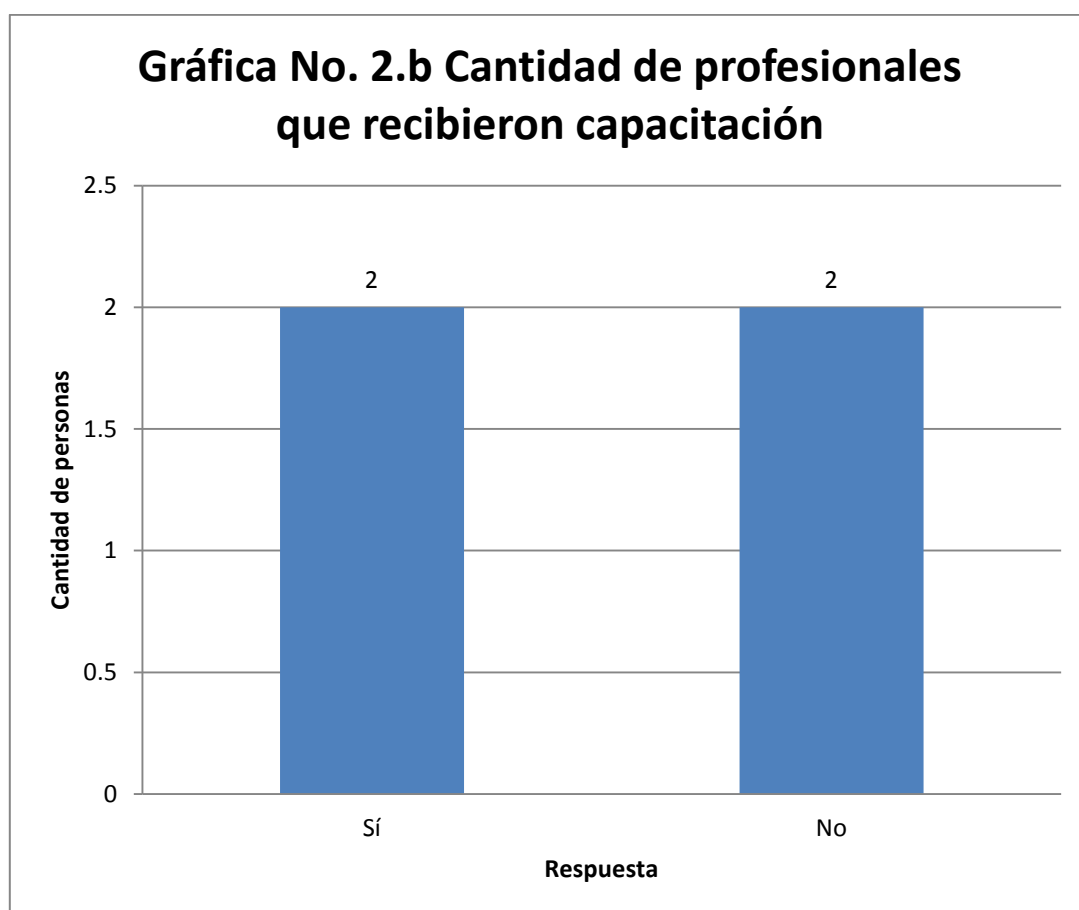
Respuestas	Número
Medico nuclear	2
Técnico	2



## 2.b. ¿Recibió capacitación o cursos sobre radiofármacos?

Cuadro No. 2.b Resultados: ¿Recibió capacitación o cursos sobre radiofármacos?

Respuestas	Número
Sí	2
No	2



## 3. ¿Qué preparaciones realizan?

Cuadro No. 3 Resultados: ¿Qué preparaciones realizan?

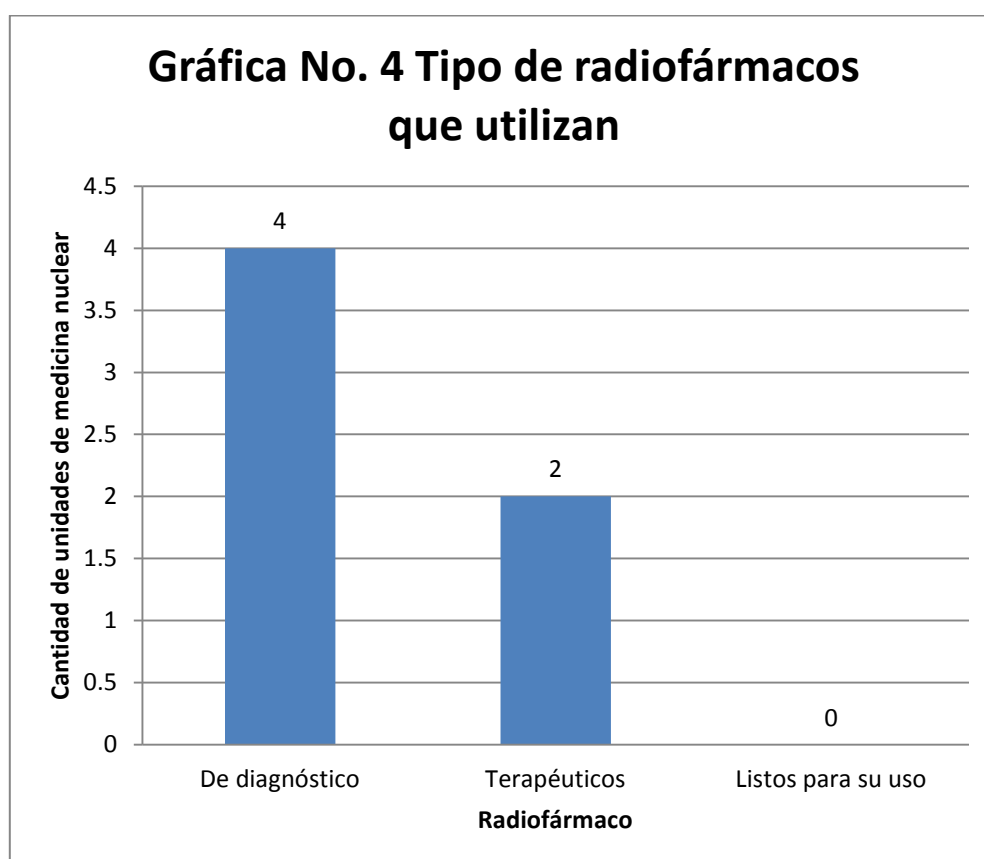
Respuestas	Número
Marcaje de células y otras moléculas	1
Marcaje por eluido de generador	4



## 4. ¿Qué radiofármacos utilizan?

Cuadro No. 4 Resultados: ¿Qué radiofármacos utilizan?

Respuestas	Número
De diagnóstico	4
Terapéuticos	2
Listos para su uso	0



4.a Producidos inmediatamente antes de su administración son los siguientes equipos reactivos

Cuadro No. 4.a Resultados: Producidos inmediatamente antes de su administración son los siguientes equipos reactivos

Respuestas	Número
MDP	4
DTPA	4
DMSA	4
MAA	4
SULFURO COLOIDE	4
Mebrofenin	0
Pirofosfato	3
Sestamibi	3



4.b ¿Para el estudio de cual órgano blanco son los equipos reactivos utilizados?

Cuadro No. 4.b Resultados: ¿Para el estudio de cual órgano blanco son los equipos reactivos utilizados?

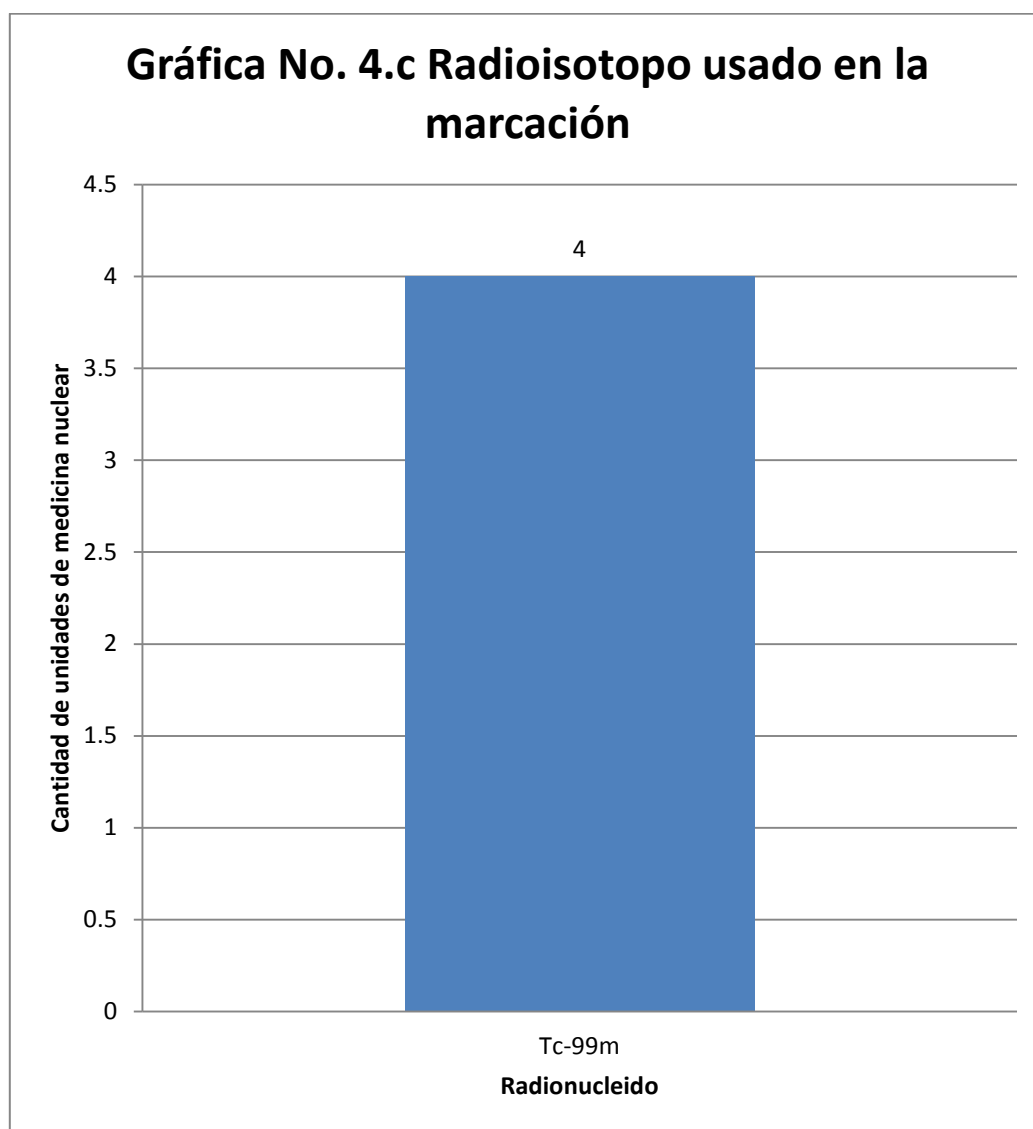
Respuesta/órgano	Número
MDP, Huesos	4
DTPA, Riñones	4
DMSA, Riñones	4
MAA, Pulmón	4
SULFURO COLOIDE, Hígado	3
SULFURO COLOIDE, Vaciamiento gástrico	1
Mebrofenin	0
Pirofosfato, Corazón	3
Sestamibi, Corazón	3



4.c ¿Cuál es el radioisótopo usado en la marcación de los equipos reactivos?

Cuadro No. 4.c Resultados: ¿Cuál es el radioisótopo usado en la marcación de los equipos reactivos

Respuesta	Número
Tc-99m	4

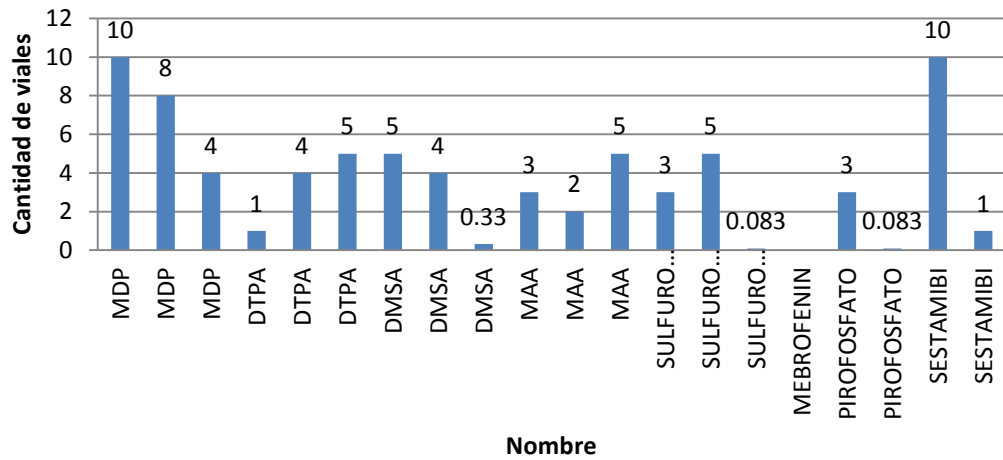


4.d. ¿Cuál es la cantidad promedio mensual utilizada de cada equipo reactivo?

Cuadro No. 4.d Resultados: ¿Cuál es la cantidad promedio mensual utilizada de cada equipo reactivo?

<b>Equipo reactivo</b>	<b>Respuestas</b>	<b>Número</b>
MDP	10	1
MDP	8	1
MDP	4	1
DTPA	1	1
DTPA	4	1
DTPA	5	1
DMSA	5	1
DMSA	4	1
DMSA	0.33	1
MAA	3	1
MAA	2	1
MAA	5	1
SULFURO COLOIDE para hígado	3	1
SULFURO COLOIDE para hígado	5	1
SULFURO COLOIDE para vaciamiento gástrico	0.083	1
MEBROFENIN		
PIROFOSFATO	3	1
PIROFOSFATO	0.083	1
SESTAMIBI	10	1
SESTAMIBI	1	1

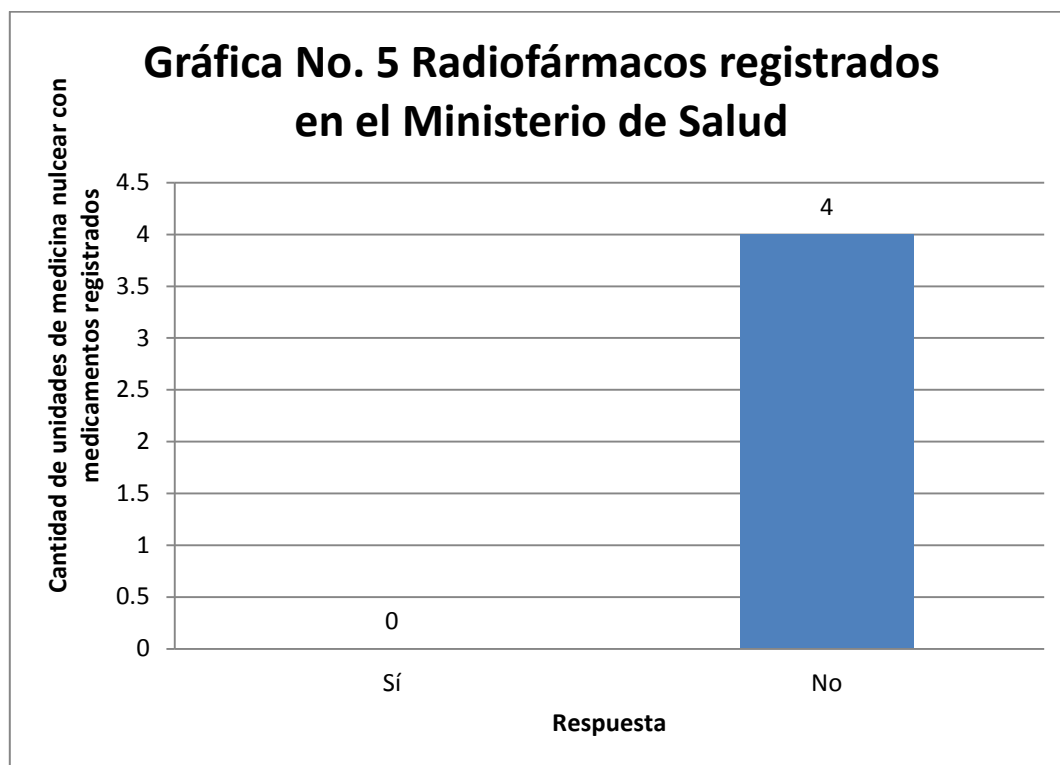
### Gráfica No. 4.d Cantidad de equipo reactivo utilizado al mes por cada unidad de medicina nuclear



5. ¿Los equipos reactivos que consumen están registrados en el ministerio de salud?

Cuadro No. 5 Resultados: ¿Los equipos reactivos que consumen están registrados en el ministerio de salud?

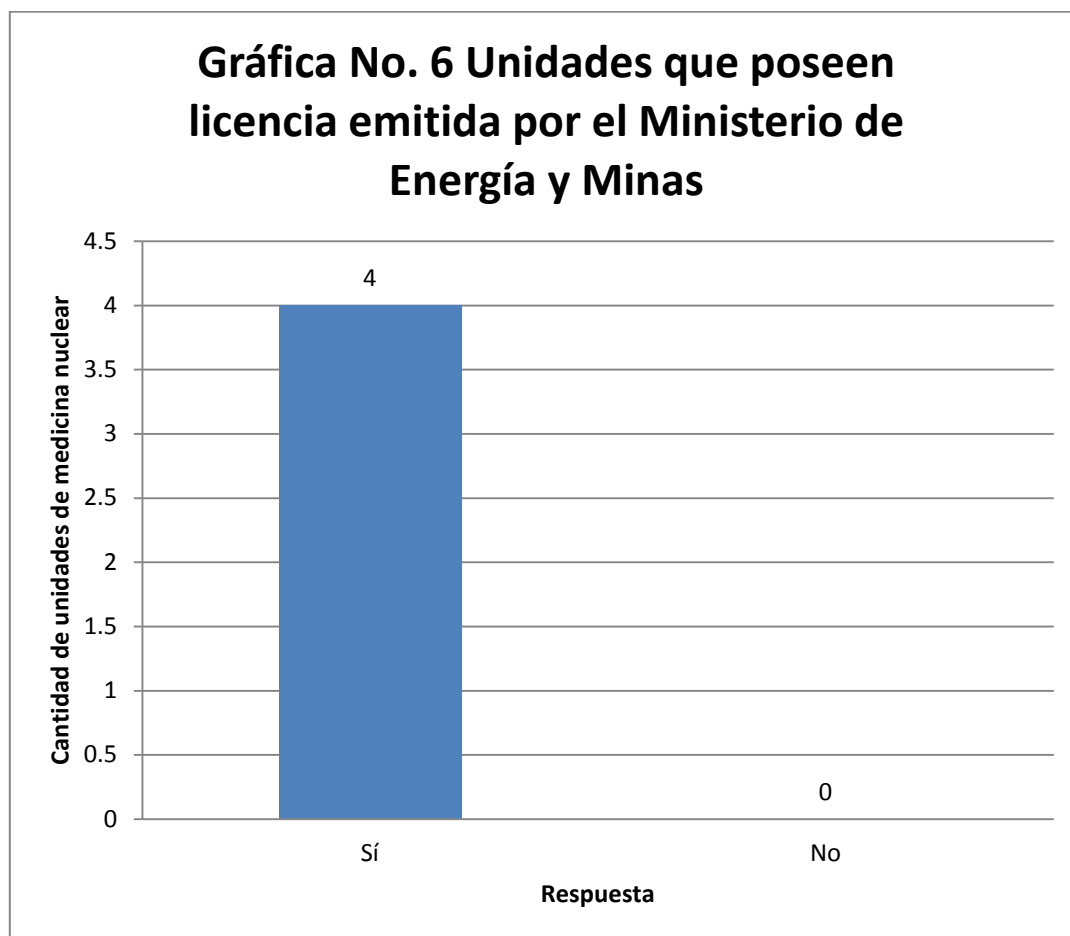
Respuestas	Número
Sí	0
No	4



6. ¿Poseen licencia emitida por el Ministerio de Energía y Minas en su unidad de Medicina Nuclear?

Cuadro No. 6 Resultados: ¿Poseen licencia emitida por el Ministerio de Energía y Minas en su unidad de Medicina Nuclear?

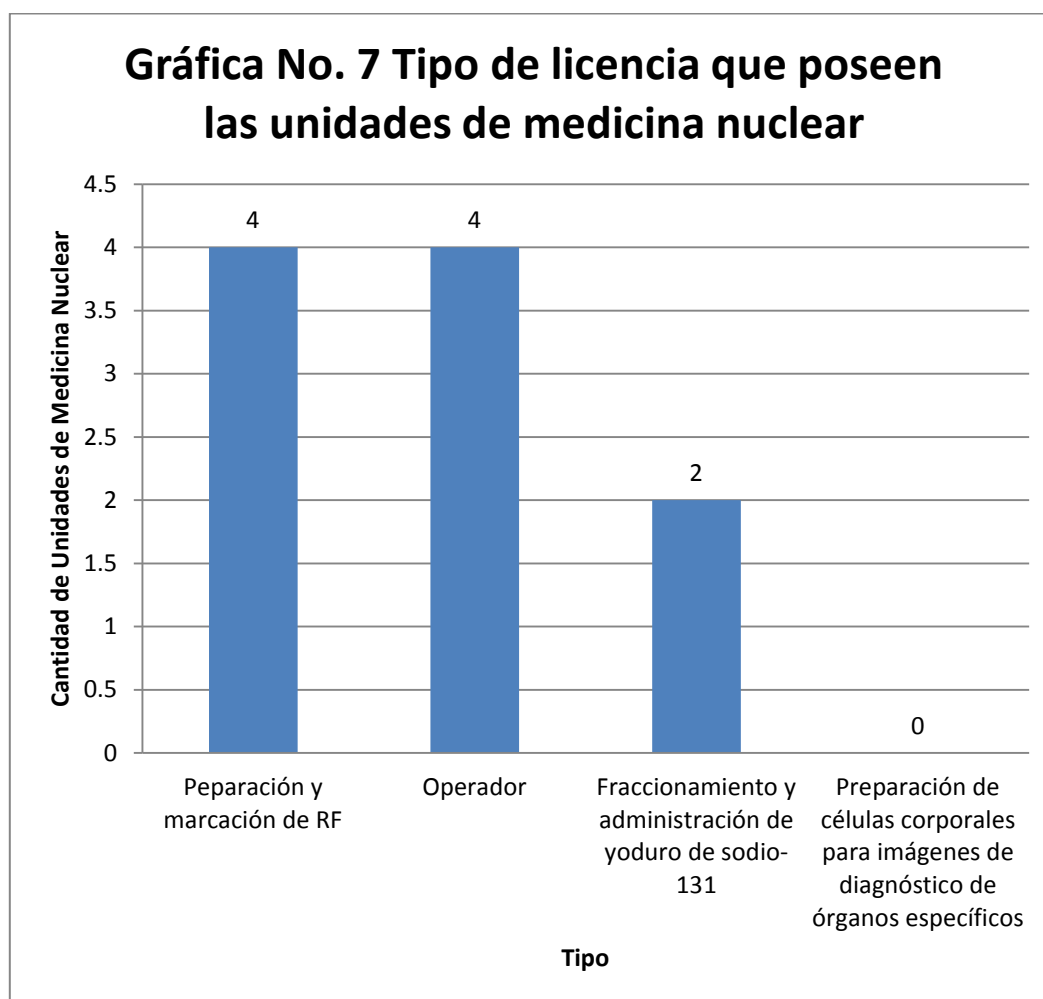
Respuestas	Número
Sí	5
No	0



## 7. ¿Para la realización de que procedimientos están autorizados?

Cuadro No. 7 Resultados: ¿Para la realización de que procedimientos están autorizados?

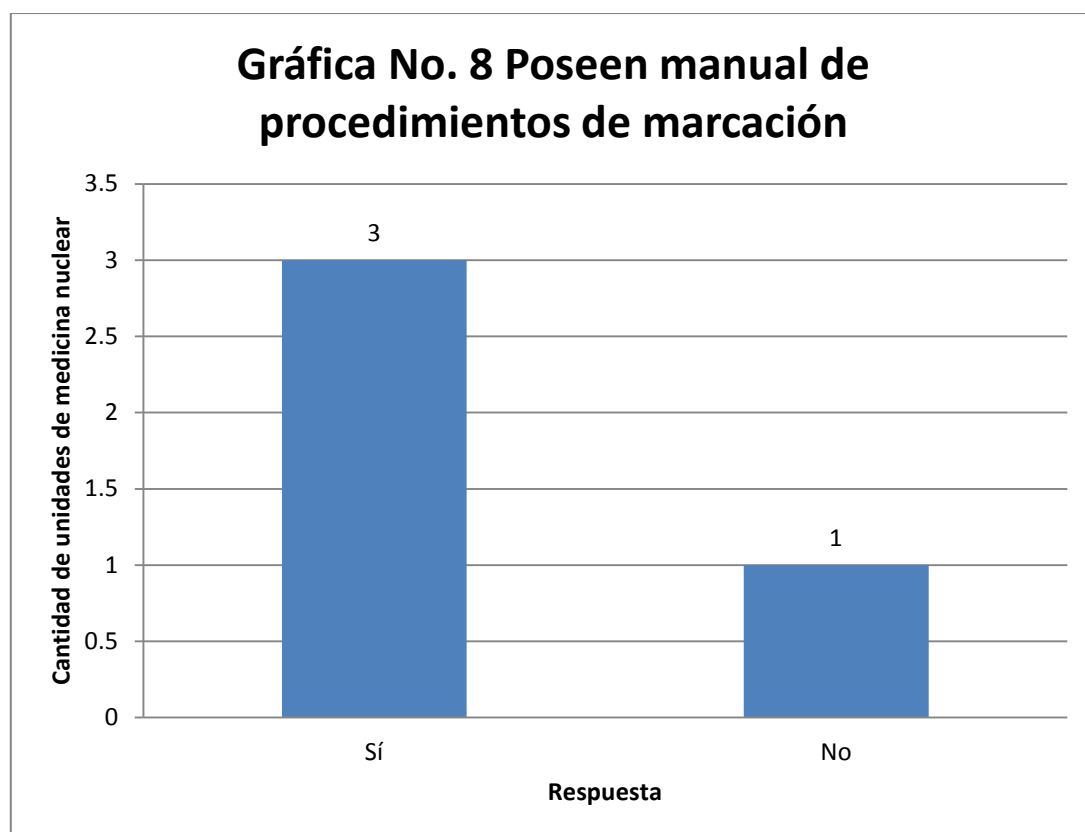
<b>Respuestas</b>	<b>Número</b>
Preparación y marcación de RF	2
Operador	4
Fraccionamiento y administración de yoduro de sodio-131	2
Preparación de células corporales para imágenes de diagnóstico de órganos específicos	0



8. ¿Cuentan con un manual de procedimientos de marcación?

Cuadro No. 8 Resultados: ¿Cuentan con un manual de procedimientos de marcación?

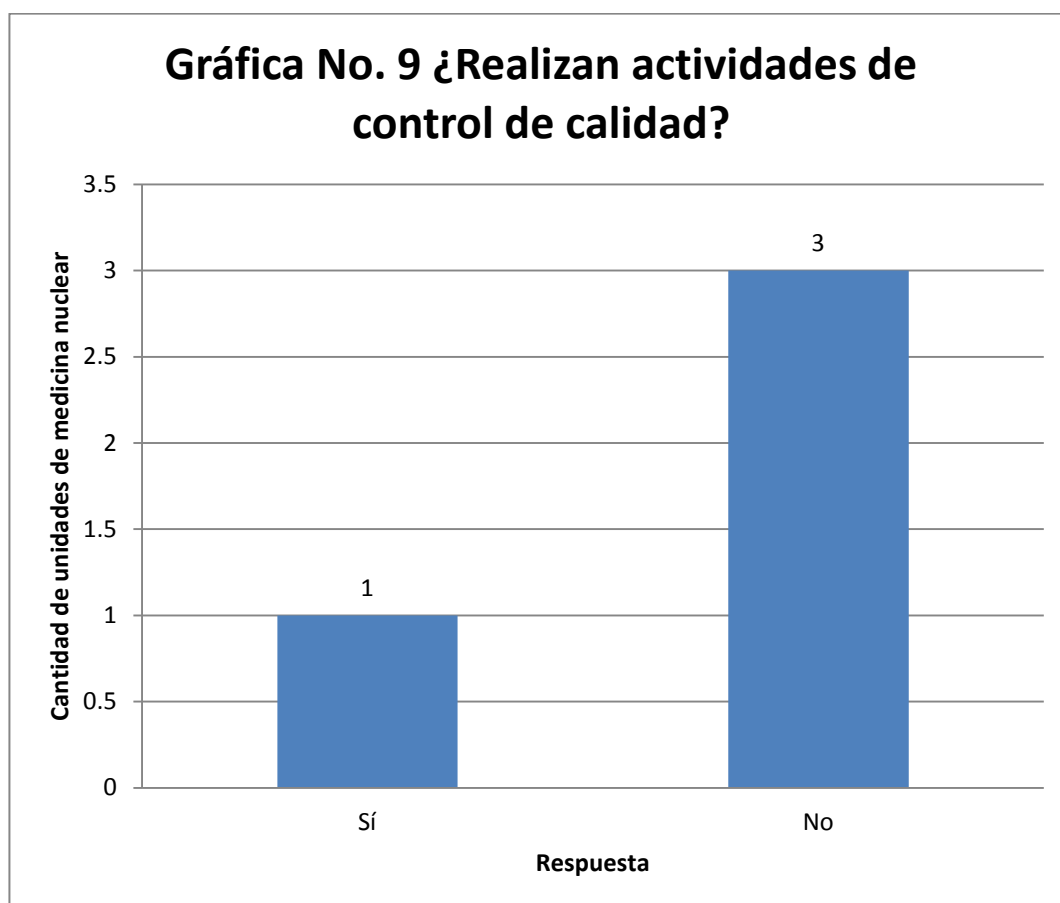
Respuestas	Número
Sí	3
No	1



## 9. ¿Realizan actividades de control de calidad?

Cuadro No. 9 Resultados: ¿Realizan actividades de control de calidad?

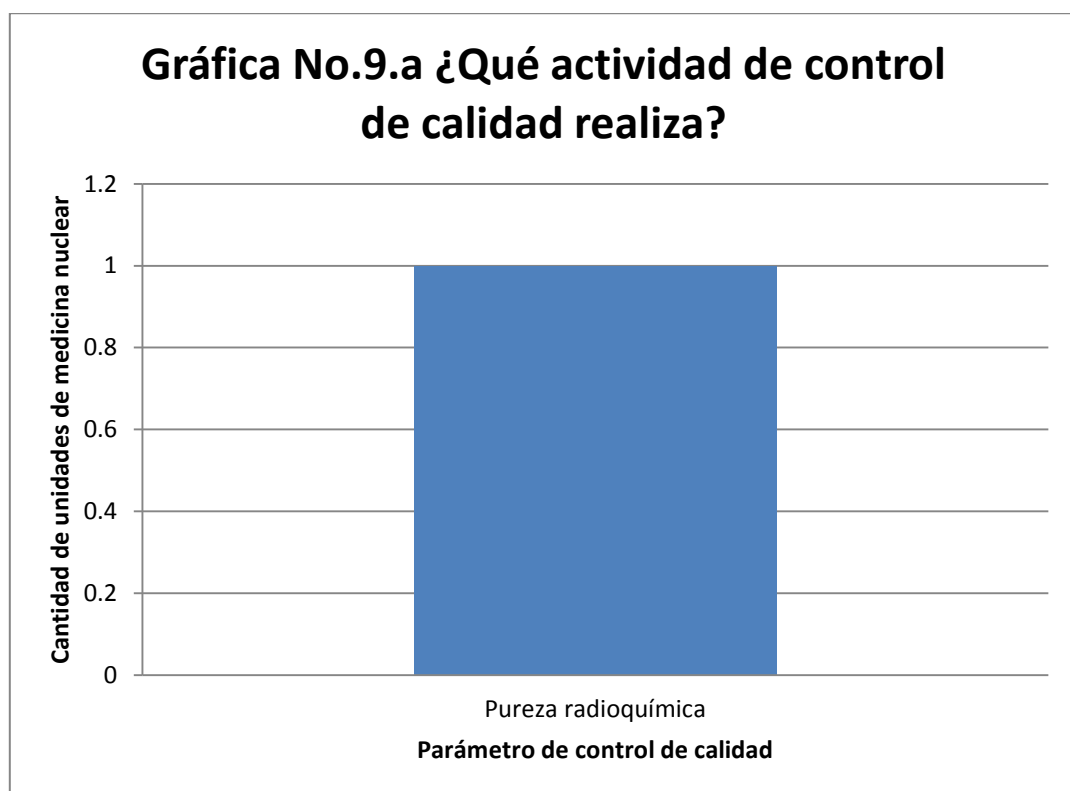
Respuestas	Número
Sí	1
No	3



## 9.a ¿Cuáles?

Cuadro No. 9.a Resultados: ¿Cuáles?

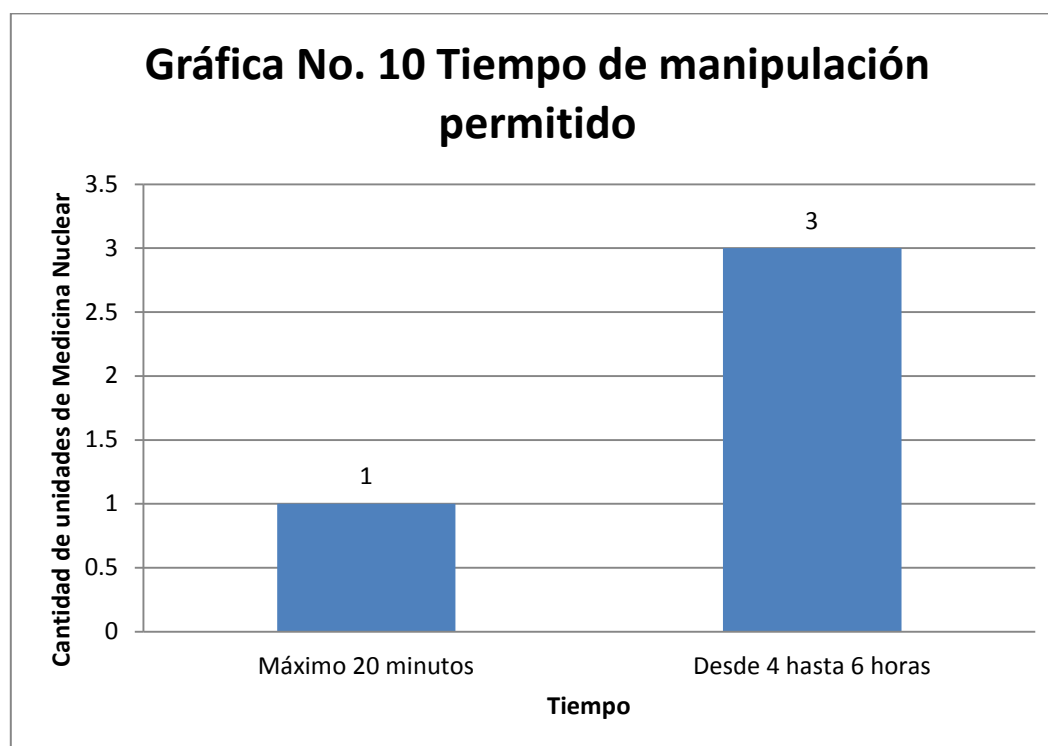
<b>Respuestas</b>	<b>Número</b>
Pureza radioquímica	1



10. ¿Cuál es el tiempo de manipulación permitido para el radiofármaco (complejo)?

Cuadro No. 10 Resultados: ¿Cuál es el tiempo de manipulación permitido para el radiofármaco (complejo)?

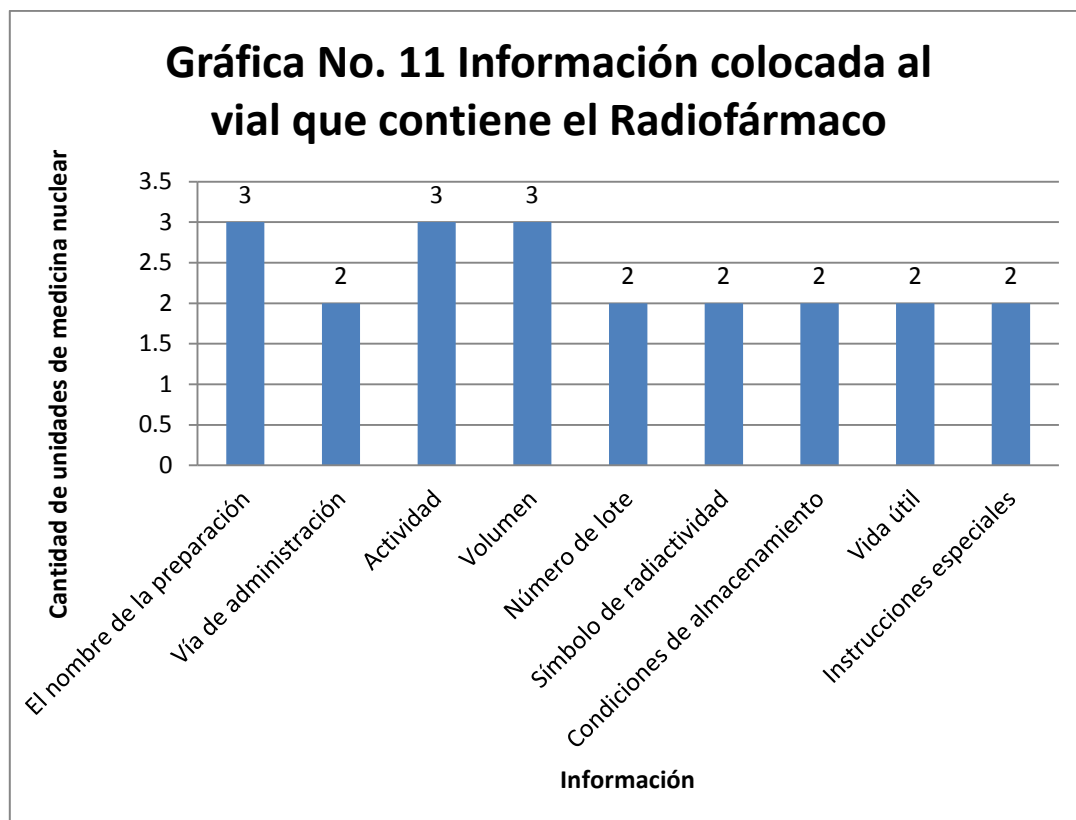
Respuestas	Número
Máximo 20 minutos	1
Desde 4 hasta 6 horas	3



11. ¿Qué información le colocan al envase que contiene el radiofármaco?

Cuadro No. 11 Resultados: ¿Qué información le colocan al envase que contiene el radiofármaco?

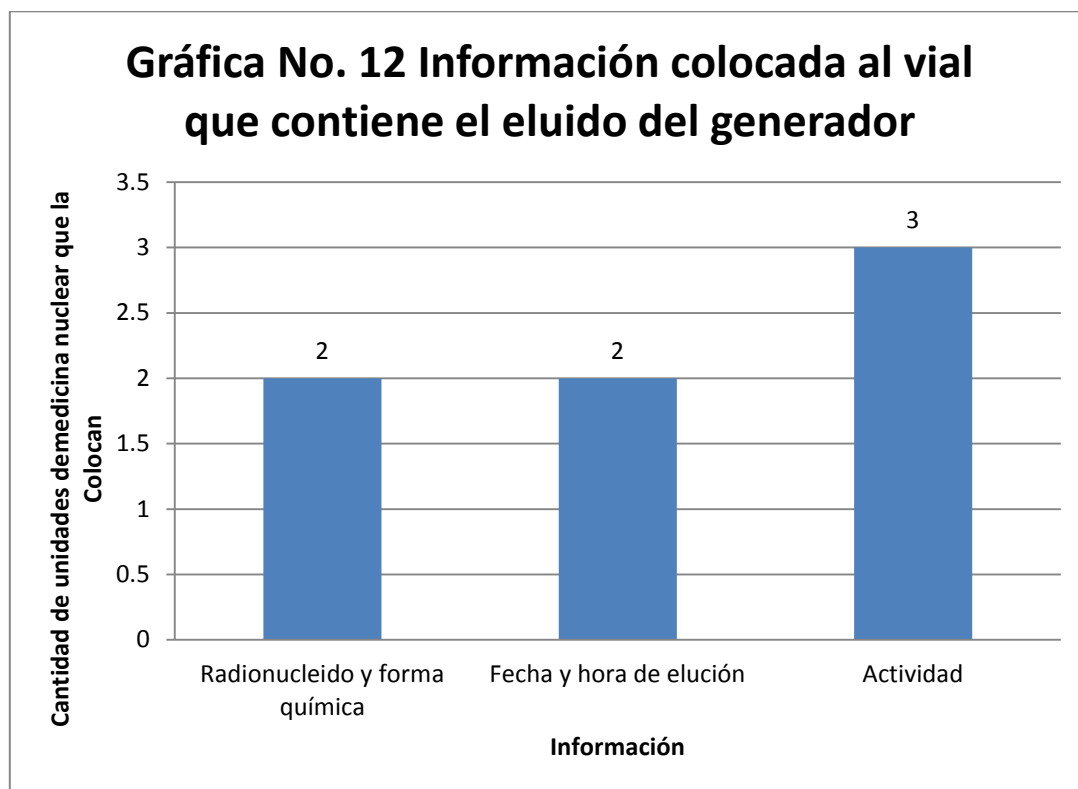
Respuestas	Número
El nombre de la preparación	3
Vía de administración	2
Actividad	3
Volumen	3
Número de lote	2
Símbolo de radiactividad	2
Condiciones de almacenamiento	2
Vida útil	2
Instrucciones especiales	2



12. ¿Qué información le colocan al vial que contiene el eluido obtenido del generador?

Cuadro No. 12 Resultados: ¿Qué información le colocan al vial que contiene el eluido obtenido del generador?

Respuestas	Sí
Radionucleido y forma química	2
Fecha y hora de elución	2
Actividad	3

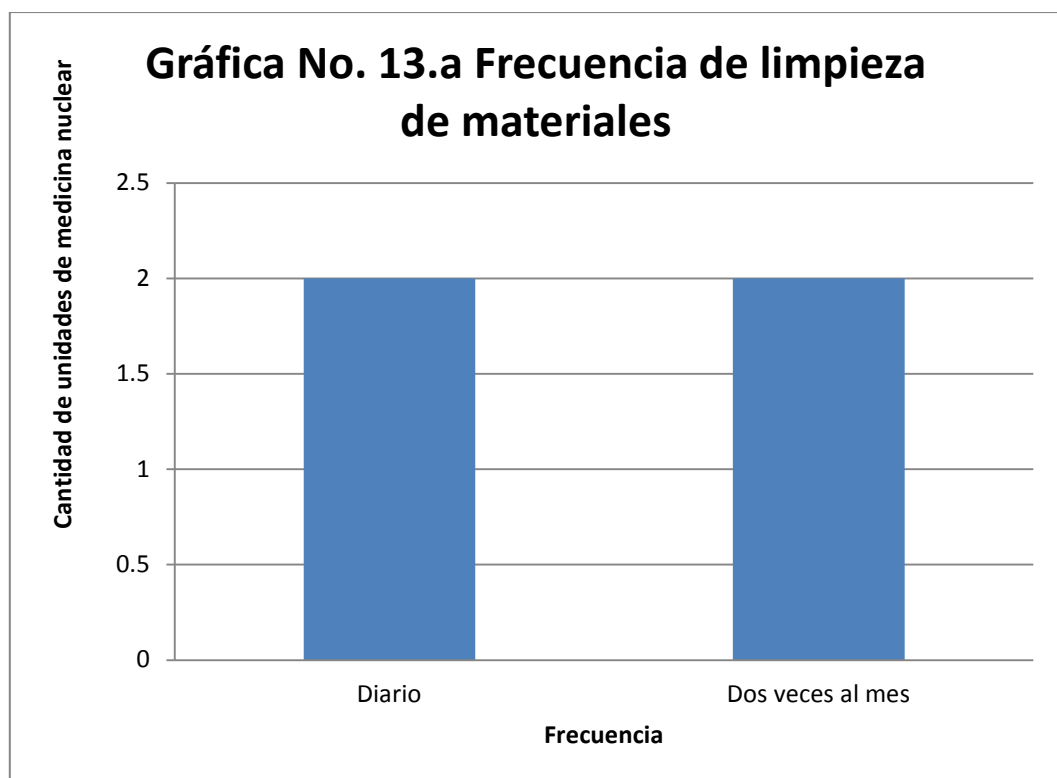


13.a ¿Cada cuánto realizan procedimientos de limpieza?

13.a De materiales

Cuadro No. 13.a Resultados: Limpieza de materiales

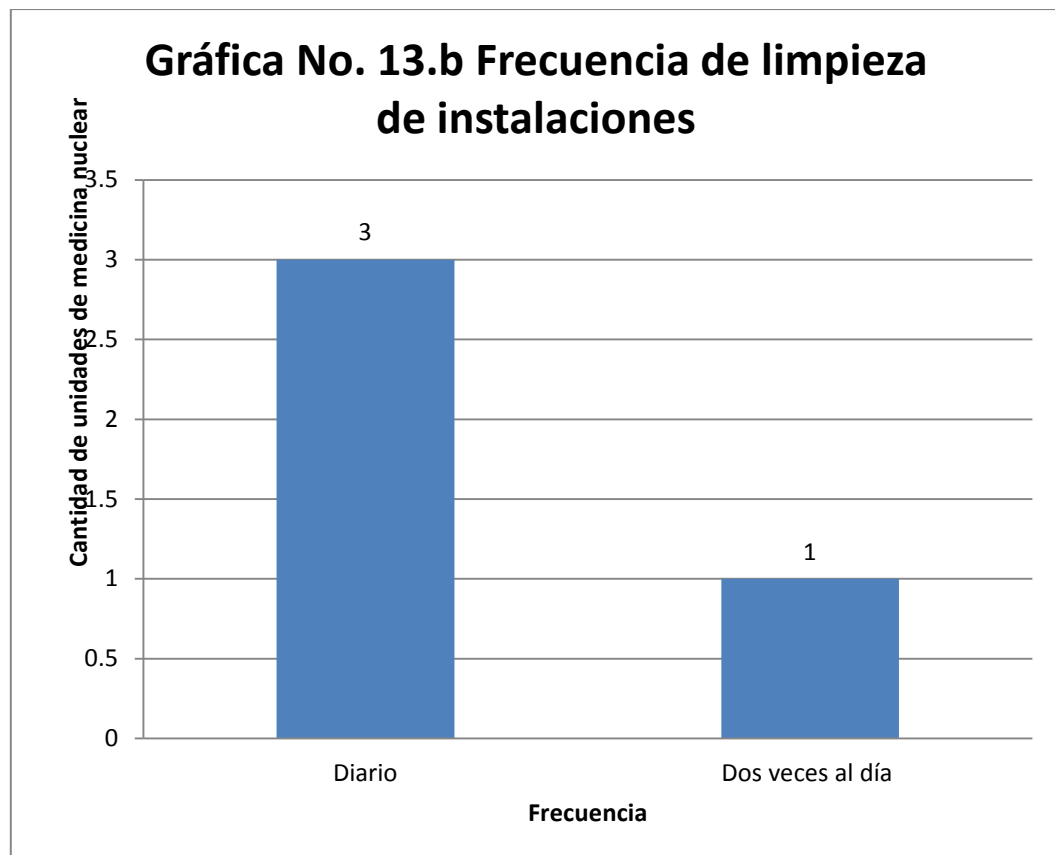
<b>Respuestas</b>	<b>Número</b>
Diario	2
Dos veces al mes	2



13.b ¿De instalaciones?

Cuadro No. 13.b Resultados: Limpieza de instalaciones

Respuestas	Número
Diario	3
Dos veces al día	1



## 14. ¿Cómo está dividida la unidad?

Cuadro No. 14 Resultados: ¿Cómo esta dividida la unidad?

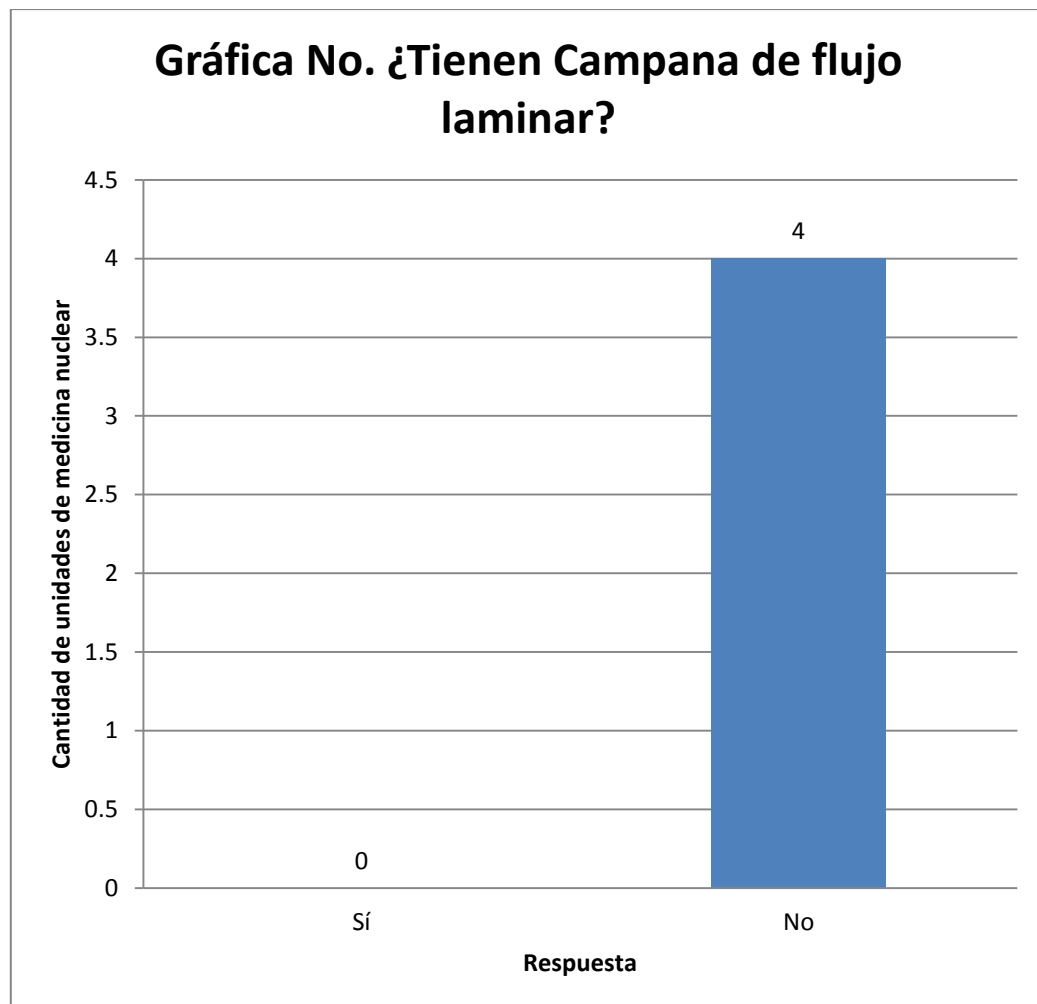
Respuestas	Número
Salas de almacenamiento	4
Salas de preparación	4
Salas de control de calidad	0
Almacén de residuos	4



15. ¿Tienen campana de flujo laminar?

Cuadro No. 15 Resultados: ¿Tienen campana de flujo laminar?

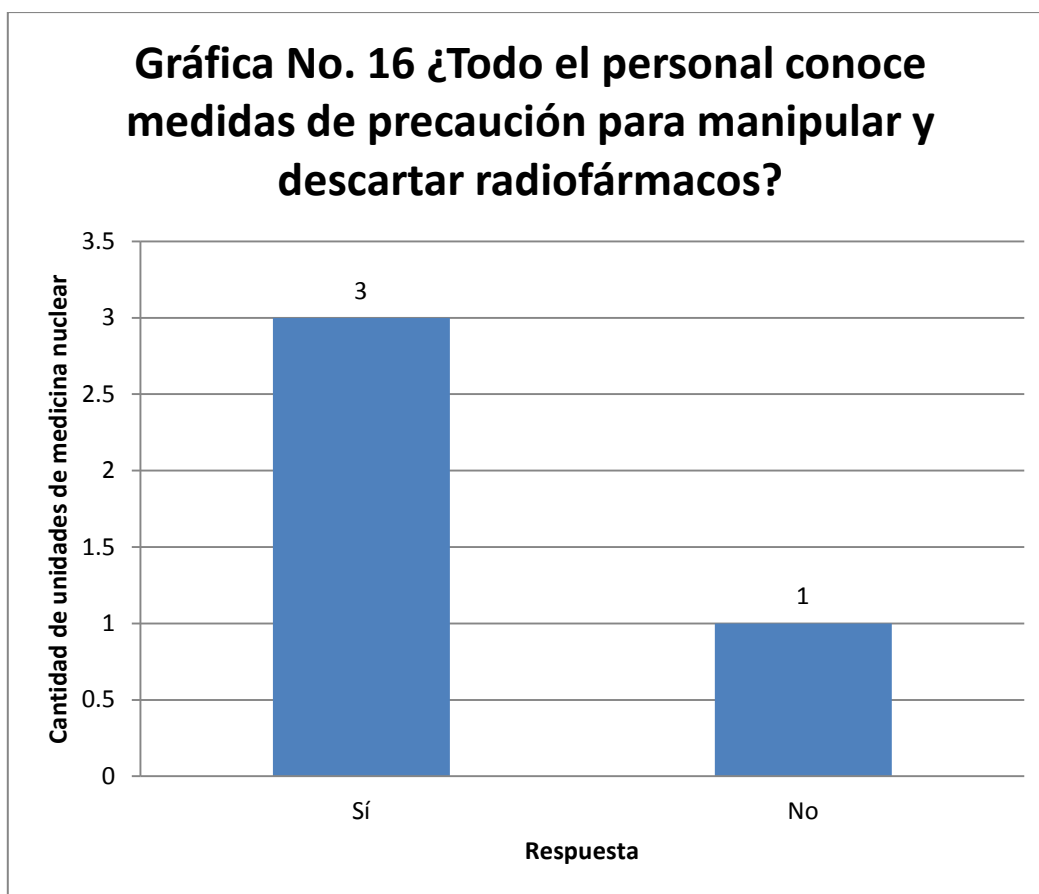
Respuestas	Número
Sí	0
No	4



16. ¿Todo el personal conoce sobre las medidas de precaución para manipular y descartar radiofármacos?

Cuadro No. 16 Resultados: ¿Todo el personal conoce sobre las medidas de precaución para manipular y descartar radiofármacos?

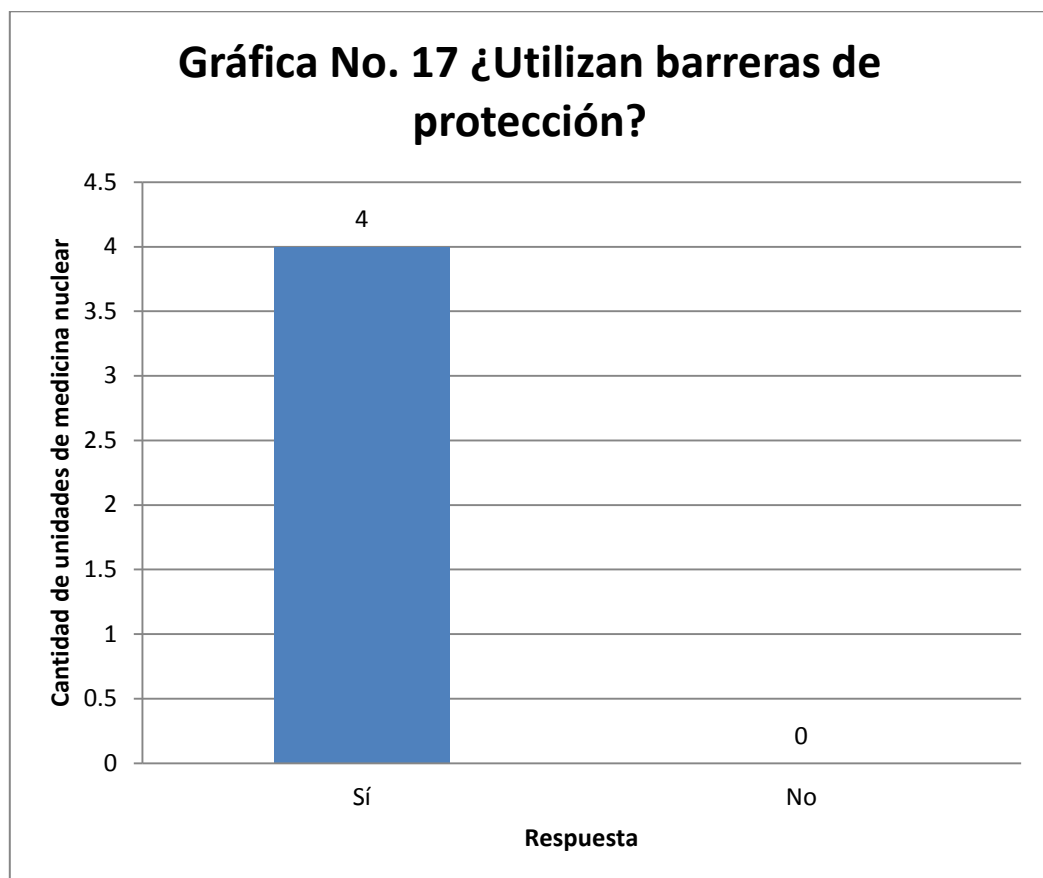
Respuestas	Número
Sí	3
No	1



## 17. ¿Utilizan barreras de protección?

Cuadro No. 17 Resultados: ¿Utilizan barreras de protección?

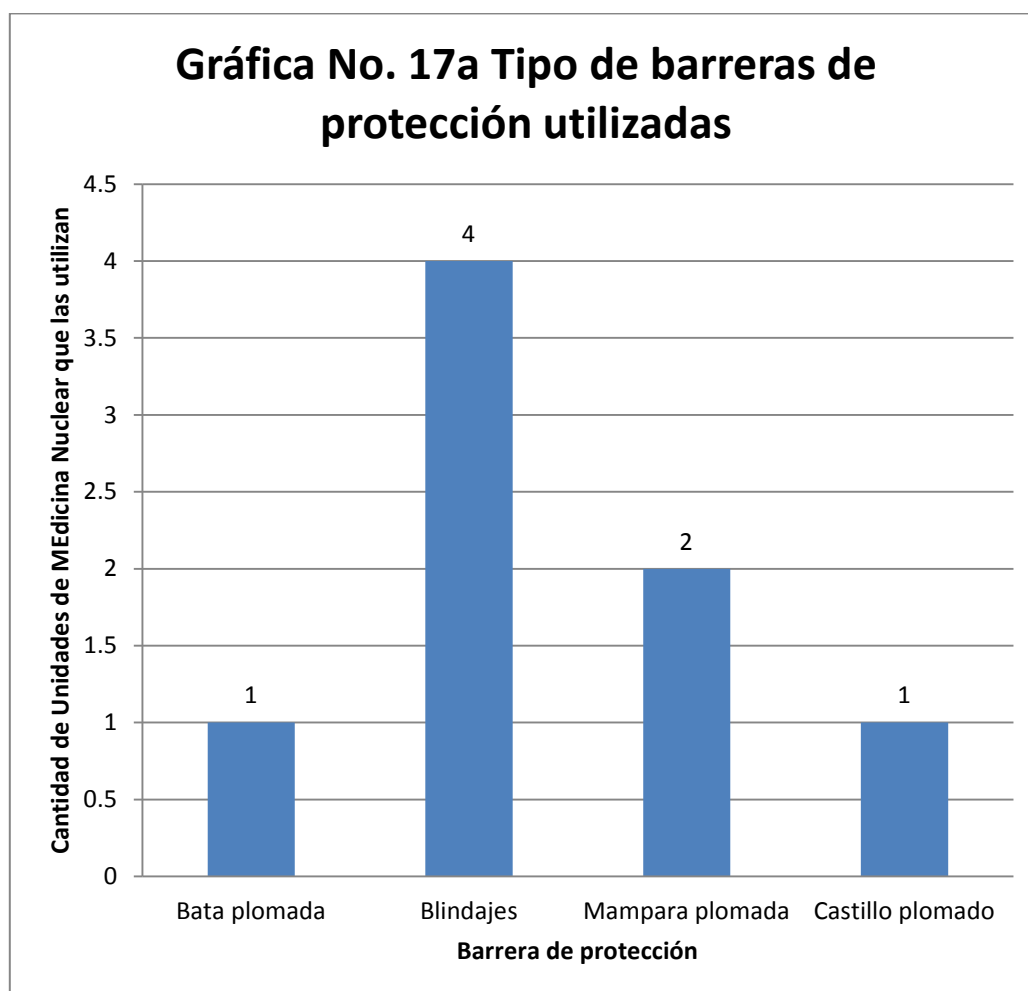
Respuestas	Número
Sí	4
No	0



17.a ¿Cuáles?

Cuadro No. 17.a Resultados: ¿Cuáles barreras de protección usa?

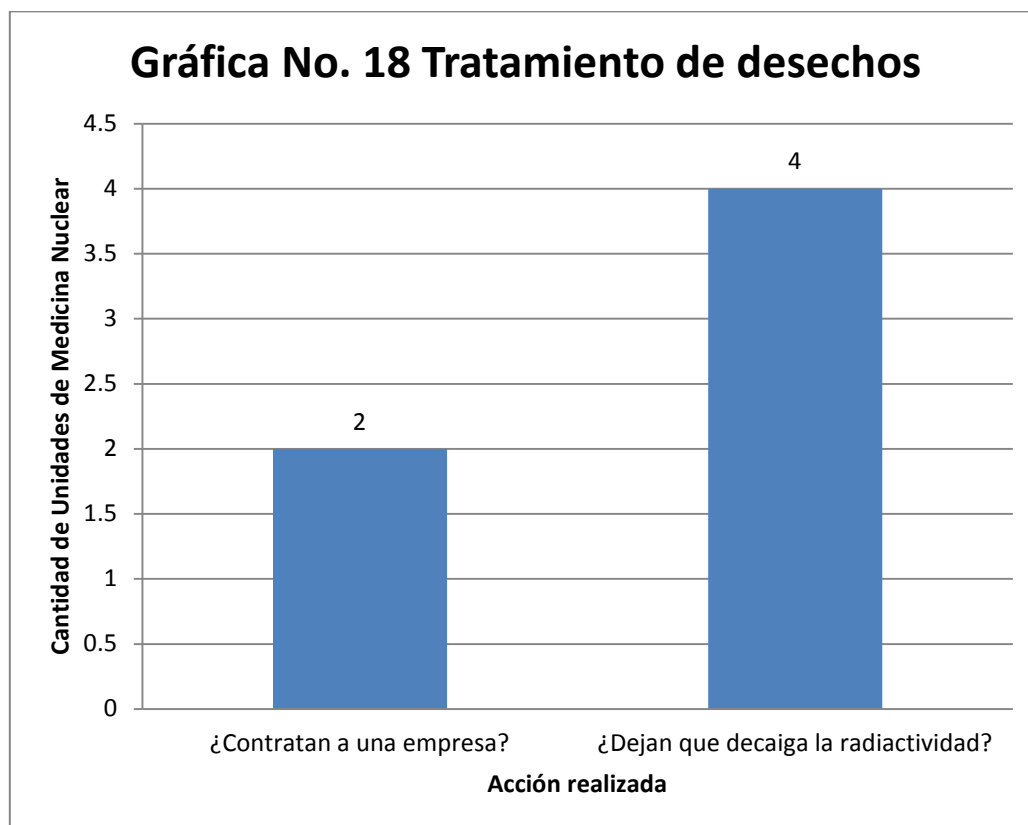
Respuestas	Número
Bata plomada	1
Blindajes	4
Mampara plomada	2
Castillo plomado	1



18. ¿Qué tratamiento le dan a los desechos?

Cuadro No. 18 Resultados: ¿Qué tratamiento le dan a los desechos?

Respuesta	Número
¿Contratan a una empresa?	2
¿Dejan que decaiga la radiactividad?	4



## VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Uno de los objetivos principales de este trabajo fue el establecer los requisitos necesarios para obtener el registro sanitario de los radiofármacos. Luego de establecer estos requisitos se realizó una propuesta para el DRCPF. Para la investigación de dichos requisitos se realizó una revisión de literatura relacionada y normas actualizada en la Unión Europea, Estados Unidos y Argentina.

Los radiofármacos son utilizados en diferentes procedimientos tanto diagnósticos como terapéuticos, aunque su uso mayoritario es en procedimientos diagnósticos, como indicador de una función fisiológica, o para obtener una imagen gammagráfica de la acumulación del radiofármaco en un órgano blanco.

Están surgiendo nuevas técnicas aplicables a la medicina nuclear, como la tomografía por emisión de fotón único o por emisión de positrones. Con la aparición de estas nuevas técnicas han aparecido nuevos radiofármacos o nuevas indicaciones para los ya existentes. Estas técnicas de diagnóstico son muy prometedoras ya que son técnicas no invasivas que brindan información dinámica y que permiten la detección precoz de patologías que muchas veces no es posible a través de otras técnicas diagnósticas.

Por estas razones y por el hecho de que en el Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines (Acuerdo Gubernativo 712-99) se reconocen a los radiofármacos como medicamentos y que deben ser sometidos a trámite de registro sanitario de referencia es que se considera útil establecer estos requisitos.

Debido a que son pocos los radiofármacos que ya se distribuyen en una forma lista para su uso y que la mayoría son preparados inmediatamente antes de su administración se consideró importante agrupar como productos radiofarmacéuticos a los siguientes productos: radiofármacos listos para su uso, generadores, equipos reactivos y radionúclidos precursores.

Los requisitos que se solicitan para registrar radiofármacos son los mismos que para los demás medicamentos.

Con la aparición de nuevas técnicas diagnósticas que involucran radiofármacos y con el hecho de que la mayoría de ellos son preparados inmediatamente antes de su administración, se decidió investigar por medio de un instrumento de evaluación tipo encuesta como se manejan y usan los radiofármacos en Guatemala para tener noción general de las prácticas que se llevan a cabo para asegurar la calidad de los radiofármacos antes de su administración.

La encuesta fue contestada por cuatro lugares que administran radiofármacos ya sea con un fin diagnóstico o terapéutico, esta encuesta incluye aspectos sobre el tipo, la preparación, el control de calidad de radiofármacos así como acerca de las instalaciones, aspectos relacionados con la seguridad y aspectos regulatorios.

En el Cuadro 1 se muestra el tiempo que tienen las unidades de medicina nuclear de funcionamiento, existen unidades muy nuevas con 5 meses de funcionamiento hasta con 38 años.

No importa el tiempo que tengan funcionamiento las unidades, es muy importante que posean personal capacitado para la manipulación de estos medicamentos. En la pregunta 2 se muestra que de las 4 unidades ninguna cuenta con un radiofarmacéutico para realizar las preparaciones en 2 de ellos la preparación la realiza el médico nuclear y en las otras 2 la preparación está a cargo de los técnicos, que de acuerdo a lo que contestaron recibieron capacitación acerca de radiofármacos.

Es importante que el personal esté cualificado ya que en estas unidades se pueden llegar a preparar diferentes tipos de radiofármacos, actualmente en estas unidades todas realizan el marcaje por medio de eluido de generador y una unidad realiza marcación de células. (ver pregunta 3)

Como ya se mencionó anteriormente los radiofármacos tienen una función diagnóstica o terapéutica, sin embargo solamente en una unidad se administran radiofármacos con finalidad terapéutica y en todas las unidades se administran con fines diagnósticos (ver pregunta 4).

La preparación de los radiofármacos se realiza por medio de marcación de los equipos reactivos con el eluido del generador. En las unidades los equipos reactivos más utilizados son los siguientes con su respectivo órgano blanco: difosfonato (MDP); huesos, ácido dietientriamino pentacético (DTPA); riñones, ácido dimercapto succínico (DMSA); riñones, macro agregados de albúmina (MAA); pulmones, sulfuro coloide; hígado y vaciamiento gástrico, pirofosfato y sestamibi para corazón. Todas las unidades utilizan cada equipo reactivo para el mismo órgano blanco, con excepción de una unidad que utiliza el sulfuro coloide solo para vaciamiento gástrico. (ver pregunta 4a y 4b).

En el caso de todas las unidades utilizan como radioisótopo de marcación el tecnecio-99m, el cual es el radioisótopo más utilizado probablemente debido a que es en algunos casos igual de útil para realizar pruebas diagnósticas, como también por el hecho de tener una vida media corta comparada con los otros radioisótopos utilizados, como el galio-67, indio-111, cromo-51, yodo-131 y talio-201. (ver pregunta 4c).

En la encuesta también se les pregunto la cantidad promedio de viales que utilizan al mes de cada equipo reactivo, obviamente este número depende del tamaño de la unidad de medicina nuclear y de la cantidad de pacientes que llegue.

A pesar de que en el Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines se consideran como medicamentos a los radiofármacos, ninguna unidad registra sus equipos reactivos ya que no se indica claramente la documentación que se debe presentar para solicitar el registro sanitario de los productos radiofarmacéuticos. (ver pregunta 5)

Otro aspecto regulatorio que se tomó en cuenta fue la posesión de la licencia

sanitaria emitida por el Ministerio de Energía y Minas la cual la poseen todas las unidades ya que es necesaria, debido al hecho que se manejan sustancias radiactivas. (ver pregunta 6)

A pesar de ser un procedimiento relativamente sencillo el hecho de realizar la marcación del equipo reactivo, es importante contar con un manual de procedimientos de marcación, en este caso solamente una unidad no posee un manual de procedimientos. Algunas unidades mencionaron que el fabricante manda instrucciones necesarias para poder realizar la marcación, por lo que probablemente esto sea utilizado como un manual de procedimientos. (ver pregunta 8)

Los productos radiofarmacéuticos de preparación industrial ya vienen garantizados por el fabricante, es el radiofármaco final, el que es necesario garantizar, ya que el marcaje del equipo reactivo con un radionúclido es el último paso en la síntesis de los radiofármacos más utilizados en estas unidades.

Posiblemente la pureza radioquímica es el punto más importante. Como se puede observar en la pregunta 9 solamente una unidad realiza actividades de control de calidad y que en este caso también resulta ser la pureza radioquímica. El resto de unidades indicaron que no realizan ningún control de calidad al radiofármaco.

De acuerdo con lo anteriormente descrito el tecnecio-99m posee una vida media de 6 horas, por lo que el tiempo de manipulación permitido de estos radiofármacos marcados con tecnecio-99m debe ser no más de 6 horas, esta fue la respuesta de 3 de las unidades y en una unidad indicaron que el tiempo máximo es de 20 minutos.

En las gráficas No. 11 y 12 se puede observar la información que le colocan al vial que contienen el radiofármaco y al vial que contiene el eluido del generador respectivamente. Algunos dijeron que no colocaban toda la información ya que alguna de la que se indico ya estaba incluida de fábrica.

Es muy importante colocar toda la información necesaria a los viales para evitar errores de medicación o llegar a obtener un diagnóstico incorrecto en los pacientes. En el caso del vial que contiene el eluido del generador es muy importante colocar la actividad para evitar exposiciones innecesarias de radiación al paciente.

Otro aspecto que garantiza la calidad de las preparaciones es la higiene de la unidad. En las gráficas No. 13a y No. 13b puede observarse la frecuencia de limpieza, con respecto a la limpieza de instalaciones se puede decir que es correcto realizar la limpieza una vez al día e incluso dos veces al día en una de las unidades.

Se recomienda en las buenas prácticas de radiofarmacia que el lugar donde se preparan los radiofármacos este dividida en salas de almacenamiento, salas de preparación, salas de control de calidad y almacén de residuos. Todas las unidades están separadas de esta manera sin embargo ninguna tiene una sala para control de calidad, lo cual se ve reflejado por el hecho de que solo una unidad realiza control de calidad. Cabe señalar en esta parte que se recomienda que exista una persona para preparar el radiofármaco y otra persona que realice el control de calidad, en la única unidad que se realiza control de calidad la misma persona cumple ambas funciones.

Otro aspecto que tiene que ver con las instalaciones y equipo es la campana de flujo laminar, se recomienda tener una campana de flujo laminar sin embargo ninguna unidad cuenta con ella, dos unidades tienen campana de extracción. En el caso particular de estas unidades quizá una campana de flujo laminar no es necesaria ya que no realizan procedimientos abiertos. La campana de extracciones necesaria cuando se maneja yodo-131 ya que es volátil.

Con respecto a medidas de seguridad se recomienda que todo el personal conozca las medidas de precaución para manipular y descartar radiofármacos, en 3 unidades todas las personas involucradas conocen medidas adecuadas,

Además para protegerse todas las unidades utilizan barreras de protección, las

barreras de protección utilizadas que mencionaron fueron la bata plomada, los blindajes, la mampara plomada y el castillo plomado.

El tratamiento que le dan a los desechos consiste en dejar que la radiactividad decaiga y luego descartarlo en la basura común, dos unidades contratan a una empresa. La acción que realizan todas las unidades cumplió con lo especificado en el Reglamento de Gestión de Desechos Radiactivos (Acuerdo Gubernativo 559-98)

En general las medidas tomadas por las unidades de medicina nuclear son adecuadas, pero se recomienda que todas las unidades verifiquen la calidad del radiofármaco.

## VIII. CONCLUSIONES

1. Se elaboró una propuesta para el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, con los requisitos encontrados en la literatura para evaluar la calidad, seguridad y eficacia de los radiofármacos que soliciten el registro sanitario.
2. Todas las unidades de medicina nuclear donde se preparan radiofármacos están divididas en las siguientes áreas: de almacenamiento, preparación y de almacenamiento de residuos.
3. De los lugares que manejan y usan radiofármacos y que contestaron la encuesta, en dos de ellos el personal encargado de la preparación de los radiofármacos es el médico nuclear, en dos de ellos son técnicos.
4. De los lugares que manejan y usan radiofármacos y que contestaron la encuesta, tres de ellos poseen un manual de procedimientos de marcación y uno no lo posee.
5. Los radiofármacos que se utilizan en las unidades de medicina nuclear en Guatemala son: Tc-99m-MDP, Tc-99m-DTPA, Tc-99m-DMSA, Tc-99m-MAA, Tc-99m-Sulfuro coloidal, Tc-99m-Pirofosfato y Tc-99m-Sestamibi.

## IX. RECOMENDACIONES

1. Actualizar el Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines (Acuerdo Gubernativo 712-99) para incluir en ella los requisitos que se deben cumplir para poder obtener el registro sanitario de los radiofármacos.
2. Realizar un estudio en el que se establezca el equipo e instalaciones necesarias para verificar la calidad de los radiofármacos que solicitan el registro sanitario.
3. Determinar la pureza radioquímica antes de administrar un radiofármaco preparado inmediatamente antes de su uso.
4. Aplicar las Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas en cada unidad donde se preparen radiofármacos.
5. Establecer el perfil del profesional responsable de los registros de radiofármacos, siendo este un profesional que sea capacitado en el tema.
6. Realizar un análisis de los instrumentos, costo, instalaciones, recurso humano necesario para crear una unidad en el laboratorio nacional de salud para poder verificar la calidad de los radiofármacos.

## X. BIBLIOGRAFÍA

1. Argentina. 2007. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. *Disposición No. 2009/07*. Argentina. 21 pags.
2. Austria. 2006. International Atomic Energy Agency. *Nuclear Medicine Resources Manual*. Austria. 532 pags.
3. Cantero, Miguel; D. Lozano y J. Lorenzo. 2003. <<Fundamentos de la Tomografía por Emisión de Positrones>> *Spin Cero*. [España]. 1(7): 14-19.  
<http://www.juntadeandalucia.es/averroes/iespablopicasso/>
4. Cortés-Blanco, A., y Gómez, E. 2003. <<Radiofármacos de uso humano: marco legal e indicaciones clínicas autorizadas en España>>. *Seguridad Nuclear*. [España]. 26 5-15.
5. Eary, Janet; y W. Brenner. 2007. *Nuclear Medicine Therapy*. USA. InformaHealthcare USA. 200 págs.
6. España. 1993. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Real Decreto 479/1993*. España. 12 pags.  
<http://www.agemed.es/>
7. Estados Unidos. 2008. Food and Drug Administration. *Title 21 CFR 315 Diagnostic Radiopharmaceuticals*. Estados Unidos.  
<http://www.fda.gov/>
8. Estados Unidos. 2008. United States Pharmacopeia 31-National Formulary 26. *Radioactivity*. Estados Unidos.
9. Guatemala. 1999. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. *Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines. Acuerdo Gubernativo Número 712-99*. Guatemala. 41 pags.
10. Guatemala. 1997. Congreso de la República de Guatemala. *Código de Salud Decreto 90-97*. Guatemala. 48 pags.

11. Guatemala. Ministerio de Energía y Minas. *Reglamento de seguridad y protección radiológica de la ley para el control, uso y aplicación de radioisótopos y radiaciones ionizantes*. Guatemala. 56 págs.  
<http://www.mem.gob.gt/Portal/Documents/Documents/2005-09/360/11/RADIOLOGICA.PDF>
12. Herrera, J. 2003. *Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica*. España. Elsevier. 536 pags.
13. Mallol, J. 2008. *Manual de radiofarmacia*. España. Ediciones Díaz de Santos. (Mallol, 2008)
14. Mallol, J. 1995. *Medicamentos Radiactivos: Radiofármacos y Productos Radiofarmacéuticos*. España. Ediciones Díaz de Santos. 127 pags.
15. Meyers, E. 1969. <<The Role of FDA in the Evaluation and Control of Radiopharmaceuticals>>. *A.J.P.H.* USA. 59 (1): 98-101.
16. México. 2004. Farmacopea de los Estados Unidos mexicanos. *Radiofármacos*. 8ª. ed. México. págs. 795-821.
17. Moreno, Marcos; y A. Torralba. 2003. <<Unidad de Radiofarmacia Hospitalaria: creación y desarrollo>>. *Farmacia Hospitalaria*. [España]. 27 (1): 42-49.
18. Reino Unido. 2008. British Pharmacopoeia. *Radiopharmaceutical Preparations*. Reino Unido. págs. 3121-3027.
19. Salvadori, Piero. 2008. <<Radiopharmaceuticals, Drug Development and Pharmaceutical Regulations in Europe>>. *Current Radiopharmaceuticals*. 1 (1): 7-11.
20. Soriano, B; L. Mendarte y E. San Martín. 2002. *Agentes diagnóstico y radiofarmacia*. España. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.  
[http://sefh.interguias.com/libros/tomo2/Tomo2\\_Cap1.pdf](http://sefh.interguias.com/libros/tomo2/Tomo2_Cap1.pdf)
21. Union Europea. 1990. European Medicines Agency. *Radiopharmaceuticals 3AQ20a*. Union Europea. 9 pags.  
<http://www.emea.europa.eu/>

22. Zambrano, Waleska. 2005. <<Requerimientos para registro, importación, fabricación y comercialización de suplementos dietéticos en Guatemala>>. Tesis Universidad del Valle de Guatemala. Guatemala. 84 pgs.

## XI. ANEXOS

### A. Glosario

1. Activímetros: equipos destinados a la determinación de la actividad administrada a los pacientes.

2. Agentes de diagnóstico: medicamentos que se utilizan para el diagnóstico clínico de las enfermedades. (Soriano, Mendarte, San Martín, 2002)

3. Concentración radiactiva: Se define como la actividad presente en la preparación por unidad de volumen. Esta valoración es fundamental a la hora de determinar el rendimiento de elución de un generador. (Soriano, Mendarte, San Martín, 2002)

4. Desecho radiactivo: Material, cualquiera que sea su forma física, resultante de las prácticas o intervenciones para el cual no se prevé un uso ulterior. (2)

5. Dosis absorbida: Magnitud dosimétrica fundamental (D), definida como:

$$D = \frac{d\bar{\varepsilon}}{dm}$$

Donde  $d\bar{\varepsilon}$  es un diferencial de la energía promedio depositada por la radiación ionizante en un elemento de masa  $dm$ . La unidad de dosis absorbida es el joule por kilogramo ( $J \cdot kg^{-1}$ ), cuyo nombre es el gray (Gy). (2)

6. Dosis colectiva: Expresión para el total de la dosis de una población, definida como el producto del número de individuos expuestos a una fuente y su dosis promedio. La dosis colectiva se expresa en sievert· persona ( $Sv \cdot persona$ ). (2)

7. Dosis comprometida: Dosis efectiva comprometida o dosis equivalente comprometida. (2)

8. Dosis proyectada: Es la dosis esperada si no se emplea la acción protectora. (2)

9. Emplazamiento: Zona de perímetro delimitado en que se encuentra una instalación nuclear o radiactiva y que se halla bajo el control efectivo del responsable de la instalación. (2)

10. Equipo reactivo: Cualquier preparado industrial que debe combinarse con el radionucleido para obtener el radiofármaco final. (Soriano, Mendarte, San Martín, 2002)

11. Exposición: Es el acto o condición de estar sujeto a irradiación. La exposición puede ser externa (irradiación por fuentes localizadas fuera del cuerpo humano). La exposición puede ser clasificada como exposición normal o exposición potencial; exposición ocupacional, médica o pública; exposición en situaciones de intervención, de emergencia o crónica. El término exposición, desde el punto de vista de radiodosimetría, se expresa como la cantidad de ionización producida en aire, por radiación indirectamente ionizante (fotones de radiación gama o X) (2)

12. Fuente no sellada: Fuentes que no satisfacen la definición de fuente sellada. (2)

13. Fuente sellada: Material radiactivo que está: a) permanentemente encerrado en una cápsula o b) estrechamente ligado y en forma sólida. La cápsula o el material de una fuente sellada deberán ser lo suficientemente robustos para mantener la estanqueidad, en las condiciones de uso y desgaste para las que la fuente se haya concebido y también para el caso de contratiempos previsibles. (2)

14. Generador: Cualquier sistema que incorpore un radionucleido (radionucleido padre) que en su desintegración origine otro radionucleido (radionucleido hijo) que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco. (Soriano, Mendarte, San Martín, 2002)

15. Licencia: La licencia es el permiso escrito, mediante la cual la Dirección autoriza una práctica, la construcción o cierre temporal o definitivo de una instalación radiactiva; la importación, exportación, distribución, venta, transferencia, transporte, depósito o almacenamiento de fuentes; así como las autorizaciones extendidas a trabajadores o encargados de protección radiológica para que puedan desarrollar sus actividades. (2)

16. Precursor: Todo radionucleido producido industrialmente para el mercado radiactivo de otras sustancias antes de su administración. (Soriano, Mendarte, San Martín, 2002)

17. Pureza química: La pureza química de un radiofármaco se define como la fracción del producto que se encuentra en la forma química deseada, esté o no marcada. (Soriano, Mendarte, San Martín, 2002)

18. Pureza radionucleídica: Se define como la fracción de la radiactividad total presente en el radiofármaco que se debe al radionucleido deseado. (Soriano, Mendarte, San Martín, 2002)

19. Pureza radioquímica: La pureza radioquímica de un radiofármaco es la fracción de la actividad total que se encuentra en la forma química deseada. Las impurezas radioquímicas que pueden aparecer en una preparación radiofarmacéutica pueden ser debidas a varios factores entre los que cabe resaltar la acción del solvente, alteraciones de la temperatura, modificación del pH, la acción de la luz, la radiolisis y los procesos de oxidación. Las impurezas radioquímicas en la preparación pueden ocasionar una baja localización del radiofármaco en el órgano objeto de estudio y una elevada actividad de fondo en los tejidos circundantes, obteniéndose imágenes de una calidad no satisfactoria. (Soriano, Mendarte, San Martín, 2002)

20. Preparación extemporánea de un radiofármaco: Se entiende por preparación extemporánea de un radiofármaco el marcaje radioisotópico de un equipo reactivo (kit frío) o de muestras autólogas del propio paciente (células, proteínas) con un radionucleido precursor o un radionucleido producido por un generador para obtener un radiofármaco listo para su uso. (Soriano, Mendarte, San Martín, 2002)

21. Radiación ionizante: Para los fines de protección radiológica, es la radiación capaz de producir pares de iones en materiales biológicos. (2)

22. Radiofarmacia: aplicación de la práctica farmacéutica al estudio, preparación, control y dispensación de los medicamentos radiofármacos, tanto en su vertiente industrial como hospitalaria. (Soriano, Mendarte, San Martín, 2002)

23. Radiofármaco: Cualquier producto que cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica contenga uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos). (Soriano, Mendarte, San Martín, 2002)

24. Radiofármacos listos para su uso: Contienen radionucleidos con un semiperiodo suficientemente largo, lo que permite su distribución y comercialización en una forma lista para su uso.

25. Radiofármacos preparados a partir de productos semimanufacturados Se forman al marcar equipos reactivos con radionúclidos de semiperíodo corto que se obtienen de generadores.

26. Radiofármacos producidos inmediatamente antes de su administración Estos radiofármacos contienen radionucleidos con un semiperiodo tan corto que el radiofármaco debe producirse inmediatamente antes de su administración al paciente. Aquí se incluyen los radiofármacos emisores de positrones, producidos en un ciclotrón y utilizados en la Tomografía de Emisión de Positrones (PET).

27. Radiofármacos preparados a partir de muestras del propio paciente (radiofármacos autólogos) Este grupo está constituido por células sanguíneas o proteínas plasmáticas del propio paciente que tras ser marcados con un radionucleido se administran al mismo paciente del cual se han obtenido.

28. Radionucleido: Especie de átomos cuyos núcleos emiten radiación en forma natural. (2)

29. Sievert (Sv): Nombre especial para expresar en el sistema internacional de unidades la dosis equivalente, la dosis equivalente ambiental, la dosis equivalente personal, la dosis efectiva ( $1 \text{ Sv} = 1 \text{ J/kg}$ ).

30. Vida media efectiva: Un radionucleido decae con una vida media física ( $T_f$  o  $T_{1/2}$ ) que se define como el tiempo requerido para reducir su actividad inicial a la mitad. La vida media física es independiente de cualquier condición físico-química y es característica de cada radionucleido. La constante de decaimiento física de un radionucleido ( $\lambda_f$ ) está relacionada con su vida media física de la siguiente manera:  $\lambda_f = 0.693/T_f$ , simultáneamente, el radiofármaco administrado a un ser humano desaparece del organismo a través de las distintas vías de eliminación (excreción fecal, excreción urinaria, transpiración, etc.) dando lugar a una vida media biológica ( $T_b$ ) que se define como el tiempo necesario para que la mitad del radiofármaco desaparezca del sistema biológico. Su relación con la constante de decaimiento ( $\lambda_b$ ) es la siguiente:  $\lambda_b = 0,693/T_b$ . Obviamente, en cualquier sistema biológico la pérdida de un radiofármaco se debe al decaimiento físico del radionucleido y a la eliminación biológica del radiofármaco dando lugar a la vida media efectiva ( $T_e$ ), combinación de las anteriores y siempre menor que la más pequeña entre “ $T_f$ ” o “ $T_b$ ”. (Soriano, Mendarte, San Martín, 2002)

## B. Formato de Instrumento de evaluación tipo encuesta

Se solicita su valiosa colaboración, para responder la siguiente encuesta, la cual incluye una serie de preguntas para determinar cómo se manejan los radiofármacos en Guatemala. Su colaboración contribuirá a la realización de un trabajo de investigación que se realiza en la Universidad del Valle de Guatemala, titulado: REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO, MANEJO Y USO ADECUADO DE RADIOFÁRMACOS EN GUATEMALA.

La información obtenida mediante este instrumento, será totalmente confidencial.

Anticipadamente agradecemos su colaboración.

**1. ¿Cuánto tiempo tiene la unidad o departamento de medicina nuclear?**

**2. ¿Tienen radiofarmacéutico en la unidad?**

<b>Sí</b>	
Título	
Lugar de especialización	
¿Tiene maestría?	

<b>No</b>	
¿Quien hace las preparaciones?	
¿Recibió capacitación o cursos sobre radiofármacos?	

<b>3. ¿Qué preparaciones realizan?</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
• Marcaje de células y otras moléculas		
• Marcaje por eluido de generador		

<b>4. ¿Qué radiofármacos utilizan?</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
• De diagnóstico		
• Terapéuticos		

• Producidos inmediatamente antes de su administración :

No.	Descripción / Marca	Radioisótopo usado en la marcación	Órgano o sistema blanco	Cantidad mensual utilizada (promedio)	Observaciones
1	MDP				
2	DTPA				
3	DMSA				
4	MAA				
5	SULFURO COLOIDE				
6	Mebrofenin				
7	Pirofosfato				
8	Sestamibi				
9	MAG-3				
otros					
				<b>Sí</b>	<b>No</b>
<b>5. ¿Los kits fríos que consumen están registrados en el Ministerio de Salud?</b>					

	Sí	No
<b>6. ¿Poseen licencia emitida por el Ministerio de Energía y Minas en su unidad de Medicina Nuclear?</b>		

<b>7. ¿Para la realización de que procedimientos están autorizados?</b>	Sí	No
A. Preparación y marcación de radiofármacos		
B. Fraccionamiento y administración de yoduro de sodio-131		
C. Preparación de células corporales para imágenes de diagnósticos de órganos específicos.		

	Sí	No
<b>8. ¿Cuentan con un manual de procedimientos de marcación?</b>		

	Sí	No
<b>9. ¿Realizan actividades de control de calidad?</b>		
¿Cuáles?		
¿Cada cuanto?		

**10. ¿Cuál es el tiempo de manipulación permitido para el radiofármaco**

(complejo)?

<b>11. ¿Qué información le colocan al envase que contiene un radiofármaco?</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
• El nombre de la preparación		
• Vía de administración		
• Actividad		
• Volumen		
• Numero de lote		
• Símbolo de radiactividad		
• Condiciones de almacenamiento		
• Vida útil		
• Instrucciones especiales		

<b>12. ¿Qué información le colocan al vial que contiene el eluido obtenido del generador?</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
• Radionucleido y forma química		
• Fecha y hora de elución		
• Actividad		

**13. ¿Cada cuánto realizan procedimientos de limpieza?**

**a. de materiales**

## b. de instalaciones

<b>14. ¿Cómo está dividida la unidad?</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
• Salas de almacenamiento		
• Salas de preparación		
• Salas de control de calidad		
• Almacén de residuos		
• Sala de espera de pacientes		
• Sala de pacientes inyectados		

	<b>Sí</b>	<b>No</b>
<b>15. ¿Tienen campana de flujo laminar?</b>		

	<b>Sí</b>	<b>No</b>
<b>16. ¿Todo el personal conoce sobre las medidas de precaución para manipular y descartar radiofármacos?</b>		

	<b>Sí</b>	<b>No</b>
<b>17. ¿Utilizan barreras de protección?</b>		
¿Cuáles?		

<b>18. ¿Qué tratamiento le dan a los desechos?</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
¿Contratan a una empresa?		
• Nombre de la empresa		
¿Dejan que decaiga la radiactividad?		

¿Dónde guardan los desechos?	
¿Tienen blindaje en esta área?	

C. Propuesta de requisitos necesarios para la comercialización y registro sanitario de radiofármacos.

#### Registro Sanitario de Referencia para Radiofármacos

Artículo 1. Objeto. Establecer los requisitos bajo los cuales se otorgara el registro sanitario a los productos radiofármacos.

Artículo 2. Ámbito de aplicación. Aplica para productos radiofármacos que se fabrican en Guatemala como para los importados.

Artículo 3. Referencias. Esta norma se complementa con el RTCA vigente de requisitos de registro sanitario, RTCA vigente de etiquetado.

Artículo 4. Definiciones.

1. *Agentes de diagnóstico*: medicamentos que se utilizan para el diagnóstico clínico de las enfermedades.
2. *Concentración radiactiva*: Se define como la actividad presente en la preparación por unidad de volumen. Esta valoración es fundamental a la hora de determinar el rendimiento de elución de un generador.
3. *Desecho radiactivo*: Material, cualquiera que sea su forma física, resultante de las prácticas o intervenciones para el cual no se prevé un uso ulterior.
4. *Equipo reactivo*: Cualquier preparado industrial que debe combinarse con el radionucleido para obtener el radiofármaco final.
5. *Radiofármaco*: Cualquier producto que cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica contenga uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos).

Artículo 5. Requisitos para solicitar el registro sanitario de referencia

- a. Boleta de pago
- b. Solicitud, en el formulario correspondiente, firmada y sellada por el profesional responsable
- c. Formula cuali-Cuantitativa
- d. Certificado de Producto Farmacéutico original, del país de origen, emitido por la autoridad competente, o certificado de libre venta.
- e. Información del producto terminado. Si no se encuentra en la literatura oficial presentar literatura de aval.
- f. Especificaciones de producto terminado.
- g. Metodología analítica del producto.
- h. Etiquetado del empaque primario y/o secundario, original o sus proyectos.
- i. Inserto o prospecto, si aplica.
- j. Contrato de fabricación, si el titular es nacional y es fabricación por terceros.
- k. Si el origen es extranjero y el ente que registra es diferente al fabricante: Documento que acredite la representación legal otorgada por el titular a la persona natural o jurídica responsable del producto a registrar, o copia simple del dictamen emitido por el DRCPFA.
- l. Certificado vigente de buenas prácticas de manufactura, de los laboratorios involucrados en el procedimiento de manufactura.
- m. Plan de manejo de desechos.
- n. Método de aseguramiento y control de calidad del radiofármaco, que incluya, control de materia prima, controles radiactivos, controles fisicoquímicos y controles biológicos.

Artículo 6. Vigencia del registro sanitario. El registro sanitario tendrá un periodo de vigencia de 5 años contados a partir de la fecha de otorgamiento, pudiendo ser renovado por periodos similares. En casos de infracciones a las normas y leyes sanitarias o reglamentarias, la autoridad reguladora procederá a la suspensión o cancelación del mismo.

Artículo 7. Requisitos generales para solicitar el registro sanitario de referencia

7.1 Si se mantienen las condiciones que han sido aprobadas durante la vigencia del registro, se debe presentar:

7.1.1 Boleta de pago

7.1.2 Solicitud, en el formulario correspondiente, firmada y sellada por el profesional responsable.

7.1.3 Declaración jurada emitida por el titular o su representante legal o por el profesional responsable del registro mediante poder emitido por el titular del producto, que la información y características del producto no han variado desde la última solicitud de modificación presentada ante la Autoridad Reguladora.

En caso que la declaración jurada sea emitida en el extranjero, debe venir debidamente legalizada.

7.1.4 Certificado de Producto Farmacéutico original, del país de origen, emitido por la autoridad competente, o certificado de libre venta.

7.1.5 Etiquetado original del producto tal y como se esta comercializando, en original conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos.

7.2 Si se presentan modificaciones en el registro sanitario y que no sean del conocimiento de la Autoridad, podrán solicitarse en forma simultánea a la renovación. Debe cumplir con:

7.2.1 Boleta de pago

7.2.2 Solicitud, en el formulario correspondiente, firmada y sellada por el profesional responsable.

7.2.3 Formula cuali-Cuantitativa

7.2.4 Certificado de Producto Farmacéutico original, del país de origen, emitido por la autoridad competente, o certificado de libre venta.

7.2.5 Especificaciones de producto terminado.

7.2.6 Metodología analítica del producto.

7.2.7 Etiquetado del empaque primario y/o secundario, original o sus proyectos.

7.2.8 Inserto o prospecto, si aplica.

7.2.9 Contrato de fabricación, si el titular es nacional y es fabricación por terceros.

- 7.2.10 Si el origen es extranjero y el ente que registra es diferente al fabricante:  
Documento que acredite la representación legal otorgada por el titular a la persona natural o jurídica responsable del producto a registrar, o copia simple del dictamen emitido por el DRCPFA.
- 7.2.11 Certificado vigente de buenas prácticas de manufactura, de los laboratorios involucrados en el procedimiento de manufactura.
- 7.2.12 Método de aseguramiento y control de calidad del radiofármaco, que incluya, control de materia prima, controles radiactivos, controles fisicoquímicos y controles biológicos.

Artículo 8. Disposiciones generales.

Para el etiquetado de los medicamentos a los que se refiere esta normativa debe cumplir con lo establecido en el Reglamento para etiquetado de medicamentos para Uso Humano vigente.

Artículo 9. Vigilancia y verificación. Corresponde la vigilancia y verificación de lo regulado en la presente Norma Técnica al DRCPFA del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

Artículo 10. Vigencia.