

***“Propuesta de Modelo de Sistema de Gestión de Calidad para  
Laboratorios de Radiofarmacia Asistencial.”***

***CARRERA: ESPECIALIZACIÓN EN RADIOQUÍMICA  
Y APLICACIONES NUCLEARES***

Alumno: Bioq. Farm. Carolina Poch

Director: Dra. Graciela Rabiller

Co-director: Ing. Sergio Deibe Pedriva

## Índice

<b>Introducción</b> .....	3
<b>Objetivo</b> .....	8
<b>Desarrollo</b> .....	9
<b>Resultados</b> .....	34
<b>Conclusión</b> .....	35
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	36
<b>Anexos</b>	
Anexo 1.....	37
Anexo 2.....	43
Anexo 3.....	47
Anexo 4.....	51
Anexo 5.....	56
Anexo 6.....	57

## INTRODUCCIÓN

El radiofármaco es una biomolécula o ligando al que se le une químicamente un radionucleído y cuya utilidad, al ser administrado al paciente, es el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías.

El radiofármaco carece de actividad farmacológica pero es una fuente radiactiva interna ya que es administrada al paciente por diferentes vías, principalmente la endovenosa. Es por eso que es fundamental poder garantizar la calidad, eficacia y seguridad del mismo, al igual que con cualquier otro medicamento inyectable.

La práctica segura de los procedimientos que se realizan en los Servicios de Medicina Nuclear requiere del suministro de radiofármacos de alta calidad, preparados de acuerdo a las Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas.

Los laboratorios de Radiofarmacia Asistenciales deberían implementar un Sistema de Gestión de Calidad (SGC) con dos objetivos fundamentales:

- Garantizar la segura y eficaz preparación y manejo de radiofármacos para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.
- Asegurar tener todos los procesos bajo control, disminuyendo errores, defectos, accidentes radiactivos, decaimientos y gestión inadecuada de compuestos radiactivos .

Todo eso contribuye a la seguridad del paciente, del trabajador y del medio ambiente.

La legislación actual en la Argentina, en el área de la Radiofarmacia Asistencial, involucra dos entes reguladores. Por un lado la ARN (Autoridad Regulatoria Nuclear) que se encarga de legislar lo referido al radionucleído que

compone el radiofármaco, teniendo en cuenta las consideraciones de protección radiológica. Y por otro lado, la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) que regula lo que respecta al fármaco o biomolécula que compone el radiofármaco, además de la calidad del producto final.

La ARN en su Norma AR 8.2.4. (Uso de fuentes radiactivas no selladas en instalaciones de Medicina Nuclear) define, en el punto C.10, al Sistema de Calidad como el conjunto de actividades planificadas y desarrolladas para asegurar un nivel de calidad adecuado en una instalación o práctica.

También en el punto D.3.31. menciona que "la operación de la instalación de Medicina Nuclear debe enmarcarse dentro de un sistema de calidad que contenga procedimientos escritos, como mínimo para:

- a. Compra, recepción y almacenamiento, e inventario del material radiactivo.
- b. Manipulación del material radiactivo dentro de la instalación y para aquellos casos en que deba ser utilizado fuera de ella (quirófanos, salas de internación, etc.).
- c. Vigilancia radiológica de áreas y personal.
- d. Mantenimiento y control de calidad del equipamiento de Medicina Nuclear, del "activímetro" y del equipamiento de protección radiológica.
- e. Protección radiológica del paciente.
- f. Gestión de los residuos radiactivos.
- g. Situaciones anormales".

En el punto D.9.75 enumera "los registros mínimos que el titular de licencia debe asegurar que se mantengan actualizados:

- a. Contabilidad de material radiactivo que incluya como mínimo: radionucleídos ingresados al servicio, forma física y química, actividad y fecha de ingreso o egreso.
- b. Residuos eliminados a través de una gestionaora de residuos radiactivos: material eliminado, actividad estimada y fecha de eliminación.
- c. Dosis diagnósticas y terapéuticas: nombre del paciente, radioisótopo y actividad administrados, y fecha de administración. En los casos en que haya internación: lugar de internación y fecha de alta. Estos registros deberán mantenerse como mínimo durante diez (10) años.
- d. Calibraciones y controles del equipamiento de Medicina Nuclear y del equipamiento de protección radiológica.
- e. Dosis del personal. Estos registros deberán conservarse como mínimo durante treinta (30) años con posterioridad a la fecha en que el trabajador deje de prestar servicios para la instalación.

Aquellos registros para los que no se prescriba explícitamente un plazo, deben mantenerse por un período mínimo de tres (3) años. Los registros precedentes deben ser puestos a disposición de la Autoridad Regulatoria cuando ésta lo requiera".

Con respecto a las responsabilidades, en el punto D.10.76 de la misma Norma, le asigna al Titular de Licencia la de designar un Responsable y la de establecer un sistema de calidad adecuado y supervisar su correcta implementación. A su vez, en el punto D.10.77 el Responsable debe implementar el sistema de calidad y mantener actualizados los registros.

En lo que respecta a la ANMAT, a dicha institución le corresponde dictar las normas reglamentarias referentes al registro, fiscalización y control de tales productos. Se encarga de establecer las pautas, documentación y requisitos a presentar para solicitar la autorización de los medicamentos clasificados como

Preparaciones Radiofarmacéuticas a ser administradas en seres humanos con fines diagnósticos o de monitoreo. Disposición 2009/2007, ANMAT.

La ANMAT exige el cumplimiento de Normas GMP (Good Manufacturing Practices) a las empresas elaboradoras de radiofármacos.

- Disposición 3608/2018 – ANMAT –  
Apruébense los lineamientos denominados “ Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos de uso humano”. ANEXO 19: Fabricación de Radiofármacos.
- Disposición N° 5469/2010. Adoptar como reglamento sobre “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos” en el ámbito del MERCOSUR, el Informe N° 37° de la OMS (WHO Technical Report Series 908), publicado en 2003.

La corta vida útil de la mayoría de los radiofármacos condiciona que el producto final sea parcialmente preparado en el ámbito hospitalario (radiofármacos extemporáneos), es decir, deben marcarse antes de su uso. Es por ello que la responsabilidad se comparte entre el productor de kits fríos y el radiofarmaceuta. Este último es responsable del producto final y de asegurar su calidad.

Sin embargo, tanto la ANMAT como el Ministerio de Salud no regulan ni inspeccionan a los laboratorios de Radiofarmacia Asistenciales en los cuales se terminan de preparar los radiofármacos que se administrarán al paciente. En este aspecto la legislación argentina tiene falencias.

En cuanto a la legislación internacional las recomendaciones principales son aportadas por dos organismos prestigiosos en el área.

El principal es el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) que publica la Guía Operacional en Radiofarmacia Hospitalaria 2008, en donde se categoriza la Radiofarmacia Hospitalaria (“cuartos calientes”) en tres niveles operativos según las actividades que se realizan en los servicios.

Esta guía presta asesoramiento sobre las instalaciones, equipos, capacitación del personal, tipo de procedimientos, registros, aseguramiento y control de calidad en los distintos niveles. También proporciona un marco para el diseño de “cuartos calientes” en los Centros de Medicina Nuclear.

La segunda es la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EAMN), la cual publica The Radiopharmacy, A Technologist’s Guide que desarrolla dentro de sus contenidos un capítulo (el número 6) que se refiere al Mantenimiento de Registros y Administración en Radiofarmacia.

Ambas organizaciones explican, en sus publicaciones, la importancia de desarrollar un Sistema de Gestión de Calidad (SGC) en los laboratorios de Radiofarmacia de los Servicios de Medicina Nuclear y detallan las principales consideraciones para implementarlo.

Se debe tener en cuenta que las operaciones de aseguramiento y de control de calidad dependerán del nivel de complejidad que se ejecuta en la Radiofarmacia Hospitalaria, este es dependiente del uso de:

- Radiofármacos listos para su uso.
- Radiofármacos preparados a partir de juegos de reactivos y generadores.
- Radiofármacos que se preparan a partir de biomoléculas o sus materias primas (“in house”) y muestras autólogas de sangre de pacientes.
- Radiofármacos terapéuticos.
- Radiofarmacos para PET.

## OBJETIVO

El trabajo consistirá en presentar una propuesta de diseño e implementación de un Sistema de Gestión de Calidad (SGC) en los laboratorios de Radiofarmacia presentes en los Servicios de Medicina Nuclear.

Debido al vacío legal, previamente mencionado, que existe en el ámbito de la Radiofarmacia Asistencial en lo referido a regulaciones sanitarias, es que se establecerán cuáles tendrían que ser los protocolos mínimos que deberían disponer los laboratorios de Radiofarmacia, para garantizar la calidad de los radiofármacos, considerando las normativas de ARN y ANMAT.

Los laboratorios de Radiofarmacia de los Servicios de Medicina Nuclear, tienen como principal tarea entregar un producto de calidad con fines asistenciales, sin embargo el personal muchas veces no tiene conocimientos suficientes acerca de las normas de calidad. Es por eso que en este trabajo se revisarán y explicarán cuáles son los puntos más importantes de las Normas ISO 9001 y GMP, que los laboratorios de Radiofarmacia Asistencial deberían aplicar a fin de garantizar la calidad del radiofármaco y la trazabilidad del mismo.

Se pretende que lo realizado por la Sección Radiofarmacia del Hospital de Clínicas sirva como colaboración para el desarrollo de Sistemas de Gestión de la Calidad en los laboratorios de Radiofarmacia de los nuevos Centros de Medicina Nuclear que se están creando en el país.

Se determinarán los registros generales y particulares de la actividad diaria a implementar, así como los registros de manejo de material radiactivo.

## DESARROLLO

Se entiende por gestión de la calidad el conjunto de actividades coordinadas para dirigir y controlar una organización en lo relativo a la calidad. Generalmente incluye el establecimiento de la política de la calidad y los objetivos de la calidad, así como la planificación, el control, el aseguramiento y la mejora de la calidad.

**La necesidad del laboratorio por cumplir con dos cuerpos de requisitos diferentes obliga a implementar un mismo sistema de gestión que responda a los objetivos de cada autoridad regulatoria. El modelo de sistema de gestión de calidad que se propone para los laboratorios de Radiofarmacia Asistenciales, es a través de la ISO 9001, que permite gestionar los requisitos de los dos escenarios regulatorios, ARN y ANMAT.**

La Norma ISO 9001:2015 es una Norma Internacional que "especifica los requisitos para un sistema de gestión de la calidad cuando una organización necesita demostrar su capacidad para proporcionar regularmente productos y servicios que satisfagan los requisitos del cliente y los legales y reglamentarios aplicables, y cuando aspira a aumentar la satisfacción del cliente".

Dicha Norma se basa en pensar la organización en función de las actividades que realiza, las cuales están interrelacionadas, lo que se denomina enfoque en procesos.

Se determinan los procesos principales del laboratorio, las actividades que tienen un impacto en el cliente. Luego se ordenan y agrupan las otras tareas, según naturaleza común, y finalmente se determinan cuáles son los procesos de apoyo, que respaldan a los procesos principales.

Esta Norma Internacional que emplea el enfoque en procesos incorpora el ciclo Planificar-Hacer-Verificar-Actuar (PHVA). Ver gráfico 1.



Gráfico 1. Ciclo PHVA

A continuación se desarrollan los puntos principales de la norma ISO 9001:2015 que se evalúan y ejemplifican con el objetivo de mostrar el trabajo realizado en el laboratorio de Radiofarmacia Hospitalaria del CMN del Hospital de Clínicas, a fin de que sea de utilidad para otras Radiofarmacias Asistenciales de Centros de Medicina Nuclear.

Por ejemplo en el punto 4 de la Norma se hace referencia al **CONTEXTO DE LA ORGANIZACIÓN**.

La comprensión del contexto es esencial para el diseño del Sistema de Gestión y resulta de suma importancia la participación de los directivos del laboratorio para su correcta implementación y mejora continua.

La organización es el laboratorio de Radiofarmacia Asistencial, en nuestro caso la Sección Radiofarmacia Hospitalaria del Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas, José de San Martín (UBA-CNEA).

El cliente es "la persona u organización que podría recibir o que recibe un producto o un servicio destinado a esa persona u organización o requerido por ella".

En el caso de las Radiofarmacias Asistenciales los clientes son:

- El médico especialista en Medicina Nuclear, quien decidirá, en base a la calidad de la imagen que obtiene al realizar el estudio, si nuestro radiofármaco cumple con sus expectativas. Es decir, que la alta calidad del producto que entrega el radiofarmaceuta permite obtener una imagen adecuada y con la biodistribución esperada, para poder realizar un diagnóstico certero acerca del estado del paciente.
- El paciente, al que se le administra el radiofármaco, y a quien se le debe garantizar una práctica segura y un diagnóstico adecuado y confiable.

La Norma determina que se establezcan las partes interesadas, las cuales para este tipo de organizaciones son las siguientes:

- Internas:
  - El Personal: tiene participación en la capacidad para llevar a cabo los protocolos de trabajo.
  - Los Directivos: tienen la capacidad para realizar gestiones, responsabilizarse por la capacitación del personal y asignar recursos.

- Externas:
  - Pacientes: interés en que la práctica sea segura y cumpla su objetivo.
  - Público (acompañantes): interés en que la práctica sea segura.
  - Autoridad Regulatoria Nuclear: debe habilitar el lugar, otorgar los permisos del personal y controlar que se cumplan las Normas establecidas.
  - Propietarios (Hospital de Clínicas)/ Organización Mayor (CNEA): tienen interés en que el laboratorio de Radiofarmacia y el CMN presten servicio a la comunidad.

Alcance del sistema de gestión de la calidad:

El SGC que se describe abarca todas las actividades que se desarrollan en la Radiofarmacia Asistencial, en nuestro caso, en el Sector de Radiofarmacia Hospitalaria del Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas, así como los equipos, sistemas, componentes y personal perteneciente o afectado al mismo.

Procesos principales en un laboratorio de Radiofarmacia Asistencial: ver gráfico 2.

Las principales actividades de un laboratorio de Radiofarmacia Asistencial son:

- Elución de un generador de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ .
- Marcación del kit preformado.
- Control de calidad del radiofármaco.
- Medición de la actividad y dosificación.

MAPA DE PROCESOS

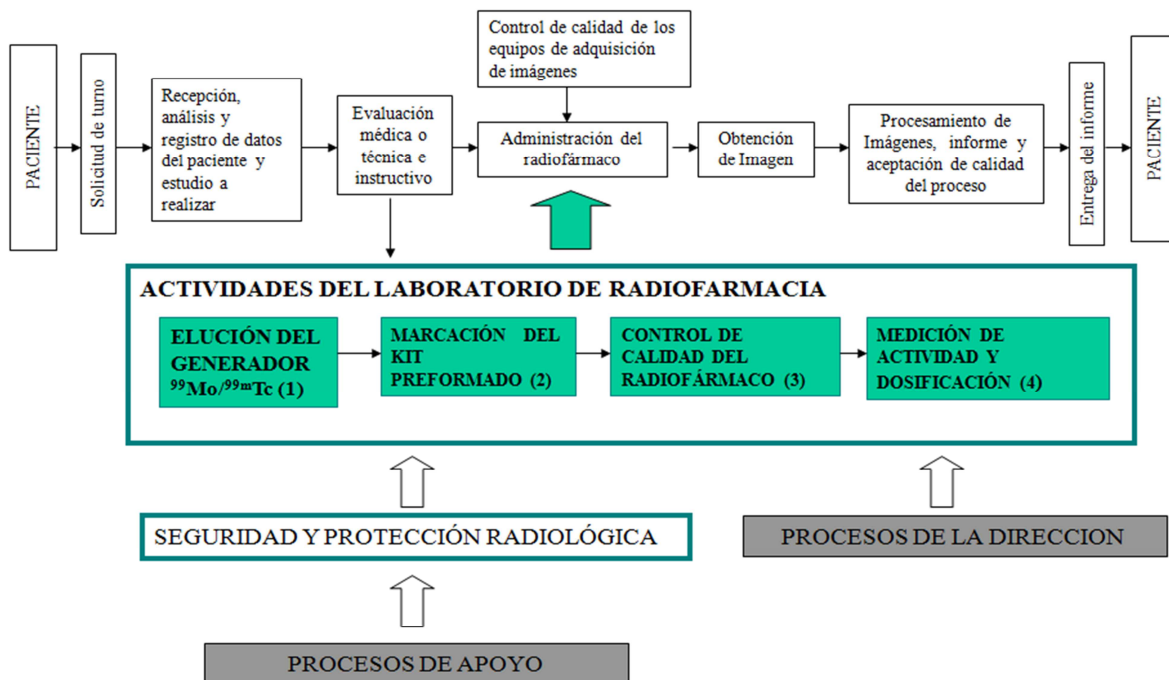


Gráfico 2. Mapa de Procesos.

Los siguientes son los principales procesos de apoyo:

- Gestión de residuos radiactivos y sanitarios.
- Verificación y calibración del equipamiento.
- Control de documentos.
- Control de registros.
- Adquisición de productos y servicios.
- Calificación, capacitación y entrenamiento de personal.
- Condiciones de limpieza de áreas controladas y no controladas.
- Auditoría interna.

Los siguientes son los principales procesos de la dirección:

- planificar
- establecer objetivos
- determinar la estructura de la organización
- gestionar los recursos

## **El punto 5 de la Norma se refiere al LIDERAZGO.**

La Norma indica que la alta dirección debe establecer, implementar y mantener una Política de la Calidad que:

- “debe ser apropiada al propósito y contexto de la organización y apoye su dirección estratégica;
- Proporcione un marco de referencia para el establecimiento de los objetivos de la calidad;
- Incluya un compromiso de cumplir con los requisitos aplicables;
- Incluya un compromiso de mejora continua del sistema de gestión de la calidad”.

La política define qué es lo importante para el laboratorio y refleja los valores y visiones de la organización a la hora de desarrollar sus actividades y particularmente cuando emprende acciones vinculadas a la gestión de la calidad.

Para el caso de un laboratorio de Radiofarmacia la política debe reflejar la importancia de entregar el radiofármaco en tiempo y con la calidad adecuada para cumplir con las necesidades del médico y los protocolos de los estudios a realizar, así como también asegurar la seguridad de la práctica garantizando al mínimo la exposición de los empleados y los pacientes. Asimismo debe reflejar el compromiso con la mejora continua.

Es política del laboratorio de Radiofarmacia Hospitalaria del CMNHC:

1. Promover la cultura de la mejora continua y de la búsqueda y preservación de la excelencia en todas sus actividades.
2. Mantener y mejorar el sistema de gestión, en todos sus niveles, alineados con las buenas prácticas y normas pertinentes, nacionales e internacionales.
3. Propender al reconocimiento, calificación, certificación y acreditación de los desempeños alcanzados en sus actividades.

4. Fomentar condiciones de trabajo que faciliten y alienten el desarrollo de nuevos conocimientos y tecnologías, procesos e ideas creativas e innovadoras.
5. Propender a la formación y capacitación permanente del personal, en todos sus niveles, con criterios de pertinencia y eficacia.
6. Promover y mantener la difusión y comunicación interna y externa de las actividades, a través de los canales institucionales pertinentes, cumpliendo las normas de transparencia y confidencialidad establecidas.
7. Fomentar las relaciones con la comunidad.
8. Cumplir con la legislación y normativa pertinente general y específica.
9. Asegurar que el personal de este sector ejerza sus funciones libre de presiones indebidas.

#### Responsabilidades dentro del laboratorio de Radiofarmacia Asistencial:

##### - Responsabilidades de la Alta Dirección:

El Jefe del Laboratorio debe asumir la dirección técnica del mismo con responsabilidad total por las operaciones técnicas y por la gestión de los recursos necesarios para asegurar la calidad requerida de las operaciones del laboratorio.

El Responsable de Calidad debe contar con la responsabilidad y la autoridad para asegurar que el sistema de gestión sea implementado conforme a lo establecido en la información documentada del sistema.

La alta dirección debe asegurar que el personal es conciente de la pertinencia e importancia de sus actividades y de la manera en que contribuyen al logro de los objetivos del sistema de gestión de la calidad. Además debe asegurar que se establecen los procesos de comunicación apropiados.

- Responsabilidades del personal:

Las responsabilidades del profesional especialista en radiofarmacia y del profesional o técnico capacitado en radiofarmacia:

- Encargado de preparar, controlar y dispensar los radiofármacos.
- Procurar una apropiada calidad de los radiofármacos, realizando los controles de calidad de los mismos, según protocolos pertinentes.
- Comprobar el correcto mantenimiento de los locales y equipos utilizados en la preparación, control y conservación de los radiofármacos.
- Colaborar con el mantenimiento del Sistema de Gestión de Calidad.
- Monitorear efectos adversos, tales como interacciones con drogas, alteraciones de la biodistribución desde el punto de vista farmacológico o bioquímico.
- Verificación de la recepción del material radiactivo.

**En referencia al Punto 6. PLANIFICACIÓN, se deben identificar cuáles son los Riesgos más importantes.**

El grupo de trabajo debe hacer una evaluación de los procesos, identificando y analizando los riesgos y la probabilidad de que ocurran.

Se deberá decidir cuáles son aceptables y cuáles no, es decir cómo se van a gestionar los riesgos (si se van a eliminar, minimizar o aceptar). Eso dependerá de lo que el laboratorio considere que es esencial para el mismo, según lo que haya establecido en la política de la calidad.

Algunos ejemplos de riesgos son:

- Daño al paciente. Por ejemplo al contaminarse microbiológicamente el radiofármaco. Una de las medidas empleadas para evitarlo es trabajar en cabina de bioseguridad, ubicada en área limpia, y en condiciones asépticas.

- Que se llegue a un diagnóstico incorrecto. Puede ocurrir que el radiofármaco no tenga la pureza radioquímica adecuada. Esto se evita siguiendo los procedimientos, realizando los controles de calidad y administrando sólo si cumple con los límites de aceptación.
- Seguridad de los operadores afectada. Se evita teniendo a disposición blindajes adecuados, dispositivos para monitorear contaminación y protocolos de cómo actuar frente a accidentes radiológicos.
- No disponer de recursos económicos, y por lo tanto no disponer de kits preformados para preparar el radiofármaco.
- Que el paciente no pueda realizarse el estudio, por ejemplo por falta de actividad necesaria para preparar el radiofármaco, o por cortes de luz.
- Dificultad del personal para implementar el SGC (seguir procedimientos, mantener registros). Esto podría llevar a que suceda cualquiera de los anteriores. Se debe capacitar al personal en la Norma ISO 9001.

Si bien no es requerimiento tener una metodología para la gestión de riesgos sería importante que el laboratorio incluya en la instancia de planificación al menos la identificación y gestión de los riesgos que impidan que logre sus objetivos.

Los riesgos citados son algunos ejemplos y esa primera aproximación se debería continuar analizando y revisando periódicamente, ya que es un proceso dinámico. A su vez, ante modificaciones en el contexto deberían volver a analizarse esos supuestos.

**En referencia al punto 7 de la Norma, titulado "APOYO"** se menciona que la organización debe determinar y proporcionar los recursos, las personas, la infraestructura y el ambiente necesarios para el establecimiento, la implementación, mantenimiento y mejora continua del SGC.

Se debe asegurar que el personal sea competente, basándose en la educación, formación o experiencia apropiadas. Y, en caso de que se necesitara, tomar acciones para adquirir la competencia y evaluar la eficacia.

## **CONTROL DE LA INFORMACIÓN DOCUMENTADA**

Los documentos deben aprobarse antes de su emisión. Deben ser revisados y actualizados.

Se deben identificar los cambios y el estado de revisión de los documentos. Es crucial contar siempre con la versión actualizada (la última versión) y autorizada del documento y prevenir el uso de documentos obsoletos. La lista de distribución permite recuperar las copias controladas de los documentos obsoletos y el suministro de las versiones vigentes.

Se debe asegurar que los documentos estén disponibles para su uso, en lugares adecuados. Además se debe asegurar que los mismos permanezcan legibles e identificables.

**Es importante centrarse en la información documentada**, información que una organización tiene que controlar y mantener, y el medio que la contiene.

La información puede ser *mantenida*, que es la información generada para que la organización opere. Por ejemplo procedimientos, instrucciones de trabajo, planos, Normas, documentos en general. Y también está la información *conservada*, que es la evidencia de los resultados obtenidos, como registros, informes, datos crudos, gráficos.

Los beneficios de documentar son:

- Normalizar procedimientos.
- Mantener la información disponible para aquel que lo requiera. Esto es fundamental ya que en los Servicios de Medicina Nuclear suele haber rotación de personal, incluso personas que realizan distintos turnos, y todos deben saber realizar todos los procedimientos, o al menos tener disponible la información para poder hacerlos correctamente, incluso cuando se trate de reemplazos.
- Servir de base para las auditorias.
- Contribuir a la reproducibilidad y trazabilidad.
- Minimizar malos entendidos.

**El capítulo 8 OPERACIÓN, indica que se deben planificar los procesos y llevar a cabo el control operacional del servicio, en este caso el de Radiofarmacia. Los procesos mínimos que debe implementar el laboratorio son los que están descriptos en el mapa de procesos. Para ello es recomendable que se establezcan procedimientos e instrucciones de trabajo que determinan la mejor forma de realizarlos, y además registros que permitan conservar información que establezca cómo se han llevado a cabo las actividades de los procesos, así como demostrar la conformidad de los productos y/o establecer la trazabilidad de los mismos.**

**LOS LABORATORIOS DE RADIOFARMACIA ASISTENCIALES DEBERÍAN DISPONER DE:**

### **1. PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDAR (POE)**

Los procedimientos son documentos que especifican o describen el objeto y alcance de una actividad, cómo debe realizarse y quiénes son los responsables

de la misma. Pueden incluir métodos a emplear, precauciones, equipos y materiales requeridos, secuencia de operación y criterios de aceptación y rechazo.

Deben ser consensuados con el personal con el que se trabajará.

Deben estar redactados de forma sencilla, comprensible y sin ambigüedades e indicarán los métodos que deben utilizarse y los criterios que deben aplicarse.

Deben estar citados los registros involucrados en dicho procedimiento.

**A continuación se mencionan cuáles son los procedimientos que no deberían faltar en un laboratorio de Radiofarmacia Asistencial:**

- PROCEDIMIENTO PARA LA RECEPCIÓN Y CONTROL DE MATERIAS PRIMAS: para controlar las materias primas recibidas, para asegurar que el proveedor cumple con las especificaciones.

- PROCEDIMIENTO PARA LOS CONTROLES DEL CALIBRADOR DE DOSIS (ACTIVÍMETRO): cuyo objetivo es medir determinados parámetros para evaluar el funcionamiento del calibrador de dosis o activímetro en las condiciones habituales de medida, debido a que resulta necesario disponer de un calibrador de dosis en perfectas condiciones de uso, ya que de ello depende que la actividad administrada al paciente sea la correcta.

*En anexo 1 se muestra a modo de ejemplo nuestro procedimiento para realizar los controles de calidad de los activímetros.*

- PROCEDIMIENTO PARA LA MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD EN ACTIVÍMETRO: pasos a seguir para medir la actividad de los eluidos del generador de  $^{99m}\text{Tc}$  y de los radiofármacos en un activímetro (calibrador de dosis)

*En anexo 2 se muestra nuestro procedimiento para realizar la medición de actividad en un activímetro.*

- PROCEDIMIENTO PARA LA ELUCIÓN DE UN GENERADOR DE  $^{99m}\text{Tc}$ : que describa los pasos a realizar para obtener eluido estéril y apirógeno de  $^{99m}\text{Tc}$  para usarlo en la marcación de kits preformados y de células.

*En anexo 3 se muestra el procedimiento para elución de un generador de  $^{99m}\text{Tc}$ .*

- PROCEDIMIENTO PARA LA MARGACIÓN DE UN KIT PREFORMADO CON  $^{99m}\text{Tc}$ : que describe los pasos generales a seguir para obtener radiofármacos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  para uso en estudios de diagnóstico de distintas patologías vinculadas a la morfología o a la función de los órganos o sistemas del ser humano.

*En anexo 4 se muestra el procedimiento general para realizar una marcación de un kit preformado con  $^{99m}\text{Tc}$ .*

- PROCEDIMIENTO GENERAL DE DOSIFICACIÓN : que establece las dosis de actividad a ser administradas al paciente según el radiofármaco utilizado, el tipo de estudio y la edad para la obtención de una imagen adecuada y considerando la seguridad del paciente.

Dichas dosis son determinadas por el personal médico. Cualquier cambio que se realice para algún paciente en particular deberá estar firmada por el médico que realizó el estudio.

- PROCEDIMIENTO PARA LA GESTION DE RESIDUOS RADIATIVOS Y SANITARIOS: pasos a seguir para asegurar que el proceso de Gestión de Residuos Radiactivos y Patogénicos se realiza en condiciones controladas. Así mismo se asegura que el proceso cumple con las normas y especificaciones vigentes.

- PROCEDIMIENTO PARA LA LIMPIEZA DEL CUARTO CALIENTE: establecer los pasos necesarios para la limpieza del laboratorio donde se preparan los radiofármacos (cuarto caliente), para el mantenimiento adecuado de la instalación.

- PROCEDIMIENTO PARA DESCONTAMINACIÓN RADIOLÓGICA EN CASO DE DERRAMES O SALPICADURAS para instruir al personal ocupacionalmente expuesto del sector de Radiofarmacia, de las medidas a seguir en caso de derrame accidental de material radiactivo en sus lugares de trabajo y/o en las instalaciones.

- PROCEDIMIENTO PARA EL MONITOREO RADIOLÓGICO DEL CUARTO CALIENTE: establecer el conjunto de mediciones e interpretación de sus resultados, que se efectúan para la vigilancia radiológica de las áreas en la instalación.

También deben estar redactados los procedimientos para la utilización de equipos como por ejemplo:

- PROCEDIMIENTO PARA LA UTILIZACIÓN DE LA CABINA DE BIOSEGURIDAD

- PROCEDIMIENTO PARA LA UTILIZACIÓN DEL RADIOSCANNER O RADIOCROMATÓGRAFO.

- PROCEDIMIENTO PARA LA UTILIZACIÓN DEL GEIGER-MÜLLER.

Según la complejidad del laboratorio de Radiofarmacia, según instalaciones, personal capacitado y operaciones que realiza se pueden llevar a cabo otros estudios y para tales casos se debería contar con procedimientos como:

- PROCEDIMIENTO PARA LA MARCACIÓN DE GLÓBULOS ROJOS CON  $^{99m}\text{Tc}$ : pasos a seguir para obtener Glóbulos Rojos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  para usarlo en estudios de función cardíaca (fracción de eyección), angioma hepático, centellograma de bazo y en hemorragias digestivas.

- PROCEDIMIENTO PARA LA MARCACIÓN DE GLÓBULOS BLANCOS CON  $^{99m}\text{Tc}$  : pasos a seguir para obtener Glóbulos Blancos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ -Hexametil propilen-amino-oxima (HMPAO) para usarlo en la localización de los focos infecciosos y de la enfermedad inflamatoria.

Idealmente para áreas limpias se deberían contar con procedimientos para:

- PROCEDIMIENTO PARA EL CONTROL DE LA CONTAMINACIÓN MICROBIOLÓGICA.
- PROCEDIMIENTO PARA EL USO DE VESTIMENTA APROPIADA PARA INGRESO AL ÁREA LIMPIA.
- PROCEDIMIENTO PARA EL MANTENIMIENTO DEL ÁREA LIMPIA Y DE LAS CABINAS DE BIOSEGURIDAD.

## 2. INSTRUCCIONES DE TRABAJO

Estos documentos indican la metodología a usar para la realización de una actividad específica y cualquier información adicional que sea necesaria.

Deben estar citados los registros involucrados en dicha instrucción.

Por cuestiones meramente organizativas, en nuestro sistema de gestión de calidad, redactamos como instrucciones de trabajo los pasos a seguir para las marcaciones de los diferentes kits preformados que hay disponibles en el mercado.

Por ejemplo disponemos de una Instrucción de trabajo para la marcación de un kit liofilizado de MDP (metilendifosfonato) con  $^{99m}\text{Tc}$ , que describe los pasos a seguir para obtener MDP marcado con  $^{99m}\text{Tc}$  para usarlo en centellografía ósea.

Hasta el momento tenemos redactadas 19 instrucciones de trabajo para los kits que se comercializan y dentro de cada una de ellas, no sólo se encuentran los pasos a seguir para marcar el compuesto en particular, sino también se describen que controles de calidad deben hacerse y en qué momento.

*En el Anexo 5 se muestra el listado de las instrucciones de trabajo de los radiofármacos que tenemos redactadas.*

### **3. FORMULARIOS Y REGISTROS**

Los formularios y registros son documentos creados para tener una evidencia de las actividades efectuadas, de sus controles y de sus resultados.

Los formularios son documentos con espacios en blanco, que una vez completados se transforman en registros. Deben ser completados en el mismo momento en que se realiza la actividad, anotando en ellos, clara y sistemáticamente toda la información pertinente.

Los registros son documentos que proporcionan evidencias objetivas de actividades realizadas o resultados obtenidos.

**Los registros más importantes en un laboratorio de Radiofarmacia Asistencial son:**

- Registro General de Radiofarmacia. Este es el formulario más importante ya que en éste se encuentra toda la información del paciente y del radiofármaco

que se le administró, con todos los datos necesarios para que, en caso de que la imagen no fuera la esperada se pudiera analizar retrospectivamente.

*En el anexo 6 se muestra el formulario del Registro General de Radiofarmacia de nuestro Sector.*

*La información que se detalla en este registro es de suma importancia y cuenta con el valor agregado de haber sido revisado y mejorado por el experto del OIEA el Dr. Clemens Decristóforo especialista en Radiofarmacia de la Universidad de Innsbruck, Austria.*

- Registro de Controles Diarios del Calibrador de Dosis (Activímetro). Donde se anotan las lecturas de medición de una fuente de  $^{137}\text{Cs}$  en la escala del Cesio y en la del radionucleído en uso (control de estabilidad). También se registra la medición del fondo (control de fondo).
- Registro de Controles Bianuales del Calibrador de Dosis (Activímetro): donde se registran las lecturas de la muestra para el control de precisión y de linealidad.
- Registro de Recepción y Retiro de Generadores de Mo-Tc. Se debe anotar quién recibió el generador, fecha y lote. También cuándo se retira.
- Registro de Eluidos del Generador Mo-Tc . Debe contar con la siguiente información: lote del generador eluido, fecha y hora de elución, actividad eluída, quién eluyó, rendimiento de elución.
- Registro de Controles de Calidad de Radiofármacos. Se debe registrar el nombre del producto, número de lote, fecha en que se hace el control, que tipo de control se le realiza, resultado, conclusión y quién lo realiza.

- Registro de Controles de Calidad de Células Marcadas. Se anota tipo de estudio, nombre del paciente, fecha, actividad total y del sobrenadante, el resultado, la conclusión y quién lo realizó.
- Registro de Limpieza del Cuarto Caliente: se registra la fecha de cuando se realiza la limpieza, la firma del personal de limpieza, y la firma del personal de Radiofarmacia (que supervisa que se haya limpiado).
- Registros de Contaminación y Tasa de Dosis Rutinarios, y Registros de Contaminación y Tasa de Dosis No Rutinarios (accidentes): donde se registran la contaminación y tasa de dosis en muestreos rutinarios y en casos no rutinarios.
- Registro de residuos radioactivos / biológicos.
- Registro de las Alteraciones Observadas en la Biodistribución.
- Registro de Recepción de Radiofármacos “listos para su uso”.

Luego hay otros propios de los SGC como:

- Plan de Capacitación del personal
- Registro de Quejas
- Informe de No Conformidad
- Informe de Acción Correctiva o Preventiva
- Registros de NC, AC, AP
- Compromiso de Ética y Confidencialidad

### **En referencia al punto 9, EVALUACIÓN DE DESEMPEÑO.**

Es necesaria la realización de auditorías periódicas al sistema de gestión a fin de corroborar su correcto funcionamiento.

**Con respecto al punto 10 de la Norma, MEJORA.**

Las no conformidades (NC) se deben pensar en dos planos, uno dentro de la parte operacional, llamado producto no conforme, y otro a nivel sistema de gestión sobre el cual se van a aplicar acciones correctivas (ACs).

La metodología de trabajo puede ser la misma en los dos planos, la diferencia radica en que el producto no conforme se refiere a errores propios del radiofármaco, y las no conformidades y acciones correctivas pueden ser cualquier situación indeseable dentro del laboratorio sobre la cual queremos evitar su recurrencia.

El producto no conforme debería ser resuelto lo más pronto posible mientras que la resolución de una acción correctiva puede llevar más tiempo, dado que requiere la realización de una investigación de causas.

En ambos casos la 9001:2015 no pide que haya un procedimiento, sin embargo sería conveniente que esté definido al menos uno para gestión de NC y ACs, o tener dos, uno para el producto no conforme y otro para el tratamiento de ACs. En estos procedimientos deben estar definidas las responsabilidades sobre qué decisión tomar y los mecanismos para el registro de toda la información recolectada y las acciones resultantes para subsanar la NC o para implementar la AC que elimine la causa.

En el sistema de gestión de la Sección de Radiofarmacia Hospitalaria del Hospital de Clínicas este punto está en vías de implementación.

## **CONSIDERACIÓN DE LAS NORMAS GMP**

A pesar de que, como se mencionó previamente, en la Argentina existe un vacío legal desde el punto de vista sanitario (siempre refiriéndonos a los laboratorios de Radiofarmacia Asistencial), es de suma importancia la consideración de las Normas GMP en los mismos.

La mayoría de los radiofármacos son de administración endovenosa, y dado que se terminan de preparar en los cuartos calientes de los Servicios de Medicina Nuclear, esa preparación debe realizarse en condiciones asépticas y con los mismos cuidados que cuando se manipula cualquier medicamento inyectable.

Las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) permiten contar con productos de calidad, que combinen eficacia, confiabilidad y seguridad. Son reglas mínimas a aplicar para la obtención de productos con la calidad esperada.

Constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos.

Las Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas (BPR) son recomendaciones basadas en los principios básicos de las GMP, con agregados o cambios determinados por las particularidades propias de los radiofármacos, donde el proceso de producción y la responsabilidad por la calidad del producto está compartido entre el fabricante y el laboratorio de Radiofarmacia Asistencial donde se lleva a cabo la preparación final.

El cumplimiento de estas Normas BPR está implícito en las recomendaciones de la Guía Operacional de Radiofarmacia Hospitalaria del OIEA. Este documento no está destinado a invalidar las normas y directrices nacionales o para proporcionar un asesoramiento completo sobre todos los aspectos de la

práctica de Radiofarmacia. Por el contrario, es el resultado del aporte de profesionales internacionales que asisten al OIEA en el proceso de normalización y armonización.

En dicho documento se clasifican los laboratorios de Radiofarmacia en distintos niveles según el personal, la infraestructura, los procedimientos operativos y programa de aseguramiento de la calidad en:

- Nivel Operacional 1:

1a. Consiste en la administración de radiofármacos dispensados en su forma final, monodosis o multidosis, que provienen de laboratorios productores.

1b. Se suma la administración de lodo radioactivo y otros radiofármacos listos para el uso en terapia o tratamientos paliativos.

- Nivel Operacional 2:

2a. Se preparan radiofármacos a partir de kits de reactivos aprobados y generadores de radionucleídos.

Este es el nivel operativo más común en servicios de medicina nuclear.

2b. Además : Se realiza la marcación de células de sangre autóloga. (glóbulos rojos, glóbulos blancos).

- Nivel Operacional 3

3a. El preparado de radiofármacos a partir de principios activos y radionucleídos; la modificación de kits comerciales; producción de kits de reactivos propios incluyendo los liofilizados; investigación relacionada y desarrollo.

Solo para uso hospitalario, no con fines de comercialización.

3b. Este nivel se refiere a la preparación de los radiofármacos a partir de ingredientes básicos o productos intermedios y radionucleídos para aplicaciones terapéuticas (procedimiento abierto) y/o actividades de investigación y desarrollo conexas.

3c. La síntesis de radiofármacos para tomografía por emisión de positrones (PET). Incluye la preparación de 18-fluordesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ FDG). También valida la preparación de radiofármacos de  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{188}\text{Re}$  y otros radionucleídos.

Dentro de las principales recomendaciones de instalación y equipos, se encuentra la de disponer de una cabina de bioseguridad clase II, donde realizar la elución de los generadores y las preparaciones de todos los radiofármacos. Dichas cabinas deben estar adecuadamente adaptadas con blindajes de plomo, para la protección de los trabajadores. A su vez, deben estar ubicadas en ambientes grado C (ISO 7).

En esta guía se menciona además la posibilidad de preparar radiofármacos “in house” en el nivel 3, también denominado *compounding*, que consiste en la formulación de kits de reactivos radiofarmacéuticos a partir de materias primas o agregado de reactivos a kits comerciales para modificar o mejorar el rendimiento de los radiofármacos (extensión de vida útil, fraccionamiento).

Es importante aclarar que los radiofármacos producidos son para uso exclusivo de los pacientes del Servicio de Medicina Nuclear de la misma instalación y que no tiene finalidad de comercialización.

En este tipo de actividades son mucho más estrictos los controles y las condiciones de trabajo para su preparación, además de necesitar la autorización de la Autoridad Sanitaria correspondiente.

Dado que las GMP están orientadas a los radiofármacos que se comercializan, en el caso de las Radiofarmacias Asistenciales es más adecuado hablar de la aplicación de Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas.

Dentro de las mismas, los puntos más importantes a considerar para garantizar una buena calidad del radiofármaco son:

- El personal

El responsable del laboratorio de Radiofarmacia debe ser una persona con un nivel académico adecuado y experiencia práctica en Radiofarmacia demostrada.

El personal requerido para trabajar en los cuartos calientes deberá ser seleccionado según su formación científica y experiencia práctica, de manera que le permita cumplir con las funciones asignadas. Además se deberá capacitar y evaluar continuamente. Debe tener conocimientos adicionales no sólo de radioprotección, sino también de manejo de productos en condiciones asépticas.

- Instalaciones y equipos

Las instalaciones deben estar diseñadas, construídas y mantenidas de forma tal de garantizar que no se contamine el producto, la radioprotección del operador y permitir su fácil limpieza.

La mayoría de los radiofármacos utilizados se administran a los pacientes por vía parenteral y por lo tanto, deben ser estériles y libre de pirógenos. Los laboratorios de Radiofarmacia deben proporcionar condiciones adecuadas para proteger el radiofármaco del polvo, de otras partículas y de microorganismos presentes en el medio ambiente.

Como sugiere el OIEA en sus publicaciones, lo correcto es que las preparaciones radiofarmacéuticas se lleven a cabo en una cabina de bioseguridad clase II (Grado A), situada en un ambiente clase C (ISO 7). Es

decir, que lo recomendado es que el cuarto caliente sea un área limpia, y que se disponga de un vestuario, donde el personal se realice el cambio de ropa adecuado y en donde se encuentre la pileta caliente exigida por la Autoridad Regulatoria Nuclear, para poder descontaminar en caso que se necesite.

La producción de radiofármacos estériles debe realizarse bajo presión negativa, para que por seguridad radiológica frente a un accidente no escape nada fuera del laboratorio, rodeada por una zona de presión positiva que garantice que se cumplan los requisitos de calidad del aire.

La sala de administración o "inyectorio" debe estar contigua al cuarto caliente y los radiofármacos se entregan a través de un SAS de intercambio o ventana de transferencia.

También se debe disponer de un laboratorio, en lo posible separado del cuarto caliente, donde se realicen los controles de calidad de los radiofármacos.

Dentro de los equipos que debería tener un laboratorio de Radiofarmacia Asistencial se encuentran:

- Activímetro o calibrador de dosis: para la medición de actividad.
- Cabina de bioseguridad con flujo laminar vertical.
- Dosímetros personales: de cuerpo entero y de mano (el anillo refleja la dosis recibida mejor que la pulsera)
- Monitores Geiger-Müller, para medir contaminación radiactiva.
- Equipamiento convencional como heladera (para conservar los kits preformados comerciales), centrífuga refrigerada (para marcación celulares), baño termostático o calentador seco.

También debe contar con todos los blindajes necesarios para proteger al personal, como búnkers plomados, vidrios plomados, contenedores plomados, portajeringas de tungsteno o plomo, etc.

- Preparación y dispensación de radiofármacos

Se realizará siguiendo los Procedimientos Operativos Estándar (POE), que deben estar disponibles para todas las actividades que se realicen para obtener un producto de calidad garantizada. Los mismos deben revisarse y mantenerse actualizados periódicamente.

Todas las anotaciones en los registros deben ser iniciadas por el operador y deben ser controladas por el supervisor. En los registros debe encontrarse toda la información completa de cómo fue preparado el radiofármaco y a quién se le administró de modo de garantizar la trazabilidad.

Debe prestarse especial atención en la rotulación y etiquetado de los contenedores durante todas las etapas de preparación y dispensación.

El laboratorio de Radiofarmacia Hospitalaria del CMN del Hospital de Clínicas ha logrado en los últimos años, mediante mucho esfuerzo y apoyo de las autoridades, disponer de un área limpia con dos cabinas de bioseguridad destinadas a las preparaciones radiofarmacéuticas, una de ellas adaptada con blindajes de plomo y búnker para generadores, activímetro y otro para residuos. Un área de vestuario para realizar el cambio de ropa, con pileta caliente reglamentaria. También un laboratorio de Control de Calidad, separado del cuarto caliente y equipado con un radioscanner o radiocromatógrafo para control de pureza radioquímica de radiofármacos.

Mediante este tiempo se ha implementado y mejorado el Sistema de Gestión de la Calidad mencionado. De esta manera, el laboratorio realiza sus actividades cumpliendo con las recomendaciones de los organismos internacionales y con los más altos estándares de calidad.

## RESULTADOS

Se han desarrollado los puntos de la Norma ISO 9001:2015 que deberían aplicarse, como mínimo en los laboratorios de Radiofarmacia Asistenciales. Se han descrito las herramientas mínimas necesarias para la puesta en marcha de un SGC.

Fue mencionada la documentación principal confeccionada por el Sector de Radiofarmacia del Hospital de Clínicas, entre ellos los Procedimientos, Instrucciones de Trabajo y Registros, basándose en la norma ISO 9001.

Se mostraron en los anexos los procedimientos de las principales actividades, según mapa de procesos, que se realizan en el cuarto caliente a modo de guía, para facilitar la redacción de los mismos por otros laboratorios de Radiofarmacia.

Se ha explicado de manera enfatizada la necesidad y la utilidad de implementar un SGC en estos laboratorios, a fin de garantizar la seguridad del paciente, del operador y del medio ambiente.

Se ha puntualizado en los aspectos principales de las Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas que los laboratorios de Radiofarmacia deberían cumplir para la preparación segura y eficaz de los radiofármacos.

Los resultados obtenidos buscan identificarse con los últimos documentos del OIEA, donde se sostiene que el Sistema de Gestión de la Calidad deberá promover principalmente la gestión del conocimiento nuclear para lograr y mantener un alto nivel de seguridad.

## CONCLUSIÓN

La dificultad en la implementación de un SGC se da principalmente por no disponer de una persona que se dedique exclusivamente al tema, que sería lo recomendado. Por el contrario, los laboratorios de Radiofarmacia suelen disponer de poco personal, y además el mismo se encuentra abocado a las tareas asistenciales.

Es necesario desarrollar Sistemas de Gestión de Calidad en los laboratorios de Radiofarmacia Asistenciales para poder garantizar la calidad de los radiofármacos que se administran a los pacientes de los Servicios de Medicina Nuclear.

La aplicación de un SGC correctamente implementado, controlado y mejorado continuamente conduce a que el laboratorio de Radiofarmacia Asistencial tenga capacidad de demostrar su compromiso, competitividad y la sostenibilidad de su actuación, buscando la mejora y calidad continuas.

El modelo de SGC propuesto permite cumplir con la reglamentación vigente pero a su vez permite la incorporación de recomendaciones internacionales, que se sugieren para poder cumplir con los objetivos del Laboratorio.


Todo debe conducir a que un radiofármaco de calidad adecuada, administrado al paciente, permita obtener la biodistribución esperada. El personal capacitado en Radiofarmacia debe poder garantizar que una alteración o desviación pueda atribuirse a una patología certera del paciente descartando fallas del procedimiento de preparación del radiofármaco o alguna interacción medicamentosa.

## BIBLIOGRAFIA

- Norma ISO 9001:2015. Sistema de gestión de la calidad. Requisitos. IRAM-ISO 9001. Tercera edición, 25-09-2015.
- NORMA AR 8.2.4. Uso de fuentes radiactivas no selladas en instalaciones de medición nuclear. Revisión 1. Autoridad Regulatoria Nuclear. Argentina, 2003.
- Pautas, documentación y requisitos a presentar para solicitar la autorización de los medicamentos destinados a ser administrados a seres humanos con fines diagnósticos o de monitores denominados Productos para Diagnóstico de uso "in vivo". Disposición 2009/2007, ANMAT.
- "Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos de uso humano". ANEXO 19: Fabricación de Radiofármacos. Disposición 3608/2018, ANMAT .
- "Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos". Informe N° 37º de la OMS (WHO Technical Report Series 908), publicado en 2003. Disposición N° 5469/2010. MERCOSUR.
- Manual de Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas. ARCAL XV, Producción y Control de Radiofarmacia. Programa Arcal, Organismo Internacional de Energía Atómica. Julio, 1998.
- Operational Guidance on Hospital Radiopharmacy. International Atomic Energy Agency. Vienna, 2008.

## ANEXO 1

FO-PR-001 (2)

	<b>CENTRO DE MEDICINA NUCLEAR RADIOFARMACIA</b>			PO-RHHC-03 Rev.: 0		
	<b>PROCEDIMIENTO OPERATIVO</b>			Página: 1 de 6		
<b>TÍTULO: Procedimiento para los Controles del Calibrador de Dosis (Activímetro)</b>						
<b>1. OBJETIVO</b> El objetivo es medir determinados parámetros para evaluar el funcionamiento del calibrador de dosis o activímetro en las condiciones habituales de medida, debido a que resulta necesario disponer de un calibrador de dosis en perfectas condiciones de uso, ya que de ello depende que la actividad administrada al paciente sea la correcta.						
<b>2. ALCANCE</b> Se aplica al calibrador de dosis o activímetro del Cuarto Caliente.						
Preparó		Revisó			Intervino calidad	Aprobó
Carolina Poch		Graciela Rabiller			Carolina Poch	Graciela Rabiller
<b>REVISIONES</b>						
Rev.	Fecha	Modificaciones				
<b>FECHA DE VIGENCIA:</b>						
<b>DISTRIBUCIÓN</b> Copia N°: Distribuyó:			<b>ESTADO DEL DOCUMENTO</b> Fecha: Firma:			
<b>NOTA:</b> Este documento es propiedad de CNEA y se reserva todos los derechos legales sobre él. No está permitida la explotación, transferencia o liberación de ninguna información en el contenido, ni hacer reproducciones y entregarlas a terceros sin un acuerdo previo y escrito de CNEA.						

<b>CNEA</b>	<b>Procedimiento para los Controles del Calibrador de Dosis (Activímetro)</b>	PO-RHHC-03 Rev.: 0 Página 2 de 6
-------------	---	--

## INDICE

<b>1. OBJETIVO</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ALCANCE</b> .....	<b>1</b>
<b>3. ABREVIATURAS Y DEFINICIONES</b> .....	<b>3</b>
<b>4. REFERENCIAS</b> .....	<b>3</b>
<b>5. RESPONSABILIDADES</b> .....	<b>3</b>
<b>6. DESARROLLO</b> .....	<b>3</b>
<b>6.1 Materiales necesarios</b> .....	<b>3</b>
<b>6.2 Equipos</b> .....	<b>3</b>
<b>6.3 Secuencia de operación</b> .....	<b>3</b>
<b>7. REGISTROS</b> .....	<b>4</b>
<b>8. ANEXOS</b> .....	<b>4</b>

<b>CNEA</b>	Procedimiento para los Controles del Calibrador de Dosis (Activímetro)	PO-RHHC-03 Rev.: 0 Página 3 de 6
-------------	--	--

### 3. ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

- $^{99m}\text{Tc}$ : Tecnecio 99 metaestable, radionucleído usado para marcar.
- $^{99}\text{Mo}$ : Molibdeno 99
- $^{137}\text{Cs}$ : cesio 137 ( $T_{1/2} = 30.2$  años)
- CALIBRADOR DE DOSIS: Equipo formado principalmente por una cámara de ionización y un sistema electrónico. Su función principal es la de medir la actividad de una muestra radiactiva en el lugar y al mismo tiempo de su aplicación. La actividad será indicada (después de haber fijado la calibración) en la unidad apropiada, cuando una muestra de actividad desconocida y radionucleído conocido, es colocada en el pozo de la cámara.
- CMN: Centro de Medicina Nuclear

### 4. REFERENCIAS

- Normas de Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas (BPR).
- Normas básicas de seguridad radiológica (AR 10.1.1 Rev 3).

### 5. RESPONSABILIDADES

- Jefe de Servicio: es el responsable de todas las tareas relacionadas con la asistencia a pacientes.
- Responsable de Radiofarmacia: es el responsable de la aplicación del presente procedimiento.
- Técnico designado para tareas de Radiofarmacia: debe cumplir con lo establecido en el presente documento.

### 6. DESARROLLO

#### 6.1 Materiales necesarios

Se requiere una fuente de  $^{137}\text{Cs}$  sellada y certificada con una actividad  $\sim$  de 100  $\mu\text{Ci}$ , contenedor de plomo, guantes de látex.

#### 6.2 Equipos

Calibrador de dosis o activímetro.

#### 6.3 Secuencia de operación

Los controles que se realizan al Activímetro son los siguientes:

- Control de Exactitud: bianual.

Este control es realizado por el Laboratorio de Metrología de la Comisión Nacional de Energía Atómica. El certificado de calibración emitido debe conservarse.

- Control de Precisión: bianual.

Es realizado por el CMN. Se determina por medición repetida de una muestra cualquiera de  $^{99m}\text{Tc}$ . Se halla el valor promedio de  $A$ , su desviación estándar y se calcula la precisión como:

<b>CNEA</b>	Procedimiento para los Controles del Calibrador de Dosis (Activímetro)	PO-RHHC-03 Rev.: 0 Página 4 de 6
-------------	--	--

$$P = \frac{s}{A} \cdot 100 \%$$

Donde: s: Desviación estándar de las lecturas  
A: Promedio de 10 lecturas

El límite aceptable para la precisión de un activímetro es hasta el 10%

Se deberán registrar los resultados en el Registro de Controles Bianuales del Calibrador de Dosis (Activímetro) (FO-RHHC-03)

**- Control de Linealidad: bianual.**

Es realizado por el CMN. Todo Activímetro debe dar una respuesta lineal dentro del rango de actividades en que se desea utilizar. Para determinar si se cumple la relación lineal entre la actividad medida y la actividad verdadera se puede:

Utilizar una muestra de un radionucleído de T1/2 corto (por Ej., <sup>99m</sup>Tc) y alta actividad inicial (idealmente actividad igual o mayor que la actividad máxima para la que se emplea el activímetro). Medir a intervalos adecuados durante unos siete períodos. Según la ley de decaimiento radiactivo, el logaritmo de la actividad es una función lineal del tiempo.

Realizar la medición de la fuente a tiempo 0 y luego a ciertos intervalos de tiempo (puede ser cada una hora, en dos o tres días separados, sin realizarlo en los horarios no laborales) hasta que decaiga a una actividad igual o menor a la actividad más pequeña de trabajo (recomendado). Registrar siempre el valor de medición y la hora exacta.

Realizar un gráfico semilogarítmico: tiempo (eje x) vs log Actividad medida (eje y). El gráfico tendrá una pendiente negativa la cual debería corresponderse con la constante de desintegración del radionucleído. Ajustar la recta a los puntos de actividad menor y extrapolar a tiempo cero. Límite de aceptación: ± 10 % entre la actividad medida y la actividad extrapolada para cada punto.

Se deberán registrar los resultados en el Registro de Controles Bianuales del Calibrador de Dosis (Activímetro) (FO-RHHC-03)

**- Control de Fondo: diario.**

Se deberá controlar en forma rutinaria en las escalas de uso frecuente.

F = promedio de 10 lecturas del fondo.

$$F = \frac{\sum F_i}{n}$$

Fi = 10 lecturas del fondo  
n = número de lecturas (10)

Se deberán registrar los resultados en el Registro de Controles Diarios del Calibrador de Dosis (Activímetro) (FO-RHHC-02)

**- Control de Estabilidad: diario.**

Se debe realizar para cada una de las escalas calibradas.

FO-PR-002 r 3

<b>CNEA</b>	Procedimiento para los Controles del Calibrador de Dosis (Activímetro)	PO-RHHC-03 Rev.: 0 Página 5 de 6
-------------	--	--

Consiste en medir diariamente la actividad aparente de una fuente de  $^{137}\text{Cs}$  sellada y certificada con una actividad  $\sim$  de 100  $\mu\text{Ci}$  (entregada por el Laboratorio de Metrología de la CNEA).

Se realizan diez medidas en cada escala calibrada y se anotan las lecturas corregidas por el fondo medido en cada escala (Cualquier variación del fondo mayor que un 10% debe ser tenida en cuenta).

Esta prueba se debe realizar utilizando el canal correspondiente al radionucleído utilizado más frecuentemente ( $^{99m}\text{Tc}$ ). También se puede realizar un seguimiento de la estabilidad de los canales correspondientes al resto de radionucleídos utilizados (como el  $^{125}\text{I}$ ).

Se calcula para cada escala:

$$\frac{A_M - A_C}{A_C} \times 100$$

$A_M$ : promedio de 10 lecturas en ese equipo.

$A_C$ : actividad certificada del patrón  $^{137}\text{Cs}$  decaída al momento de medir ( $A = A_0 \times e^{-\lambda t}$ )

Se deberán registrar los resultados en el Registro de Controles Diarios del Calibrador de Dosis (Activímetro) (FO-RHHC-02)

Se deberá realizar por mes un gráfico de Actividad Aparente en función del tiempo con el objetivo de observar de manera más directa las variaciones en la estabilidad del equipo.

#### Control de fondo y estabilidad para activímetro Capintec:

- 1) Apretar botón TEST, luego el botón 1 (que corresponde a daily)
- 2) Luego realiza mediciones que no son necesarias registrar, apretar tecla ENTER
- 3) El equipo comienza a medir el background, una vez que dice Ok (que se estabilizó), anotar el valor en el registro y apretar tecla ENTER.
- 4) Luego hace otra medición que no es necesario registrar, y cuando termina apretar tecla ENTER.
- 5) Luego dice datacheck, cuando dice eso pones fuente de Cs dentro del actinímetro y apretar tecla ENTER dos veces seguidas.
- 6) El equipo comienza a medir la fuente en la escala del Cs, esperar a que se estabilice (que diga Ok), y anotar en el registro el valor en uCi y el desvío, luego apretar tecla ENTER
- 7) Volver a apretar ENTER y luego tecla HOME.
- 8) Cambiar a escala del tecnecio apretando botón CAL y 090 y ENTER, y anotar en registro el valor de la fuente en la escala del tecnecio.
- 9) Sacar fuente del actinímetro y colocarla dentro de su contenedor plomado.

#### 6.4 Criterios de aceptación o rechazo

##### - Control de Precisión

El límite aceptable para la precisión de un activímetro es hasta el 10%

##### - Control de Linealidad

Límite de aceptación:  $\pm 10 \%$  entre la actividad medida y la actividad extrapolada para cada punto.

<b>CNEA</b>	Procedimiento para los Controles del Calibrador de Dosis (Activímetro)	PO-RHHC-03 Rev.: 0 Página 6 de 6
-------------	--	--

**- Control de Estabilidad**

Límites de aceptación: Si difieren en  $\pm 5\%$  evidenciarán un cambio en la respuesta del equipo. En este caso se debe solicitar la calibración del instrumento (en la escala correspondiente) a la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA).

**- Control del Fondo**

Límites de aceptación: valores superiores o iguales a  $10 \mu\text{Ci}$  de fondo deberán ser evaluados: casos por los que el fondo pueda ser elevado:

- Existencia de ruido electrónico.
- Contaminación radiactiva del activímetro
- Presencia cercana de fuentes radiactivas intensas.
- Necesidad de mejorar el blindaje.

## 7. REGISTROS

Registro de Controles Diarios del Calibrador de Dosis (Activímetro) (FO-RHHC-02)


Registro de Controles Bianuales del Calibrador de Dosis (Activímetro) (FO-RHHC-03)

## 8. ANEXOS

No aplicable.

## ANEXO 2

FO-PR-001 r2

	<b>CENTRO DE MEDICINA NUCLEAR RADIOFARMACIA</b>			PO-RHHC-02 Rev.: 0		
	<b>PROCEDIMIENTO OPERATIVO</b>			Página: 1 de 4		
<b>TÍTULO: Procedimiento para la Medición de la Actividad en Activímetro.</b>						
<b>1. OBJETIVO</b> Medir la actividad de los eluidos del generador de $^{99m}\text{Tc}$ y de los radiofármacos.						
<b>2. ALCANCE</b> Se aplica a los eluidos del generador de $^{99m}\text{Tc}$ y cualquier tipo de radiofármaco.						
Preparó		Revisó			Intervino calidad	Aprobó
Carolina Poch		Graciela Rabiller			Carolina Poch	Graciela Rabiller
<b>REVISIONES</b>						
Rev.	Fecha	Modificaciones				
<b>FECHA DE VIGENCIA:</b>						
<b>DISTRIBUCIÓN</b>			<b>ESTADO DEL DOCUMENTO</b>			
Copia N°:			Fecha:			
Distribuyó:			Firma:			
<b>NOTA:</b> Este documento es propiedad de CNEA y se reserva todos los derechos legales sobre él. No está permitida la explotación, transferencia o liberación de ninguna información en el contenido, ni hacer reproducciones y entregarlas a terceros sin un acuerdo previo y escrito de CNEA.						

<b>CNEA</b>	<b>Procedimiento para la Medición de la Actividad en Activímetro</b>	PO-RHHC-02 Rev.: 0 Página 2 de 4
-------------	--	--

## INDICE

<b>1. OBJETIVO</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ALCANCE</b> .....	<b>1</b>
<b>3. ABREVIATURAS Y DEFINICIONES</b> .....	<b>3</b>
<b>4. REFERENCIAS</b> .....	<b>3</b>
<b>5. RESPONSABILIDADES</b> .....	<b>3</b>
<b>6. DESARROLLO</b> .....	<b>3</b>
<b>6.1 Materiales necesarios</b> .....	<b>3</b>
<b>6.2 Equipos</b> .....	<b>3</b>
<b>6.3 Secuencia de operación</b> .....	<b>3</b>
<b>7. REGISTROS</b> .....	<b>4</b>
<b>8. ANEXOS</b> .....	<b>4</b>

<b>CNEA</b>	<b>Procedimiento para la Medición de la Actividad en Activímetro</b>	PO-RHHC-02 Rev.: 0 Página 3 de 4
-------------	--	--

### 3. ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

<sup>99m</sup>Tc: Tecnecio 99 metaestable, radionucleído usado para marcar.

**ACTIVÍMETRO O CALIBRADOR DE DOSIS:** Equipo formado principalmente por una cámara de ionización y un sistema electrónico. Su función principal es la de medir la actividad de una muestra radiactiva en el lugar y al mismo tiempo de su aplicación. La actividad será indicada (después de haber fijado la calibración) en la unidad apropiada, cuando una muestra de actividad desconocida y radionucleído conocido, es colocada en el pozo de la cámara.

### 4. REFERENCIAS

- Normas de Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas (BPR).
- Normas básicas de seguridad radiológica (AR 10.1.1 Rev 3).

### 5. RESPONSABILIDADES

- Jefe de Servicio: es el responsable de todas las tareas relacionadas con la asistencia a pacientes.
- Responsable de Radiofarmacia: es el responsable de la aplicación del presente procedimiento.
- Técnico designado para tareas de Radiofarmacia: debe cumplir con lo establecido en el presente documento.

### 6. DESARROLLO

#### 6.1 Materiales necesarios

Frasco con el eluido de <sup>99m</sup>Tc o el radiofármaco marcado con <sup>99m</sup>Tc (u otro radionucleído), pinza, contenedor de plomo, guantes de látex.

#### 6.2 Equipos

Activímetro o calibrador de dosis.

#### 6.3 Secuencia de operación

Las operaciones dentro del cuarto caliente se realizarán usando guardapolvo, guantes de látex, dosímetro de cuerpo entero colocado en el bolsillo superior del guardapolvo y dosímetro de anillo colocado en la mano debajo del guante de látex.

- 1) Realizar controles de estabilidad y de fondo según procedimiento operativo PO-RHHC-03.
- 2) Sacar el frasco que contiene el eluido de <sup>99m</sup>Tc o el radiofármaco marcado con <sup>99m</sup>Tc (u otro radionucleído) del contenedor de plomo, utilizando una pinza adecuada. En el caso en que la actividad esté contenida en una jeringa, no se requiere pinza.
- 3) Colocar dentro de la canasta para medición del activímetro.
- 4) Asegurarse que la lectura se está realizando en la escala correcta y registrar la medición en el correspondiente registro.
- 5) Colocar el frasco o la jeringa dentro del contenedor de plomo.

<b>CNEA</b>	<b>Procedimiento para la Medición de la Actividad en Activímetro</b>	PO-RHHC-02 Rev.: 0 Página 4 de 4
-------------	--	--

## 7. REGISTROS

Registro General de Radiofarmacia (FO-RHHC-01)

Registro de Eluidos del Generador  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  de la Semana Actual (FO-RHHC-18)


Registro de Eluidos del Generador  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  de la Semana Anterior (FO-RHHC-19)

## 8. ANEXOS

No aplicable.

### ANEXO 3

FO-PR-001 r2

	<b>CENTRO DE MEDICINA NUCLEAR RADIOFARMACIA</b>			PO-RHHC-01 Rev.: 0		
	<b>PROCEDIMIENTO OPERATIVO</b>			Página: 1 de 4		
<b>TÍTULO: Procedimiento para la Elución de un Generador de Tecnecio.</b>						
<p><b>1. OBJETIVO</b> Obtener eluido estéril y apirógeno de <math>^{99m}\text{Tc}</math> para usarlo en la marcación de kits preformados y de células.</p> <p><b>2. ALCANCE</b> Se aplica a todos los generadores de <math>^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}</math> de la industria nacional.</p>						
<b>Preparó</b>		<b>Revisó</b>			<b>Intervino calidad</b>	<b>Aprobó</b>
Carolina Poch		Graciela Rabiller			Carolina Poch	Graciela Rabiller
<b>REVISIONES</b>						
<b>Rev.</b>	<b>Fecha</b>	<b>Modificaciones</b>				
<b>FECHA DE VIGENCIA:</b>						
<b>DISTRIBUCIÓN</b>			<b>ESTADO DEL DOCUMENTO</b>			
Copia N°:			Fecha:			
Distribuyó:			Firma:			
<p><b>NOTA:</b> Este documento es propiedad de CNEA y se reserva todos los derechos legales sobre él. No está permitida la explotación, transferencia o liberación de ninguna información en el contenido, ni hacer reproducciones y entregarlas a terceros sin un acuerdo previo y escrito de CNEA.</p>						

<b>CNEA</b>	<b>Procedimiento para la Elución de un Generador de Tecnecio</b>	PO-RHHC-01 Rev.: 0 Página 2 de 4
-------------	--	--

**INDICE**

<b>1. OBJETIVO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ALCANCE.....</b>	<b>1</b>
<b>3. ABREVIATURAS Y DEFINICIONES.....</b>	<b>3</b>
<b>4. REFERENCIAS.....</b>	<b>3</b>
<b>5. RESPONSABILIDADES.....</b>	<b>3</b>
<b>6. DESARROLLO.....</b>	<b>3</b>
<b>6.1 Materiales necesarios.....</b>	<b>3</b>
<b>6.2 Equipos.....</b>	<b>3</b>
<b>6.3 Secuencia de operación.....</b>	<b>3</b>
<b>7. REGISTROS.....</b>	<b>4</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>4</b>

<b>CNEA</b>	<b>Procedimiento para la Elución de un Generador de Tecnecio</b>	PO-RHHC-01 Rev.: 0 Página 3 de 4
-------------	--	--

### 3. ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

<sup>99m</sup>Tc: Tecnecio 99 metaestable, radionucleído usado para marcar.

<sup>99</sup>Mo: Molibdeno 99

GENERADOR ESTÉRIL DE <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc: consiste en una columna cromatográfica de vidrio provista de alúmina como soporte, sobre la cual se ha sembrado <sup>99</sup>Mo de fisión. Este nucleído decae con período de semidesintegración de 66 hs a <sup>99m</sup>Tc (período de semidesintegración de 6 hs). El nucleído hija es inerte al soporte de alúmina, gracias a lo cual puede ser eluído fácilmente mediante solución fisiológica. El generador permite obtener una solución de pertecneciato de sodio (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>) estéril y apirógena, pH entre 5 y 7, libre de alúmina, concentración de Al<sup>3+</sup> inferior a 5 ppm, concentración de Molibdeno inferior al 10/00.

### 4. REFERENCIAS

- Normas de Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas (BPR).
- Normas básicas de seguridad radiológica (AR 10.1.1 Rev 3).

### 5. RESPONSABILIDADES

- Jefe de Servicio: es el responsable de todas las tareas relacionadas con la asistencia a pacientes.
- Responsable de Radiofarmacia: es el responsable de la aplicación del presente procedimiento.
- Técnico designado para tareas de Radiofarmacia: debe cumplir con lo establecido en el presente documento.

### 6. DESARROLLO

#### 6.1 Materiales necesarios

Vial estéril con solución fisiológica (solución eluyente), vial estéril evacuado, contenedores de plomo, gasa, alcohol, pinza, guantes de látex, papel absorbente.

#### 6.2 Equipos

Generador <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc.

#### 6.3 Secuencia de operación

Además de las precauciones a asumir para el manejo de materiales radiactivos se deben cumplir las técnicas de asepsia que implica la manipulación de productos para su administración "in vivo".

Las operaciones dentro del cuarto caliente se realizarán usando guardapolvo, guantes de látex, dosímetro de cuerpo entero colocado en el bolsillo superior del guardapolvo y dosímetro de anillo colocado en la mano debajo del guante de látex.

1) Tomar un vial estéril con solución fisiológica (solución eluyente) con fecha de vencimiento adecuada y un vial estéril evacuado con fecha de vencimiento adecuada.

2) Quitar el precinto de seguridad de ambos viales y sanitizar con una gasa embebida en alcohol el área de los tapones de goma butilo que queda expuesta al retirar la protección de plástico.

FO-PR-002 r 3

<b>CNEA</b>	<b>Procedimiento para la Elución de un Generador de Tecnecio</b>	PO-RHHC-01 Rev.: 0 Página 4 de 4
-------------	--	--

3) Retirar los 2 viales que protegen las agujas del generador (en caso de ser viales con agente bacteriostático conservarlos hasta la recepción del siguiente generador y en caso de ser viales de solución fisiológica o evacuados del día anterior descartarlos en el bunker de residuos).

4) Colocar el vial de solución fisiológica en la posición en la cual se encuentran dos agujas.

5) Colocar el vial de evacuado en la posición en la cual se encuentra una aguja e inmediatamente colocar el blindaje de plomo especial para retirar el eluido del generador.

6) Esperar 1 minuto. Observar que el vial de solución fisiológica se haya vaciado.

7) Retirar el vial con el contenedor de plomo especial y colocar en su lugar el vial con agente bacteriostático, previamente desinfectados con gasa embebida en alcohol, o en caso de que el rendimiento fuera menor al 80% un vial de evacuado nuevo, también previamente desinfectado.

8) Colocar la elución de  $^{99m}\text{Tc}$  dentro del bunker de fraccionamiento.

9) Medir en el activímetro la actividad del eluido según PO-RHHC-02.

El eluido del generador de la semana actual se coloca en el contenedor de plomo rotulado "Eluido  $^{99m}\text{Tc}$  A1" y la actividad se registra en el Registro de Eluidos del Generador  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$  de la Semana Actual (FO-RHHC-18) y en el Registro General de Radiofarmacia (FO-RHHC-01).

En caso de eluir por segunda vez el generador de la semana actual el eluido se deberá colocar en contenedor de plomo rotulado "Eluido  $^{99m}\text{Tc}$  A2" y se registrará la actividad en el Registro de Eluidos del Generador  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$  de la Semana Actual (FO-RHHC-18) y en el Registro General de Radiofarmacia (FO-RHHC-01).

En caso de eluir el generador de la semana anterior el eluido se deberá colocar en contenedor de plomo rotulado "Eluido  $^{99m}\text{Tc}$  B1" y se registrará la actividad en el Registro de Eluidos del Generador  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$  de la Semana Anterior (FO-RHHC-19) y en el Registro General de Radiofarmacia (FO-RHHC-01).

En caso de eluir por segunda vez el generador de la semana anterior el eluido se deberá colocar en contenedor de plomo rotulado "Eluido  $^{99m}\text{Tc}$  B2" y se registrará la actividad en el Registro de Eluidos del Generador  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$  de la Semana Anterior (FO-RHHC-19) y en el Registro General de Radiofarmacia (FO-RHHC-01).

Nota: trabajar cuidando la esterilidad del generador.

## 7. REGISTROS

Registro de Eluidos del Generador  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$  de la Semana Actual (FO-RHHC-18)

Registro de Eluidos del Generador  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$  de la Semana Anterior (FO-RHHC-19)


Registro General de Radiofarmacia (FO-RHHC-01)

## 8. ANEXOS

No aplicable.

## ANEXO 4

FO-PR-001 r2

	<b>CENTRO DE MEDICINA NUCLEAR RADIOFARMACIA</b>			PO-RHHC-05 Rev.: 0		
	<b>PROCEDIMIENTO OPERATIVO</b>			Página: 1 de 5		
<b>TÍTULO:</b> Procedimiento para la marcación de un kit preformado con <sup>99m</sup> Tc.						
<p><b>1. OBJETIVO</b> Obtener radiofármacos marcados con <sup>99m</sup>Tc para uso en estudios de diagnóstico de distintas patologías vinculadas a la morfología o a la función de los órganos o sistemas del ser humano.</p> <p><b>2. ALCANCE</b> Se aplica a todos los kits preformados de la firma comercial, de determinada composición cuali-cuantitativa.</p>						
<b>Preparó</b>		<b>Revisó</b>			<b>Intervino calidad</b>	<b>Aprobó</b>
Carolina Poch		Graciela Rabiller			Carolina Poch	Graciela Rabiller
<b>REVISIONES</b>						
<b>Rev.</b>	<b>Fecha</b>	<b>Modificaciones</b>				
<b>FECHA DE VIGENCIA:</b>						
<b>DISTRIBUCIÓN</b>			<b>ESTADO DEL DOCUMENTO</b>			
Copia N°:			Fecha:			
Distribuyó:			Firma:			
<p><b>NOTA:</b> Este documento es propiedad de CNEA y se reserva todos los derechos legales sobre él. No está permitida la explotación, transferencia o liberación de ninguna información en el contenido, ni hacer reproducciones y entregarlas a terceros sin un acuerdo previo y escrito de CNEA.</p>						

<b>CNEA</b>	<b>Procedimiento para la marcación de un kit preformado con <sup>99m</sup>Tc</b>	PO-RHHC-05 Rev.: 0 Página 2 de 5
-------------	--	--

## INDICE

<b>1. OBJETIVO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ALCANCE.....</b>	<b>1</b>
<b>3. ABREVIATURAS Y DEFINICIONES.....</b>	<b>3</b>
<b>4. REFERENCIAS.....</b>	<b>3</b>
<b>5. RESPONSABILIDADES.....</b>	<b>3</b>
<b>6. DESARROLLO.....</b>	<b>3</b>
<b>6.1 Materiales necesarios.....</b>	<b>3</b>
<b>6.2 Equipos.....</b>	<b>3</b>
<b>6.3 Secuencia de operación.....</b>	<b>3</b>
<b>7. REGISTROS.....</b>	<b>4</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>4</b>

<b>CNEA</b>	<b>Procedimiento para la marcación de un kit preformado con <sup>99m</sup>Tc</b>	PO-RHHC-05 Rev.: 0 Página 3 de 5
-------------	--	--

### 3. ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

- <sup>99m</sup>Tc: Tecnecio 99 metaestable, radionucleído usado para marcar.
- <sup>99</sup>Mo: Molibdeno 99
- DTPA: Ácido dietilentriaminopentaacético
- HMPAO: Hexametil propilen-amino-oxima
- ECD: BICISATE (ester dihidroclorhídrico de n,n'-(1,2 etilendietil) bis-L-cisteína)
- MIBI: 2-metoxi isobutil isonitrilo

### 4. REFERENCIAS

- Procedimiento para la Elución de un Generador de Tecnecio (PO-RHHC-01).
- Procedimiento para la Medición de la Actividad (PO-RHHC-02).
- Procedimiento General de Dosificación (PO-RHHC-07).
- Normas de Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas (BPR).
- Normas básicas de seguridad radiológica (AR 10.1.1 Rev 3).

### 5. RESPONSABILIDADES

- Jefe de Servicio: es el responsable de todas las tareas relacionadas con la asistencia a pacientes.
- Responsable de Radiofarmacia: es el responsable de la aplicación del presente procedimiento.
- Técnico designado para tareas de Radiofarmacia: debe cumplir con lo establecido en el presente documento.

### 6. DESARROLLO

#### 6.1 Materiales necesarios

Generador <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc, frasco estéril liofilizado del kit preformado, contenedor de plomo, jeringas estériles, pinza, guantes de látex, papel absorbente.

#### 6.2 Equipos

Activímetro, cabina de bioseguridad.

#### 6.3 Secuencia de operación

1. Las operaciones dentro del cuarto caliente se realizarán usando guardapolvo, guantes de látex, dosímetro de cuerpo entero colocado en el bolsillo superior del guardapolvo y dosímetro de anillo colocado en la mano debajo del guante de látex.

Se toma un vial del kit preformado conservado en heladera (4 a 10°C) y se verifica que esté debidamente etiquetado y con fecha de vencimiento adecuada.

Se deja en la cabina de bioseguridad adaptada con blindajes de plomo, dentro de un contenedor de plomo de 6 mm a fin de que se encuentre a temperatura ambiente antes del proceso de marcación.

2. Se obtiene el eluido del generador de tecnecio (<sup>99m</sup>Tc) según el procedimiento operativo PO-RHHC-01, cuidando conservar la esterilidad del mismo.

FO-PR-002 r 3

<b>CNEA</b>	<b>Procedimiento para la marcación de un kit preformado con <sup>99m</sup>Tc</b>	PO-RHHC-05 Rev.: 0 Página 4 de 5
-------------	--	--

3. La marcación se realiza dentro de la cabina de bioseguridad designada para tal proceso y observando a través de un vidrio plomado.

4. Se quita el precinto de seguridad del vial y se desinfecta con alcohol el tapón de goma, se marca el kit preformado según la instrucción que corresponda, usando jeringas estériles y asegurándose de no incorporar oxígeno.

5. Se agita durante un minuto y se verifica que la solución resultante tenga la apariencia física esperada.

6. Se mide la actividad total según el procedimiento PO-RHHC-02 y se registra en el registro general de Radiofarmacia (FO-RHHC-01).

7. Se dosifica según procedimiento general de dosificación (PO-RHHC-07) en jeringa estéril y la misma se mide en activímetro a fin de ajustar la dosis al uso solicitado, es decir, si la actividad es mayor a la necesaria la cantidad que sobra volverá a colocarse en el frasco que contiene el radiofármaco utilizando la misma aguja.

8. Desechar la aguja en el recipiente correspondiente a residuos de <sup>99m</sup>Tc y cambiarla por una nueva adecuada a la vía de inyección.

9. Medir la dosis y registrarla en el registro general de Radiofarmacia (FO-RHHC-01).

10. Administrar al paciente.

#### 6.4 Criterios de aceptación o rechazo

Se aceptará cuando se obtenga una solución con la apariencia física deseada y con actividad inferior o igual a la máxima especificada por el proveedor del kit preformado.

Nota: todas las soluciones deben ser límpidas e incoloras excepto para los macroagregados de albúmina. El sulfuro de antimonio es una solución límpida pero de color anaranjado.

Para todos los radiofármacos (excepto los lipofílicos) se deberán hacer controles de calidad cromatográficos instantáneos, ITLC: (ver ANEXO) de cada partida para asegurar la calidad del kit y se deberán registrar los resultados en el Registro de Controles de Calidad de Recepción de las Partidas (FO-RHHC-06).

En el caso de los radiofármacos lipofílicos (HMPAO, MIBI, ECD) no se realizarán controles de calidad para la aprobación interna dado que se realizarán obligatoriamente previo a su inyección. Esos controles están descritos en las correspondientes instrucciones de trabajo. Los resultados deberán estar registrados en el Registro de controles de calidad de Radiofármacos Lipofílicos (FO-RHHC-07).

En estos casos, se aceptará cuando se obtenga una solución con la apariencia física deseada, con actividad inferior e igual a la máxima especificada por el proveedor y cuando cumpla los requisitos citados en las instrucciones de trabajo correspondientes.

#### 7. REGISTROS

Registro General de Radiofarmacia (FO-RHHC-01)

Registro de Controles de Calidad de Recepción de las Partidas (FO-RHHC-06).

Registro de controles de calidad de Radiofármacos Lipofílicos (FO-RHHC-07).

#### 8. ANEXOS

Los métodos usualmente empleados para los controles de calidad son la cromatografía en papel o en capa fina (TLC), preferiblemente en capa fina instantánea (ITLC).

<b>CNEA</b>	<b>Procedimiento para la marcación de un kit preformado con <sup>99m</sup>Tc</b>	PO-RHHC-05 Rev.: 0 Página 5 de 5
-------------	--	--

En la cromatografía planar una pequeña cantidad de la muestra de la preparación del radiofármaco se coloca sobre una tira de soporte cromatográfico. La cromatografía se lleva a cabo introduciendo el soporte en un recipiente que contenga un solvente apropiado. Durante el proceso cromatográfico, diferentes componentes de la muestra se distribuyen entre el absorbente y el solvente dependiendo de sus coeficientes de distribución. El absorbente es la fase estacionaria y el solvente es la fase móvil.

Las fuerzas electrostáticas de la fase estacionaria tienden a retener varios componentes de la muestra, mientras que la fase móvil los transporta hacia el frente. Este efecto y las diferentes solubilidades de los componentes hacen que ellos tengan diferentes velocidades de migración y aparecen en diferentes distancias a lo largo del soporte. La polaridad del solvente también tiene influencia en la separación cromatográfica de los distintos componentes de la muestra.

En este tipo de cromatografía cada componente de una determinada muestra es caracterizada por un valor de  $R_f$ , el cual se define por la relación de la distancia recorrida por cada componente y la distancia recorrida por el solvente.

$$R_f = \frac{\text{distancia recorrida por la muestra}}{\text{distancia recorrida por el solvente}}$$

Después de la adición de la gota, se introduce el soporte en la cubeta que contiene el solvente, tomando precaución que solamente la parte inferior de la tira, debajo del punto de la siembra, entre en contacto con el solvente y que los bordes de la tira no contacten el recipiente.

Cuando el solvente migra hasta la distancia deseada, se remueve la tira, se deja secar, se corta a la mitad y se mide la actividad en un Activímetro o Calibrador de Dosis. También se puede leer la tira cromatográfica en un radiocromatógrafo (PO-RHHC-10).

La impureza radioquímica se calcula en función de la relación (en porcentaje) de la radioactividad del componente no deseado y la actividad total de la muestra. Debe tenerse especial cuidado en descontar la radioactividad asociada al fondo antes de calcular esta relación.

## ANEXO 5

FO-14-004 r 0

<b>REGISTRO DE DOCUMENTACIÓN</b>				
Tipo de documento: Instrucciones de trabajo			Código: IT	
Número	Rev.	Título	Lugar Archivo	Observaciones
1	0	INSTRUCCIÓN PARA LA UTILIZACIÓN DE $^{99m}\text{TcO}_2$ LIBRE COMO RADIOFARMACO		
2	0	INSTRUCCIÓN PARA LA MARCACIÓN DE UN KIT LIOFILIZADO DE MACROAGREGADOS DE SEROALBUMINA HUMANA CON $^{99m}\text{Tc}$		
3	0	INSTRUCCIÓN PARA LA MARCACIÓN DE UN KIT LIOFILIZADO DE DTPA CON $^{99m}\text{Tc}$		
4	0	INSTRUCCIÓN PARA LA MARCACIÓN DE UN KIT LIOFILIZADO DE DMSA CON $^{99m}\text{Tc}$		
5	0	INSTRUCCIÓN PARA LA MARCACIÓN DE UN KIT LIOFILIZADO DE MAG - 3 CON $^{99m}\text{Tc}$		
6	0	INSTRUCCIÓN PARA LA MARCACIÓN DE UN KIT DE SULFURO DE ANTIMONIO CON $^{99m}\text{Tc}$		
7	0	INSTRUCCIÓN PARA LA MARCACIÓN DE UN KIT LIOFILIZADO DE FITATO DE SODIO CON $^{99m}\text{Tc}$		
8	0	INSTRUCCIÓN PARA LA MARCACIÓN DE UN KIT LIOFILIZADO DE DEXTRAN CON $^{99m}\text{Tc}$		
9	0	INSTRUCCIÓN PARA LA MARCACIÓN DE UN KIT LIOFILIZADO DE MDP CON $^{99m}\text{Tc}$		
10	0	INSTRUCCIÓN PARA LA MARCACIÓN DE UN KIT LIOFILIZADO DE HMDF CON $^{99m}\text{Tc}$		
11	1	INSTRUCCIÓN PARA LA MARCACIÓN DE UN KIT LIOFILIZADO DE MIBI CON $^{99m}\text{Tc}$		
12	0	INSTRUCCIÓN PARA LA MARCACIÓN DE UN KIT LIOFILIZADO DE PIRÓFOSFATO DE SODIO CON $^{99m}\text{Tc}$		
13	0	INSTRUCCIÓN PARA LA MARCACIÓN DE UN KIT LIOFILIZADO DE TRIMETIL IDA CON $^{99m}\text{Tc}$		
14	0	INSTRUCCIÓN PARA LA MARCACIÓN DE UN KIT LIOFILIZADO DE MEBROFENIN CON $^{99m}\text{Tc}$		
15	0	INSTRUCCIÓN PARA LA MARCACIÓN DE UN KIT LIOFILIZADO DE DISIDA CON $^{99m}\text{Tc}$		
16	0	INSTRUCCIÓN PARA LA MARCACIÓN DE UN KIT LIOFILIZADO DE CIPROFLOXACINA CON $^{99m}\text{Tc}$		
17	0	INSTRUCCIÓN PARA LA MARCACIÓN DE UN KIT LIOFILIZADO DE NANOCOLOIDES DE SEROALBUMINA HUMANA CON $^{99m}\text{Tc}$		
18	0	INSTRUCCIÓN PARA LA MARCACIÓN DE UN KIT LIOFILIZADO DE HMPAO CON $^{99m}\text{Tc}$		
19	0	INSTRUCCIÓN PARA LA MARCACIÓN DE UN KIT LIOFILIZADO DE ECD CON $^{99m}\text{Tc}$		

