

## Unidad de Radiofarmacia Hospitalaria: creación y desarrollo

M. L. MARCOS MORENO, A. TORRALBA ARRANZ

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid*

### Resumen

Para la creación de la Unidad de Radiofarmacia Hospitalaria en el Hospital Universitario Puerta de Hierro y para la adaptación al Real Decreto 479/1993 sobre regulación de radiofármacos de uso humano, o se presentan y discuten los pasos que deben realizarse para su puesta en funcionamiento.

Se realiza una revisión general de las características diferenciales de los radiofármacos. Se presentan la distribución adecuada de los espacios y las normas de actuación en la Unidad, dejando expresa constancia de las responsabilidades del encargado de la cámara caliente. Se especifica que el facultativo responsable de la Unidad debe elaborar los protocolos de realización y de control de calidad de cada una de las pruebas.

Se asigna a los Jefes de Servicio de Medicina Nuclear y de Farmacia, en las Comisiones de Farmacia y Terapéutica y en la de Calidad en Medicina Nuclear, la responsabilidad de coordinar el funcionamiento de la Unidad.

**Palabras clave:** Radiofarmacia. Radiofármacos. Unidad de Radiofarmacia. Radiofarmacia Hospitalaria. Medicina Nuclear.

### Summary

Regarding the creation of an In-Hospital Radio-Pharmacy Unit within Puerta de Hierro University Hospital, as well as the compliance with Real Decreto 479/1993 on the regulation of radio-drugs for human use, the steps to be taken to bring it into service are laid out and discussed.

An overall review of the differential characteristics of radio-drugs is undertaken. The adequate distribution of spaces and the Unit's functioning regulations are presented, and the responsibilities of the person in charge of the ionisation chamber are clearly

placed on record. The professional responsible for the Unit should define performance and quality control protocols for each test.

The responsibility, for coordinating the Unit's operation is assigned to the Heads of the Nuclear Medicine and Pharmacy Departments, within the Pharmacy and Therapeutics Committee and the Nuclear Medicine Quality Committee.

**Key words:** Radio-Pharmacy. Radio-drugs. Radio-Pharmacy Unit. In-Hospital Radio-Pharmacy. Nuclear Medicine.

### INTRODUCCIÓN

La Radiofarmacia (RF) puede ser considerada como la aplicación de la práctica farmacéutica al estudio, preparación, control y dispensación de los medicamentos radiofármacos (rf), tanto en la vertiente industrial como hospitalaria. Los rf se definen como "cualquier producto que cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica contenga uno o más radionúclidos (isótopos radioactivos)".

La preparación de rf se debe regir por las Normas de Buena Práctica Radiofarmacéutica (BPR) y por las de Protección Radiológica, con el "objetivo primordial" de garantizar la calidad y las dosis prescritas de las preparaciones radiofarmacéuticas hasta el momento de su administración al paciente.

Los rf se deben preparar en una Unidad de Radiofarmacia (UR) de acuerdo a protocolos o procedimientos normalizados de trabajo y específicos para cada uno de ellos. Los procedimientos de trabajo y de control de calidad, suficientemente probados antes de su implantación definitiva, deben estar redactados y firmados por el facultativo responsable de la UR. En las instrucciones deben

*Recibido:* 13-03-2002  
*Aceptado:* 25-04-2002

*Correspondencia:* María Luisa Marcos Moreno. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta de Hierro. C/ San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. e-mail: atorralba@hpth.insalud.es

estar redactadas, de forma clara y concisa, todas las etapas del proceso.

## ANTECEDENTES

El término rf ha sido muy debatido a lo largo de los últimos años porque, a diferencia de los fármacos convencionales, su utilización (salvo escasas excepciones) no implica un efecto farmacológico. Han sido numerosas las definiciones adoptadas para estos compuestos, una de ellas es la siguiente: "son aquéllos considerados verdaderos trazadores radioactivos que son administrados con el fin de visualizar la anatomía de un órgano o sistema, evaluar el comportamiento fisiopatológico a nivel de los tejidos, analizar a través de su metabolismo el comportamiento bioquímico o determinar cuantitativamente sus parámetros farmacocinéticos comparando estos resultados con los obtenidos en una población de seres humanos normales, voluntarios...". En esta definición se introduce la utilización de los rf para la obtención de imágenes, así como también conceptos farmacocinéticos.

Sus características especiales han motivado un tratamiento específico en la Ley del Medicamento 25/1990 del 20 de diciembre que los regula en la sección sexta del capítulo cuarto en el título segundo, en el Real Decreto 479/1993 del 2 de abril que regula los "medicamentos radiofármacos" de uso humano con aplicaciones terapéuticas y diagnósticas y, en el ámbito de la Unión Europea, mediante la aprobación de la Directiva 89/43/CEE, que extiende a los rf el ámbito de aplicación de las Directivas Generales sobre medicamentos y establece ciertas disposiciones complementarias.

La mayoría de los radionúclidos que se utilizan en Medicina Nuclear (MN), se obtienen artificialmente mediante ciclotrones o a partir de reacciones nucleares en un reactor. La posibilidad de administrar actividades adecuadas para obtener una buena calidad de imagen queda relegada a los isótopos radiactivos de corto periodo de semidesintegración y que sean emisores de radiaciones gamma. Los isótopos metastables, término utilizado para aquellos nucleidos que permanecen en estado excitado durante un tiempo medible (superior a 10-15 s), cumplen estos requisitos y son los más utilizados en MN.

La importancia fundamental que presentan los isótopos radiactivos en el diagnóstico médico es debido, por una parte, a la propiedad de ser reconocidos (localización) y medidos (cuantificación) en cantidades infinitesimales. Junto a esta doble característica, que viene definida por el adjetivo "radiactivo", hemos de considerar otra, no menos importante, que viene implícita en el término isótopo y que permite reproducir el comportamiento químico y biológico de los respectivos isótopos naturales no radiactivos.

Los isótopos radiactivos pueden ser utilizados como trazadores y como indicadores. Un trazador se define como un elemento o sustancia que, introducida en un sis-

tema químico o biológico, se mezcla rápida y uniformemente con los constituyentes del sistema y que siendo siempre identificable y diferenciable de ellos, reproduce fielmente su comportamiento sin influenciarlo. Las características fundamentales de un trazador son:

—Equivalencia, desde el punto de vista químico y biológico, con el sistema objeto de estudio.

—Ausencia de efectos sobre el comportamiento del sistema.

—Posibilidad de identificación y separación de los restantes elementos.

Un indicador se define como un elemento o sustancia que tiene la propiedad de adquirir, en una estructura anatómica y espacialmente definida, una concentración significativamente diferente de la que adquiere en la estructura espacialmente contigua y que le permite ser identificado. Las características de un indicador son:

—Capacidad para distribuirse de forma significativamente diferente entre la estructura objeto de estudio y el espacio contiguo.

—Posibilidad de ser identificado y cuantificado.

Las diferencias entre un indicador y un trazador son importantes. La equivalencia química y biológica con los elementos que se están estudiando y la no interferencia con su comportamiento, son esenciales para los trazadores, mientras que carecen de importancia para los indicadores. La distribución anatómica y, en general espacial, es de importancia fundamental para los trazadores. Un trazador puede, aunque no necesariamente, actuar como indicador. Así ocurre con los radioisótopos del yodo, que siendo trazadores del metabolismo del yodo, al concentrarse selectivamente en el tiroides, permiten visualizar la glándula, comportándose en este sentido como un indicador.

Algunos indicadores están dotados de una afinidad muy elevada por el tejido constituyente de un determinado órgano y, en consecuencia, de características altamente específicas para el mismo. Un indicador de estas características, además de informar de la localización y extensión del órgano en cuestión, actuará como indicador negativo ante estructuras heterogéneas en el seno de este órgano.

Otros tipos de indicadores interfieren o se insertan en procesos metabólicos genéricos y comunes a varios tejidos aunque, de forma preponderante, a nivel de la lesión que interesa resaltar y se conocen como indicadores positivos.

Los indicadores radiactivos son empleados en el diagnóstico médico fundamentalmente para la delimitación de órganos, el reconocimiento de lesiones y la determinación de alteraciones funcionales.

Los trazadores tienen también aplicaciones muy amplias, ya sea como elementos radiactivos simples o en forma de compuestos marcados. En estos últimos se reconocen dos partes fundamentales: el vector selectivo, identificado con la molécula soporte y el vector información, que se corresponde con el elemento radiactivo.

La elección del radionúclido empleado en los procedimientos de marcaje se realizará en función de: la aplicación o información que se desea obtener, la energía de emisión, el periodo de semidesintegración, la tasa de conteo, las propiedades de la molécula marcada y el cociente "área de interés/fondo".

Los radionúclidos más utilizados son  $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ . Las características más relevantes son: su alto porcentaje de emisión gamma, su disponibilidad, su facilidad de marcaje y su costo. La enorme difusión de los rf tecnecios es debido, por una parte, a la facilidad del tecnecio de formar complejos con diferentes ligantes por enlaces covalentes coordinados y, por otra, a las propiedades del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , como son: el periodo de semidesintegración de 6 h, la no emisión de radiación  $\beta$  y la emisión de fotones de 140 KeV con alto rendimiento.

Para la obtención de este tipo de radionúclidos se emplean los llamados generadores (1,2), combinación de radionúclidos con relación genética. Mediante procedimientos químicos puede conseguirse una separación selectiva del radionúclido "hijo" del radionúclido "padre". El más utilizado es el generador de  $^{99\text{m}}\text{Mo} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$  con obtención de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , en solución estéril y apirógena, bajo forma de pertecnecato sódico ( $^{99\text{m}}\text{Tc O}_4 \text{ Na}$ ). El  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  presenta valencia +7, fácilmente modificable por diferentes factores: por los radicales libres producidos por la radiolisis del agua, por la propia radiación ionizante, por los iones cloro presentes en el eluido y por la presencia de impurezas orgánicas. Además, el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  con valencia +7 es poco reactivo y, por tanto, no es adecuado en los procesos de marcaje molecular, siendo necesaria su reducción a valencias menores (+5, +4, +3, etc.) por diferentes agentes reductores ( $\text{Cl}_2\text{Sn}$ , ascorbato,  $\text{SO}_4\text{Fe}$ ,  $\text{ClHcc}$ , etc.). El más utilizado es el  $\text{Cl}_2\text{Sn} + 2\text{H}_2\text{O}$ .

Durante el proceso de obtención del complejo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -quelante se pueden producir compuestos no deseados, por procesos de oxidación o de hidrólisis, tales como:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  libre como  $^{99\text{m}}\text{Tc O}_4^-$  que no ha sido reducido por el  $\text{Sn}^{+2}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  reducido unido a  $\text{Sn}^{+2}$  hidrolizado,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  hidrolizado  $^{99\text{m}}\text{Tc O}_2^-$  que no reacciona con el agente quelante, etc. (3).

Los rf se pueden presentar bajo diferentes formas farmacéuticas, como soluciones verdaderas de sales inorgánicas ( $^{131}\text{I Na}$ ) o de compuestos orgánicos  $^{99\text{m}}\text{Tc DTPA}$  (dietil triamino penta acético), como soluciones coloidales ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfuro coloidal), como suspensiones (macroagregados de albúmina marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), como microesferas, como gases ( $^{133}\text{Xe}$ ) aerosoles ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA), etc. La vía de administración más frecuentemente utilizada es la vía endovenosa.

Los rf pueden definirse por el radionúclido que contienen, por la forma química que adoptan o por la forma farmacéutica que presentan, y la elección se realizará en función de las características del rf y de las propiedades del órgano a estudiar.

La acción de los rf depende del tamaño, de la forma molecular y de la carga electrónica. El tamaño y la for-

ma determinan la biodistribución de las moléculas, pudiendo seguir varios caminos en el torrente sanguíneo: permanecer en circulación, atravesar la membrana endotelial y salir al espacio intersticial, o bien, penetrar en los espacios intracelulares. Así por ejemplo, el límite de exclusión para la mucosa intestinal y las meninges es para moléculas de peso molecular entre 100 y 200D, para la membrana del hepatocito de 300D, la barrera placentaria excluye las mayores de 600D y, las menores a 30.000D no unidas a proteínas filtran a través de la membrana del glómerulo renal. Por otra parte, se ha observado que ciertas moléculas pequeñas pueden sufrir procesos de polimerización en el interior celular y, al aumentar su tamaño y peso molecular, no pueden salir de ellas; este hecho es de suma importancia en el diseño de rf utilizados en la localización de tumores puesto que aumentan la relación "rf en órgano de interés/rf en tejido circulante".

La forma de la molécula y las variaciones estéricas son también de gran importancia, por ejemplo, el  $^{99\text{m}}\text{TcHMPAO}$  (hexametil propilen amino oxima) se relaciona adecuadamente con la captación cerebral mientras que la sustitución de los HIDAS (derivados del ácido ímido diacético) en el anillo aromático lo hacen adecuado para estudios de la zona hepatobiliar.

La carga total del complejo determina su comportamiento en el organismo modificando la posibilidad de unión a las proteínas plasmáticas y la capacidad de atravesar membranas. Los rf no polares tienen la propiedad de atravesar las membranas. Las fosfinas neutras, por ejemplo, se comportan de manera totalmente diferente a las fosfinas catiónicas.

## RADIOFÁRMACOS: CLASIFICACIÓN

En 1978 Burns clasificó los rf en dos grandes grupos: a) trazadores unidos a moléculas grandes que permiten visualizar la trayectoria de la sustancia marcada; y b) radiofármacos esenciales, en los cuales el átomo radioactivo forma parte esencial de la molécula, determina su biodistribución y difiere de la de la molécula no marcada.

Las categorías para los rf del primer grupo son: partículas y coloides (macroagregados de albúmina, microesferas, agregados de hidróxido férrico, coloides de azufre, coloides de antimonio, etc.), proteínas (albúmina, estrep-toquinasa, uroquinasa, fibrinógeno) y células (eritrocitos, leucocitos, plaquetas). Las "micelas coloidales" se han utilizado en MN desde 1963 para visualizar hígado, bazo y médula ósea. Estas estructuras, ricas en tejido retículo endotelial, presentan una serie de células que tienen entre otras funciones la de remover partículas extrañas de la circulación, por lo tanto, el coloide normal y el radiactivo serán atrapados por las células macrófagas. Las células sanguíneas también se pueden marcar con diferentes

radionúclidos sin que se altere su estructura y su viabilidad celular.

En el segundo grupo de los "radiofármacos esenciales" Burns incluye sustancias en las que el átomo radiactivo altera su biodistribución, subdividiéndolos en los siguientes grupos: a) agentes renales funcionales:  $^{99m}\text{Tc}$  DTPA (dietilentriamino pentacético),  $^{99m}\text{Tc}$  EDTA (etilen diamino tetracético),  $^{99m}\text{Tc}$  citrato, etc.; b) agentes renales estructurales:  $^{99m}\text{Tc}$  gluconato,  $^{99m}\text{Tc}$  DMSA (ácido dimercapto succínico), etc.; c) agentes infarto tópicos ( $^{99m}\text{Tc}$  pirofosfatos), etc.; y d) agentes hepato biliares  $^{99m}\text{Tc}$  Hidas, etc. La biodistribución de los rf esenciales mencionados difiere ampliamente de la distribución de las sustancias marcadas con otros radionúclidos, como también de la del ligante sin marcar. La razón para las dos categorías en el caso de los agentes renales es que los rf de la primera se eliminan rápidamente por filtración glomerular y los de la segunda son retenidos durante más tiempo en la corteza renal.

Existe otra clasificación, referida fundamentalmente a los rf tecneciados, en función de las propiedades del ligante en: aniónicos, catiónicos, neutros y bifuncionales.

La clasificación más frecuentemente utilizada es la que tiene en cuenta los mecanismos de localización. Los más importantes son: a) bloqueo capilar cuando, por ejemplo, se inyectan partículas marcadas de tamaño superior al de los capilares pulmonares (7  $\mu\text{m}$ ), éstas quedan atrapadas por ellos, produciéndose una microembolización pulmonar y la distribución de la radiactividad será proporcional a la perfusión regional; b) fagocitosis, las células hepáticas de Kupffer tienen la propiedad de ser fagocíticas, por tanto, un determinado radionúclido, administrado por vía endovenosa y en forma coloidal, puede ser atrapado por el hígado y permitir visualizar el órgano. También presentan actividad fagocítica el bazo y la médula ósea. En los diferente órganos la radiactividad permanecerá constante por un cierto tiempo. También pueden afectar a la biodistribución de los radiocoloides la carga, la superficie y el número de partículas; c) secuestro celular, el bazo extrae de la circulación aquellos hematíes que están alterados; si logramos marcar estas células podremos visualizar el órgano. Los hematíes marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  se sensibilizan por calor o por agentes químicos para que sean atrapados selectivamente por el bazo; d) transporte activo, implica la localización del trazador en el metabolismo específico del órgano a estudiar, tanto morfológico como funcional. Un ejemplo, es el caso del  $^{131}\text{I}$  Na en los estudios de tiroides; e) localización compartimental, se basa en incorporar un trazador en un compartimento bien definido (sistema circulatorio, líquido cefalorraquídeo, tracto gastrointestinal, etc.); f) difusión simple o intercambiable, algunos rf pueden pasar fácilmente a través de la membrana celular, por difusión simple o por su carácter lipofílico y fijarse a estructuras del órgano o tejido a estudiar. Un ejemplo sería el del  $^{99m}\text{Tc}$  HMPAO utilizado para evaluar la perfusión cerebral.

La clasificación que establece el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos referida a los rf utilizados con fines diagnósticos y/o terapéuticos se presentan en las tablas I y II.

**Tabla I.** Clasificación de los radiofármacos terapéuticos

<i>Radiofármacos terapéuticos</i>
<b>Antiinflamatorios (V10A)</b>
Compuestos con Itrio $^{90}\text{Y}$ (V10AA)
Otros RF (V10AX):
$^{32}\text{P}$ fosfato crómico coloidal V10AX01
Samario V10AX02
Disporio V10AX03
Renio V10AX04
Oro V10AX05
<b>Fármacos calmantes del dolor (V10B)</b>
Otros RF (V10BX):
Estroncio V10BX01
Samario V10BX02
Renio V10BX03
<b>Otros (V10X)</b>
Compuestos del $^{131}\text{I}$ (V10XA)
Ioduro de sodio $^{131}\text{I}$ (V10XA01)
Iobenguano $^{131}\text{I}$ (V10XA02)

## OBJETIVOS

El objetivo de este artículo es el de estudiar los fundamentos básicos para la creación y desarrollo de una Unidad de Radiofarmacia Hospitalaria. Además, el de establecer la actuación para conseguir la calidad y la seguridad adecuadas en el uso de los rf durante todo el proceso, desde la gestión, elaboración, almacenamiento, manipulación, administración y hasta la eliminación de residuos, en coordinación con los servicios implicados (Radiofarmacia, Medicina Nuclear y Radiofísica).

## DESARROLLO DE LA UNIDAD

En primer lugar se debe proceder a la designación de un facultativo especialista o experto en RF, de acuerdo a lo estipulado en el Real Decreto.

A continuación se deben seguir una serie de pasos, respetando lo establecido en la Guía de Gestión de los Servicios de Farmacia Hospitalaria:

1. Elaboración de la Guía de rf e inclusión en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital (grupos V09 y V10).
2. Elaboración de Protocolos para la realización de cada una de las pruebas.
3. Normas de inclusión-exclusión de rf teniendo en cuenta los criterios de eficacia, de seguridad y de coste.

**Tabla II.** Clasificación de los radiofármacos utilizados en diagnóstico

<i>Radiofármacos utilizados en diagnóstico</i>
<b>SNC (V09A)</b> Compuestos con <sup>99m</sup> Tc (V09AA) Compuestos con <sup>123</sup> I (V09AB) Otros RF (V09AX)
<b>Sistema óseo (V09B)</b> Compuestos con <sup>99m</sup> Tc (V09BA)
<b>Sistema renal (V09C)</b> Compuestos con <sup>99m</sup> Tc (V09CA)
<b>S. Hepático y retículo endotelial (V09D)</b> Compuestos con <sup>99m</sup> Tc (V09DA) Partículas y coloides con <sup>99m</sup> Tc (V09DB) Otros RF (V09DX)
<b>Aparato respiratorio (V09E)</b> <sup>99m</sup> Tc por inhalación (V09EA) Partículas de <sup>99m</sup> Tc para inyección (V09EB) Otros RF (V09EX)
<b>Glándula tiroides (V09FX)</b> Pertechnetato de tecnecio (V09FX01) Ioduro de sodio <sup>123</sup> I (V09FX02) Ioduro de sodio <sup>131</sup> I (V09FX03)
<b>S. cardiovascular (V09G)</b> Compuestos de <sup>99m</sup> Tc (V09GA) Compuestos con <sup>125</sup> I (V09GB) Otros RF (V09GX) Cloruro de talio (V09GX01)
<b>Detección de infección e inflamación (V09H)</b> Compuestos de <sup>99m</sup> Tc (V09HA) Compuestos con <sup>111</sup> In (V09HB) Otros RF (V09HX) Cloruro de talio (V09GH01)
<b>Detección de tumores (V09I)</b> Compuestos de <sup>99m</sup> Tc (V09IA) Compuestos con <sup>111</sup> In (V09IB) Otros RF (V09IX) Cloruro de talio (V09GH01)

4. Programa informatizado oficial de adquisición de materiales radioactivos con evaluación del consumo y seguimiento presupuestario.

5. Registro de recepción de los pedidos con revisión de los albaranes de compra y coordinación de la contabilidad.

6. Asignación del encargado de la cámara caliente y de sus competencias, a saber:

—Recibir todo el material que llega al Servicio.

—Controlar el correcto almacenamiento del material y las vías de eliminación de los residuos, en colaboración con el Servicio de Radiofísica.

—Realizar el control de calidad del eluido del generador.

- Desprendimiento de <sup>99</sup>Mo.
- Contaminación con otros radionúclidos.
- Desprendimiento de aluminio.
- pH.
- Pureza radioquímica.

—Recibir los rf en monodosis, asignarlos a cada paciente según la prescripción del facultativo, determinar la actividad en el momento de su administración, registrar la actividad en el protocolo del enfermo y entregarlo al personal sanitario responsable de la administración.

—Para los fármacos comerciales se debe realizar el marcaje según el protocolo preestablecido y registrar los datos correspondientes al fármaco (fecha, volumen, número de elución, actividad, etc.), al paciente (nombre, número, etc.), a la persona responsable de la administración y al proveedor (lote, fecha de caducidad, fecha de calibración, dilución y controles de calidad realizados, etc.).

—Para los fármacos autólogos (muestras biológicas del propio paciente) debe proceder al marcaje de las plaqueta, leucocitos, hematíes, etc., según protocolo.

—Controlar la contaminación y la descontaminación de las superficies de la cámara caliente y registrarlo en el “Diario de Operaciones”.

—Y, por último, cumplimentar el “Libro de Incidencias” y firmar junto al facultativo responsable de la UR.

7. Supervisión, por parte del facultativo responsable de la Unidad, del marcaje de los kits fríos, de los controles de calidad y de la correcta administración de las dosis.

8. Trazabilidad de las dosis administradas a cada paciente por procedimientos informáticos y creación de una base de datos.

9. Registro en hoja de incidencias indicando, muy especialmente, las reacciones adversas producidas por la administración del fármaco.

10. Gestión de los residuos radioactivos y biológicos.

## REQUISITOS DE LOS RADIOFÁRMACOS

Previamente a su administración los rf deben cumplir los siguientes requisitos (4):

—Contener la actividad correcta.

—Elevada pureza química, radionucléidica y radioquímica.

—Esterilidad y apirogeneidad.

—Volumen adecuado.

—Ausencia de partículas extrañas.

—Preparados de acuerdo a los criterios adoptados por las diferentes farmacopeas y respetando las normas de BPR.

## INSTALACIONES

En lo referente a las instalaciones de la UR, los requerimientos legales exigen una definición de los espacios en diferentes áreas en el Servicio de MN (5):

—*Zona de recepción* con acceso independiente de la zona de administración de los rf conteniendo mampara de separación, estanterías, mesa, detector de radioactividad de pies y manos, etc.

—*Zona de almacenamiento* con torno/ventana, gamateca, nevera, vitrina para kits fríos, etc.

—*Zona de residuos* con pozos, pila con apertura con pies o codo, armario para los maniqués, ventana de comunicación con la zona de administración de los rf, etc.

—*Zona de manipulación* alojando cabina estéril para la manipulación de los rf y de las muestras biológicas, provista de cámara de flujo laminar vertical con aire tipo A y, en su interior, centrífuga para un rango de aceleración de 1.33-3.000 g, activímetro y sistema de dispensación de <sup>131</sup>I (6).

—*Zona de control de calidad*: cabina de flujo laminar tipo C radioprottegida, para una carga estimada de 50mCi de <sup>99m</sup>Tc y 1 mCi de <sup>111</sup>In, conteniendo radiocromatógrafo, activímetro con impresora, mesa de trabajo, taburetes, estantes, cámara de cromatografía, pila accionable con pies o codo, etc.

Todas las áreas antes mencionadas deben poseer los suelos impermeables, no porosos, continuos, con bordes redondeados e ignífugos y fácilmente limpiables; las paredes y techos también lisas, impermeables y de fácil limpieza; detector de radioactividad; instalación de aire acondicionado; etc. Todas las áreas deben estar conectadas a un intercomunicador, con objeto de mantener las puertas cerradas.

## COMENTARIOS ACERCA DE LA PUESTA EN FUNCIONAMIENTO DE LA UR

En 1990 con la Directiva Comunitaria 89/343/CE sobre la Ley del Medicamento 25/1990, en sus artículos nº 51-53 y desarrollada posteriormente en el Real Decreto 479/93, se regula que los hasta entonces denominados radiotrazadores, pasan a tener la consideración de medicamentos rf y se incluyen en el grupo de medicamentos especiales por su naturaleza particular. Por tanto, los rf necesitan ser registrados como especialidades farmacéuticas, es decir, como fármacos terminados, susceptibles de ser comercializados.

Por tratarse de medicamentos que necesitan de un proceso de manipulación previo a su administración y por su característica radioactiva deben ser utilizados en un corto periodo de tiempo.

El Real Decreto en su artículo 11 concreta que la preparación extemporánea de rf, en Unidades de Radiofarmacia, debe realizarlo una persona cualificada bajo la supervisión y control de un facultativo experto en radiofarmacia. Hasta ese momento el proceso de manipulación y de administración se realizaba por personal médico o de enfermería en los propios Servicios de MN.

Ahora bien, ante la duda de si la preparación extemporánea (fármaco terminado listo para su administración) (RD 479/1993, art. 11) debe necesitar autorización de comercialización, la Directiva del Consejo 89/343/CEE en su artículo 2 excluye esa posibilidad, siempre y cuando el fármaco se administre en el mismo centro asistencial donde se realiza el procesamiento final: "...sin embargo, no se exigirá autorización para un rf preparado en el momento de su uso, por una persona o una institución que según la legislación nacional estén autorizadas a utilizar estos medicamentos, en un centro asistencial autorizado, exclusivamente a partir de generadores, equipos reactivos, y radiofármacos precursores autorizados, con arreglo a las instrucciones del fabricante".

El Colegio Oficial de Farmacéuticos entendió que esta normativa vulneraba sus derechos y recurrió ante el Tribunal Supremo los apartados b) y d) de la Directiva del 30 de enero (RD119/1998) y el apartado A nº 3 del anexo II del Real Decreto 479/93. El Tribunal denegó la razón a los puntos b) y d) del artículo 11 y se la adjudicó al más general del anexo II en base al artículo 8.10 de la Ley del Medicamento que regula los Preparados Oficinales.

Ante esta situación quedan una serie de dudas o preguntas a formular, a saber:

La preparación extemporánea es:

—¿Una especialidad farmacéutica?

—¿Una reconstitución de un fármaco registrado?

—¿Un preparado oficial?

De la normativa se desprende claramente que si la preparación extemporánea se realiza en el centro asistencial donde se administra, equivaldría a un último paso en la manipulación del proceso de administración. Por el contrario, si no se prepara en el mismo centro asistencial donde se va a administrar, debe poseer la oportuna autorización de comercialización. Otro aspecto evidente es que no se trata de un Preparado Oficial puesto que no está registrado en el Formulario Nacional ni tampoco está destinado a su entrega directa a los enfermos.

La UR es:

—¿Una unidad productora?

—¿Una unidad asistencial?

—¿Una unidad dispensadora?

Parece evidente que las UR hospitalarias no son ni oficinas de farmacia ni unidades dispensadoras sino, se trata de unidades asistenciales encargadas de la preparación extemporánea para la administración de rf. Estas Unidades deben recibir los rf registrados, los rf precursores o los equipos de reactivos a través de los Servicios Farmacéuticos Hospitalarios.

¿Quién es el responsable de la UR de un Centro Asistencial?:

—¿Un facultativo experto en RF?

—¿Un farmacéutico experto en RF?

—¿Un farmacéutico especialista en RF? o

—¿Un farmacéutico experto en RF Hospitalaria?

Tal y como recoge el Real Decreto 479/93 en su artículo 11, apartado b), la preparación extemporánea en UR

debe ser realizada por una persona cualificada, bajo la supervisión y control de un facultativo, experto en RF y que cumpla con las responsabilidades del Real Decreto 479/93, diferentes a las de los Servicios Farmacéuticos Hospitalarios. Este punto quedó ratificado por la Sentencia del Tribunal Supremo de fecha 12 de marzo de 1998.

Dado todo lo expuesto y cumpliendo con todas las normativas vigentes, tanto nacionales como de la Unión Europea, consideramos necesario la creación de las UR con la finalidad de asumir la responsabilidad, a lo largo de todos los procesos de manipulación de los rf utilizados en la práctica clínica, en humanos, con fines terapéuticos y/o diagnósticos.

Además queda claramente establecido que para desarrollar correctamente sus funciones las UR requieren de instalaciones adecuadas, localizadas en los Servicios de MN y con personal facultativo responsable debidamente especializado, dado la trascendencia del uso de los rf en humanos.

### **UNIDAD DE RADIOFARMACIA. HOSPITAL PUERTA DE HIERRO**

Con fecha 14 de noviembre de 2000, la Dirección de Gerencia del Área 6 de Atención Especializada hace pública la creación de la UR Hospitalaria en el Hospital Universitario Puerta de Hierro y hace llegar, al Servicio de Farmacia, el documento que incluye la normativa legal, la guía de gestión de los Servicios de Farmacia Hospitalaria del Insalud (1977) y la solicitud de desarrollar la mencionada Unidad en el Hospital.

Se llevan a cabo reuniones con las Direcciones de Gerencia, Dirección Médica, Dirección de Coordinación Asistencia, Dirección de Calidad y Servicio de Medicina Nuclear con el fin de coordinar las actuaciones necesarias que cumplan los requerimientos legales de una UR Hospitalaria.

Con fecha 24 de octubre de 2001 se hizo entrega, por parte del Servicio de Farmacia, de un informe para sacar a concurso público la reforma física necesaria de los espacios que albergarán la Unidad y de los requisitos para la adquisición de rf en forma de monodosis.

Además, se ha incorporado el Jefe del Servicio de Farmacia a la Comisión de Calidad del Servicio de MN y, a su vez, el Jefe del Servicio de MN se incorporó a la Comisión de Farmacia con la finalidad de coordinar el funcionamiento de la Unidad.

### **REFERENCIAS DE LA LEGISLACIÓN VIGENTE CON RELACIÓN A LAS UNIDADES DE RADIOFARMACIA**

\*RD 1564/92 del 18 de diciembre: desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéu-

ticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial (BOE 28 del 2 de febrero de 1993).

\*RD 479/93 del 2 de abril: regula los medicamentos radiofármacos de uso humano (BOE 109 de 7 de mayo de 1993).

\*RD 561/93 del 16 de abril: establece los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos (BOE 114 de 13 de mayo de 1993).

\*RD 767/93 del 21 de mayo: regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE 157 de 2 de julio de 1993).

\*RD 822/93 del 28 de mayo: establece los principios de BPL y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos (BOE 128 de 29 de mayo de 1993).

\*RD 1416/94 del 25 de junio: regula la publicidad de los medicamentos de uso humano (BOE 180 de 29 de julio de 1994).

\*RD 2043/94 del 14 de octubre: establece requisitos para la inspección y verificación de BPL (BOE 281 de 24 de noviembre de 1994).

\*RD 2259/94 del 25 de noviembre: regula los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos (BOE 12 de 14 de enero de 1995).

\*RD 294/95 del 24 de febrero: regula la RFE, el formulario nacional y los órganos consultivos del Ministerio de Sanidad y Consumo en esta materia (BOE 87 de 12 de abril de 1995).

\*OM de 26 del diciembre de 1.996: aprueba la Real Farmacopea Española (BOE 314 de 30 de diciembre de 1996).

\*RD 412/1997 del 21 de marzo: establece los plazos para la obtención del título de Especialista en Radiofarmacia, en Farmacia Industrial y Galénica, y en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas para los licenciados en Farmacia, con ejercicio profesional que se corresponda con alguna de dichas especializaciones B.4-pg.11956.

\*OM del 14 del febrero de 1997: establece los requisitos para la prescripción y la dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficiales para tratamientos peculiares.

\*OM del 31 de octubre de 1997: desarrolla el Real Decreto 412/1997 del 21 de marzo.

RD 1841/1997 del 5 de diciembre: establece los criterios de calidad en MN (BOE 303 de 19 de diciembre de 1997).

\*RD 119/1998 del 30 de enero: deroga el apartado uno del artículo 7 del RD 2708/1982 del 15 de octubre, por el que se regulan los estudios de especialización y obtención del título de Farmacéutico Especialista.

\*RD 1836/1999 del 3 de diciembre: aprueba el reglamento sobre instalaciones nucleares y radiactivos (BOE 313 de 31 de diciembre de 1999).

\*RD 815/2001 del 13 de julio: establece la justificación del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas.

## AGRADECIMIENTOS

Se agradece a los Servicios de Protección Radiológica y de Medicina Nuclear del Hospital Puerta de Hierro la colaboración prestada con sus valiosas sugerencias y por poner a nuestra disposición sus instalaciones y procedimientos informáticos, de vital importancia en la gestión de la UR.

## Bibliografía

---

1. Lin MS, McGregor RD, Yano Y. Ionic aluminium (III) in generator eluate as an erythrocyteagglutinating agent. *J Nucl Med* 1971; 12: 297-9.
2. Shukla SK, Manni GB, Cipriani C. Effect of aluminium impurities in the generator produced pertechnetate-99m ion on thyroid scintigrams. *Eur J Nucl Med* 1977; 2: 137-44.
3. Billingham HW, Rempel S, Westendorp BA. Radiation decomposition of technetium 99m radiopharmaceuticals. *J Nucl Med* 1979; 20: 138-43.
4. Tonelli D, Zappoli S, Marengo M. Determination of radiochemical purity of technetium-99m labelled complexes by TLC. *Appl Radiat Isot* 1994; 45 (5): 549-52.
5. Kane DF. The clean air act and Nuclear Medicine. *J Nucl Med Technol* 1996; 24: 3-9.
6. Fier M. Sterility and pyrogen testing of radiopharmaceuticals. In radiopharmaceuticals using radioactive compounds in pharmaceuticals and medicine. London: Theobald AE Ed, 1989. p. 103-10.