

1. Agentes de diagnóstico y radiofarmacia

B. SORIANO

L. MENDARTE

E. SAN MARTÍN

1 AGENTES DE DIAGNÓSTICO Y RADIOFARMACIA

Como agentes de diagnóstico se consideran aquellos medicamentos que se utilizan para el diagnóstico clínico de las enfermedades. Aunque no presentan un efecto terapéutico sobre la patología del paciente, por no administrarse de forma regular y pautada, sí en cambio no están exentos de presentar efectos indeseables. En razón de su falta de acción terapéutica, no ha existido en nuestro país la concienciación de ser considerados muchos de ellos medicamento hasta la promulgación de la ley del mismo⁽¹⁾.

En la Ley del medicamento, se matiza que como tal se considera también la sustancia que se utiliza con fines diagnósticos, debiendo de cumplir, como el resto de medicamentos, con los requisitos de eficacia, seguridad y calidad, determinantes de su aplicación clínica.

La eficacia del agente de diagnóstico radica en su especificidad clínica y en la sensibilidad del método empleado en su detección. Aunque generalmente disponen de un amplio margen de seguridad,

no están exentos de presentar efectos indeseables como cualquier otro medicamento. Finalmente, la calidad del medicamento garantiza su comportamiento biológico dentro del paciente y la fiabilidad de los resultados en el establecimiento del diagnóstico clínico⁽²⁾.

El afán de establecer un diagnóstico clínico cada vez más objetivo, más rápido y más incruento para el paciente, ha originado un espectacular avance tecnológico gracias al desarrollo de nuevos sistemas de detección y estrategias diagnósticas.

En algunos casos, esta dinámica ha generado la incorporación de medicamentos ya existentes en otras aplicaciones clínicas, requiriendo encauzar su nueva indicación por vía del uso compasivo o el del ensayo clínico, hasta su definitivo registro. El solo hecho de establecer diagnósticos falsos positivos o negativos con medicamentos no autorizados con este fin, resalta la responsabilidad de argumentar su correcta aplicación.

Por su relevancia actual como agentes diagnósticos, en este Capítulo se describen los medicamentos que se utilizan^(3,4):

- En pruebas funcionales.
- Como colorantes.
- Como contrastes en técnicas de imagen.
- Como radiofármacos.

Estos últimos, los radiofármacos, anteriormente a la Ley del Medicamento no estaban considerados como tales, al presentar una doble vertiente diagnóstica y terapéutica y el ser objeto su desarrollo de una nueva especialización farmacéutica, se detallan dentro de este capítulo en el apartado de la Radiofarmacia.

1. Pruebas funcionales

Las sustancias utilizadas para pruebas funcionales son agentes que presentan actividades fisiofarmacológicas diversas, así encontramos:

Azúcares como glucosa y xilosa⁽⁴⁾ en el diagnóstico de la diabetes y permeabilidad del tracto gastrointestinal; aminoácidos como arginina, potente estimulante de hormona de crecimiento en la pituitaria y de la liberación de insulina utilizada en el diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento; sustratos enzimáticos como el dilaurato fluoresceína/fluoresceína utilizado en el diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina o bentiromida utilizada en la medida indirecta de la función pancreática exocrina valorando los metabolitos del ácido paraaminobenzoico en plasma.

Hormonas y análogos como gonadorelina para el tratamiento y diagnóstico de función hipotalámica. Desmopresina en la prueba de capacidad de concentración renal (diabetes insípida). Metirapona en el test para la valoración de la función hipotalámico-pituitaria (Síndrome de Cushing). Protirelina en el hipotiroidismo de origen central o periférico, hipertiroidismo: enfermedad de Basedow, adenoma tóxico y en anomalías en la secreción de prolactina. Secretina, para la identificación del gastrinoma y diagnóstico de función pancreática. Tetracosactida, análogo de ACTH, indicada en el diagnóstico de la función suprarrenal.

Entre los fármacos: edrofonio para la miastenia gravis, metacolina diagnóstico diferencial del asma. omeprazol en el cribado de reflujo gastroesofágico. furosemida y captopril en renografía. En oftalmología midriáticos y ciclopléjicos. Antibióticos y otros fármacos en pruebas de hipersensibilidad. Dipiridamol en estudios cardiacos. Acetazolamida en estudios gammagráficos del cerebro.

Antígenos, tuberculina en el cribado y diagnóstico de tuberculosis, coccidioidina en el diagnóstico diferencial de la coccidiomycosis entre otras infecciones bacterianas y micóticas. Histoplasmina en histoplasmosis. Candidina en candidiasis. No se han olvidado otros alérgenos utilizados en pruebas alérgicas, como gramíneas, metales, etc.

Puede comprobarse la amplia gama de agentes utilizados en pruebas funcionales. Sólo hemos recogido, a modo de ejemplo, algunos de los que pueden requerirse a los servicios de farmacia hospitalaria.

1.2. Colorantes

En el ámbito diagnóstico y terapéutico, se han utilizado diversas sustancias colorantes como marcadores para la identificación de espacios vasculares y conductos fisiológicos o para la determinación de flujos de fluidos e integridad de vasos o conductos (fístulas).

Dentro de este grupo encontramos el verde de indocianina utilizado para establecer el gasto cardíaco, función hepática y examen de la vasculatura coroidal en angiografía oftálmica⁽⁴⁾.

Índigo carmín utilizado como marcador en la localización de orificios uretrales durante cistoscopia, cateterización uretral e identificación de uréteres y comunicaciones fistulosas. También se emplea en la amniocentesis de gemelos para asegurar que se toman muestras de los dos sacos amnióticos⁽²⁾. El azul de metileno que además del tratamiento de la metahemoglobinemia, se utiliza en la detección de fístulas y en el diagnóstico de la ruptura de membranas amnióticas. Sin embargo, su uso durante el embarazo no es aconsejable ya que se han descrito casos de anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia en neonatos expuestos al azul de metileno.

Azul de toluidina colorante metacromático utilizado en solución al 1-2% como enjuague o para la tinción directa de lesiones sospechosas en la detección de displasia o carcinoma oral y faríngeo.

Los colirios o soluciones colorantes constituyen una herramienta especialmente útil en el diagnóstico oftalmológico: el rosa de bengala y fluoresceína son utilizados en oftalmología para la identificación de cuerpos extraños y la integridad de la cornea⁽⁵⁾.

La fluoresceína, además, se emplea en otras exploraciones como tonometría, gonioscopia, electro-miografía y administrada por vía intravenosa para la evaluación de la vascularidad del iris, observación del

flujo acuoso, diagnóstico diferencial de tumor maligno y no malignos y en la determinación del tiempo y adecuación de la circulación.

Recientemente en cirugía de catarata se ha incorporado el azul de triptan para hacer visible la cápsula anterior del cristalino reduciendo el riesgo de desgarros y capsulorrexis.

Estos y otros colorantes, algunos de ellos utilizados también como aditivos alimentarios o antisépticos, pueden utilizarse para el marcar órganos o áreas en determinados procesos diagnósticos o intervenciones terapéuticas.

1.3. Contrastes para diagnóstico por la imagen

El diagnóstico mediante imágenes constituye uno de los métodos más empleados en la determinación del origen, condición y/o evolución de una enfermedad. Los agentes utilizados ayudan en estas técnicas diagnósticas facilitando la formación de imágenes que se obtienen gracias a dispositivos con diversa complejidad.

Entre los agentes para diagnóstico por la imagen encontramos los contrastes para radiografía, tomografía computerizada, resonancia magnética, ecografía y los radiofármacos en Medicina Nuclear, utilizados para la visualización de los diversos órganos y cavidades del organismo⁽⁵⁻⁷⁾.

1.3.1. Radiología

Los rayos X son un tipo de radiación altamente energética, de carácter ionizante, que se emplea en medicina para obtener imágenes de órganos internos y vasos sanguíneos. Los tejidos permiten el paso de radiación en función de su densidad, a menor densidad, mayor será la cantidad de radiación que los atraviesa. Cuando el cuerpo se somete a la fuente de rayos X, la radiación no absorbida atraviesa el cuerpo y se detecta mediante película fotográfica: radiografía, pantalla especial: radioscopia o a través de un ordenador: tomografía computerizada (TC).

La tomografía computerizada aumenta las posibilidades diagnósticas de los rayos X ya que permite una mayor resolución. Consiste en la irradiación circular alrededor del cuerpo, tras la cual, la radiación no absorbida se recoge en un detector múltiple que trasmite a un ordenador, construye una imagen virtual digital que representa un plano o "rodaja". La

integración de los diversos planos permite obtener una imagen multidimensional del órgano o tejido estudiado.

Los contrastes para rayos X se caracterizan por contener en su estructura uno o varios átomos de elevado número atómico y alta densidad, capaces de absorber radiación X. La utilización de este tipo de sustancias permite mediante su aplicación a diversas cavidades identificar estructuras con densidades similares que no podrían observarse en su ausencia. Actualmente los agentes radiopacos más utilizados son los contrastes de bario y los yodados liposolubles e hidrosolubles.

1.3.1.1. Contrastes de bario

El sulfato de bario es el agente de contraste más utilizado en el estudio de las alteraciones del tubo digestivo. Presenta alta densidad para los rayos X con una absorción mínima y bajo coste. Se utiliza por vía oral (40-450 g) y rectal (150-750 g) y permite observar posibles estrechamientos, úlceras y alteraciones de la mucosa digestiva. La utilización de doble contraste por administración de sulfato de bario y aire o dióxido de carbono (bicarbonato), permiten mejorar la sensibilidad para el examen del estómago o colon. La utilización de sulfato de bario micronizado mejora la capacidad de detección de úlceras frente al sulfato de bario convencional.

Sus efectos adversos más relevantes son alteraciones gastrointestinales y anafilaxia en los pacientes sensibles. No puede administrarse en caso de sospecha de obstrucción intestinal y/o perforación. Su administración por aspiración al sistema bronquial puede causar disnea y pneumonitis. Su administración por vía intravenosa provoca arritmias de diversos grados desde fibrilación ventricular a asistolia y muerte por parada cardiaca.

Actualmente, debido a la baja sensibilidad del sulfato de bario y radiografía (66%), se limitan sus indicaciones utilizándose otros procedimientos diagnósticos como la endoscopia o medicina nuclear. Sin embargo se está utilizando con éxito en RMN y TAC gastrointestinal.

1.3.1.2. Contrastes yodados

Los contrastes yodados basan su actividad en el contenido de átomos de yodo. Se trata de sales orgánicas de derivados del ácido benzoico triyodado que

les confiere una reactividad mínima y la posibilidad de modulación de su hidrosolubilidad-lipofilia y en consecuencia de su farmacocinética. La mínima reactividad que presentan permite su administración intravenosa y en diversas cavidades como el sistema genitourinario e incluso algunos, pueden ser utilizados en mielografía.

Los aspectos más relevantes relacionados con los contrastes yodados son^(4,6):

- *La radiodensidad* que depende de la cantidad relativa de yodo por molécula que condiciona su eficacia.
- *La viscosidad* que es otro de los determinantes de eficacia ya que afecta al tiempo durante el cual un órgano o vaso estará expuesto a los efectos del agente radiopaco yodado. Además va afectar a la velocidad de administración en especial cuando se utilizan catéteres de pequeño calibre.
- *La osmolaridad* que depende del número de partículas presentes en un volumen dado. Está se ha relacionado con la incidencia de efectos adversos. Los derivados iónicos al disociarse (produciendo el doble de partículas en el mismo volumen) van a presentar una mayor osmolaridad para el mismo contenido en yodo presentando mayor toxicidad. Algunos agentes de contraste tienen la capacidad de formar agregados moleculares reduciendo el número de partículas presentes en solución y en consecuencia una menor osmolaridad.
- *Los contrastes yodados* se clasifican tradicionalmente en tres grupos: iónicos de alta osmolaridad, iónicos de baja osmolaridad y no iónicos. Esta agrupación incluye agentes con perfiles de toxicidad y ámbitos de aplicación similares.
- *Los contrastes iónicos de alta osmolaridad* son las sales sódicas y/o de meglumina del ácido benzoico triyodado a concentraciones que oscilan entre el 40-70%. Entre ellos encontramos amidotrizoato sódico, amidotrizoato sódico y de meglumina, y el iotalamato sódico y de meglumina. Están indicados en urografías y angiografías por radiografía convencional o tomografía computerizada en personas con bajo riesgo de padecer reacciones anafilácticas y estables hemodinámicamente, ya que su elevada osmolaridad (600-1000 mOsm/l) va a condicionar una respuesta vasovagal que puede producir hipotensión por vasodilatación.
- Los contrastes iónicos de baja osmolaridad sólo tienen un representante que es un compuesto de las sales só-

dica y de meglumina del ácido ioxáglico. Se trata de un compuesto dimérico del ácido triyodobenzoico, presenta 6 átomos de yodo por molécula, se utiliza a concentraciones del 20-40% y presenta una osmolaridad de 600 mOsm/kg que le confiere un riesgo inferior de respuesta vasovagal. Puede administrarse por vía intravenosa, urinaria, articular y uterina y puede considerarse como agente de elección en urografías y angiografías en pacientes con elevado riesgo de padecer reacciones adversas (antecedentes de asma, alergia a contrastes yodados, inestables hemodinámicamente o tratados con betabloqueantes o interleukina).

- *Los contrastes no iónicos de baja osmolaridad* los constituyen amidas del ácido triyodobenzoico y por tanto no se disocian en solución. Se utilizan a concentraciones del 30-40% presentando una osmolaridad de 600 mOsm/kg. Por presentar una neurotoxicidad reducida, algunos de ellos por ejemplo el iohexol pueden administrarse por vía subaracnoidea empleándose en melografías. Por lo demás, pueden ser utilizados en todas las indicaciones en que podían utilizarse los contrastes de los grupos anteriores pero su coste más elevado hace que se reserven para aquellos pacientes de mayor riesgo con el fin de obtener una utilización coste-efectiva.

En este grupo encontramos iohexol, iopamidol, iopentol, iopromida, ioversol, este último es un compuesto dimérico que presentara una menor osmolaridad que los anteriores para la misma concentración de yodo.

Los efectos adversos de los contrastes yodados tradicionalmente se agrupan en:

- *Leves*: náuseas y vómitos leves, urticaria, sensación de calor, rubefacción, dolor en punto de inyección y contracciones ventriculares prematuras aisladas.
- *Moderados*: vómitos intensos, edema de cara o faringe, broncoespasmo, disnea, escalofríos, dolor torácico y/o abdominal y cefalea.
- *Graves*: síncope convulsiones, edema pulmonar, shock, arritmias cardíacas graves y parada cardiorrespiratoria.

Se ha demostrado que los contrastes yodados de alta osmolaridad presentan una incidencia superior de efectos adversos leves o moderados que los de baja osmolaridad pero no se han podido establecer diferencias

significativas si se consideran los efectos adversos graves.

La eficacia todos de estos agentes depende de la cantidad de yodo, esta será similar en todos ellos ya que pueden utilizarse a diferentes concentraciones por tanto los condicionantes de la utilización de uno u otro serán su perfil de toxicidad y coste.

1.3.2. *Resonancia Magnética Nuclear*

La resonancia magnética nuclear (RMN) basa la creación de la imagen en la emisión de una señal por parte de los núcleos de los átomos de hidrógeno del organismo, al volver a su alineación original cuando, después de haber sido sometidos a un campo magnético y una emisión de baja frecuencia, han estado vibrando en una posición diferente de la original. La emisión de la señal detectada e interpretada por un ordenador construye una imagen virtual basada en la concentración y distribución de átomos de hidrógeno del tejido u órgano analizado.

Como el tejido óseo presenta una baja proporción de hidrógeno respecto a otros tejidos del organismo, no va a interferir con la imagen de los tejidos blandos. El resultado es la producción de imágenes anatómicas de alta resolución utilizándose especialmente para exploraciones neurológicas, musculares o articulares aunque la amplitud de sus indicaciones aumenta día a día al disminuir los costos de los equipos necesarios.

Para mejorar la calidad de las imágenes obtenidas pueden utilizarse sustancias que contienen átomos paramagnéticos. Éstos al ser sometidos a campos magnéticos alcanzan elevados momentos magnéticos que van a afectar a la respuesta de los núcleos de hidrógeno de los átomos de agua próximos al agente, aumentando la señal cuando vuelven a la alineación original. Así proporcionan imágenes de mejor calidad.

La preparación de diversos derivados permite disponer de agentes específicos para determinados órganos o tejidos. Según el átomo paramagnético encontramos derivados del gadolinio: ácido gadopentético, gadodiamina, ácido gadotérico y gadoteridol; derivados de hierro: hierro III amonio citrato, ferumóxido y hierro III óxido; y de magnesio: mangafodipir[®].

Los derivados de gadolinio pueden emplearse en el diagnóstico de patologías cerebrales, medulares y de cuerpo entero incluyendo área craneofacial, cervical,

torácica, abdominal, mama, pelvis, aparato locomotor y evaluación de la función renal. El ácido gadopentético por vía intravenosa, ha sido el agente de referencia en RMN pero presenta una osmolaridad elevada siendo peor tolerado que los nuevos derivados. Por vía oral, se emplea en el diagnóstico de patologías del tracto digestivo.

Los derivados de hierro se utilizan para distintas indicaciones según el compuesto: el hierro III amonio citrato, utilizado por vía oral permite visualizar el abdomen superior. El ferumóxido también de administración oral se emplea en la enmarcación del tracto digestivo de abdomen completo y permite identificar enfermedad pancreática nódulos linfáticos y tumores. El hierro II óxido, que puede administrarse por vía intravenosa, se emplea en la detección de tumores hepáticos.

El magnafodipir se emplea en el diagnóstico de enfermedad hepática metastásica o carcinoma hepatocelular.

Los efectos adversos de los contrastes empleados en RMN más destacables por su gravedad aunque con escasa frecuencia, son las reacciones anafilácticas. Otros efectos adversos a agentes paramagnéticos incluyen rubor, calor en lugar de inyección, mareo, cefalea, náuseas y vómitos y muy rara vez convulsiones.

Las sales de gadolinio administradas por vía intravenosa están contraindicadas en pacientes portadores de marcapasos, válvulas vasculares (contraindicación de RMN) y anemia hemolítica. Los administrados por vía oral están contraindicados en enfermedad inflamatoria intestinal aguda, perforación intestinal y cirugía aguda abdominal. Los derivados de hierro y manganeso administrados por vía oral están contraindicados en caso perforación u obstrucción del tracto gastro-intestinal.

1.3.3. *Ecografía*

La obtención de imágenes por ultrasonidos se basa en el reflejo producido por los órganos y tejidos de las ondas de ultrasonido. Un transductor emite las ondas sobre el órgano o tejido sometido a examen y su reflejo recuperado por el mismo transductor emite impulsos a un ordenador que, a través de un programa, construirá una imagen que puede reproducirse en papel o en un monitor de televisión.

En general las imágenes producidas por ecografía presentan una calidad inferior a las producidas por TC o RMN. Sin embargo, la ecografía, presenta las ventajas de ser una técnica inocua para el paciente, pudiendo utilizarse en obstetricia y en pacientes en estado grave, y que los equipos necesarios son sustancialmente más baratos que las otras técnicas.

Existe una modalidad, ecografía de efecto doppler, que permite el estudio de la integridad y funcionalismo vascular. Esta técnica se basa en el cambio de la frecuencia de sonido cuando es reflejado por un cuerpo en movimiento. En esta técnica, el haz de luz ultrasónico (de frecuencia inicial conocida) es reflejado por un elemento móvil, como la sangre dentro del corazón y los vasos.

En ecografía, pueden también emplearse agentes con el fin de incrementar la utilidad de las imágenes ecográficas y realizar exploraciones selectivas de ciertos órganos y tejidos. Estos agentes actúan aumentando el eco emitido por los órganos o tejidos en los que han sido introducidos y han permitido el desarrollo de la ecocardiografía, ecografía abdominal y de pequeños órganos superficiales como tiroides, testículos y parótidas.

La sustancia más empleada en ecografía ha sido la asociación de ácido palmítico y galactosa que se utiliza principalmente en ecocardiografía. Más recientemente, se han introducido microesferas de albúmina humana en las que en su interior se ha introducido octafluoropropano. Estas generan ecos potentes y se utilizan especialmente en la opacificación y determinación del flujo sanguíneo de las cámaras cardíacas y la visualización del movimiento de las paredes del corazón.

La galactosa esta contraindicada en pacientes con galactosemia y debe ser utilizada con precaución, teniendo en cuenta la carga osmótica, en pacientes con insuficiencia cardíaca de grado funcional IV. Como efectos adversos cabe destacar sensación de dolor o calor en el sitio de inyección debida a la irritación del endotelio vascular. Otros efectos incluyen alteraciones gustativas, disnea, alteraciones de la presión arterial, cefaleas y reacciones de hipersensibilidad.

Las microesferas de albúmina con octafluoropropano están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad a albúmina y pacientes con hipertensión pulmonar. Debe tenerse especial precaución en pacientes con enfermedades cardíaca, pulmonar, renal y hepática graves.

En resumen, la utilización de una técnica u otra en el diagnóstico por la imagen depende por una parte de su

inocuidad y su capacidad diagnóstica y por otra de su relación coste beneficio. Utilizándose menos específicas generalmente más económicas en procesos de cribado y las más específicas en fases más concluyentes del diagnóstico definitivo de las enfermedades.

2 RADIOFARMACIA

La Radiofarmacia es una Especialización Farmacéutica regulada desde 1982, en el artículo tercero, grupo segundo (especializaciones farmacéuticas que no requieren básicamente formación hospitalaria), del Real Decreto 2708/1982, de 15 de octubre, por el que se regulan los estudios de especialización y la obtención del Título de Farmacéutico Especialista(8). Se incluyó por primera vez en las Pruebas Selectivas para la Formación Sanitaria Especializada (pruebas FIR) en la convocatoria del año 1993, con un periodo de formación de 2 años. La primera promoción fue de 3 plazas exclusivas para farmacéuticos y posteriormente se han ofertado plazas también para los licenciados en Ciencias Químicas.

La Comisión Nacional de la Especialidad define la Radiofarmacia como la aplicación de la práctica farmacéutica al estudio, preparación, control y dispensación de los medicamentos radiofármacos, tanto en su vertiente industrial como hospitalaria(20). Sin embargo, en el ámbito en el que se enmarca este capítulo, la forma más clara y sencilla de definir la Radiofarmacia sería decir que es la Farmacia Hospitalaria de los medicamentos radiofármacos, aunque con algunas diferencias consecuencia del carácter radiactivo de éstos.

La relación entre Farmacia Hospitalaria y Radiofarmacia puede ser aún mayor ya que además de la citada similitud de funciones, las tendencias actuales apuntan a la vinculación de las Unidades de Radiofarmacia, al menos orgánicamente, a los Servicios de Farmacia Hospitalaria. También debe tenerse en cuenta que el nuevo programa de formación en la Especialidad de Farmacia Hospitalaria incluye un periodo de rotación por Radiofarmacia. Por todo ello, se ha realizado este capítulo con especial dedicación a aclarar conceptos y analizar los aspectos legales de mayor interés para la Farmacia de hospital.

2.1. Conceptos^(1,10,24)

Radiofármaco

Cualquier producto que cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica

Tabla 1. Hormonas y análogos.

Principio Activo	Dosis	Nombre comercial	Indicaciones
Ceruletida	IM: 0,2-0,6 mcg/kg. IV: 1-2 ng/kg/min en 60-90 min.	IV, IM: Takus 5 mcg, amp.	Diagnóstico de la contracción de la vesícula biliar y función pancreática.
Desmopresina	0,1 mcg (<10 kg); 0,2 mcg (10-20 kg); 2 mcg (30-50 Kg); 4 mcg (>50 kg)	IV: Minurin® 4 mcg/1 ml, amp.	Prueba de capacidad de concentración renal (diabetes insípida).
Dexametasona	8 mg	Fortecortin® 4 mg/1 ml AMP	Diagnóstico del síndrome de Cushing
Gonadorelina	25-500 mcg/24 en días consecutivos o 100 mcg.	Luforan® 500 cg vial	Diagnóstico de función hipotálamica FSH y LH
Liotironina	50 mcg/día durante 15 días	Cynomel® 25 mcg comp.	Determinación de la eficacia del yodo radioactivo en tumores de tiroides.
Metirapona	Adultos: 750 mg (15 mg/kg) cada 4 h. Niños: 15 mg/kg/4 h.	OR: Metopirone® 250 mg, comp.	Test de valoración de la función hipotalámico-pituitaria. Síndrome de Cushing.
Glucagon	1 mg	IM, IV, SC: Glucagon gen Novo Nordisk® 1 mg kit.	Como relajante del tracto gastrointestinal durante pruebas diagnósticas.
Gonadorelina	100 mcg	IV, SC: 100 mcg, vial.	Tratamiento y diagnóstico función hipofisaria. Hipogonadismo.
Secretina	Diagnóstico de función pancreática: 1 UC/kg. Diagnóstico gastrinoma: 2 UC/kg.	IV: Secrelux®100 UC (unidades clínicas), vial.	Diagnóstico de la función pancreática. Diagnóstico del gastrinoma (Síndrome de Zollinger Ellison).
Pentagastrina	Adultos: IM,SC: 6 mcg/kg. Infusión IV: 0,1-12 mcg/kg/hora	IV, IM, SC: Peptavlon® 0,5 mg/ 2 ml, vial.	Carcinoma gástrico. Úlceras duodenales. Anemia perniciosa. Síndrome Zollinger-Ellison.
Protirelina	IV: Adultos: 200-400 mcg. Dosis máxima: 7 mcg/kg. Niños 6-16 años: 1 mcg/kg, dosis máxima de 500 mcg.	IV: 600 mcg/ 4 mL, amp. TRH Prem® Stimu-TSH®	Hipotiroidismo de origen central o periférico, hipertiroidismo: enfermedad de Basedow, adenoma tóxico. Anomalías de la secreción de prolactina.
Tetracosactido	1 ml (0,25 mg) Determinar niveles de cortisol a los 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h y 5 h.	IV: Synacthen® 0,25 mg/1 ml, amp. (Nuvacthen®, IV: 0,25 mg/1 ml, amp.)	Diagnóstico de insuficiencia adrenocortical.

Tabla 2. Productos de contraste para RMN y ecografías

Principio Activo	Dosis	Nombre comercial	Indicaciones
Ácido gadopentético	0,2-0,4 ml/kg	Magnevist®, Magnograt®	RMN craneal, espinal y de cuerpo entero. Y digestivo (enteral).
Ácido gadotérico	0,1-0,2 ml/kg	Dotarem®	RMN encéfala medular, abdominal y osteoarticular.
Ferumóxido	2-4 sobres	Abdoscan®	RMN abdominal.
Galactosa/Pálmítico ác.	5-10 ml de soluciones de 200-400 mg/ml	Levovist®	Ecografica doppler vascular.
Gadoteridol	0,2 ml/kg	Prohance®	RMN encefálica cuando hay alteración de la barrera hematoencefálica.
Hierro III-Amonio, citrato	2 sobres	Ferrisalz®	RMN abdomen superior.
Hierro III, óxido	0,075 mg/kg	Endorem®	RMN de tumores de hígado.
Mangafodipir	0,5 ml/kg	Teslascan®	RMN para detectar lesiones hepáticas.
Octofluoropropano	0,5-3 ml	Optison®	Ecocardiografía transpulmonar.

contenga uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos).

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.

Equipo reactivo

Cualquier preparado industrial que debe combinarse con el radionucleido para obtener el radiofármaco final.

Precursor

Todo radionucleido producido industrialmente para el marcado radiactivo de otras sustancias antes de su administración.

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.

Pureza radionucleida

Se define como la fracción de la radiactividad total presente en el radiofármaco que se debe al radionucleido deseado.

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.

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.

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 (λ) está relacionada con su vida media física de la siguiente manera: $\lambda = 0.693/T_f$, 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 (λ) es la siguiente: $\lambda = 0,693/T_b$. 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 ”.

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.

2.2. Aspectos generales⁽²¹⁻²⁶⁾

Un radiofármaco es un compuesto radiactivo usado para el diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades humanas cuya aplicación se realiza en los Servicios de Medicina Nuclear.

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 adecua-

damente, sirve para realizar un estudio funcional y/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.

En algunos casos el radiofármaco está formado únicamente por sales simples del radionúclido ya que éste presenta por sí mismo la selectividad necesaria por el órgano diana.

La gran mayoría de los radiofármacos se usan con fines diagnósticos y sólo uno pocos (entre 5-10%), son utilizados con fines terapéuticos.

Una serie de características determinan las peculiaridades de los radiofármacos respecto de otros medicamentos “convencionales”:

- Suelen ser de administración única.
- Se usan generalmente en cantidades traza.
- Principalmente se administran por vía intravenosa.
- La mayoría carecen de efectos farmacodinámicos, no existiendo en estos casos una relación dosis-efecto.
- Tienen una vida media efectiva relativamente corta.
- Emiten radiactividad, lo que hace que el paciente reciba una dosis de radiación inevitable tras su administración. Aunque el efecto de esta radiación es el objetivo en los radiofármacos 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.

2.2.1. Tipos de radiofármacos⁽²¹⁻²⁶⁾

Atendiendo a su elaboración, podemos describir cuatro tipos:

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.

Radiofármacos preparados a partir de productos semimanufacturados

Se forman al marcar equipos reactivos con radionúclidos de semiperíodo corto que se obtienen de generadores.

Radiofármacos producidos inmediatamente antes de su administración

Estos radiofármacos contienen radionucleidos con un semiperíodo 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).

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.

2.2.2. Radiofármaco ideal⁽²¹⁾

Las características que debe poseer un radiofármaco para considerarse ideal son:

Fácilmente disponible

El radiofármaco debe obtenerse con facilidad, ser económico y poder estar disponible en cualquier servicio de Medicina Nuclear. La distancia existente entre el centro productor y el centro usuario limita la disponibilidad de aquellos radiofármacos de semiperíodo muy corto.

Vida Media Efectiva corta

No superior al tiempo requerido para efectuar el estudio, evitando así una irradiación del paciente mayor de la estrictamente necesaria.

El tiempo requerido para el inicio del estudio (obtención de la imagen) depende fundamentalmente de la cantidad de actividad administrada, la fracción de actividad acumulada en el órgano diana y la ventana establecida para la gammacámara o scanner rectilinear. Si un radiofármaco contiene un radionucleído con una vida media física larga podría ser considerado un agente útil, siempre y cuando su vida media biológica sea relativamente corta y viceversa. Por ejemplo el Yb-169-DTPA que es rá-

pidamente eliminado desde el organismo, es considerado un radiofármaco útil a pesar de la larga vida media del Yb-169 (32 días). Radiofármacos que posean una vida media efectiva larga no son útiles ya que proporcionan una innecesaria dosis de radiación al paciente.

Emisión radiactiva adecuada

Los Radionucleidos que decaen por emisión de partículas no deberían ser usados como marcadores de radiofármacos. Estas partículas proporcionan un daño mayor por radiación al tejido que aquel 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 para este efecto son aquellos que emiten un rayo gamma cuya energía esté comprendida entre 30 y 300 keV. Energías inferiores a 30 keV son prácticamente absorbidas en su totalidad por el tejido y no son detectadas externamente por los detectores de NaI (Tl), lo cual impide que se obtenga información adecuada. Por otro lado, rayos gamma con energías superiores a 300 keV son muy difíciles de colimar efectivamente con plomo u otros metales pesados. Además, la sensibilidad de los detectores de NaI (Tl) decrece con el aumento de energía particularmente sobre 300 keV. La situación ideal sería que los rayos fueran monocromáticos y posean una energía de aproximadamente 150 keV condiciones muy adecuadas para los colimadores actuales. Respecto de la abundancia de fotones ésta debería ser lo suficientemente alta para minimizar el tiempo de imagen.

Selectividad elevada por el órgano diana

Para cualquier estudio diagnóstico o tratamiento terapéutico, el radiofármaco debe localizarse en el órgano deseado, debiendo ser la captación en los tejidos circundantes lo más baja posible. Es decir, la relación entre la captación del órgano diana y los tejidos circundantes debe ser lo más alta posible.

Inercia metabólica

El radiofármaco no debe ser metabolizado in vivo antes de su localización en el órgano diana,

puesto que esto podría ocasionar una baja eficacia. La mayoría de los radiofármacos no son metabolizados durante la exploración, sin embargo, en algunos casos, después de su acumulación en el órgano diana el radiofármaco participa en una función metabólica del mismo pudiendo obtenerse así una información funcional de ese órgano.

Dosimetría

La radiactividad inherente al radiofármaco es un efecto inevitable para el paciente que requiere ser valorado en razón de la relación coste/beneficio. Mientras que el beneficio determina su aplicación clínica por la acción terapéutica o diagnóstica, el coste lo determina la irradiación originada, tras su administración. La energía, el periodo de semidesintegración, biodistribución, metabolismo, excreción y tiempo de permanencia del radiofármaco dentro del organismo son parámetros determinantes de la dosimetría.

La dosimetría debida a la radiación ionizante de un radiofármaco, 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.

El radiofármaco ideal será aquel que presente una dosis absorbida alta en el órgano diana cuando se quiera conseguir un efecto terapéutico y una dosis efectiva baja tanto en su aplicación terapéutica como diagnóstica.

Otras

Adecuada reactividad química, fácil preparación, sencillo control de calidad, etc.

En definitiva, el radiofármaco ideal debe poseer aquellas características que aporten una máxima eficiencia en el diagnóstico o tratamiento y una dosis de radiación mínima al paciente. Todos los radiofármacos aportan una radiación inevitable al paciente, no existiendo por tanto el radiofármaco ideal. La elección de un radiofármaco vendrá condicionada por el resultado del análisis de todos los factores anteriores.

Los radiofármacos marcados con Tc-99m son los más utilizados con fines diagnósticos por las características del Tc-99m:

- Periodo de semidesintegración de 6 horas.
- Emisión de radiación gamma (sin emisión beta) de 140 Kev de alto rendimiento.
- Facilidad de formación de compuestos de coordinación con diferentes ligandos.

2.2.3. Mecanismos de acción⁽²⁷⁾

Como se ha indicado, los radiofármacos no suelen presentar acción farmacodinámica por lo que su mecanismo de acción es en realidad un mecanismo de afinidad selectiva por el órgano diana. Se localizan en una determinada región del organismo por uno de los siguientes mecanismos:

Transporte activo

El radiofármaco es captado en contra de un gradiente de concentración, por ejemplo el ¹³¹I como ¹³¹INa es captado por la glándula tiroides. Este mecanismo da información de la morfología y funcionalismo del órgano estudiado.

Bloqueo capilar

En este mecanismo se basa la gammagrafía de perfusión pulmonar. Se administra una suspensión de microesferas o macroagregados de albúmina con 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

El bazo es el órgano encargado de retirar los eritrocitos alterados o dañados de la circulación. Inyectando eritrocitos marcados y sensibilizados con algún agente químico o con calor, éstos son retirados por el bazo obteniendo una imagen de este órgano.

Fagocitosis

Las células del sistema reticuloendotelial tienen la capacidad de fagocitar partículas de pequeño tamaño con un diámetro comprendido entre 20-500 nm. El tamaño de las partículas determina qué órgano es el más idóneo para su localización. Las partículas más grandes son captadas por el bazo, las de tamaño medio por el hígado y las más pequeñas son captadas por la médula ósea.

Localización compartimental

La distribución espacial inicial del radiofármaco se restringe a un compartimiento definido, como puede ser el sistema circulatorio, líquido cefalorraquídeo y otros.

Adsorción química:

Cuando el radiofármaco se fija a la superficie de una estructura sólida como en el caso del In-111-plaquetas sobre la superficie de un trombo activo.

Reacción antígeno-anticuerpo

Es el caso del empleo de anticuerpos marcados con un radionúclido para que se fijen sobre los antígenos específicos. Un ejemplo es el In-111-OncoScint para localizar carcinoma colorectal.

Unión a receptores

Cuando el radiofármaco presenta alta afinidad por los sitios de unión de un determinado receptor. Como ejemplo el In-111-octotrido para localizar tumores neuroendocrinos.

Difusión simple

El radiofármaco atraviesa las membranas por difusión simple para unirse a componentes celulares.

El diagnóstico de determinadas patologías mediante la utilización de radiofármacos puede llevarse a cabo por:

- La delimitación de áreas en un tejido u órgano donde la captación del radiofármaco está aumentada con respecto a un área de distribución homogénea.
- La delimitación de áreas de un tejido u órgano donde la captación del radiofármaco se halla disminuida con respecto a un área de captación normal.
- Mediante parámetros funcionales, determinando la llegada y la desaparición del radiofármaco del área de estudio.

2.2.4. Distribución y eliminación^(23,24)

Después de la absorción o tras la inyección intravenosa, los radiofármacos se distribuyen y eliminan del organismo de forma similar a la de cualquier otro fármaco. Dependiendo de factores fisiológicos (flujo sanguíneo, situación fisiopatológica...) y de las propiedades fisicoquímicas del radiofármaco (liposolubilidad, unión a proteínas plasmáticas...) pueden

eliminarse inalterados o después de sufrir un proceso de biotransformación metabólica.

Los radiofármacos se unen en distinto grado a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, aunque alguno se une específicamente a otras proteínas, como es el caso de los iones metálicos de In y Ga, los cuales se unen firmemente a la transferrina del plasma. En la unión del radiofármaco a las proteínas plasmáticas influyen factores debidos al radiofármaco como son la carga de éste y su pH y factores debidos a las propias proteínas como su naturaleza y la concentración de aniones en el plasma. De estos factores cabe destacar el papel que juega la composición de la proteína en grupos carboxilos, aminos e hidroxilos, así como la configuración de estos grupos en la estructura molecular. Estos factores determinan el alcance y la fuerza de unión con el radiofármaco lo que afecta a la distribución y aclaramiento plasmático del radiofármaco, así como a su captación por el órgano diana.

2.2.5. Síntesis^(22,27)

Para la síntesis de un radiofármaco hay que tener en cuenta diversos factores que son determinantes para obtener un medicamento seguro y de calidad. Entre éstos destacan:

Compatibilidad química y estequiometría:

para sintetizar un radiofármaco hay que tener en cuenta la compatibilidad química del radionúclido con la molécula que va a ser marcada. En el caso de los compuestos tecnecios, los nuevos radiofármacos se preparan basándose en pruebas de ensayo y error debido a que hoy en día aún no se conoce claramente el comportamiento químico del Tc-99m. Además de la compatibilidad de los productos utilizados, es necesario conocer las proporciones adecuadas de cada componente ya que un exceso o defecto en un componente de la preparación del radiofármaco puede dar lugar a una alteración del producto que se espera sintetizar o a que incluso éste no llegue a formarse.

Carga y tamaño de la molécula

La carga de la molécula determinará, junto a los grupos químicos presentes, la solubilidad del compuesto. Mientras las moléculas que tienen una gran carga presentan una elevada solubilidad en soluciones acuosas, las no cargadas y por tanto

menos polares, serán más solubles en soluciones orgánicas. Por otro lado, el radiofármaco debe ser estable en solución acuosa y compatible con el pH sanguíneo. De la misma forma que ocurre con cualquier fármaco, cuanto más liposoluble es un radiofármaco, mayor es su unión a las proteínas plasmáticas y con más facilidad difunde a través de las membranas celulares. Por último, el tamaño de la molécula del radiofármaco es un factor determinante de su distribución en un sistema biológico.

Estabilidad

La estabilidad de las preparaciones es uno de los mayores problemas que presentan los radiofármacos. Éstos deben ser estables tanto *in vitro* como *in vivo*, factores como la luz, la temperatura y el pH, entre otros, pueden afectar a su estabilidad, lo que condiciona los métodos de preparación y la conservación de estos compuestos.

Biodistribución

El estudio de la biodistribución es esencial para establecer la eficacia y el uso del radiofármaco. Este estudio incluye la unión a las proteínas plasmáticas, la distribución en los distintos tejidos y factores de eliminación como el aclaramiento plasmático y la excreción del radiofármaco. Los estudios de biodistribución se realizan en animales de experimentación a los que tras administrarles el radiofármaco y esperar el tiempo adecuado se les sacrifica y se mide la radiactividad de los distintos órganos y tejidos.

2.2.6. Marcaje^(24,28)

La operación de radiomarcaje consiste en la introducción de un radionucleido en una molécula para obtener el radiofármaco. Existen varios métodos para obtener un radiofármaco siendo las técnicas más empleadas las siguientes:

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 tecnecios. A veces el radionucleido no se une directamente a la molécula que se pretende marcar y necesita de

un quelato bifuncional para realizar el marcaje, como es el caso del EDTA o DTPA cuando se conjuga con ^{111}In para el marcaje de proteínas.

Reacciones de intercambio isotópico

En estas reacciones, 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. Un ejemplo de radiofármaco obtenido por este método es el I-131-Orto-yodohipúrico.

Biosíntesis

Este método 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}Co o ^{58}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.

Síntesis a partir de compuestos sencillos

Por este método se producen radiofármacos a partir de compuestos radiactivos simples, mediante una síntesis química.

2.2.7. Control de calidad^(10,18,24)

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 en una Unidad de Radiofarmacia.

Los controles que se realizan a los radiofármacos comprenden una serie de pruebas cuyo objetivo es asegurar la identidad, pureza, seguridad biológica y eficacia del preparado antes de su

administración. Estos controles tienen una gran importancia en aquellos productos de preparación extemporánea, asegurando las características del producto final, no cubiertas por el control de calidad del fabricante. El control de calidad se realizará atendiendo a las características del radiofármaco, así como a la vía de administración del mismo. Por sus diversas características se pueden agrupar en:

Controles biológicos

Son fundamentalmente el control de esterilidad y el de pirógenos.

Controles fisicoquímicos

Se realizan el control organoléptico, del tamaño y número de partículas, pH y pureza química.

Controles radiactivos

Son los controles de calidad que los hacen diferenciables al resto de medicamentos. Se basan en la determinación de la pureza radionucleídica y radioquímica.

La pureza radionucleídica se determina como el porcentaje de radiactividad presente en el radiofármaco que se encuentra en la forma del radionúclido deseado. Es importante ya que la presencia de otros radionúclidos incrementa la dosimetría indeseable al paciente y empeora las imágenes obtenidas.

La pureza radionucleídica se establece por la determinación del espectro radiactivo del radiofármaco y el utillaje necesario es el existente normalmente en los servicios de Medicina Nuclear (activímetros, contador de pozo, gammacámaras...) que permiten su identificación en razón de las diferentes energías de emisión que presenta específicamente cada radionúclido.

Quizás el control de la pureza radionucleídica más frecuente en la Unidad de Radiofarmacia sea la determinación de la presencia del Mo-99 en el eluido del generador de Tc-99m.

En las monografías que se describen en la farmacopea se recoge los criterios de pureza radionucleídica para cada radiofármaco.

La pureza radioquímica determina el porcentaje de radiactividad ligada al principio activo del radiofármaco. En la práctica se exige una pureza superior al 90% para ser administrado al paciente.

Para la determinación de la pureza radioquímica se utilizan métodos de cromatografía en papel y/o capa fina como soporte y una gran diversidad de solventes como eluyentes. Para cada tipo de radiofármaco se han descrito varios sistemas diferentes de componentes entre soportes (papel Whatman 1,3MN, silicagel...) y eluyentes (suero fisiológico, acetona, metil etilcetona, etc.) utilizándose en cada caso el mejor sistema entre la adherencia del producto al soporte y su solubilidad en el solvente que permita una mejor diferenciación del radiofármaco del resto de impurezas presentes.

En el caso de los compuestos de tecnecio, las impurezas radioquímicas básicamente consisten en la presencia de tecnecio libre y de tecnecio reducido no ligado al vehículo o equipo reactivo del radiofármaco. Una mala calidad en la pureza radioquímica del radiofármaco conlleva la obtención de una distribución diferente del radiofármaco que repercute en la eficacia del diagnóstico.

En la Unidad de Radiofarmacia es obligatorio practicar los controles de calidad radioquímicos establecidos para cada lote de radiofármaco preparado de forma extemporánea.

2.3. Aplicaciones clínicas^(5,21-31)

2.3.1. Radiofarmacos para diagnóstico

Están compuestos por un radionúclido emisor de radiación procedente del núcleo del átomo (gamma o positrones) unido a una molécula (marcaje) cuyo comportamiento biológico dentro del organismo es el adecuado para el estudio morfológico y funcional de un órgano o tejido.

Una vez administrado el radiofármaco se distribuye en el paciente con unas propiedades cinéticas influenciadas por la situación fisiopatológica del organismo. La emisión radiactiva permite detectar este comportamiento sin alterar el medio en el que se encuentra. La detección de la radiactividad administrada al paciente radica en las características físicas del radionúclido componente del radiofármaco que le confiere la sensibilidad del método. Los sistemas de detección se basan en la transformación de la radiactividad en luz, esta en corriente eléctrica para finalmente obtener un registro ya sea en forma de dígitos o imágenes.

Para la detección de la radiactividad de los radiofarmacos se emplean equipos específicos existentes en

los Servicios de Medicina Nuclear y que abarcan desde los simples lectores de dosis que expresan su lectura en dígitos hasta los complejos equipos de obtención y procesado informático de las imágenes obtenidas desde el exterior del paciente.

La característica química y el comportamiento biológico dentro del organismo de cada radiofármaco confieren la especificidad al método. Su farmacocinética puede ser valorada en muestras biológicas de sangre y/o orina o bien mediante su visualización en imágenes desde el exterior del paciente, siendo el sistema utilizado para el diagnóstico, control y evolución de numerosas enfermedades.

A continuación se detallan los principales radiofármacos que actualmente se utilizan con fines diagnósticos:

Sistema nervioso

Están autorizados radiofármacos de tecnecio-99m marcando la exametazima, y el bicisato. También se utiliza el Yodo-123 marcando el Ioflupano.

Su solubilidad les permite atravesar la barrera hematoencefálica, siendo metabolizado un máximo de un 10% de la dosis administrada en el cerebro. El resto de actividad sigue una ruta de excreción por vía urinaria y entérica.

Su eficacia radica en estudios de perfusión cerebral y su seguridad se establece en unos índices de dosimetría aceptables (inferiores a 8 mSv/exploración) y no presentan contraindicaciones reseñables. Se acepta su administración con un control de calidad superior al 90%.

Sistema renal

Se dispone de diferentes radiofármacos de tecnecio-99m, bien marcando el ácido dimercaptosuccínico (DMSA), bien el ácido dietilaminopentacético (DTPA) o bien la betiatida (MAG3).

Su eficacia diagnóstica radica en que permiten obtener imágenes del parénquima renal (DMSA) o bien permiten obtener imágenes dinámicas y morfológicas a la vez al ser eliminados específicamente por filtrado glomerular (DTPA) o son representativos del flujo plasmático renal (MAG3).

El edetato (EDTA) marcado con cromo-51 es también un emisor gamma, y aunque sus características físicas no le permiten ser detectado como imágenes, su aclaramiento plasmático permite valorar el filtrado glomerular.

Con dosimetrías inferiores a 2 mSv/exploración no presenta contraindicaciones de interés.

Control de calidad con un porcentaje superior al 95%.

Sistema reticuloendotelial

Se utilizan diversos radiofármacos marcados con tecnecio-99m.

Su eficacia radica en el carácter coloidal de la molécula, según sea su tamaño permite estudiar el sistema reticuloendotelial (hígado, bazo, médula ósea) o bien para valorar los vasos linfáticos.

En el primer caso se administra por vía endovenosa y en el segundo caso por vía subcutánea. Su dosimetría es del orden de 5 mSv/exploración. Presenta controles de calidad superiores al 95%.

Sistema cardiaco

Se utilizan diferentes radiofármacos marcando radioisótopos de tecnecio, talio y emisores de positrones cuya característica común es que son captados por el miocito en un alto porcentaje. Marcados con tecnecio-99m se están utilizando la tetrofosmina y el metoxiisobutylisonitril (MIBI). El talio-201 en forma de cloruro tiene un comportamiento similar al potasio. Como radioisótopos emisores de positrones hay varios descritos, como el amonio-13, en la bibliografía científica, no estando disponible en nuestro país.

Los propios hematíes del paciente marcados con tecnecio-99m también se utiliza para valorar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Se requiere de procesos informáticos sofisticados para el tratamiento de las imágenes y delimitar las áreas de interés respecto al resto de su distribución en el organismo. Su eficacia radica en la valoración de zonas isquémicas del miocardio, así como su funcionalidad y su valoración en diferentes condiciones del paciente entre situación de estrés y de reposo.

La dosimetría del talio-201 es la más alta respecto al resto, lo cual le ha hecho ser desplazado en la práctica clínica por los radiofármacos de tecnecio-99m que presentan controles de calidad superiores al 95%.

Sistema pulmonar

La eficacia diagnóstica con radiofármacos en el pulmón radica en que permite valorar dos funciones distintas según la vía de administración:

- La ventilación alveolar.
- La perfusión sanguínea del parénquima.

En el primer caso se administra el radiofármaco por vía inhalatoria en forma de aerosol y se obtienen imágenes de su distribución alveolar. En la práctica se utilizan aerosoles de tecnecio-99m marcando el dietilaminopentacético (DTPA) o bien radioisótopos de gases nobles como el Xenon-133 y el Criptón-81m.

Por otra parte, la perfusión sanguínea se determina por la administración intravenosa de macroagregados de albúmina humana marcada con tecnecio-99m que se localizan en los capilares del parénquima pulmonar permitiendo obtener imágenes de la perfusión sanguínea pulmonar.

La seguridad viene condicionada por el riesgo de espasmo bronquial en la ventilación y de la existencia de shunt cardio-pulmonar en los estudios de perfusión.

El control de calidad radica en la comprobación de las partículas de macroagregados de albúmina en un tamaño inferior a 150 μm y en un número no superior a 800.000 por dosis. La pureza radioquímica suele ser muy alta superior al 95%.

Un lote de un radiofármaco de macroagregados de albúmina humana procedente de un donante inglés afectado de la enfermedad de la encefalopatía espongiiforme fue motivo de retirada por las Autoridades Sanitarias, con los consiguientes problemas a causa de que se utilizó el sistema de retirada habitual pero los radiofármacos no están siendo distribuidos por los canales farmacéuticos reglamentarios lo que dificultó la retirada y la identificación de los pacientes que habían recibido dicho lote.

Sistema óseo

Para estos estudios existen diferentes radiofármacos marcados con tecnecio-99m. El principio activo del radiofármaco suele ser un complejo fosforado que se localiza en los huesos por fenómenos de adsorción sobre los cristales de hidroxapatita. Cerca del 50 por ciento de la actividad se elimina por orina. Las áreas de mayor actividad osteogénica suelen captar mayor cantidad de radiofármaco, hecho que se traduce en una localización más intensa de la imagen gammagráfica del hueso. Su eficacia diagnóstica radica en la diferenciación de las distintas patologías del hueso, desde la localización

de infección hasta la determinación de metástasis óseas derivadas de diferentes neoplasias.

Su seguridad dosimétrica se expresa en 6 mSv/exploración, teniendo que ser valorada su administración en pacientes con hipocalcemia.

Al igual que el resto de radiofármacos marcados con tecnecio-99m presentan una alta pureza radioquímica (superior al 90%).

Sistema endocrino

Se utilizan radiofármacos del tecnecio-99m y de diferentes radioisótopos del yodo (yodo-123, yodo-131) y otros radionúclidos como el Indio-111. El tecnecio-99m en forma de pertecnecato se distribuye dentro del organismo en el tiroides, estómago y plexos coroideos. Su eficacia diagnóstica radica en las diferentes patologías que cursan con afectaciones de estas áreas.

Radiofármacos del yodo-123 y yodo-131 como sal sódica son utilizados en la valoración del tiroides, ya que se metabolizan específicamente en esta glándula. Aunque las dosimetrías de las dosis radiactivas absorbidas por el organismo son más altas para los radioisótopos del yodo, continúan utilizándose por ser mejor su especificidad metabólica. Todos ellos presentan una alta pureza radioquímica.

Sistema hematológico:

Normalmente se utiliza el marcaje de las diferentes células sanguíneas disponiéndose de varios radiofármacos marcados con cromo-51, tecnecio-99m, indio-111.

Básicamente, el marcaje radica en la obtención de una muestra sanguínea del paciente, su purificación o enriquecimiento de la muestra en la célula de interés, su marcaje y purificación posterior antes de su readministración al paciente.

La eficacia diagnóstica varía según el tipo de célula marcada y su función dentro del organismo. El marcaje de hematíes permite la visualización de los vasos sanguíneos y se utilizan para la determinación de la volemia, masa celular (cromo-51), función ventricular y búsqueda de sangrados ocultos (tecnecio-99m).

Una modalidad específica es la alteración morfológica final de los hematíes marcados con tecnecio-99m permite valorar la imagen esplénica al ser este órgano el responsable de su catabolización.

Si las células marcadas con tecnecio-99m son los propios leucocitos del paciente, su localización permite valorar la existencia de focos infecciosos en las distintas zonas del organismo, ya sea en los huesos o en abscesos ocultos.

Finalmente, si las células marcadas con indio-111-oxina son las plaquetas, permite valorar su cinética y establecer la supervivencia plaquetar en trombocitopenias.

La seguridad de estas exploraciones radica en garantizar las condiciones asépticas de la manipulación de la sangre del paciente y evitar errores de identificación de las muestras.

La dosimetría oscila entre un 2 y 8 mSV/exploración. El control de calidad además de la pureza radioquímica del radiofármaco se establece en el rendimiento del marcaje y en la viabilidad final de las propias células marcadas.

Tumores sólidos

Radionúclidos como el galio-67 en forma de citrato se ha venido utilizando con este fin. Aunque no se conoce bien su tropismo se discute que su carácter catiónico sea el responsable de su localización. En este sentido otro radionúclido como el talio-201 en forma de cloruro parece tener el mismo comportamiento. Precisamente este carácter catiónico de la molécula se ha utilizado en el radiofármaco del tecnecio-99m marcando el metoxiisobutilisonitril (MIBI), estando autorizado su uso en el estudio de las neoplasias de mama. Las ventajas que a priori presenta este radiofármaco es su mejor detección externa con una menor radiación absorbida indeseable por el paciente.

El yodo-123 marcando la metilbencilguanidina (MIBG) se utiliza para la localización y estudio de tumores originarios embriológicamente de la cresta neuronal como los neuroblastomas.

Otro radiofármaco utilizado en este campo es el indio-111 marcando un análogo de la somatostatina cómo es el octeótrido, que se utiliza en localizar tumores portadores de receptores de somatostatina. Recientemente se han desarrollado radiofármacos de tecnecio-99m marcando anticuerpos monoclonales específicos de diversos tumores. Su amplia biodistribución los hace muchas veces inespecíficos para la localización tumoral a estudiar.

Avances recientes de la utilización de emisores de positrones como el fluor-18 marcado a la desoxi-

glucosa parece obtener una mayor sensibilidad en la detección y localización de metástasis, estando su utilización en un proceso de desarrollo tecnológico en nuestro país.

La eficacia diagnóstica de estos radiofármacos radica obviamente en la localización y control de recidivas de masas tumorales neoplásicas.

Su seguridad viene condicionada o por su dosimetría como es el caso del galio-67 y talio-201 o por la sensibilización a anticuerpos murínicos en el caso de los radiofármacos monoclonales.

El control de calidad se mantiene en la tónica del resto de radiofármacos con una alta pureza radioquímica superior al 90%.

2.3.2 Radiofármacos utilizados en terapéutica

Se trata de radiofármacos cuyo componente radionúclido es un emisor beta.

La emisión beta se caracteriza por producir un daño celular debido a su carácter corpuscular al ceder su energía al medio en el que se encuentra. Una vez administrado y localizado en la célula o zona patológica de interés, la energía que cedida provoca el efecto terapéutico que se desea.

Según su biodistribución podemos considerar el tipo de terapia en:

Antiinflamatoria

Se trata de radiofármacos marcados con itrio-90, erbio-169, renio-185 y el oro-198 marcando moléculas de característica coloidal que se administran en cavidades corporales. El aspecto coloidal les permite permanecer dentro del recinto en el que se han administrado sin difundir fuera de él.

Metabólica

Otros radiofármacos con fines terapéuticos son los que aprovechan su metabolización para hacer llegar al área de interés su acción terapéutica. En este caso consideraríamos los radiofármacos marcados con yodo-131, estroncio-89 y samario-153. El yodo-131 en forma de yoduro sódico es metabolizado en un 35% en la glándula tiroidea siendo el resto eliminado en su mayor parte en orina. Patologías sucintas de interés para ser administrado son las neoplasias de la glándula y en su hiperfunción, siendo el radiofármaco que en estas patologías, el que tradicionalmente se viene empleando en los

servicios de Medicina Nuclear.

Otro radiofármaco empleado marcado con yodo-131 es la metilbencilguanidina (MIBG) que se emplea en tumoraciones diagnosticadas y captantes de dicho radiofármaco.

El estroncio-89 en forma de cloruro se utiliza para paliar el dolor óseo en metástasis óseas de carcinoma de próstata. La localización de este radiofármaco en el hueso y en mayor parte en donde existe la metástasis representa un alivio del dolor.

En el mismo sentido se emplea el samario-153 formando complejo con el etilendiaminotetrametileno-fosfónico (EDTMP), que tanto se utiliza en metástasis óseas de carcinoma de próstata como de mama. Su tiempo efectivo es muy corto y requiere el uso de dosis de mayor actividad.

También tradicionalmente el fósforo-32 en forma de fosfato sódico se ha utilizado en el tratamiento de la policitemia vera como depresor medular.

La seguridad en el tratamiento con radiofármacos comporta una mayor radiación al paciente y de efectos indeseables aunque poco probables sobre su organismo. Situación que debe ser tenida en cuenta en pacientes que se encuentren en situaciones precarias, debiendo valorarse su estado hematológico y la evolución de su patología con el fin de encontrar un equilibrio entre la relación coste/beneficio de la enfermedad y el riesgo para el paciente.

Por regla general, los radiofármacos de uso terapéutico se distribuyen para su administración directa y sólo requieren del ajuste de la dosis para cada paciente. El propio laboratorio productor asegura su calidad no requiriendo de la práctica de controles de calidad.

Se encuentran en fase de ensayo clínico radiofármacos de anticuerpos tumorales específicos de cáncer de ovario y tumores cerebrales marcados con itrio-90 en el tratamiento de recidivas de estas enfermedades. En estos casos se requiere de una preparación y síntesis del radiofármaco en la propia Unidad de Radiofarmacia y es obligado garantizar su calidad mediante la determinación de la pureza radioquímica final del preparado.

2.4. Legislación

La legislación que regula la Especialización de Radiofarmacia y los medicamentos radiofármacos, tal y como ha ocurrido con otras Especialidades, aparece

tras años de existencia de dicha actividad. Durante ese tiempo, algunas de las funciones de la Especialización han sido realizadas por diferentes profesionales, mayoritariamente farmacéuticos y químicos, pero también en algunos casos por médicos o por personal de enfermería. Los farmacéuticos que han realizado esta labor han podido obtener el Título de Especialista en Radiofarmacia por la vía que la Administración ha determinado (Real Decreto 412/1997, de 21 de marzo) ⁽⁹⁾. Los licenciados en Ciencias Químicas que han ejercido estas funciones y los que han completado el periodo de formación en la Especialidad tras superar el QIR, obtienen la consideración de expertos en Radiofarmacia, ya que hasta la fecha sólo médicos y farmacéuticos tienen reguladas las especialidades sanitarias. Esta diferenciación entre Especialistas y Expertos existe también desde hace años en otras Especialidades multidisciplinares como Análisis Clínicos, Bioquímica Clínica, Microbiología y Parasitología e inmunología. Actualmente se está tramitando el proyecto de Real Decreto por el que se crean y regulan las especialidades sanitarias para Químicos, Biólogos y Bioquímicos, lo que terminará con esta situación. Sin embargo, en el caso concreto de la Radiofarmacia algunas de las funciones de esta Especialización son, de acuerdo con la legislación vigente, competencia exclusiva de los farmacéuticos, por lo que la solución va a ser más compleja.

Por otro lado, los médicos Especialistas en Medicina Nuclear han mostrado ciertas reticencias e incluso en algunos casos se han opuesto a la creación de Unidades de Radiofarmacia y su adecuada dotación de personal y funciones ya que ello supondría ceder algunas competencias sobre los medicamentos radiofármacos. Ello ha generado cierta conflictividad y polémica hasta el punto de que se ha llegado a poner en duda la condición de medicamentos de los radiofármacos, lo que junto con otras razones ha contribuido a que actualmente aún esté pendiente el desarrollo de la legislación sobre estos medicamentos, incluyendo la falta de creación de las correspondientes Unidades de Radiofarmacia. Las tendencias actuales para resolver esta situación apuntan a la vinculación de las Unidades de Radiofarmacia a los Servicios de Farmacia Hospitalaria, aunque ubicadas físicamente en los Servicios de Medicina Nuclear (recomendación del INSALUD en la Guía de Gestión de los Servicios de Farmacia de 1997) o crear dichas Unidades como servicios Farmacéuticos independientes.

En cualquier caso, debe quedar claro que los radiofármacos son considerados medicamentos en todos los países miembros de la unión Europea (Directiva 89/343/CEE)⁽¹¹⁾ así como en el resto de países occidentales. Algo evidente si tenemos en cuenta la definición de medicamento (Art. 8, de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento)⁽¹⁾:

“...toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en las personas o en los animales que se presente dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar funciones corporales o al estado mental...”

Como sustancia medicinal se define "toda materia, cualquiera que sea su origen- humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo- a la que se le atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento".

Las características especiales de los radiofármacos han motivado un tratamiento específico en la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, que los regula en la sección sexta del Capítulo cuarto del Título segundo, y en el ámbito de la Comunidad Europea, mediante la aprobación de la Directiva 89/343/CEE, que extiende a los radiofármacos el ámbito de aplicación de las Directivas generales sobre medicamentos y establece disposiciones complementarias^(1,12).

En España, para establecer una regulación específica que desarrolle la citada Ley del Medicamento y armonizar ésta con lo dispuesto en la Directiva 89/343/CEE y demás normas comunitarias sobre medicamentos, se crea el Real Decreto 479/1993, de 2 de abril, por el que se regula los medicamentos radiofármacos de uso humano⁽¹⁰⁾. En él se indica que los medicamentos radiofármacos incluyen, además de los radiofármacos definidos como tales, los generadores, equipos reactivos y precursores, cuyas definiciones se han visto anteriormente.

No se consideran incluidos en el citado Real Decreto los radionucleidos en forma de fuentes selladas ni los reactivos radiactivos que no sean administrados al paciente. Es decir, no se incluyen las fuentes radiactivas empleadas en Radioterapia ni los reactivos radiactivos utilizados en técnicas analíticas como el radioinmunoanálisis (RIA) o análisis inmunoradiométrico (IRMA).

Los radiofármacos comercializados en España es-

tán registrados como Especialidades Farmacéuticas de uso hospitalario y de dispensación con receta médica. Los generadores, equipos reactivos, precursores y radiofármacos fabricados industrialmente tienen la consideración de medicamentos y están sometidos a autorización y registro previos por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo. La autorización prevista en el punto anterior no será exigida para la preparación temporal de un radiofármaco, que sólo se podrá preparar a partir de generadores, precursores y equipos reactivos debidamente autorizados y de acuerdo con lo establecido en el artículo 11 del Real Decreto 479/1993⁽¹⁰⁾.

Los preceptos de este Real Decreto no afectan a las medidas legales sobre protección contra las radiaciones ionizantes de las personas sometidas a exámenes o tratamientos médicos o para la protección de la salud pública y de los trabajadores.

Para la fabricación de estos medicamentos radiofármacos deben aplicarse las Normas de Correcta Fabricación establecidas para las especialidades farmacéuticas adaptadas a las especiales características de los mismos, de acuerdo con los preceptos establecidos en las normas de correcta fabricación de medicamentos radiofármacos (BPR) que se incluyen en el anexo I del citado Real Decreto⁽¹⁰⁾ y que se resumen más adelante.

Esta fabricación se debe acomodar y cumplir las exigencias de la Directiva 80/836/EURATOM y de sus posteriores modificaciones, la cual ha dejado sentados los principios básicos para la protección sanitaria del público en general y de los trabajadores ante los peligros de las radiaciones ionizantes⁽¹²⁾.

El Real Decreto 479/1993 no establece ninguna vía de adquisición, distribución o dispensación específica para los radiofármacos por lo que, tal y como se indica en artículo 13 del propio RD:

“En lo no previsto por el presente Real Decreto, los medicamentos radiofármacos se registrarán por lo dispuesto en la Ley del Medicamento”.

Es decir, la adquisición, distribución y dispensación de los medicamentos radiofármacos se regulan por la Ley del Medicamento y el resto de disposiciones sobre medicamentos^(1,16).

La distribución de medicamentos está regulada por la Directiva 92/25/CEE, por la Ley del Medicamento y por el Real Decreto 2259/1994^(1,13,14). En todas estas normas legales se indica que los medicamentos sólo pueden ser entregados por el distribuidor a otros ma-

yoristas o a personas autorizadas para dispensarlos al público. Por tanto, los distribuidores (y/o comercializadores) no deben entregar directamente estos medicamentos a Servicios no Farmacéuticos, ya que el farmacéutico es el único profesional autorizado legalmente para dispensar medicamentos.

Así mismo, los Ensayos Clínicos están regulados en España por el Real Decreto 561/1993, que incluye a los radiofármacos en su ámbito de aplicación de forma explícita⁽¹⁵⁾.

La gran mayoría de los radiofármacos empleados son de preparación extemporánea, es decir, el equipo reactivo o la muestra autóloga del propio paciente deben ser marcados para obtener el radiofármaco listo para su uso.

En el artículo 11 del Real Decreto 479/1993 se indica que la preparación extemporánea de un radiofármaco sólo se podrá realizar si se cumplen los siguientes requisitos:

- Petición mediante prescripción médica.
- Preparación extemporánea en Unidades de Radiofarmacia realizada por una persona cualificada, bajo la supervisión y control de un facultativo, experto en Radiofarmacia.
- Cumplimiento de las normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos indicadas en el anexo II de dicho Real Decreto.
- Dado el carácter especial de estos medicamentos, las responsabilidades de su buen uso recaerán en el responsable de la Unidad de Radiofarmacia, sin perjuicio de las competencias de los Servicios de Farmacia Hospitalaria de acuerdo con lo dispuesto en la Ley del Medicamento.

En el anexo II del mismo Real Decreto se indica que la responsabilidad en la preparación de un radiofármaco corresponderá a un farmacéutico u otro facultativo con formación teórico-práctica en Radiofarmacia suficiente para asumir tal responsabilidad, de acuerdo con la legislación vigente.

El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos al entender que el artículo 11 y el citado apartado del anexo II del Real Decreto 479/1993 vulneraban algunos aspectos de la legislación y atentaban contra las responsabilidades profesionales de los farmacéuticos sobre los medicamentos, interpuso recurso contencioso administrativo 1/538/1993. La sentencia del Tribunal Supremo de 12 de marzo de 1998, reflejada en la Orden de 10 de julio de 1998 (BOE de 6

de agosto de 1998), desestima la revisión del artículo 11, pero considera no conforme al ordenamiento jurídico la parte citada del anexo II con el argumento siguiente:

El artículo 52.2 de la Ley del Medicamento establece que no se necesita registro sanitario para la preparación extemporánea de un radiofármaco si se realiza exclusivamente a partir de generadores, equipos reactivos y precursores autorizados y con arreglo a las instrucciones del fabricante. Pero, en el caso de los radiofármacos basados en muestras autólogas del propio paciente y en los de equipos de fabricación propia, no se emplean exclusivamente productos autorizados, por lo que en rigor sería exigible registro sanitario. Sin embargo, el registro de estos medicamentos no es posible por la vida útil tan limitada, por la preparación artesanal, utilización directa en el mismo centro y, en ocasiones, ser parte de un paciente concreto. Por ello, el Tribunal considera que en estos casos son de aplicación los preceptos generales del artículo 8.10 de la Ley del Medicamento, es decir, los considera como preparaciones oficinales, y estos medicamentos sólo pueden ser preparados por un farmacéutico o bajo su supervisión y dispensados en Oficina de Farmacia o Servicio Farmacéutico⁽¹⁹⁾.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, puede concluirse que para que las Unidades de Radiofarmacia puedan realizar la totalidad de sus funciones cumpliendo la legislación vigente deberían ser autorizadas como Servicios Farmacéuticos o ser vinculadas, al menos orgánicamente, a los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Conclusión que coincide con la de un informe sobre dependencia de las Unidades de Radiofarmacia realizado por un abogado-jefe del estado en diciembre de 1993. Además, por su carácter de medicamento y por argumentos como los comentados en la citada Sentencia del Tribunal Supremo, al menos uno de los Especialistas en Radiofarmacia de la Unidad debería ser farmacéutico.

En cuanto a la regulación específica por Comunidades Autónomas, de todas las Leyes de Ordenación Farmacéutica que las distintas Comunidades Autónomas han ido estableciendo, sólo la Comunidad de Galicia ha incluido de forma explícita a los radiofármacos, quedando por tanto el resto de Comunidades al amparo de lo que establece el RD 479/93, la Ley 25/1990, del Medicamento y el resto de disposiciones sobre medicamentos. Concretamente, la Ley 5/1999, de 21 de mayo, de ordenación farmacéutica de la Comunidad Autóno-

ma de Galicia⁽¹⁷⁾ indica en el Título IV. Radiofármacos, lo siguiente (al no ser demasiado extenso se reproduce textualmente):

Artículo 44. Disposición general

Los radiofármacos de uso humano, en su calidad de medicamentos, se ajustarán a la normativa que los regule.

La preparación extemporánea de radiofármacos se realizará en unidades de Radiofarmacia dirigidas por un Especialista en Radiofarmacia.

Artículo 45. Unidades de Radiofarmacia.

Las unidades de Radiofarmacia podrán ser de dos tipos:

Unidades de Radiofarmacia de tipo I

Podrán realizar procedimientos de preparación de dosis individuales de radiofármacos a punto para ser utilizados, de preparación de radiofármacos a partir de generadores y equipos reactivos y de producción de radiofármacos obtenidos a partir de muestras autólogas del propio paciente.

Unidades de Radiofarmacia de tipo II

Son aquellas que teniendo o no actividad asistencial pueden estar instaladas en locales independientes de los servicios o centros asistenciales y realizar todas las operaciones de producción y preparación de radiofármacos previstas en su regulación específica, incluida la producción de radiofármacos a partir de equipos reactivos de producción propia o cualquier otro radiofármaco y su suministro a otros servicios o centros de Radiofarmacia o de medicina nuclear. Asimismo, podrán efectuar funciones de investigación y docencia relacionadas con la Radiofarmacia y de asesoramiento sobre procedimientos técnicos y de calidad a las unidades de tipo I.

Artículo 46. Autorización.

La autorización para la apertura, acreditación y cierre de las unidades de Radiofarmacia corresponde a la Consellería de Sanidad y Servicios Sociales, que establecerá reglamentariamente los procedimientos, oportunos, pudiendo establecer, asimismo, los controles de calidad e inspecciones que considere necesarios. Todo ello sin perjuicio de las competencias que correspondan a otros organismos según la normativa vigente.

Artículo 47. Dotación de personal

Las unidades de Radiofarmacia estarán dotadas, como mínimo, del siguiente personal:

Unidades de Radiofarmacia de tipo I

Un especialista en Radiofarmacia, que será responsable de la preparación y producción de radiofármacos de la unidad, y un técnico cualificado encargado de las tareas de preparación.

Unidades de Radiofarmacia de tipo II

Un especialista en Radiofarmacia, que será responsable de la preparación y control de radiofármacos y de los técnicos debidamente cualificados dedicados a las funciones básicas de la unidad, bajo la supervisión del facultativo responsable.

Todo el personal facultativo y técnico deberá estar capacitado como supervisor u operador de instalaciones radiactivas.

Artículo 48. Adquisición y dispensación

La adquisición y dispensación de radiofármacos elaborados en las unidades de Radiofarmacia no integradas en servicios de farmacia es responsabilidad del servicio de farmacia del centro donde se vayan a utilizar.

2.5. Procedimientos generales para la preparación de radiofármacos⁽¹⁸⁾

La preparación de radiofármacos debe regirse por las Normas de Buena Preparación Radiofarmacéutica (BPR) que, tal y como se cita en la Introducción del Anexo II del RD 479/93, combinan las normas de protección radiológica con las tradicionales normas de Buena Preparación Farmacéutica. Su propósito es la salvaguarda de la calidad de los radiofármacos hasta el momento de su administración al paciente.

2.5.1 Protocolos normalizados de trabajo (PNT)⁽¹⁸⁾

La preparación de radiofármacos se realizará en una Unidad de Radiofarmacia 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 de Radiofarmacia.

2.5.2. Procedimientos cerrados y abiertos⁽¹⁸⁾

Se define como procedimiento “cerrado” aquel en el que un radiofármaco es preparado 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. Así mismo, un procedimiento “abierto” es aquel en el que 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.

2.5.3. Manipulación de líquidos^(10,18)

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 batea 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.

2.5.4. Unidosis^(10,18)

Los radiofármacos listos para su uso pueden obtenerse de 2 formas:

- a) De unidosis, procedentes de la empresa fabricante o de una Unidad de Radiofarmacia Central.
- b) De viales que contienen una determinada radiactividad y concentración de radiofármaco de forma tal que permitan la elaboración de varias dosis individuales.

En este último caso se pueden realizar 2 tipos de operaciones: dilución y subdivisión.

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. 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. La preparación de estas dosis debe realizarse en una cabina de flujo laminar tipo A y posteriormente, sin sacar las dosis de la cabina, introducir las 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.

2.5.5. *Generadores*^(10,18)

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%.

2.5.6. *Equipos reactivos*^(10,18)

Los equipos reactivos se componen de uno o varios viales que contiene 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-pertecnetato, 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.

Debe tenerse en cuenta la compatibilidad entre un determinado equipo reactivo y un generador. 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.

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.

2.5.7. *Fabricación propia*^(10,18)

Los procedimientos se ajustarán a lo exigido en el anexo I del Real Decreto 479/93: Normas suplementarias para la correcta fabricación de medicamentos radiofármacos. Cada lote de producción deberá tener un número. Para cada lote se tendrá un registro documentado de los siguientes datos:

- 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.
- Especificaciones de los materiales utilizados, tales como: viales de vidrio, tapones, etc.
- Características del producto final. Estas deben satisfacer la calidad estándar establecida y deben incluir datos acerca de:
 - La descripción del producto final.
 - Pruebas para su identificación.
 - Controles de calidad a realizar.
 - Condiciones de almacenamiento.
 - Información sobre su estabilidad.
 - Medidas de seguridad.

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.

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.

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.

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.

2.5.8. Aerosoles o gases⁽⁸⁾

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. 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.

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. 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.

2.5.9. Administración oral⁽⁸⁾

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 dis-

minuir el riesgo de un derrame del mismo. Este proceso de preparación, dilución y administración es un ejemplo de procedimiento "abierto".

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.

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.

2.5.10. Muestras autólogas^(10,18)

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. 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).

2.5.11. Identificación^(10,18)

Cada envase que contenga un radiofármaco debe estar convenientemente etiquetado con los datos esenciales que informen de su contenido. 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:

- 1) El nombre de la preparación.
- 2) La ruta de administración.
- 3) La actividad.
- 4) El volumen.
- 5) Día y hora de la medición de la actividad.
- 6) Número de lote.
- 7) El símbolo de la radiactividad.
- 8) Las condiciones de almacenamiento.
- 9) Fecha de caducidad.
- 10) Instrucciones especiales (Ej.: agitar el vial antes de extraer la dosis).
- 11) Nombre y dirección de la Unidad de Radiofarmacia que lo ha preparado.

2.6. Unidad de Radiofarmacia

2.6.1. Ubicación^(10,18)

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.

2.6.2. Locales y equipos^(10,18)

Los productos radiactivos se deben guardar, procesar, empaquetar y controlar en instalaciones de auto-contención 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.

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.

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.

Los locales y equipos deben estar ubicados, diseñados y contruidos considerando las normas de BPR y de protección radiológica, 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.

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. 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).

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).

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.

2.6.3. Personal^(10,18)

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.

Las personas con deberes y responsabilidades de cada puesto o función deben tener, según su competencia, la formación necesaria tanto en BPR como en protección radiológica. Concretamente, el especialista en Radiofarmacia debería ser supervisor de instalaciones radiactivas y el técnico o técnicos deberían ser operadores de instalaciones radiactivas.

El especialista en Radiofarmacia responsable de la unidad deberá:

- Asegurar que la adquisición, preparación, control, documentación y conservación de radiofármacos se realiza de acuerdo con los principios de BPR y la legislación nacional.
- Establecer y firmar las instrucciones específicas para la preparación de cada radiofármaco que vaya a ser preparado.
- Comprobar el mantenimiento de los locales y equipos utilizados en la preparación, control y conservación de los radiofármacos.
- Revisar y firmar el control y autorización de administración de cada radiofármaco.
- Conservar el resultado analítico de los controles y verificaciones realizados.

2.6.4. Funciones^(10,20)

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. 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. Las actividades pueden resumirse en las siguientes:

- 1) 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.
- 2) Gestionar la adquisición y establecer normas para el almacenamiento y conservación de los radiofármacos en el hospital.
- 3) Elaborar y establecer los protocolos necesarios para el control de calidad de los radiofármacos.
- 4) Establecer la dosimetría adecuada, seleccionar la dispensación, distribución y utilización del radio-

fármaco adecuado de acuerdo con las características del hospital.

- 5) 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.
- 6) Llevar a cabo las actividades necesarias para que los pacientes reciban la máxima calidad asistencial.
- 7) Realizar estudios sobre la utilización de los medicamentos radiofármacos.
- 8) Impulsar, coordinar y participar en programas y en todas las actividades que puedan contribuir a una utilización racional de los medicamentos radiofármacos.
- 9) Participar en actividades docentes y/o formativas.
- 10) Realizar actividades investigadoras en Radiofarmacia y en áreas relacionadas.
- 11) Gestionar las funciones de la Unidad de Radiofarmacia con el Hospital.
- 12) 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.
- 13) Establecer un programa de Control de Calidad interno de la Unidad y participar en programas de Garantía de Calidad Asistencial y Gerencial.
- 14) Conocer y aplicar las normas básicas sobre Protección Radiológica.
- 15) Participar en los programas de farmacovigilancia.

2.6.5. Documentación^(10,18)

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, peticionario, actividad de cada una, etcétera.
- Persona que lo prepara, controla y autoriza.
- Cuantos datos permitan la recapitulación del radiofármaco.

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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.
2. Delgado M. Diseños para el estudio de pruebas diagnósticas y factores pronósticos. UD6. En: Domenech J.M, Ed. Diseño de Estudios Sanitarios. Barcelona, 2001.
3. Parfitt K. Ed. Martindale. The complete drug reference. 32th ed. Pharmaceutical Press. London, 1999.
4. McEvoy G.K, Ed. Drug Information 2001. American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda (USA), 2001.
5. Departamento técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2001. Ediciones del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Madrid, 2001.
6. Produits de contraste, en: Le Dictionnaire Vidal 2000. Ediciones Vidal. París, 2001.
7. Mendarte I, Aguas M, Barrera MT, et al. Contrastes Iodados. Farmacia Clínica 1995; 12(7): 496-508.
8. Real Decreto 2708/1982, de 15 de octubre, por el que se regulan los estudios de especialización y la obtención del Título de Farmacéutico Especialista.
9. Orden de 31 de octubre de 1997 por la que se desarrolla el Real Decreto 412/1997, de 21 de marzo, por el que se establece un plazo para solicitar la obtención del título de Especialista en Radiofarmacia...
10. Real Decreto 479/1993, de 2 de abril, por el que se regula los medicamentos radiofármacos de uso humano.
11. 89/343/CEE, de 3 de mayo de 1989. Diario oficial de la C.E. N° 142L/16.
12. Directiva 80/836/EURATOM.
13. Directiva 92/25/CEE.
14. Real Decreto 2259/1994, de 25 de noviembre, por el que se regulan los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos.
15. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de Ensayos Clínicos con medicamentos.
16. Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano de fabricación industrial.
17. Ley 5/1999, de 21 de mayo, de ordenación farmacéutica de la Comunidad Autónoma de Galicia.
18. Real Farmacopea Española.
19. Orden del Gobierno de 10 de julio, en la que se dispone el cumplimiento de la sentencia del Tribunal Supremo en el recurso contencioso administrativo 1/538/1993. Publicada en el BOE del 6 de agosto de 1998.
20. Comisión Nacional Promotora. Radiofarmacia. En: Guía de formación de especialistas. 3ª edición. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1996; 567-590.
21. Simpson. Ch. Textbook of radiopharmacy. Theory and practice. 2ª edición. Amsterdam. Gordon and Breach Science Publishers. 1994.
22. Kowalsky J, Perry J. Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Practice. Norwalk, Connecticut. Appleton & Lange. 1987.
23. Torchihin VP. Handbook of Target Delivery of Imaging Agents. CRC Press Inc. 1995.
24. Mallol J. Medicamentos radiactivos. Madrid. Díaz de Santos. 1995.
25. Mallol J. Radiofarmacia. Trazadores radiactivos de uso clínico. Madrid. Interamericana-McGraw-Hill. 1989.
26. Mallol J. Radiofarmacia. En: Farmacia Hospitalaria. S.E.F.H. 2ª edición. Madrid. EMISA. 1992; 544-559.
27. Saha B. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. 4ª ed. New York. Springer. 1997.
28. Tubis. M. Radiopharmacy New York. John Wiley&Sons. 1976.
29. Owunwanne A, Patel M, Sadek S. The Handbook of radiopharmaceuticals. London. Chapman & Hall Medical. 1995.
30. Sandler MP, Coleman RE, Walkers FJT, eds. Diagnostic Nuclear Medicine. 3ª ed. Baltimore. Williams and Wilkins. 1996.
31. Hladik WB III, Saha GB, Study KT, eds. Essentials of Nuclear Medicine Science. Baltimore. Williams and Wilkins. 1987.