



**Programa de doctorado en biodisponibilidad y aspectos  
biofísicos y clínicos de los medicamentos II**

**Mejora de la calidad y seguridad del uso  
diagnóstico de los radiofármacos en  
pacientes pediátricos**

**TESIS DOCTORAL**

**M<sup>a</sup> Carmen Plancha Mansanet**

Valencia, 2015



**UNIVERSIDAD DE VALENCIA**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica**

**Programa de doctorado en biodisponibilidad y aspectos  
biofísicos y clínicos de los medicamentos II**

**Mejora de la calidad y seguridad del uso  
diagnóstico de los radiofármacos en pacientes  
pediátricos**

Memoria que, para optar al grado  
de Doctor por la Universidad de  
Valencia, presenta:

**M<sup>a</sup> Carmen Plancha Mansanet**

*Valencia, Octubre de 2015*



# UNIVERSIDAD DE VALENCIA

## FACULTAD DE FARMACIA

### Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

### Programa de doctorado en biodisponibilidad y aspectos biofísicos y clínicos de los medicamentos II

Las que suscriben, Dña. Mónica Climente Martí, Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia y profesora Asociado Asistencial del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Valencia, Dña. Matilde Merino Sanjuán, Catedrática del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Valencia y Dña. Concepción Borrás Almenar, Doctora en Farmacia y Facultativa Especialista de Área en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario i Politécnico La Fe de Valencia.

#### **CERTIFICAN:**

Que la memoria de Tesis Doctoral realizada por M<sup>a</sup> Carmen Plancha Mansanet y que lleva por título "**Mejora de la calidad y seguridad del uso diagnóstico de los radiofármacos en pacientes pediátricos**", ha sido realizada bajo la dirección compartida de las mismas y reúne todos los requisitos necesarios para su presentación, juicio y calificación.

Lo que suscriben en Valencia, 2015

M. Climente Martí

M. Merino Sanjuán

C. Borrás Almenar



# AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer primeramente a las doctoras Matilde Merino Sanjuán, Mónica Climente Martí y Concepción Borrás Almenar su gran ayuda y dedicación en la dirección de esta tesis doctoral.

Me gustaría recordar al Dr. N. Víctor Jiménez Torres por ser un referente a seguir en la Farmacia Hospitalaria y la calidad farmacoterapéutica y el que me animó siempre a trabajar en esta línea en el campo de la radiofarmacia hospitalaria.

De forma muy especial a Jesús Félix Fontestad por su iniciativa en el desarrollo de la protección radiológica en los pacientes de este hospital, que despertó en mí el interés y me animó a iniciar esta andadura, ofreciéndome conocimientos sobre la parte física de este trabajo, siendo el soporte fundamental en el tratamiento de los resultados y en la elaboración de la misma, compartiendo conmigo un gran esfuerzo y dedicación sin importarle las incalculables horas de trabajo realizado. Sé que sin tí esta Memoria de investigación no hubiera sido posible.

A la Dra. Elisa Caballero, Jefa del Servicio de Medicina Nuclear por facilitar y apoyar siempre la actuación radiofarmacéutica en este hospital, aportando sugerencias valiosas en todo momento. Gracias por tu comprensión, apoyo continuo y por animarme en los momentos más críticos.

A todos mis compañeros del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia por su cariño y apoyo.

A todos, gracias de corazón.



*A mis padres, a Luís y especialmente a Borja, por todo su apoyo, comprensión y cariño durante este tiempo.*



# ABREVIATURAS

**ACR:** American College of Radiology

**ALARA:** As Low As Reasonably Achievable

**Bq:** Bequerelio

**CSN:** Consejo de Seguridad Nuclear

**D:** Dosis absorbida

**DEM:** Directiva sobre exposiciones médicas

**DOMNES:** Dosis a la población por estudios de medicina nuclear en España

**DOPOES:** Dosis poblacionales en España en estudios de radiodiagnóstico

**E:** Dosis efectiva

**EANM:** European Association of Nuclear Medicine

**FDA:** Food and Drug Administration

**FOD:** Fiebre de origen desconocido

**Gy:** Gray

**H:** Dosis equivalente

**HAMA:** Human-antimurine-antibody

**ICRP:** International Commission on Radiological Protection

**ITU:** Infección del tracto urinario

**keV:** Kiloelectrón voltio

**LNT:** Linear Non Threshold

**MBq:** Megabequerelio

**mCi:** Millicurio

**MIRD:** Medical Internal Radiation Dose

**NRD:** Niveles referencia de diagnóstico

**OEM:** Ondas electromagnéticas

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PET:** Tomografía de emisión de positrones

**PRQ:** Pureza radioquímica

**RM:** Resonancia magnética

**RN:** Radionucleido

**SNMMI:** Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

**SPECT:** Tomografía por emisión de fotón único

**Sv:** Sievert

**T<sub>1/2b</sub>:** Semivida biológica

**T<sub>1/2e</sub>:** Semivida efectiva

**T<sub>1/2f</sub>:** periodo de semidesintegración físico

**TAC:** Tomografía Axial Computarizada

**TERN:** Tiempo equivalente de radiación natural

**TI:** Transición isomérica

**UNSCEAR:** United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation

# ÍNDICE



---

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>29</b>
3.1	RADIOFÁRMACOS: GENERALIDADES .....	31
3.2	RADIOFARMACIA .....	42
3.2.1	Marco legal .....	42
3.2.2	Situación actual de la radiofarmacia en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia .....	43
3.3	CALIDAD Y SEGURIDAD EN EL USO DE LOS RADIOFÁRMACOS	47
3.3.1	Dosificación de los radiofármacos .....	49
3.3.2	Mapa del proceso radiofarmacéutico .....	63
3.4	USO DE LOS RADIOFÁRMACOS EN PEDIATRÍA.....	74
3.4.1	Principales radiofármacos de diagnóstico en pacientes pediátricos.....	74
3.4.2	Dosificación de los radiofármacos de diagnóstico en pediatría.....	86
3.4.3	Estimación del riesgo radiológico y riesgo radiogénico en los pacientes pediátricos.....	95
3.4.4	Estandarización del uso de los radiofármacos para la mejora de la calidad y la seguridad en el paciente pediátrico .....	101
<b>4</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>107</b>
4.1	ÁMBITO DE ESTUDIO.....	109
4.2	DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	110
4.2.1	Selección de pacientes .....	110
4.2.2	Consideraciones éticas.....	111
4.3	VARIABLES ESTUDIADAS.....	112
4.3.1	Variables relacionadas con el paciente .....	113
4.3.2	Variables relacionadas con los procedimientos diagnósticos.....	114
4.3.3	Variables relacionadas con los radiofármacos .....	114
4.4	EQUIVALENCIA DE LA DOSIS EFECTIVA.....	128
4.5	INDICADORES DE SEGURIDAD Y EFICACIA .....	128

4.5.1	Indicadores de calidad del proceso.....	129
4.5.2	Indicadores de resultados.....	131
4.6	TRATAMIENTO DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	132
4.6.1	Estadística descriptiva .....	133
4.6.2	Comparación de medias .....	133
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>135</b>
5.1	PACIENTES Y PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS .....	137
5.1.1	Población de estudio .....	137
5.1.2	Procedimientos diagnósticos.....	140
5.2	RADIOFÁRMACOS ADMINISTRADOS .....	144
5.2.1	Variables de los radiofármacos agrupados por procesos	145
5.3	EQUIVALENCIA DE LA DOSIS EFECTIVA DE LA EXPLORACIÓN CON OTRAS MEDIDAS DE RIESGO .....	172
5.4	INDICADORES.....	173
5.4.1	Indicadores de calidad del proceso radiofarmacéutico.	173
5.4.2	Indicadores de resultados.....	178
<b>6</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>181</b>
6.1	PACIENTES Y PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS .....	184
6.2	RADIOFÁRMACOS ADMINISTRADOS .....	188
6.3	COMUNICACIÓN DEL RIESGO RADIOLÓGICO A LOS PROFESIONALES Y A LOS PACIENTES.....	208
6.4	VALORACIÓN DE LA CALIDAD DEL PROCESO .....	210
<b>7</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>219</b>
<b>8</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>223</b>
<b>9</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>231</b>

# 1 INTRODUCCIÓN



Los radiofármacos constituyen un grupo de medicamentos especiales debido a dos características diferenciales, su carácter radiactivo y la exigencia, en la mayoría de los casos, de someterlos a un proceso de preparación extemporánea para su uso diagnóstico o terapéutico.

La radiofarmacia aplica los aspectos farmacéuticos, químicos, bioquímicos, biológicos y físicos de los radiofármacos a los procesos de diseño, producción, preparación, control de calidad y dispensación de radiofármacos, tanto en su vertiente asistencial (diagnóstica y terapéutica) como de investigación. El especialista en radiofarmacia es el profesional responsable tanto de la preparación de los radiofármacos en las unidades de radiofarmacia debidamente autorizadas como del buen uso de los mismos en aras de conseguir una óptima utilización, con calidad, seguridad y efectividad, de acuerdo con los principios de correcta preparación radiofarmacéutica y con la legislación vigente<sup>1,2</sup>

Tradicionalmente, la preparación de los radiofármacos se realizaba en su totalidad en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital. Sin embargo, en el año 2001 la Consellería de Sanidad de la Generalitat Valenciana inició el proceso de externalización para la preparación extemporánea de la mayor parte de los radiofármacos. De este modo, en la actualidad es la radiofarmacia externa quien suministra los radiofármacos, en forma de monodosis, al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital para ser administrados, a su debido tiempo, a los pacientes con la actividad prescrita por el médico nuclear.

Una vez preparados los radiofármacos, tanto su actividad como la pureza radioquímica de la preparación disminuyen con el tiempo. Estas características particulares plantean la necesidad de establecer una regulación específica que contemple y establezca las normas de

correcta preparación. Estas normas, pendientes de publicar desde el año 2007, tienen la finalidad de asegurar el uso de los radiofármacos con garantías de calidad, seguridad y eficacia. Por ello, la radiofarmacia debe establecer un sistema eficaz y seguro de suministro y dispensación de los radiofármacos, que garantice que la actividad de cada radiofármaco dispensado corresponderá en el momento de la administración a la actividad prescrita. En esta línea, la radiofarmacia del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia diseñó el mapa de procesos de atención radiofarmacéutica dirigido a mejorar la calidad y seguridad en el uso de los radiofármacos, a disponer de elementos que permitan conocer la trazabilidad y a realizar un seguimiento personalizado del paciente.

Una forma de aumentar la seguridad del paciente tras la administración de los radiofármacos es mediante la reducción del riesgo que produce la exposición a la radiación ionizante. Por ello, la tendencia actual es aplicar el principio "*As Low As Reasonably Achievable*" (ALARA) que se sustenta en administrar a los pacientes la actividad mínima necesaria para obtener una imagen de calidad. Este principio se basa en las recomendaciones de la "*International Commission on Radiological Protection*" (ICRP) que establece el modelo de daño lineal sin umbral "*Linear Non Threshold*" (LNT). De acuerdo con este modelo las dosis de radiación mayores que cero aumentan el riesgo de exceso de padecer cáncer y/o enfermedades heredables de una manera proporcional y sin que exista un umbral de dosis.

Aunque la dosis de radiación que producen los radiofármacos es relativamente baja, en los últimos años ha despertado gran interés el estudio sobre la evaluación del riesgo potencial para la salud de los pacientes cuando se someten a estudios de diagnóstico que utilizan

radiación ionizante. Por ello, se han desarrollado numerosas iniciativas encaminadas a controlar y reducir los riesgos derivados de dicha exposición.

Existen varias formas de reducir el riesgo radiológico, siendo una de ellas la optimización de la actividad administrada. Sin embargo, la ausencia de un estándar de dosificación ha propiciado que en la práctica asistencial exista una variabilidad elevada en la selección de la actividad óptima de un determinado radiofármaco. Esta situación alcanza un mayor riesgo en los pacientes pediátricos, ya que por ser más radiosensibles la exposición a la radiación conlleva un mayor riesgo para su salud.

En el marco de la calidad asistencial esta variabilidad plantea la oportunidad de mejorar el proceso de utilización de radiofármacos a través de la optimización en la selección de la actividad más segura, en términos de reducción del riesgo radiológico y la probabilidad del riesgo radiogénico en los pacientes pediátricos.

La tendencia actual aceptada a nivel internacional está basada en la Directiva 2013/59/EURATOM del Consejo de la Unión Europea<sup>3</sup> y consiste en seleccionar la menor actividad que permita obtener una imagen de buena calidad y minimizar la sobreexposición del paciente. Esta decisión está fundamentada en las recomendaciones de la ICRP<sup>4,5</sup> en las que se defiende que ni siquiera las pequeñas dosis de radiación están totalmente exentas de riesgo. Esta información junto con la mayor radiosensibilidad de los tejidos biológicos de los niños<sup>6</sup> y la mayor posibilidad de producir efectos adversos para su salud a largo plazo, por su mayor esperanza de vida en comparación con los adultos, ha hecho que la aplicación del criterio ALARA sea de máxima importancia en este grupo de población.

Consecuentes con este hecho y ante la evidencia de que la amplia variabilidad existente en la actividad a administrar en los pacientes pediátricos es una realidad asistencial<sup>7</sup>, entre los años 2008 a 2014 las asociaciones profesionales han publicado distintas guías con el fin de estandarizar las actividades a administrar en pediatría. El parámetro biométrico tomado como referencia para la estandarización de la actividad a administrar ha sido el peso. De esta forma, los pacientes pediátricos de un mismo peso a los que se les administra un determinado radiofármaco para un procedimiento diagnóstico en medicina nuclear concreto están expuestos al mismo riesgo.

La principal visión sobre la mejora de la seguridad, al estudiar los radiofármacos de diagnóstico en pacientes pediátricos, es disponer de una selección de rango de actividad del preparado con el objetivo de que la actividad real administrada a los pacientes pediátricos se aproxime al estándar de referencia indicado en la guía de la "*European Association of Nuclear Medicine*" (EANM)<sup>8</sup>.

Los factores a considerar para seleccionar el rango de actividad para los distintos radiofármacos y procedimientos, contempla el análisis tanto de los factores que pueden ocasionar una disminución significativa de la actividad real administrada, como de los factores que se asocien con el correcto resultado de las pruebas diagnósticas.

La presente Memoria de tesis doctoral se enmarca entre los periodos 2008 y 2012 a 2014, coincidente con la publicación de las guías de dosificación, y analiza las actividades reales de los radiofármacos administrados a los pacientes pediátricos, desde la perspectiva del análisis de la sobredosificación y el riesgo de sobreexposición generado a los pacientes a través de la estimación del riesgo radiológico y

radiogénico.

La escasa información disponible sobre la diferencia entre la actividad prescrita y la actividad real administrada refuerza el valor de los resultados del análisis de la sobredosificación obtenido en esta tesis, ya que estos resultados podrán ser utilizados como estándar de referencia en futuros estudios de naturaleza similar.

Por último, del estudio realizado pueden obtenerse importantes beneficios, para el Sistema Sanitario y la Sociedad en general, derivados de la mayor seguridad del uso de los radiofármacos de diagnóstico en pediatría. Entre ellos, destacar, la contribución a reducir la sobreexposición de los pacientes pediátricos sometidos a una prueba diagnóstica con radiofármacos, lo que puede traducirse en una reducción de la probabilidad de riesgo de desarrollar cáncer a largo plazo. Además, el trabajo realizado ha permitido disponer de conocimiento que en un futuro podrá utilizarse para comunicar a los profesionales sanitarios la estimación del riesgo radiológico asociado a la actividad administrada lo que contribuirá a mejorar la justificación de la necesidad de realizar exploraciones diagnósticas de imagen de medicina nuclear en pacientes pediátricos.



## **2 OBJETIVOS**



1. Evaluar la calidad del proceso de utilización de radiofármacos en la población pediátrica y analizar los factores que pueden afectar significativamente a la actividad administrada y a la calidad de la imagen diagnóstica.
2. Evaluar el impacto de la validación radiofarmacéutica en la optimización del uso de los radiofármacos en la población pediátrica en términos de reducir el riesgo radiológico en los pacientes manteniendo la calidad de la imagen diagnóstica.
3. Estandarizar la información relacionada con el riesgo radiológico que ayude a los profesionales sanitarios y a los pacientes a valorar el beneficio de las exploraciones diagnósticas con el uso de radiofármacos frente al riesgo asociado a las mismas.



## **3 ANTECEDENTES**



### 3.1 RADIOFÁRMACOS: GENERALIDADES

Los radiofármacos en la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos se consideran medicamentos especiales<sup>1</sup> y se definen como "cualquier producto que cuando esté preparado para su uso con finalidad diagnóstica o terapéutica contenga uno o más radionucleidos (RN) [isótopos radiactivos].

Constituyen un grupo de medicamentos especiales dentro de los medicamentos de uso humano debido a dos características diferenciales, su carácter radiactivo proporcionado por el RN y la exigencia, en la mayoría de los casos, de someterlos a un proceso de preparación extemporánea antes de su uso.

La primera característica diferencial es el RN que son átomos con un núcleo inestable en los que se producen desintegraciones espontáneas con la emisión de partículas:  $\beta^-$  (electrones),  $\beta^+$  (positrones),  $\alpha$  (núcleos con dos protones y dos neutrones), radiación  $\gamma$  y RX (formada por ondas electromagnéticas OEM) (Fig. 3.1).

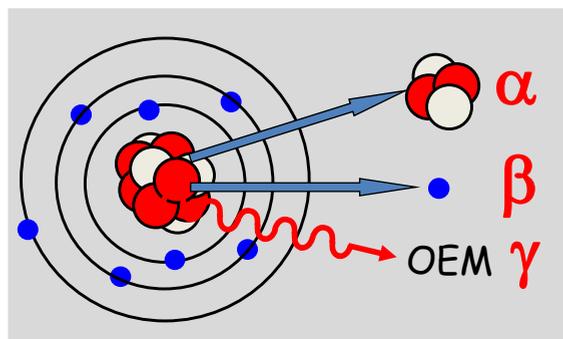


Fig. 3.1.- Proceso de desintegración de un átomo radiactivo.

El número de desintegraciones que se producen por unidad de tiempo en una sustancia radiactiva se denomina actividad y su unidad de medida en el Sistema Internacional es el Bequerelio (Bq) equivalente a una desintegración por segundo.

Estas radiaciones reciben el nombre de radiaciones ionizantes, por su capacidad de ionizar y provocar cambios específicos en las moléculas.

Los RN en su forma elemental tienen, en general, pocas propiedades biológicas interesantes. La mayoría de RN requieren combinarse con una sustancia, denominada vector disposición, para disponer de las propiedades biológicas adecuadas que les permite localizarse en el órgano a estudio. Este aspecto condiciona la segunda característica diferencial de los radiofármacos, según la cual la mayoría de ellos exigen un proceso de preparación extemporánea en el momento de su uso, que consiste en el marcaje radioisotópico de un equipo o de muestras autólogas del propio paciente (células, proteínas) con un RN para su dispensación y posterior administración al paciente<sup>2</sup>.

Los radiofármacos se administran en medicina nuclear con fines diagnósticos o terapéuticos en función del tipo de desintegración del RN, siendo utilizados los RN emisores gamma para uso diagnóstico y los emisores beta y alfa para terapia. Mayoritariamente se administran vía intravenosa, requiriendo un tiempo desde su administración hasta el momento de la obtención de la imagen diagnóstica o del inicio de su acción terapéutica que depende de las características propias de cada radiofármaco, produciendo en el organismo una cesión de energía por unidad de masa que se conoce como dosis absorbida.

La imagen se obtiene a partir de la interacción de la radiación emitida con los sistemas de detección de los equipos de medicina nuclear (Fig.

3.2). El tiempo durante el cual la gammacámara está captando los eventos de desintegración se conoce como tiempo de adquisición y depende principalmente de la actividad administrada y de la fracción de actividad acumulada en el órgano en cuestión.

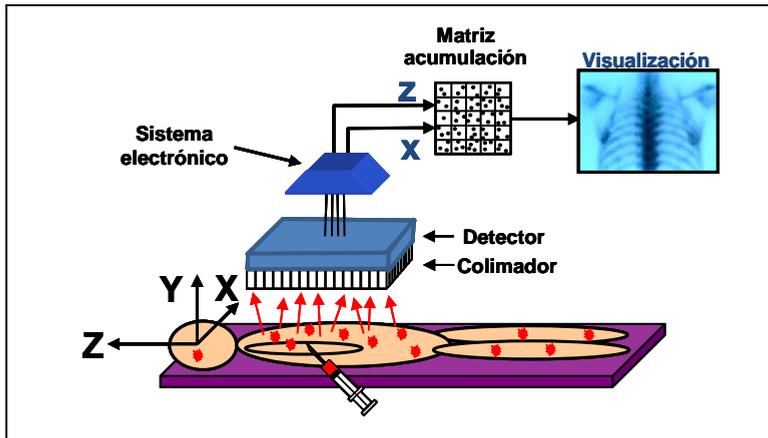


Fig.3.2.- Proceso de adquisición de la imagen mediante interacción de la radiación emitida con la gammacámara.

La imagen obtenida representa la distribución, incorporación a vías metabólicas y eliminación del radiofármaco en el organismo (Fig. 3.3), de forma que proporciona información fisiopatológica y metabólica con elevada sensibilidad, permitiendo la detección de enfermedades en estadios muy precoces<sup>9</sup>. Las imágenes procedentes de los estudios de medicina nuclear permiten la obtención de información morfológica y funcional, a diferencia de las imágenes radiológicas (RX, TAC) en las que la información es únicamente morfológica, pero de mayor resolución.

Los radiofármacos de uso terapéutico ejercen su acción mediante la cesión y absorción de energía a nivel celular, produciendo un efecto citotóxico. Por otra parte, si el RN que forma parte del radiofármaco es a su vez emisor de radiación gamma permite la obtención de imagen, de forma que es posible comprobar la correcta distribución del

radiofármaco, así como la evidencia de la respuesta terapéutica, este concepto se denomina teragnosis<sup>10</sup>. Un ejemplo de radiofármaco es el <sup>131</sup>yoduro sódico.

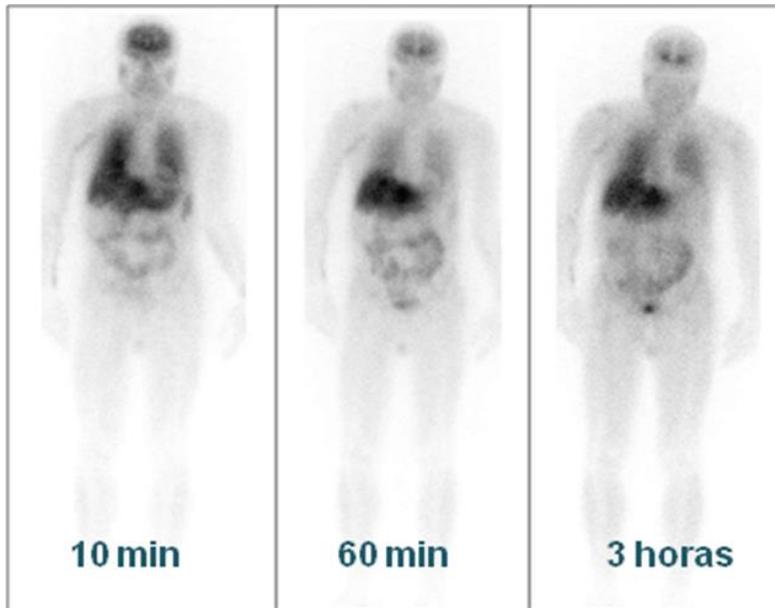


Fig. 3.3.- Imagen de distribución, unión al transportador de dopamina y eliminación del <sup>123</sup>Ioflupano. Tomado del archivo de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

Los radiofármacos de diagnóstico son los utilizados con mayor frecuencia representando el 95% del total, siendo de menor uso, un 5% del total, los radiofármacos de uso terapéutico.

Los radiofármacos presentan una serie de características que les confieren unas propiedades únicas frente al resto de medicamentos y que presentan un papel fundamental en la calidad y seguridad de su uso en el paciente.

- *Tipo de emisión radiactiva*

El tipo de emisión del RN determina la utilidad del radiofármaco (Tabla 3.1), de forma que la emisión de fotones gamma o fotones por aniquilación de los positrones permite el uso diagnóstico, mientras que la emisión de partículas beta y alfa permiten el uso terapéutico.

Tabla 3.1.- Características de los principales radionucleidos que condicionan la utilidad del radiofármaco.

RN	Emisión principal	Energía* principal (keV)	T <sub>1/2f</sub>	Uso
Tc-99m	Gamma	140	6,01 horas	Diagnóstico
I-123	Gamma	159	13,1 horas	Diagnóstico
F-18	Positrones	640	109,7 min	Diagnóstico
Ga-67	Gamma	93	3,2 días	Diagnóstico
In-111	Gamma	245	2,83 días	Diagnóstico
I-131	Beta/Gamma	606/364	8 días	Terapéutico /Diagnóstico
Y-90	Beta	2284	2,67 días	Terapéutico
Sm-153	Beta/Gamma	702/103	1,95 días	Terapéutico
Ra-223	Alfa/Gamma	5715/84	11,4 días	Terapéutico

\*Máxima en el caso de partículas.

- *Energía de emisión*

La energía de emisión (Tabla 3.1) también es un factor importante a tener en cuenta. La energía de los RN para uso diagnóstico está comprendida entre 100 y 600 keV. Energías menores de 100 keV o los casos en los que la radiación se emite en forma de partículas tienen alta

probabilidad de interactuar en el interior del organismo y no llegan al detector de las gammacámaras; sin embargo, aumentan la dosis de radiación que recibe el paciente, mientras que energías superiores a 600 keV podrían atravesar los equipos de detección sin interactuar con ellos.

Por el contrario, los radiofármacos con fines terapéuticos emiten partículas de corto alcance y alto poder ionizante para conseguir el efecto citotóxico.

- *Semivida efectiva*

El proceso de emisión radiactiva cumple la ley de desintegración radiactiva (Ecuación 3.1), de forma que en todo radiofármaco a medida que transcurre el tiempo disminuye el número de átomos radiactivos (Fig. 3.4).

$$N = N_0 \times e^{-\lambda t} \qquad \text{Ecuación 3.1}$$

*N*: Número de átomos radiactivos transcurrido un tiempo (*t*); *N*<sub>0</sub>: número de átomos radiactivos en el tiempo inicial (*t*=0); *λ*: constante de desintegración.

Así se define el periodo de semidesintegración físico, *T*<sub>1/2f</sub>, como el tiempo transcurrido para que el número de átomos radiactivos se reduzca a la mitad (Ecuación 3.2).

$$T_{1/2f} = \frac{\ln 2}{\lambda} \qquad \text{Ecuación 3.2}$$

*λ*: constante de desintegración; *T*<sub>1/2f</sub>: periodo de semidesintegración físico.

El *T*<sub>1/2f</sub> puede estar comprendido entre segundos, horas y días, pero en el

caso de diagnóstico es preferible un  $T_{1/2f}$  de horas (Tabla 3.1). Si es demasiado corto no permite completar la preparación y administración del radiofármaco, limitando la preparación a compuestos simples. Si es demasiado prolongado produce un aumento de la dosis de radiación en el paciente.



Fig. 3.4.- Simulación de una curva de desintegración radiactiva de un RN con  $T_{1/2f}$  de 4 horas.

El  $T_{1/2f}$  del RN en combinación con la semivida biológica del radiofármaco ( $T_{1/2b}$ ) dan lugar a la semivida efectiva ( $T_{1/2e}$ ) (Ecuación 3.3), que representa el tiempo en el que la actividad de radiofármaco se reduce a la mitad en el interior del organismo.

$$\frac{1}{T_{1/2e}} = \frac{1}{T_{1/2f}} + \frac{1}{T_{1/2b}} \quad \text{Ecuación 3.3}$$

$T_{1/2e}$ : semivida efectiva;  $T_{1/2f}$ : periodo de semidesintegración físico;  
 $T_{1/2b}$ : semivida biológica.

En teoría, para radiofármacos destinados a uso diagnóstico el tiempo equivalente a la  $T_{1/2e}$  no debe ser más prolongado que el tiempo necesario para completar la exploración, de forma que irradie lo menos

posible al paciente, al contrario de lo que se requiere en radiofármacos utilizados con fines terapéuticos.

- *Mecanismo de localización*

Las propiedades farmacocinéticas del radiofármaco en la forma farmacéutica y vía de administración seleccionadas permiten su acceso a diferentes órganos y tejidos a través de diferentes mecanismos (Tabla 3.2) y de esta forma se obtiene la información diagnóstica o el efecto terapéutico que se espera del radiofármaco.

Tabla 3.2.- Mecanismos de acceso a órganos y tejidos, forma farmacéutica y vía de administración seleccionada de los radiofármacos.

<b>Mecanismo</b>	<b>Radiofármaco</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Vía administración</b>
Difusión pasiva	<sup>99m</sup> Tc-exametazima	Disolución inyectable	intravenosa
Transporte activo	<sup>99m</sup> Tc-mertiatida <sup>99m</sup> Tc-succímero <sup>123</sup> yoduro sódico <sup>131</sup> yoduro sódico <sup>123</sup> Iobengvano <sup>131</sup> Iobengvano	Disolución inyectable	intravenosa
Adsorción físico-química	<sup>99m</sup> Tc-difosfonatos <sup>153</sup> Sm-lexidronam	Disolución inyectable	intravenosa
Quimiotaxis	<sup>99m</sup> Tc-leucocitos	Suspensión celular	intravenosa
Localización compartimental	<sup>99m</sup> Tc-hematíes	Suspensión celular	intravenosa

- *Actividad específica*

La actividad específica se define como la actividad del RN referida a la masa del elemento o de la forma química del compuesto (MBq/mg). En general se requiere que un radiofármaco tenga una actividad

específica elevada para que la cantidad a administrar sea lo más pequeña posible, de forma que se minimicen al máximo las posibles reacciones adversas o cualquier efecto farmacológico. Esta cualidad permite administrar los radiofármacos en cantidades traza del orden de microgramos o nanogramos (Tabla 3.3). Debido a que las cantidades administradas son muy pequeñas el efecto farmacológico o tóxico no se desencadena, de forma que pacientes alérgicos al yodo pueden recibir radiofármacos yodados con seguridad<sup>6,11</sup>.

Tabla 3.3.- Comparación de la masa de algunos radiofármacos y contrastes yodados.

Compuesto	Masa (mg)
$^{123}\text{I}\text{Na}$ (3 MBq - 80 $\mu\text{Ci}$ )	$4,1 \times 10^{-8}$ ( $^{123}\text{I}$ )
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -medronato	0,64
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -succímero	0,22
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mertiatida	1,1
Gadopentetato dimeglumina	940
Loversol	6400

- *Concentración radiactiva*

Es la actividad del RN referida al volumen que lo contiene. Es conveniente que la concentración radiactiva sea elevada con el fin de reducir los efectos de la radiólisis, fenómeno mediante el cual la radiación emitida por el RN produce en el medio acuoso diferentes especies radiolíticas, siendo las más importantes el radical hidrógeno (H·), radical hidroxilo (OH·), radical hidroperoxi (HO<sub>2</sub>·), las cuales son potentes agentes oxidantes pudiendo afectar a la preparación y estabilidad de los radiofármacos.

Estas especies de radicales libres pueden degradar los complejos de

tecnecio generando impurezas radioquímicas como el pertecnetato ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) según la siguiente ecuación:



Esta degradación de los complejos tecneciados afecta a la imagen y por tanto a la información diagnóstica y a la dosis de radiación en el paciente y puede determinarse mediante el control de pureza radioquímica.

Los volúmenes pequeños también minimizan la presencia de pirógenos, un problema para los radiofármacos inyectables que no se someten a un proceso de esterilización tras la preparación extemporánea.

- *Pureza Radionuclídica*

Se define como la fracción de la radiactividad total que está en forma del RN deseado. Los contaminantes radionucleidos que se forman durante el proceso de producción del RN producen una dosis de radiación innecesaria para el paciente. Un ejemplo es el  $^{99}\text{Mo}$  en los radiofármacos tecneciados.

- *Pureza Radioquímica*

La pureza radioquímica es la fracción de radiactividad del RN considerado en la forma química deseada. Estas impurezas alteran la calidad de la imagen gammagráfica o disminuyen el efecto terapéutico, afectando a la eficacia y seguridad de los radiofármacos. Un ejemplo de impureza radioquímica es el pertecnetato ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) que afectaría a la imagen diagnóstica.

- *Pureza química*

Las impurezas químicas son compuestos que pueden alterar la preparación de los radiofármacos y por consiguiente la distribución de los mismos en el organismo. Un ejemplo lo constituye el aluminio en el marcaje de hematíes con tecnecio que puede causar aglutinación de los hematíes aumentando su localización a nivel pulmonar.

- *Estabilidad in vitro*

Todas las impurezas anteriormente comentadas afectan a la estabilidad *in vitro* del radiofármaco, la cual no debe modificarse durante su almacenamiento hasta el momento de la administración al paciente, de forma que el contenedor suministrado por el fabricante, el vial donde se realiza la preparación extemporánea, o bien la jeringa donde se dispensa el radiofármaco deben garantizar su estabilidad con el fin de garantizar su eficacia y seguridad.

- *Estabilidad in vivo*

El radiofármaco una vez administrado al paciente no debe degradarse ni metabolizarse antes de su localización en el órgano diana. La presencia de determinados anticuerpos (HAMA) en la sangre o determinada medicación pueden alterar su distribución afectando a la estabilidad *in vivo*.

- *Elevado cociente "actividad órgano diana/actividad fondo"*

En los procedimientos de medicina nuclear cuanto mayor sea este cociente mejor será la definición y calidad de las imágenes obtenidas, así como el efecto terapéutico alcanzado y menor la dosis de radiación innecesaria al resto de órganos.

En resumen, las características ideales para un radiofármaco de diagnóstico es aquel cuyo RN sea emisor gamma o de positrones puro, tenga un periodo de semidesintegración corto (horas), y una energía entre 100-600 keV para una correcta obtención de la imagen, así de esta forma se intenta reducir en lo posible la dosis de radiación al paciente. En cambio para terapia se requiere radiofármacos cuyo RN sea emisor alfa o beta, tengan un periodo de semidesintegración de días y una energía elevada que permite alcanzar el efecto citotóxico deseado.

## **3.2 RADIOFARMACIA**

La radiofarmacia es la especialidad sanitaria multidisciplinar que estudia los aspectos farmacéuticos, químicos, bioquímicos, biológicos y físicos de los radiofármacos. Asimismo, la radiofarmacia aplica dichos conocimientos a los procesos de diseño, producción, preparación, control de calidad y dispensación de radiofármacos, tanto en su vertiente asistencial (diagnóstica y terapéutica) como en investigación<sup>1,2</sup>. Se responsabiliza del buen uso de los radiofármacos en aras de conseguir una óptima utilización, con calidad, seguridad y efectividad, de acuerdo con los principios de correcta preparación radiofarmacéutica y con la legislación vigente<sup>1,2</sup>.

### **3.2.1 Marco legal**

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios<sup>1</sup>, considera en su capítulo V a los radiofármacos como medicamentos especiales con un régimen específico propio, en el que el especialista en radiofarmacia es el

profesional responsable para su preparación en unidades de radiofarmacia debidamente autorizadas<sup>2</sup>.

Las autorizaciones de las unidades de radiofarmacia son competencia de las Comunidades Autónomas por lo que muchas Comunidades Autónomas han introducido en sus leyes de ordenación farmacéutica aspectos relacionados con la radiofarmacia.

Por otra parte, dada la naturaleza radiactiva de los radiofármacos las unidades de radiofarmacia están consideradas como instalaciones radiactivas, según la disposición adicional tercera de la Ley 33/2007<sup>13</sup> y requieren, por tanto, la autorización administrativa pertinente.

### **3.2.2 Situación actual de la radiofarmacia en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia**

El Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia y el resto de hospitales públicos de la Comunidad Valenciana, disponen de instalaciones adecuadas para el manejo de radiofármacos bajo la supervisión de un farmacéutico especialista en radiofarmacia.

La instalación consta de las siguientes áreas: recepción, almacenamiento y preparación, control de calidad y almacén de residuos radiactivos<sup>14</sup>. Las áreas definidas en la sala blanca son: almacenamiento y preparación, quedando separada el área de residuos como se observa en la Fig. 3.5.

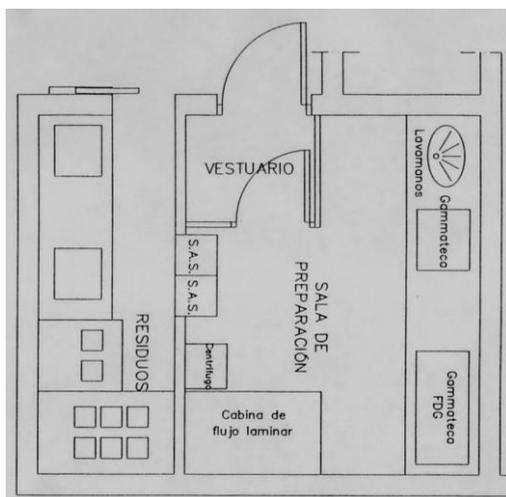


Fig. 3.5.- Plano de la zona de preparación, almacén y residuos de radiofármacos ubicada en la planta primera del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

Dicha instalación permite realizar las actividades de adquisición, preparación, control de calidad y dispensación de radiofármacos, tanto en su vertiente asistencial como en su vertiente de investigación.

En el año 2001 la Consellería de Sanidad inició el proceso de externalización de radiofármacos mediante concurso (255/2001) que se prolongó con un segundo concurso (711/2009) para la preparación extemporánea de la mayor parte de los radiofármacos (95%) a una radiofarmacia externa, que suministra los radiofármacos en forma de monodosis al Servicio de Medicina Nuclear para ser administrados a los pacientes con la actividad y tiempo prescritos por el médico nuclear (Fig. 3.6).

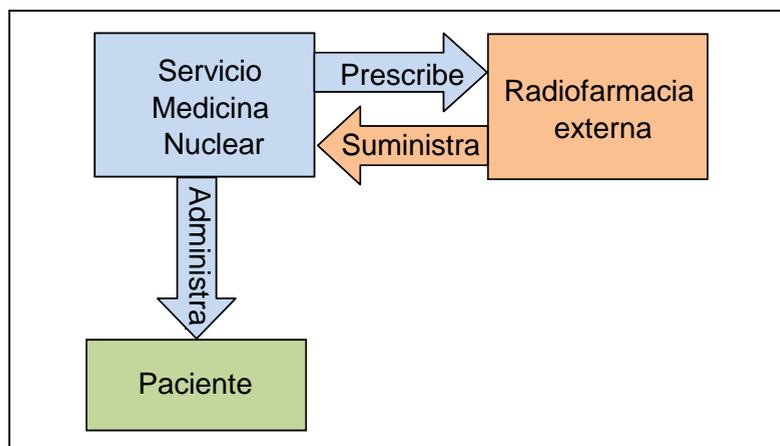


Fig. 3.6.- Flujo de proceso de acuerdo con los concursos de la Conselleria de Sanidad para el suministro de radiofármacos a los hospitales (255/2001 y 711/2009).

La preparación extemporánea de radiofármacos tanto en la radiofarmacia externa como en la radiofarmacia del hospital solo podrá realizarse bajo petición mediante prescripción médica y si se cumplen las normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos que están pendiente de publicarse<sup>2</sup>.

En este proceso no queda definido el proceso de dispensación, que en el caso de los radiofármacos presenta una serie de particularidades que les confiere unas características especiales frente al resto de medicamentos y a su vez deben ser estrictamente controladas. Debido a estas características especiales la composición es muy variable en función del tiempo que transcurre desde su preparación hasta la administración al paciente, lo que puede ocasionar problemas en el uso diario de los mismos<sup>15,16,17</sup>. Por cuestiones de logística, en el caso de que la preparación se realice en una radiofarmacia externa el tiempo que transcurre desde su preparación hasta la administración al paciente puede llegar a ser de varias horas por lo que el riesgo de que el radiofármaco no llegue al paciente en condiciones óptimas es elevado.

En este sentido y para asegurar que el paciente recibe los radiofármacos con la máxima calidad, en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, la unidad de radiofarmacia, ubicada en el mismo hospital, gestiona la solicitud de los radiofármacos a la unidad externa de radiofarmacia y cuida de que una vez recepcionado el radiofármaco se dispense y administre al paciente con la mayor brevedad posible. Además, asume la preparación del 5% de radiofármacos que corresponde a marcaje celular, radiofármacos inestables que no pueden ser preparados por la radiofarmacia externa (Fig. 3.7).

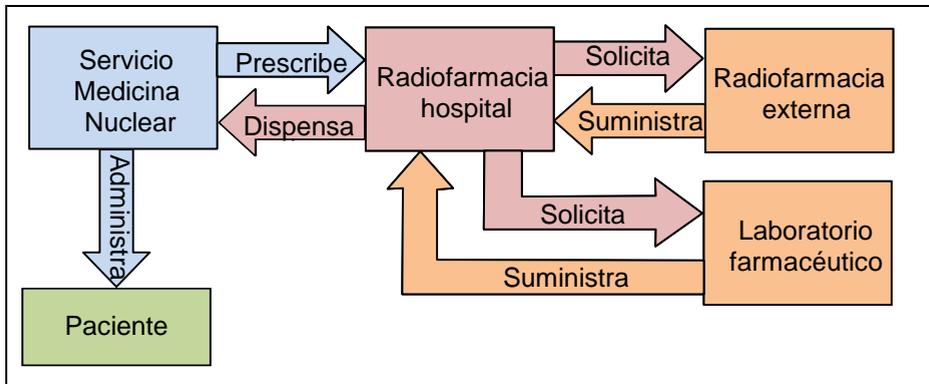


Fig. 3.7.- Flujo de proceso radiofarmacéutico en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

Ante la prescripción médica por parte del médico nuclear la radiofarmacia del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia solicita los radiofármacos a la unidad de radiofarmacia externa o a los laboratorios farmacéuticos, bien listos para administrar, o bien como productos semifabricados para completar la preparación en el hospital. Una vez recepcionados y completada la preparación, en los casos en que se requiera, se dispensa la actividad prescrita con el fin de que se administre al paciente.

### 3.3 CALIDAD Y SEGURIDAD EN EL USO DE LOS RADIOFÁRMACOS

La radiofarmacia es responsable de la supervisión y del control de la preparación extemporánea, así como del buen uso de los radiofármacos de acuerdo con los principios de las normas de correcta preparación de radiofármacos y con la legislación vigente<sup>1,2</sup>.

Las características especiales de los radiofármacos condicionan su periodo de validez y plantean la necesidad de establecer una regulación específica que establezca las normas de correcta preparación de radiofármacos. Estas normas, pendientes de publicar desde el año 2007, tienen la finalidad de asegurar el uso de los radiofármacos con garantías de calidad, seguridad y eficacia para ser administrados al paciente en la forma y en la dosis prescrita. Por ello, la radiofarmacia debe establecer un sistema eficaz y seguro de suministro y dispensación de los radiofármacos, que garantice que la actividad de cada radiofármaco dispensado sea la prescrita.

Pero la radiofarmacia es también responsable de la seguridad del uso de los radiofármacos en los pacientes<sup>18</sup>. Una forma de aumentar la seguridad del paciente tras la administración de los radiofármacos es mediante la reducción del riesgo de exposición del paciente a la radiación ionizante. Esta medida teniendo en cuenta el principio ALARA "*As Low As Reasonably Achievable*" puede realizarse, a través de la optimización de la dosis. Para ello, se debe seleccionar la actividad mínima posible de tal forma que la actividad administrada garantice una calidad de la imagen adecuada de forma que pueda obtenerse un diagnóstico fiable y preciso con la mínima dosis de radiación ionizante<sup>19</sup>.

La ICRP establece el modelo lineal sin umbral "*Linear Non-Threshold*"

(LNT)<sup>4,5</sup> que representa el daño causado por la radiación ionizante y que está basado en la información obtenida sobre los efectos producidos por la radiación ionizante en los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki, aplicaciones médicas, etc. Este modelo también se basa en asumir que en el rango de las dosis bajas de hasta 100 mSv las dosis de radiación mayores que cero aumentaran el riesgo de exceso de cáncer y/o enfermedades heredables de una manera proporcional simple y sin que exista un umbral de dosis<sup>5</sup> (Fig. 3.8).

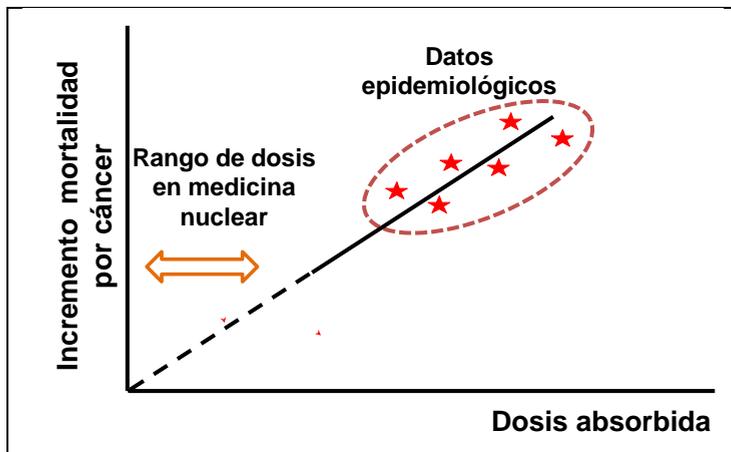


Fig. 3.8.- Representación gráfica simulada de la relación entre la dosis absorbida y el incremento de mortalidad por cáncer de acuerdo con el modelo lineal sin umbral (LNT).

Con motivo de las recomendaciones de la ICRP 2007 se ha publicado la Directiva 2013/59/Euratom del Consejo de la Unión Europea<sup>3</sup> por la que se establecen normas de seguridad básicas para la protección contra los peligros derivados de la exposición a radiaciones ionizantes, a la que deberá de adaptarse la normativa española, que mantiene en vigor el Real Decreto 1841/1997 de Calidad en Medicina Nuclear<sup>20</sup> y el Real Decreto 815/2001 sobre justificación del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de

exposiciones médicas<sup>21</sup>. Ambos decretos establecen que los criterios de justificación de los procedimientos deberán constar en el Programa de Garantía de Calidad de Medicina Nuclear siendo el médico especialista en medicina nuclear el responsable de valorar la correcta indicación del procedimiento, la elección del radiofármaco apropiado y la actividad a administrar compatible con el procedimiento.

La Directiva sobre exposiciones médicas (DEM) establece los niveles de referencia de diagnóstico para los pacientes<sup>22</sup>. En el caso de medicina nuclear, el valor de los niveles de referencia de diagnóstico se entiende como el valor óptimo de actividad a administrar que sea suficiente para obtener la información diagnóstica deseada para grupos estándar de pacientes (adultos y niños). Los estados miembros de la Unión Europea deben fijar estos niveles que preferiblemente deberían estar armonizados. Sin embargo, en medicina nuclear no parece posible fijar niveles armonizados<sup>23</sup> dado que los niveles de actividad aceptados difieren ampliamente entre los diferentes países, aunque actualmente se está haciendo un esfuerzo para conseguir dicha armonización en la población pediátrica.

### **3.3.1 Dosificación de los radiofármacos**

La dosificación que establece la ficha técnica para la mayoría de los radiofármacos se basa en una actividad fija o un ámbito de actividad para un paciente adulto estándar de 70 kg de peso<sup>24,25,26,27,28</sup>. En algunos casos se especifica que pueden ser justificadas otras actividades e incluso referirse a guías europeas del procedimiento<sup>29,30</sup>. Asimismo, en la ficha técnica de los radiofármacos se indica si es preciso realizar un ajuste de las dosis para los pacientes mayores de 65 años<sup>28</sup>. Los radiofármacos administrados con finalidad terapéutica requieren un

mejor ajuste de la dosificación en unidades de actividad por kilo de peso corporal<sup>31</sup> (MBq/kg) y en determinados radiofármacos la selección de la dosis se realiza en función de parámetros hematológicos basados en el recuento de plaquetas<sup>32</sup>. En niños y adolescentes se requiere una valoración cuidadosa a partir de la necesidad clínica y de la evaluación del balance riesgo/beneficio. Así, recientemente diversos organismos especializados en Protección Radiológica y/o Medicina Nuclear proponen la utilización de nuevos criterios. Un ejemplo lo constituye la dosis establecida en la "*Paediatric Dosage Card*" de la EANM<sup>8</sup>.

La ausencia de un estándar de dosificación aceptado y la gran variabilidad en la práctica asistencial han generado en estos últimos años la publicación de guías, campañas de optimización de la actividad<sup>33,34</sup> y proyectos europeos de estimación del riesgo en las exploraciones de medicina nuclear que pretenden aportar recomendaciones para estandarizar las actividades que deben administrarse para la correcta realización de muchas de las exploraciones habituales.

Pero la dosificación de un radiofármaco puede verse afectada por causas técnicas relacionadas con el radiofármaco, o bien, por causas relacionadas con el paciente que deben conocerse para realizar una dosificación correcta del radiofármaco.

### **3.3.1.1 Causas de variabilidad en la dosificación**

Las causas que pueden afectar a la dosificación de los radiofármacos son las causas técnicas relacionadas con el radiofármaco y las causas farmacocinéticas y farmacodinámicas relacionadas con el paciente.

Las causas técnicas relacionadas con las características intrínsecas de

los radiofármacos condicionan su periodo de validez y pueden provocar pérdidas significativas de la actividad, así como disminución de la pureza radioquímica durante el periodo de tiempo que transcurre desde la preparación hasta la administración del radiofármaco. Por otra parte, las condiciones fisiopatológicas del paciente pueden alterar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del radiofármaco, por ejemplo, pueden producir un cambio en la distribución del radiofármaco en el organismo ocasionando problemas en la imagen o en la acción terapéutica. Además, estas últimas pueden comprometer la seguridad del paciente, ya que pueden ser la causa de que aumente el riesgo a la radiación ionizante en el paciente.

- ***Causas técnicas relacionadas con el radiofármaco***

Las preparaciones de los radiofármacos son extemporáneas, ya que como consecuencia de las propiedades radiofísicas del RN y de las propiedades radioquímicas del radiofármaco, experimentan continuos cambios en la concentración radiactiva, actividad específica e impurezas radioquímicas en periodos de tiempo relativamente cortos. Esta situación puede comprometer la eficacia y seguridad de los mismos<sup>15,16,17</sup>.

Por otra parte la posible adsorción del radiofármaco a la jeringa<sup>35,36</sup> en la que se dosifica el radiofármaco y los posibles retrasos en la administración pueden provocar una disminución significativa de la actividad administrada, siendo éste un inconveniente del suministro de radiofármacos en forma de monodosis<sup>18</sup>. Estos cambios pueden ser más importantes si la preparación del radiofármaco se realiza en una unidad de radiofarmacia externa, ya que en este caso pueden transcurrir varias horas, mínimo dos y máximo 8 horas, desde que se preparan hasta que

se administran al paciente en el hospital, por lo que en esta situación se requiere un mayor control en su dispensación.

- *Causas de variabilidad relacionada con las propiedades radiofísicas y radioquímicas*

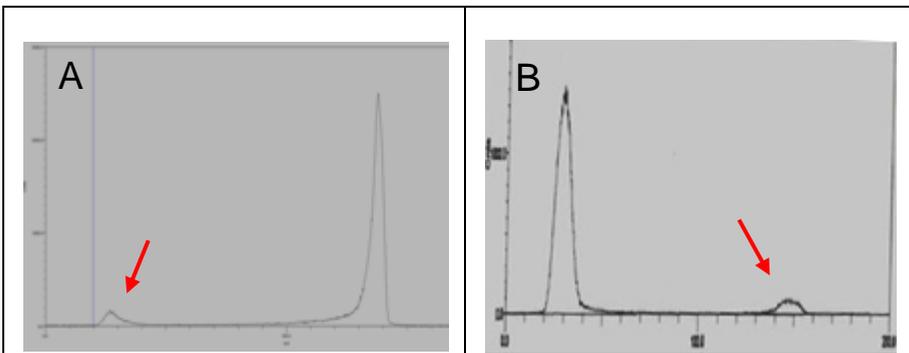
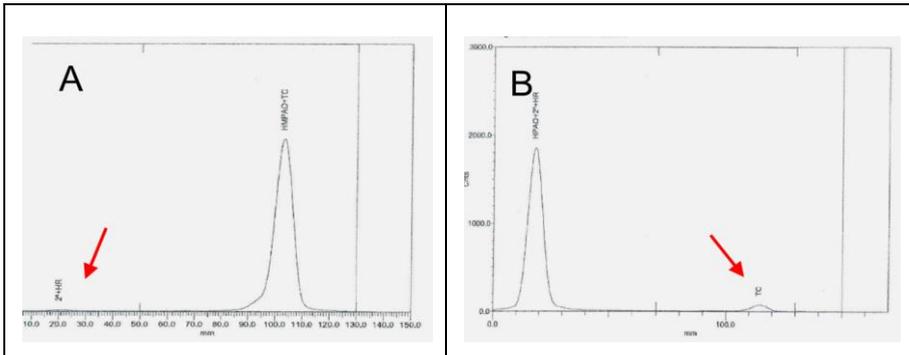
La inestabilidad *in vitro* de algunos radiofármacos, como es el caso del  $^{99m}\text{Tc}$ -exametazima ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO) utilizado en los estudios de perfusión cerebral y en el marcaje de leucocitos, produce variaciones importantes en su composición.

Este radiofármaco requiere unas condiciones estrictas de preparación<sup>26</sup> para conseguir purezas radioquímicas superiores al 90% en el momento de la preparación, pero debido a su inestabilidad la pureza radioquímica decrece con rapidez por la descomposición radiolítica<sup>37</sup>, pudiendo ocasionar problemas de estabilidad que afectan a la imagen diagnóstica. Tanto el laboratorio fabricante del equipo reactivo como la Farmacopea Española indican que para ser administrado este radiofármaco la pureza radioquímica debe ser superior al 80%<sup>26,38</sup>.

La estabilidad del  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO está relacionada con las condiciones de almacenamiento, como es el tipo de envasado (vial de vidrio frente a jeringa de plástico) del radiofármaco. Así, se ha observado que la cantidad de impureza radioquímica de  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  se duplica cuando se modifican las condiciones de preparación indicadas por el fabricante y cuando el radiofármaco se almacena en jeringa de plástico<sup>39</sup>.

En nuestro entorno, desde que se prepara este radiofármaco en jeringa, en la unidad de radiofarmacia externa, hasta que se administra al paciente en el hospital pueden transcurrir entre dos y cuatro horas. Durante este periodo de tiempo se puede producir una disminución de la pureza radioquímica (PRQ) comprendida entre un 5 y un 10% pasando de valores superiores al 90 % (Fig. 3.9) en el momento de la preparación

en la unidad de radiofarmacia externa, a valores comprendidos entre el 80 y el 85% (Fig. 3.10) en el momento de la administración en la radiofarmacia del hospital.



Esta disminución en el valor de la PRQ puede ser la causa de la baja calidad en la imagen obtenida y compromete la toma de decisiones de diagnóstico correctas. Además, un diagnóstico incorrecto, conlleva la

necesidad de una nueva exploración que requiere administrar una nueva dosis de radiofármaco con el consiguiente aumento de la exposición del paciente a la radiación y un mayor coste económico para el sistema<sup>39</sup>.

A modo de ejemplo, se puede observar en la Fig. 3.11(A) una ausencia de la distribución del radiofármaco a nivel cortical y un aumento de la actividad en plexos coroideos y glándulas salivares que puede dar lugar a un falso diagnóstico de hipoperfusión cerebral. Se pudo comprobar que esta distribución del radiofármaco fue debida a la impureza radioquímica ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ), porque al repetir la exploración utilizando el radiofármaco con una pureza radioquímica mayor del 85%, la imagen obtenida fue normal (Fig. 3.11(B)).

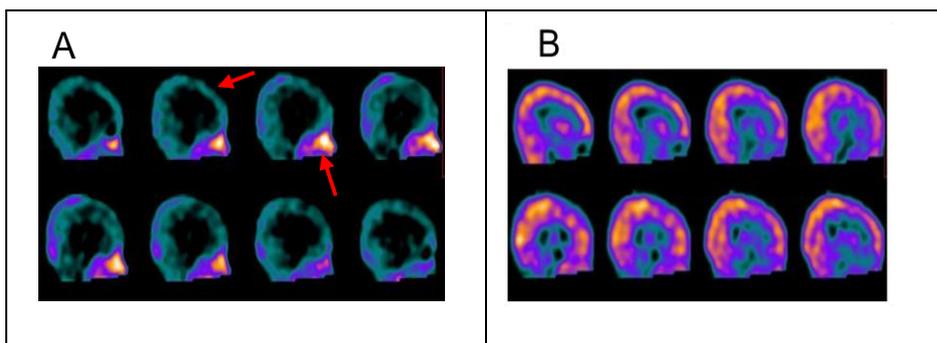


Fig. 3.11.- (A) Distribución del  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO en la cortical cerebral de un paciente cuando la PRQ < 85%. (B) Mismo paciente cuando la PRQ > 85%. Tomado del archivo de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

Esta inestabilidad, que varía según las condiciones de preparación y según el tipo de contenedor en el que se encuentre el  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, exige determinar la pureza radioquímica antes de administrar el radiofármaco al paciente en el propio Servicio de Medicina Nuclear<sup>40</sup>.

- *Causas de variabilidad relacionada con las propiedades físicas*

La adsorción de los radiofármacos a la jeringa es un problema que puede hacer disminuir de forma significativa la actividad administrada<sup>35,36</sup>. La adsorción o retención depende del tipo de compuesto y del material de la jeringa<sup>41</sup> encontrando en los datos descritos en la literatura para un mismo radiofármaco una variabilidad elevada<sup>41,42,43</sup>, de forma que la retención o adsorción en jeringa puede producir una pérdida de actividad importante. Uno de los preparados más afectados es el <sup>99m</sup>Tc-succímero para el que se ha descrito una adsorción en jeringa de hasta el 82% dependiendo de la marca de la jeringa utilizada<sup>42</sup>. La razón por la que las diferentes marcas de jeringas condicionan distinto porcentaje de retención no está claramente relacionada con los materiales de las jeringas. Parece ser que el grupo azufre presente en la estructura de este radiofármaco, responsable de la retención renal, puede jugar un papel importante en el proceso de retención, encontrándose una retención del 30-36 % para dos marcas de jeringa<sup>41</sup>. Recientemente Galbraith y col. han publicado un trabajo en el que la actividad de <sup>99m</sup>Tc-succímero retenida en jeringa varía de forma amplia entre el 0,7% y el 20,9% según el tipo de jeringa<sup>43</sup>.

Esta pérdida de la actividad administrada debida a la retención en jeringa puede ocasionar problemas en los pacientes pediátricos de bajo peso en los que la actividad prescrita es baja, pudiendo afectar a la calidad de la imagen diagnóstica. En cualquier caso los procesos de pérdida debidos a estos fenómenos deben tenerse en cuenta para asegurar la actividad real que se administra. Por ello, asegurar la compatibilidad del radiofármaco con los diferentes tipos de jeringa que se deben utilizar en la dosificación de un determinado radiofármaco debe ser una parte del programa de garantía de calidad en la práctica asistencial.

Otra causa de variabilidad en la actividad del radiofármaco debida a causas físicas es la variación entre la actividad declarada por el fabricante o la unidad externa de radiofarmacia y la actividad medida en la radiofarmacia de hospital, previa a la administración al paciente. Esta variación en la medida de la actividad puede ser debida a la utilización de envases de material diferente, ya que en el caso de ciertos RN como el  $^{123}\text{I}$  (Yodo-123), o el  $^{111}\text{In}$  (Indio-111), emiten rayos X de baja energía o en el caso de emisores beta como el  $^{153}\text{Sm}$  (Samario-153) o el  $^{90}\text{Y}$  (Yttrio-90) se produce radiación de *bremstrahlung* que altera la medida, siendo necesario utilizar para cada material de envase un factor de calibración diferente<sup>44,45,46,47,48</sup> (Tabla 3.4).

Tabla 3.4.- Factores de calibración para los RN según el tipo de material del envase

Radionucleido	Factor de calibración	
	Vial (vidrio)	Jeringa (plástico)
$^{123}\text{I}$	1,52	0,91
$^{153}\text{Sm}$	1,0	0,87
$^{90}\text{Y}$	1,03	0,99

Con objeto de limitar estos errores y adecuar las medidas de la actividad según Real Decreto de Control de Calidad de Medicina Nuclear resulta necesario el mantenimiento de las condiciones de uso y calibraciones rutinarias de los activímetros utilizados en la unidad de radiofarmacia<sup>20</sup> (Fig. 3.12).



Fig. 3.12.- Activímetro para medida de la actividad de los radiofármacos utilizado en la unidad de radiofarmacia del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

Asimismo, los retrasos en la administración pueden provocar una disminución significativa de la actividad a administrar en aquellos radiofármacos que tengan un periodo de semidesintegración físico corto, de horas, como es el caso de los radiofármacos tecneciados cuyo periodo de semidesintegración es de 6,01 horas. En estos preparados, por cada hora de retraso en la administración se produce una disminución del 11% en la actividad (Ecuación 3.5).

$$\frac{A}{A_0} = e^{-\lambda t} = e^{-\frac{0,693}{6,01} \times 1} = 0,89 \quad \text{Ecuación 3.5}$$

- **Causas farmacocinéticas y farmacodinámicas relacionadas con el paciente**

La variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos del

radiofármaco así como de los efectos farmacodinámicos de la radiación sobre las células del organismo puede motivar la necesidad de realizar un ajuste de dosis en determinados grupos de población ya que de esta forma se tiende a garantizar la seguridad del paciente mediante la reducción del riesgo a la exposición a la radiación ionizante.

- Causas de variabilidad relacionadas con los parámetros farmacocinéticos

La dosificación de los radiofármacos de diagnóstico en pacientes de edad avanzada, los pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal, no suele requerir esquemas de dosificación especial. Sin embargo, cuando estos radiofármacos se administran a pacientes de la población pediátrica se requiere una cuidadosa evaluación de los riesgos y de los beneficios.

- *Causas de variabilidad relacionada con los efectos farmacodinámicos*

La mayoría de los radiofármacos a las concentraciones utilizadas no parece que tengan actividad farmacológica<sup>6</sup> a excepción del lobengano, tanto para uso diagnóstico como terapéutico, en el que se produce una captación por los gránulos cromafines que pueden provocar una secreción de noradrenalina pudiendo inducir una crisis hipertensiva. Por este motivo la administración de lobengano requiere monitorización constante durante la administración lenta del radiofármaco<sup>28,49</sup>.

Sin embargo, todos los radiofármacos producen una cesión de energía por parte de la radiación emitida por el RN sobre las células del organismo que puede provocar efectos dañinos, que cuando la

finalidad del uso del radiofármaco es terapéutica es el efecto deseado sobre el órgano diana y debe ser minimizado en el resto de tejidos, y en caso de radiofármacos utilizados como agente de diagnóstico estos efectos deben ser minimizados en todo el organismo.

Esta cesión de energía puede producir efectos a nivel celular que pueden aparecer de forma inmediata o tras un periodo de latencia (Tabla 3.5).

Tabla 3.5.- Eventos celulares de las radiaciones ionizantes.

Tipo de efectos	Proceso
Físico ( $10^{-15}$ s)	Absorción de energía, ionización
Físico-químico ( $10^{-8}$ s)	Interacción de iones con moléculas, formación de radicales libres
Químicos (s)	Interacción de radicales libres con moléculas, células y ADN
Biológicos (varios minutos a decenas de años)	Muerte celular, mutaciones

La cesión de energía que produce la radiación ionizante en el organismo provoca cambios en las propiedades químicas de las moléculas en los distintos tejidos bien directamente sobre las moléculas de agua, produciendo radicales libres que a su vez pueden afectar a las células, o bien directamente sobre la propia célula. En la célula existen mecanismos de reparación, de forma que si estos son correctos, la célula no sufre ningún daño, pero si el daño no es reparado, se puede producir bien la muerte celular (efectos deterministas) o puede permanecer la alteración en el ADN de la célula (efectos estocásticos) (Fig. 3.13).

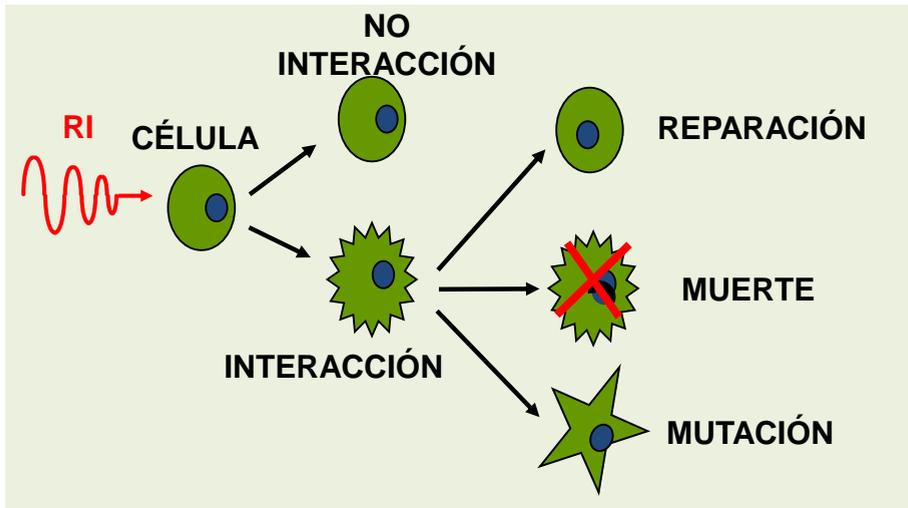


Fig. 3.13.- Representación de los efectos de la interacción de la radiación ionizante a nivel celular.

Los efectos estocásticos son de tipo probabilístico, de forma que la probabilidad de que se produzca un daño depende de la dosis. Así cuanto mayor sea la dosis de exposición mayor es la probabilidad de que se produzca el daño, sin existir el riesgo cero<sup>4</sup>.

Los efectos deterministas o también denominados no estocásticos, son aquellos en los que la gravedad del daño producido es proporcional a la dosis de exposición debiéndose superar un umbral de dosis para que aparezca el daño<sup>5</sup>.

En la práctica asistencial se aplican medidas para disminuir en el paciente los efectos innecesarios producidos por la dosis de radiación. Así por ejemplo el paciente debe estar bien hidratado para favorecer la eliminación de la actividad no localizada en el órgano diana, o bien, para facilitar la eliminación del radiofármaco una vez completada la exploración. Asimismo, se administran antieméticos para evitar la irritación gástrica provocada por la irradiación y laxantes para forzar la

eliminación intestinal del radiofármaco no absorbido como es en el caso del  $^{131}\text{I}$  yoduro de sodio, o bien, para forzar la eliminación intestinal de los radiofármacos. Otra medida es el bloqueo tiroideo con yoduro potásico cuando se administran radiofármacos yodados con indicación distinta a estudios tiroideos. De esta forma se evita la captación del yodo libre procedente del metabolismo *in vivo* o de la degradación *in vitro* previa a la administración. Finalmente también se administran aminoácidos cuando se administran radiofármacos de uso terapéutico que pueden producir nefrotoxicidad debido a la reabsorción tubular. Por ejemplo, el  $^{177}\text{Lu}$ -octreofido,  $^{90}\text{Y}$ -octreofido,  $^{131}\text{I}$ obenguano se administran de forma simultánea con aminoácidos<sup>50</sup> ya que estos últimos bloquean la reabsorción tubular del radiofármaco facilitando así su eliminación renal.

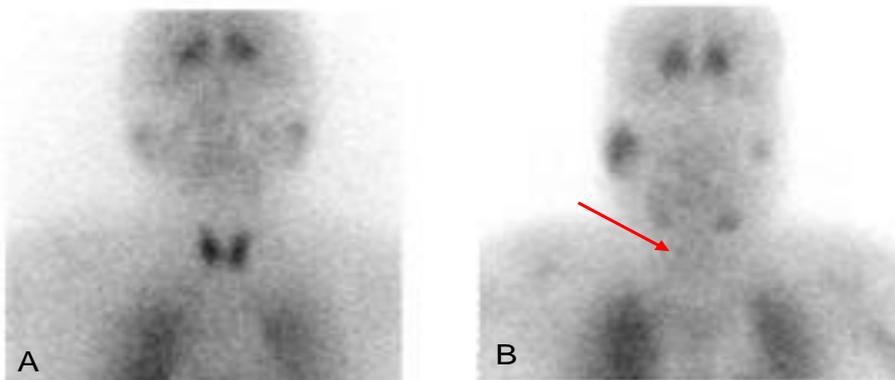


Fig. 3.14.- (A) Captación tiroidea indeseable debido a la impureza radioquímica  $^{123}\text{I}$  en la administración de  $^{123}\text{I}$ -loflupano. (B) Pauta de bloqueo tiroideo para evitar la dosis de radiación tiroidea innecesaria de la impureza  $^{123}\text{I}$ . Tomado del archivo de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

La Fig. 3.14 es un ejemplo del efecto del bloqueo tiroideo con yoduro potásico cuando se administra  $^{123}\text{I}$ -loflupano o cualquier otro radiofármaco marcado con yodo como RN, que pueden presentar como impureza radioquímica ( $^{131}\text{I}$ - o  $^{123}\text{I}$ -). Se puede observar como la

administración de 1 ml de solución de yoduro potásico media hora antes de la administración del  $^{123}\text{I}$ -loflupano cuando se realiza un SPECT ("single photon emission computed tomography") de transportador de dopamina (Fig. 3.14-B) bloquea el tiroides en un paciente y se evita la captación en el tiroides de la impureza ( $^{123}\text{I}$ -) presente en el radiofármaco (Fig. 3.15) que en un paciente sin bloquear produciría una dosis de radiación innecesaria en el tiroides (Fig. 3.14-A).

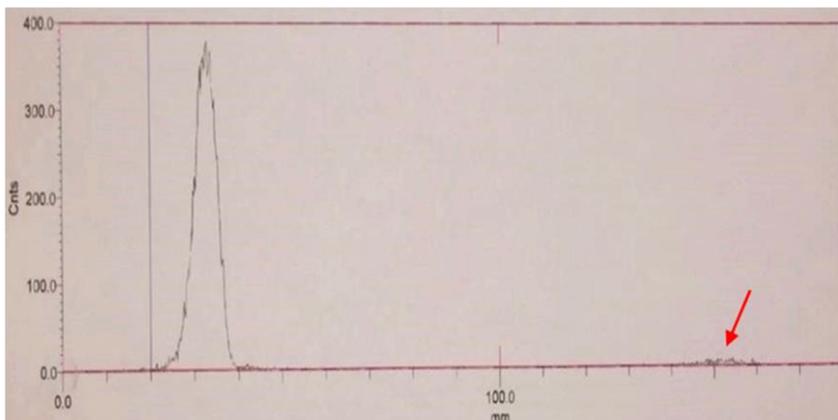


Fig. 3.15.- Radiocromatografía del  $^{123}\text{I}$ loflupano con un 5% de  $^{123}\text{I}$ - como impureza radioquímica.

En este contexto, una medida para aumentar la seguridad del paciente en el uso de los radiofármacos es desarrollar procedimientos que permitan administrar la dosis de radiofármaco idónea para cada paciente teniendo en cuenta las fuentes de variabilidad implicadas en los cambios de actividad de los mismos, tanto las relacionadas con las causas técnicas del radiofármaco como las relacionadas con el paciente.

### 3.3.2 Mapa del proceso radiofarmacéutico

El mapa del proceso radiofarmacéutico definido en la unidad de radiofarmacia del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia se representa en la Fig. 3.16. Las distintas fases del proceso se registran en el programa informático Calysap® permitiendo la trazabilidad del proceso que a su vez facilita el seguimiento individualizado del paciente<sup>1,51,52,53</sup>.



Fig. 3.16.- Mapa del proceso radiofarmacéutico de la unidad de radiofarmacia del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia

A continuación se describe cada una de las fases del mapa del proceso.

#### 3.3.2.1 Prescripción médica

La prescripción la realiza el médico nuclear quien prescribe el radiofármaco atendiendo a las necesidades de la exploración o del tratamiento solicitado previamente por el médico clínico. La selección de la actividad que debe prescribirse se realiza basándose en parámetros antropométricos, edad y peso, situación clínica del paciente y tipo de exploración, de acuerdo con la actividad indicada en el Manual de Calidad del Servicio de Medicina Nuclear y la actividad máxima estipulada por Real Decreto 1841/1997<sup>20</sup>.

A diario se genera una hoja de prescripción en la que se indica las características anteriormente mencionadas, así como la hora prevista de administración.

### **3.3.2.2 Validación radiofarmacéutica**

El radiofarmacéutico valida la prescripción médica verificando la concordancia entre el radiofármaco seleccionado para la exploración prescrita de acuerdo con la indicación aprobada en la ficha técnica del radiofármaco. Además se evalúa la actividad prescrita basándose en los parámetros del paciente que se han utilizado para realizar la prescripción.

El resultado de la validación radiofarmacéutica determina la necesidad de la optimización de la actividad prescrita del radiofármaco en el paciente.

### **3.3.2.3 Recepción-Preparación-Dispensación**

La recepción de los radiofármacos se realiza en la unidad de radiofarmacia del hospital, bien en condiciones de administración o como productos semifabricados.

Durante el proceso de recepción se comprueba el estado físico del producto y la fecha de caducidad, que no debe ser inferior a una hora respecto a la hora prevista de administración. Por otra parte, en la unidad de radiofarmacia del hospital se mide la actividad (actividad medida) cuyo valor debe coincidir con la actividad notificada por el proveedor, asumiendo un error del 10%<sup>44</sup>.

A partir de la actividad notificada y de la actividad medida el programa informático Calysap® recalcula la actividad notificada al momento de la medición (actividad teórica) para comprobar que la actividad notificada coincide con la medida<sup>54</sup>.

Debido a las propiedades físicas y químicas de los radiofármacos ( $T_{1/2f}$  y la estabilidad) el 86% de ellos requiere de una preparación

extemporánea (marcaje radioisotópico de un equipo o de muestras autólogas del propio paciente con un radionucleido precursor o un radionucleido producido por un generador). El 14% restante requieren de procesos simples de dilución y/o fraccionamiento durante la extracción de dosis individuales de radiofármacos listos para su uso.

Durante el proceso de preparación la radiofarmacia debe garantizar que las preparaciones sean de elevada pureza radioquímica y así disminuir en lo posible la administración de impurezas radioquímicas que provocan dosis de radiación innecesarias y dificultan el rendimiento del proceso de diagnóstico.

Previa a la dispensación, de acuerdo con los requerimientos de cada radiofármaco el radiofarmacéutico realiza las actividades siguientes:

- Calcula la actividad que se debe administrar al paciente en función de la actividad prescrita y hora prevista de administración.
- Elige el tipo de jeringa según el volumen que requiere la administración y la información disponible sobre la retención de los diferentes radiofármacos en los contenedores habitualmente utilizados.
- Prepara la actividad requerida para cada paciente en la jeringa para su administración.
- Realiza la medición de la actividad (actividad dispensada) en el activímetro aplicando los correspondientes factores para aquellos RN que por sus energías de emisión pueden dar lugar a valores diferentes<sup>55</sup> según la medida se realice en vial (contenedor del fabricante) o jeringa, por ejemplo el <sup>123</sup>I.

- Ajusta el volumen en caso necesario con el diluyente adecuado, ya que para reducir los fenómenos de radiolisis los radiofármacos se suministran con poco volumen.
- Determina la pureza radioquímica de las preparaciones de radiofármacos obtenidos por marcaje radioisotópico en la unidad de radiofarmacia, rechazando la dispensación de aquellas preparaciones con valores de pureza radioquímica inferiores a los indicados en la Farmacopea Española.
- Calcula el rendimiento de marcaje de las preparaciones obtenidas a partir de marcaje celular de muestras autólogas del propio paciente (hematíes y leucocitos), con el objeto de disponer de información que permita tomar la decisión de administrar la preparación al paciente únicamente si el radiofármaco presenta la suficiente calidad para obtener un diagnóstico adecuado. El seguimiento de los valores de rendimiento de marcaje durante la fase de preparación permite detectar errores relacionados bien con el radiofármaco o con la técnica de marcaje, o bien debidos a diferentes situaciones del paciente (anemia, interferencia medicamentosa, heparina en los catéteres utilizados para extracción de sangre) que pueden provocar la obtención de bajos rendimientos de marcaje.

Finalizado el proceso de preparación, se registra en el programa informático Calysap® el radiofármaco dispensado indicando el lote, la actividad dispensada y la hora de dispensación.

#### **3.3.2.4 Administración**

De acuerdo con el Real Decreto de Calidad de Medicina Nuclear la

administración de radiofármacos con fines de diagnóstico o terapia se lleva a cabo bajo la responsabilidad del médico especialista en medicina nuclear. En toda administración de radiofármacos deberán quedar registrados e incluidos en la historia clínica del paciente el radiofármaco y la actividad en el momento de la administración<sup>20</sup>.

Para llevar a cabo este registro en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, enfermería comprueba el radiofármaco, la exploración y la actividad en el momento de la administración en el programa informático Calysap®, registrando además la hora real de administración, ya que de esta forma el programa calcula la actividad teórica administrada.

### **3.3.2.5 Seguimiento individualizado**

Durante la fase de seguimiento se evalúa

- Si la calidad de las imágenes obtenidas son las adecuadas para emitir el informe médico en el que se concluye el diagnóstico. En caso de que las imágenes no lo permitan se procede a identificar las posibles causas; entre ellas la administración de un radiofármaco incorrecto, pureza radioquímica inadecuada y/o variaciones superiores al 20% entre la actividad prescrita y la actividad real administrada<sup>56</sup>, que a su vez pueden ser debidas a distintas causas, por ejemplo retrasos en la administración o extravasación del preparado. En caso de que la administración y la adquisición de la imagen sean adecuadas, se revisará la medicación del paciente para identificar si la alteración de la imagen es debida a una posible interacción medicamentosa que afecte a la distribución del radiofármaco.

- Si el paciente desarrolla reacciones adversas al radiofármaco, aunque su incidencia es muy baja<sup>57,58,59</sup> y además no son graves.
- El riesgo derivado de la exposición a la radiación ionizante.

La valoración cuantitativa del riesgo radiológico requiere realizar cálculos complejos de dosimetría interna para determinar la dosis absorbida tanto en los órganos donde se distribuye el radiofármaco (órgano fuente) como en el resto de órganos irradiados (órganos blanco) como se observa en la Fig. 3.17.

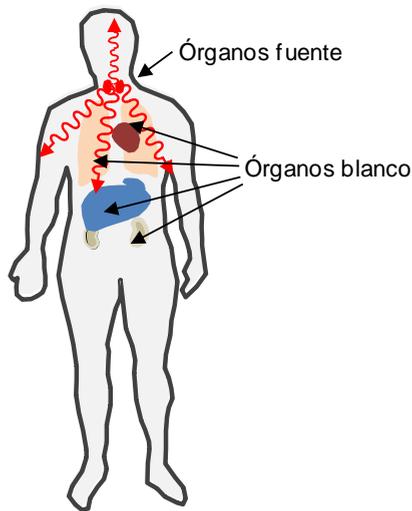


Fig. 3.17.- Representación simplificada de los órganos fuente y blanco para el  $^{131}\text{I}\text{Na}$  o  $^{123}\text{I}\text{Na}$ .

A continuación se detalla el concepto de dosis absorbida, así como las magnitudes relacionadas con esta que permiten estimar el riesgo radiológico y riesgo radiogénico.

**Dosis absorbida (D).** Se define como la energía depositada por la radiación por unidad de masa. La dosis absorbida en un órgano blanco

se calcula según la expresión siguiente (Ecuación 3.6)

$$D = A \times S \quad \text{Ecuación 3.6}$$

en la que D es la dosis absorbida, su unidad de medida en el Sistema Internacional es el gray (Gy) que representa 1 julio/kg, A es la actividad acumulada en el órgano fuente, según el modelo farmacocinético del radiofármaco, que puede obtenerse mediante estudios de cuantificación de imagen de medicina nuclear y muestras de orina y sangre aplicando el método matemático MIRD "*medical internal radiation dose*", S es un factor que representa la dosis absorbida por unidad de actividad acumulada en el órgano fuente.

**Dosis equivalente (H).** La dosis equivalente para un tejido u órgano ( $H_T$ ) se define como la suma de las dosis absorbidas modificadas por un factor de peso ( $w_R$ ) que depende del tipo de radiación (Ecuación 3.7).

$$H_T = \sum_R w_R \times D_{T,R} \quad \text{Ecuación 3.7}$$

En esta expresión  $H_T$  es la dosis equivalente en el tejido (T) debida a la radiación R, su unidad es el sievert (Sv),  $w_R$  es el factor de ponderación de la radiación (Tabla 3.6) y  $D_{T,R}$  es la dosis media absorbida en el tejido u órgano T.

Tabla 3.6.- Factores de ponderación de la radiación<sup>5</sup>.

Tipo de radiación	$w_R$
Fotones	1
Electrones y muones	1
Protones y piones cargados	2
Alfa	20
Neutrones	1 - 20

Este término se definió por la ICRP porque la probabilidad de que se produzcan efectos estocásticos no depende en exclusiva de la dosis absorbida (D), sino que intervienen otros factores como el tipo de radiación.

**Dosis efectiva (E).** Se calcula a partir de la siguiente expresión (Ecuación 3.8).

$$E = \sum_T w_T \times H_T \quad \text{Ecuación 3.8}$$

en la que E es la dosis efectiva, su unidad es el sievert (Sv),  $w_T$  es el factor de ponderación correspondiente al tejido T (Tabla 3.7) y  $H_T$  es la dosis equivalente en el tejido T.

Tabla 3.7.- Factores de ponderación de los tejidos<sup>5</sup>

Tejido	$w_T$	Total*
Gónadas	0,08	0,08
Colón, estómago, mamas médula ósea, pulmón	0,12	0,60
Esófago, hígado, vejiga, tiroides	0,04	0,16
Superficie ósea, piel, cerebro, glándulas salivares	0,01	0,04
Resto	0,12	0,12

\*La columna total representa el producto del factor de ponderación ( $w_T$ ) por el número de tejidos.

Este término también fue definido por la ICRP porque en la mayoría de los casos la exposición a la radiación no se distribuye de manera uniforme en todo el cuerpo y además no todos los órganos o tejidos presentan la misma radiosensibilidad a la radiación. En la actualidad, en el contexto de la exposición médica, la dosis efectiva es un parámetro que permite comparar la exposición a la radiación ionizante en los pacientes debido a diferentes procedimientos diagnósticos<sup>60</sup> y está

considerado en medicina nuclear como una herramienta útil para estimar el riesgo de los efectos estocásticos<sup>61,62</sup>.

La H y E son magnitudes cuya finalidad es su utilización en la protección radiológica, incluyendo la evaluación de riesgos en términos generales. Además, estos valores proporcionan una base que permite estimar la probabilidad de aparición de efectos estocásticos para dosis absorbidas muy inferiores a los umbrales de aparición de efectos deterministas<sup>4</sup>.

Una forma de estimar el **riesgo radiológico** es a través de la dosis efectiva que produce la administración de un radiofármaco en una exploración de medicina nuclear.

Las exploraciones de medicina nuclear producen un nivel de radiación entre 0,1 a 10 mSv que según la clasificación de la "American College of Radiology" (ACR) se consideran de riesgo radiológico de nivel entre bajo y medio (Tabla 3.8). Otros autores<sup>63</sup> consideran que el nivel de exposición de radiación en rangos de dosis efectiva inferior a 10 mSv producen una baja dosis de radiación contrastable con la exposición debida a la radiación natural.

Tabla 3.8.- Escala de niveles de radiación de la ACR.

Nivel	Rango de dosis efectiva (mSv)
Ninguno	0
Mínimo	<0,1
Bajo	0,1 – 1
Medio	1 – 10
Alto	10 - 100

ACR: "American College of Radiology"

La información sobre la dosis efectiva que producen las exploraciones de medicina nuclear es muy variada debido a que depende de

múltiples factores (RN, anatomía del paciente, biocinética, actividad administrada, etc.). Así por ejemplo la guía de indicaciones para la correcta solicitud de procedimientos de diagnóstico por la imagen de la Comisión Europea presenta valores de dosis efectiva muy generales (Tabla 3.9).

Tabla 3.9.- Dosis efectiva (E) de las distintas exploraciones diagnósticas indicadas en la guía de indicaciones para la correcta solicitud de procedimientos diagnóstico por la imagen<sup>64</sup>.

Clase	E (mSv)	Ejemplos	E (mSv) /procedimiento
0	0	Eco, RM	
I	<1	RX tórax, extremidades, pelvis	
II	1-5	UIV, RX de la columna lumbar, MN (ej. ósea), TAC de cabeza y cuello	1/Renal ( <sup>99m</sup> Tc) 1/Tiroidea ( <sup>99m</sup> Tc) 4/ósea ( <sup>99m</sup> Tc)
III	5-10	TAC de tórax y abdomen, MN (ej cardíaca)	6/cardíaca dinámica ( <sup>99m</sup> Tc)
IV	>10	Algunos procedimientos de MN (ej PET)	5/PET de cabeza( <sup>18</sup> FDG)

*Eco: Ecografía, RM: Resonancia magnética, UIV: urografía intravenosa, MN: Medicina Nuclear, TAC: Tomografía axial computarizada, RX: Radiografía, PET: Tomografía de emisión de positrones.*

Pero las técnicas utilizadas en medicina nuclear no irradian todas por igual, variando según el radiofármaco seleccionado, la actividad administrada y las características del paciente.

El **riesgo radiogénico** es un concepto utilizado para cuantificar los efectos dañinos para la salud como consecuencia de la exposición a la radiación en diferentes partes del cuerpo. Se define por la ICRP como una función de diversos factores, incluyendo la incidencia de cáncer o efectos heredables relacionados con la radiación, letalidad de estas condiciones, calidad de vida y el acortamiento de la expectativa de

vida por causa de estas condiciones<sup>5</sup>. La ICRP indica que el riesgo de muerte por cáncer para una dosis efectiva de 1 mSv es 0,005% para la población en general<sup>65</sup>.

Existe controversia en cuanto al riesgo de cáncer radiogénico asociado a bajas dosis de radiación ionizante como consecuencia de las exploraciones médicas de Radiología y Medicina Nuclear. Existen autores<sup>66,67</sup> que defienden que el riesgo asociado a las dosis bajas en el que se basa el modelo LNT es un concepto teórico basado en extrapolaciones de los supervivientes de las bombas atómicas expuestos a una única dosis alta de radiación y en consecuencia no es válido para valorar el riesgo individual. Otros autores<sup>68,69</sup>, basándose en el modelo LNT defienden que las pequeñas dosis de radiación no están totalmente exentas de riesgos.

El riesgo estocástico asociado a la exposición a la radiación ionizante no puede ser valorado para un paciente individual<sup>61,70</sup>. Sin embargo, el concepto de riesgo asociado con un procedimiento diagnóstico es válido para una población de pacientes y requiere como prerrequisito la determinación de la energía absorbida por unidad de masa.

Las dimensiones utilizadas para evaluar el riesgo radiológico y radiogénico son de difícil comprensión para los profesionales sanitarios. Por ello desde los diferentes organismos se está intentando seleccionar otros parámetros equivalentes que favorezcan la interpretación del riesgo, por ejemplo la equivalencia del riesgo estimado con la exposición a la radiación natural<sup>62,71</sup>, o la radiación que origina una radiografía de tórax.

### **3.4 USO DE LOS RADIOFÁRMACOS EN PEDIATRÍA**

El uso de los radiofármacos en pediatría representa el 5% de las exploraciones de medicina nuclear<sup>72</sup>. Las imágenes obtenidas tras la administración de radiofármacos proporcionan información esencial y de gran sensibilidad en el diagnóstico de una gran variedad de patologías renales, óseas, endocrinas, gastrointestinales, inflamatorias e infecciosas siendo mínimamente invasivas<sup>9</sup>.

Las indicaciones aprobadas para el uso de radiofármacos en medicina nuclear pediátrica son bastante diferentes a las de los adultos debido a que en los niños los procesos benignos tienden a ser más comunes que los malignos. Así, en pediatría aproximadamente el 90% de los estudios están encaminados a obtener información de procesos no oncológicos y aproximadamente la mitad de los estudios solicitados son estudios renales<sup>73</sup>, siendo la gammagrafía renal cortical la más común. La gammagrafía ósea junto con la gammagrafía tiroidea son los procedimientos solicitados en segundo lugar.

#### **3.4.1 Principales radiofármacos de diagnóstico en pacientes pediátricos**

Los radiofármacos utilizados en las exploraciones pediátricas más solicitadas son los tecnecios, ya que el tecnecio reúne características tanto físicas como químicas adecuadas.

Entre las características físicas cabe resaltar el tipo de desintegración radiactiva por transición isomérica (TI), el corto  $T_{1/2f}$  (6,01 h) y la baja energía de emisión (140 keV). Todas ellas se consideran características óptimas para la detección gammagráfica dando lugar a una baja exposición a la radiación.

### 3.4.1.1 Radiofármacos en patologías renales

Las infecciones del tracto urinario en niños son frecuentes. Afectan a la vejiga urinaria provocando cistitis o al parénquima renal causando pielonefritis. La prevalencia de pielonefritis en niños con infección febril del tracto urinario es de 60-65%<sup>74</sup>. Es difícil obtener un diagnóstico diferencial entre cistitis y pielonefritis basándose únicamente en los síntomas clínicos; sin embargo, el diagnóstico precoz de la pielonefritis mediante gammagrafía renal permite la instauración del tratamiento adecuado y permite prevenir futuras complicaciones como cicatrices renales, hipertensión y fallo renal.

#### 1. <sup>99m</sup>Tc-Succímero

El radiofármaco más utilizado en pediatría es el <sup>99m</sup>Tc-succímero, representando el 60% y cuya principal indicación es el diagnóstico de pielonefritis aguda y la valoración de la recuperación renal tras su tratamiento<sup>72</sup>. La gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-succímero se considera la técnica más simple, fiable, con mayor sensibilidad (96%) y especificidad (98%) para el diagnóstico precoz de pielonefritis. Esta técnica identifica el grado de daño renal (Fig. 3.18-A) y valora la recuperación de la función después del tratamiento (Fig. 3.18-B). El seguimiento al menos a los 6 meses después de una pielonefritis aguda puede ser útil para detectar cicatrices.

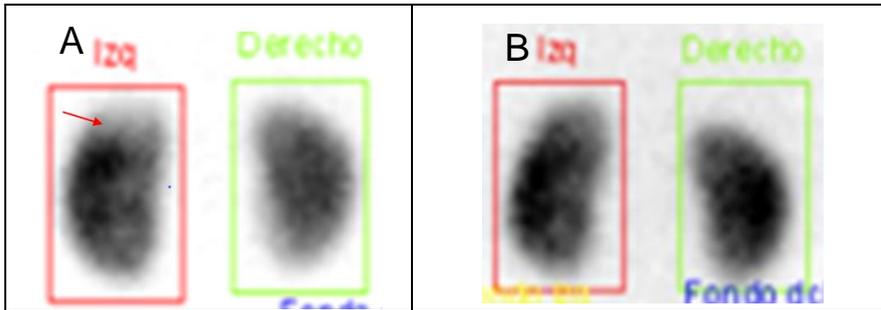


Fig. 3.18.- (A) Defecto de captación cortical en polo superior izquierdo (flecha) de un paciente afecto de pielonefritis. (B) Resolución del defecto de captación en el control post tratamiento. Tomadas del archivo de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

El  $^{99m}\text{Tc}$ -succímero se obtiene mediante preparación extemporánea a partir de un equipo reactivo que contiene como principio activo el ácido dimercaptosuccínico (DMSA), 90% forma meso y 10% en forma de isómeros d y l y como agente reductor el  $(\text{SnCl}_2)$ . Con la adición del  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato, el Tc (VII) se reduce a Tc (III) formando rápidamente un complejo intermedio (complejo I) que a los 10 minutos da lugar al complejo II con mayor retención renal, formado por dos moléculas de DMSA y un átomo de Tc ( $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA, Fig. 3.19). Es muy importante respetar tanto el tiempo de incubación como que el proceso se realice a pH entre 2,0 y 3,5 para que se forme el complejo con mayor retención renal. A pH superiores se forman otro tipo de compuestos que presentan menor captación renal.

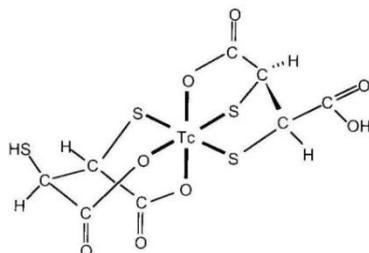


Fig. 3.19.- Estructura química  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA

- *Farmacocinética*

Se une en un 75% a las proteínas plasmáticas, el  $T_{1/2e}$  en sangre es de 1 hora, se localiza en la corteza renal mediante el proceso activo de secreción tubular, con un máximo entre 3-6 horas, reteniéndose entre 40-50% de la actividad administrada en las células tubulares proximales. Menos de un 3% de la actividad administrada se localiza en el hígado (Fig. 3.20 A); sin embargo, ésta distribución hepática puede aumentar y la distribución renal disminuir en pacientes cuya función renal esté deteriorada. Se excreta por la orina, principalmente por secreción tubular y en menor cantidad por filtración glomerular<sup>27</sup>.

Los niños menores de un año presentan baja excreción renal que puede estar relacionada con el grado de maduración del riñón, donde la maduración tubular es mayor que la filtración glomerular. Esta menor excreción renal provoca un aumento de la actividad de fondo (Fig. 3.20 B) que empeora la relación "actividad riñón/fondo". Esta relación puede dificultar la interpretación de la imagen por los médicos nucleares ya que induce a confirmar que existe una pobre captación renal<sup>75</sup>. El menor grado de filtración glomerular es el que da lugar a una mayor captación hepática (Fig. 3.20 B).

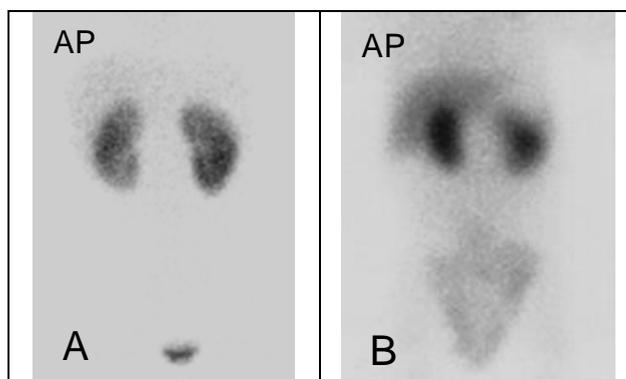


Fig. 3.20.- (A) Imagen renal normal. (B) Imagen con elevada actividad de fondo y eliminación hepática. Tomado del archivo de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

## 2. $^{99m}\text{Tc}$ -Mertiatida

Es el radiofármaco de elección para la gammagrafía renal dinámica y permite evaluar la función renal. El  $^{99m}\text{Tc}$ -mertiatida se puede obtener por preparación extemporánea a partir de dos equipos reactivos:

A partir de betiatida (S-benzoil-mercaptoacetiltriglicina),  $\text{SnCl}_2$  y tartrato. Al reducirse el  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato por el  $\text{Sn}^{+2}$ , se forma en primer lugar el complejo débil  $^{99m}\text{Tc}$ -tartrato. Al calentar la mezcla se aporta la energía necesaria para hidrolizar el grupo S-benzoil, de forma que el tecnecio reducido unido al tartrato se transfiere al ligando triaminotiol, produciéndose el intercambio de ligando y formándose el  $^{99m}\text{Tc}$ -mertiatida<sup>11</sup> ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>, Fig. 3.21).

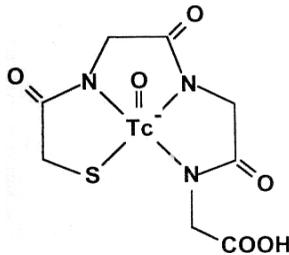


Fig. 3.21.- Estructura química  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>

A partir de mertiatida (mercaptoacetiltriglicina),  $\text{SnCl}_2$  y tartrato en un vial y otro vial con solución fosfato tamponada. También se forma el complejo débil  $^{99m}\text{Tc}$ -tartrato. Tras una incubación de 15 minutos el tecnecio reducido unido al tartrato se transfiere al ligando triaminotiol formándose el complejo  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> (Fig. 3.21). El tampón fosfato se añade posteriormente para ajustar el pH y la osmolaridad<sup>11</sup>.

- *Farmacocinética*

Se elimina del organismo por excreción renal, mostrando un patrón de excreción muy similar al ácido orto-yodo-hipúrico. Se une en elevada proporción a las proteínas plasmáticas, alrededor de un 90%. Se elimina mayoritariamente por secreción tubular (98%), de forma que el aclaramiento plasmático de  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  informa de forma directa del proceso de extracción tubular. Su elevada unión a proteínas plasmáticas hace que el aclaramiento del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  sea del 67% del orto-yodo-hipurato<sup>76</sup>. Las impurezas radioquímicas marcadas con tecnecio, que se pueden formar durante el marcaje o posteriormente durante el almacenamiento, se acumulan en el hígado (Fig. 3.22) y se eliminan vía biliar pudiendo influir en la fase tardía del estudio renal dinámico debido a la sobreposición de riñón e hígado en la región de interés.

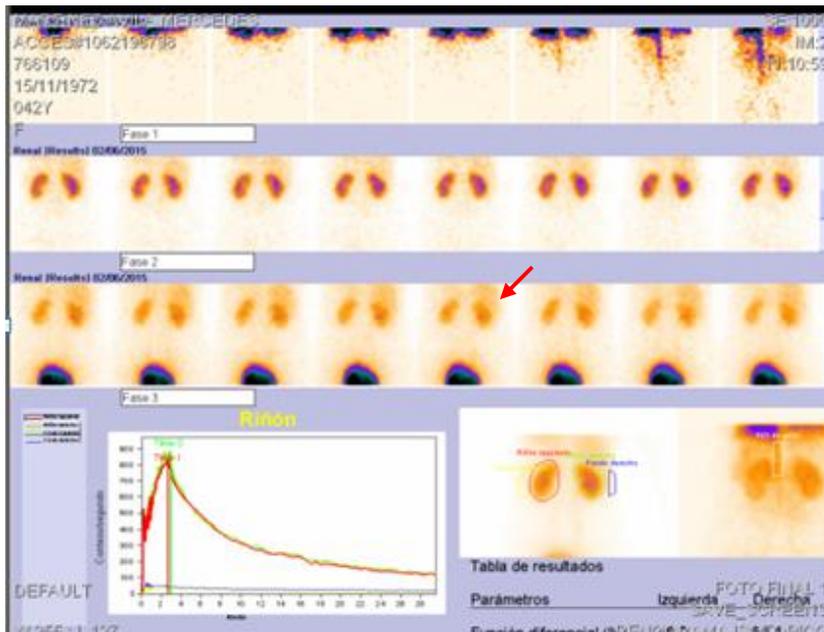


Fig. 3.22.- Captación hepática del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  que afecta a la fase tardía del estudio. La flecha indica captación hepática en imagen posteroanterior. Tomado del archivo de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

### 3.4.1.2 Radiofármacos en patología osteoarticular

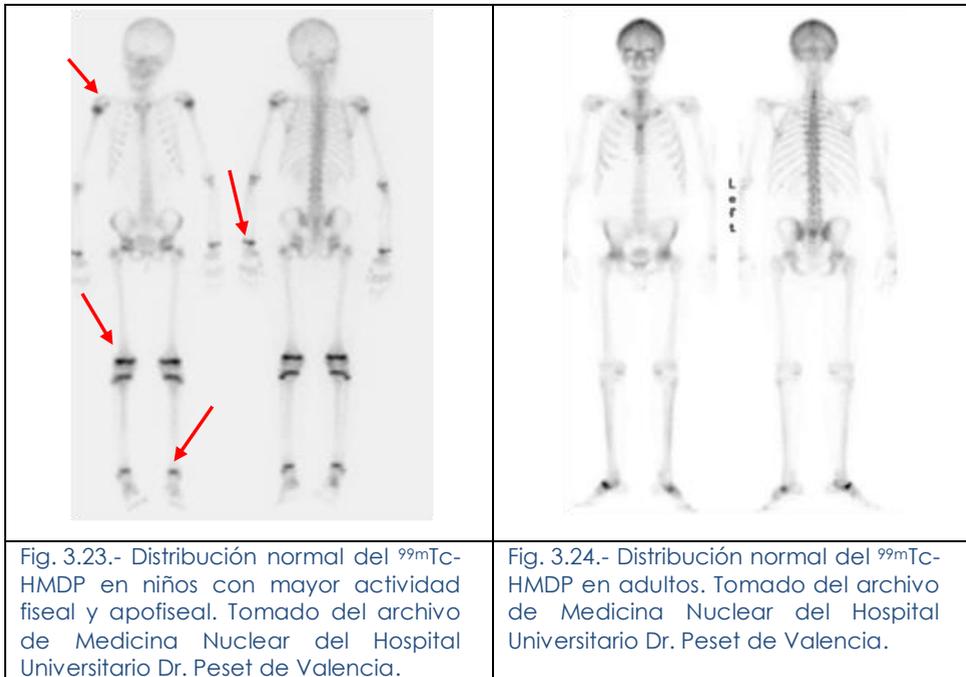
Ocupan el segundo lugar en la utilización de radiofármacos en pediatría, siendo una de las indicaciones más comunes el diagnóstico de osteomielitis mediante imagen de tres fases. Es una técnica altamente sensible (94%) y específica (95%).

#### 1. $^{99m}\text{Tc}$ -Oxidronato

El  $^{99m}\text{Tc}$ -oxidronato se obtiene mediante preparación extemporánea a partir de un equipo reactivo que contiene como principio activo el oxidronato de sodio (HMDP) y como agente reductor el  $\text{SnCl}_2$ . Al adicionar el  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato, se reduce y se une al difosfonato formando un quelato débil que se estabiliza por la presencia de antioxidantes. Su estructura no ha sido caracterizada debido a que la concentración molar ( $10^{-8}$  a  $10^{-9}\text{M}$ , ejemplo  $10\text{ mCi} = 1,9\text{ ng}$  de  $^{99m}\text{Tc}$ ) es inferior a la que se requiere en los métodos de análisis químicos convencionales.

- *Farmacocinética*

Se distribuye rápidamente a través del espacio extracelular iniciando la fijación en el hueso mediante quimioadsorción a la hidroxiapatita cristalina, reflejando el flujo sanguíneo y la reacción osteoblástica del hueso. La distribución en los niños varía respecto a los adultos. En niños hay mayor captación fiseal y apofiseal (Fig. 3.23) respecto a los adultos (Fig. 3.24) debido al mayor aporte sanguíneo y a la activa osificación endocranal. El aclaramiento del radiofármaco es renal y supone un 60% de la actividad administrada en las 6 horas siguientes a la administración<sup>24</sup>.



### 3.4.1.3 Radiofármacos en patología endocrina

Las indicaciones más frecuentes de la gammagrafía tiroidea es la valoración del hipotiroidismo neonatal utilizando preferiblemente como radiofármaco el  $^{123}\text{I}$ Na y la detección de ftiroides ectópico administrando  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato sódico. La gammagrafía aporta información sobre el tamaño, posición, nodularidad y función de la glándula en la enfermedad tiroidea.

#### 1. $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetato

El  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato se obtiene por elución a partir de un generador de  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  en forma de pertechnetato sódico ( $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ ).

- *Farmacocinética*

El ión pertecnetato ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) tiene una distribución biológica similar a la de los iones yoduro y perclorato, concentrándose temporalmente en las glándulas salivales, plexos coroideos, estómago (mucosa gástrica) y en la glándula tiroidea. Tras su administración intravenosa se distribuye por todo el sistema vascular, eliminándose lentamente por filtración glomerular. La excreción durante las primeras 24 horas es principalmente urinaria (aproximadamente el 25%) y la excreción fecal se produce en las 48 horas siguientes a su administración. Aproximadamente el 50% de la actividad administrada se excreta en las primeras 50 horas<sup>25</sup>.

## 2. $^{123}\text{I}$ Yoduro de sodio

Los radiofármacos yodados constituyen el segundo grupo de interés después de los tecnecios por las características físicas del  $^{123}\text{I}$ . Se desintegra mediante captura electrónica, presenta un  $T_{1/2f}$  de 13,2 horas y baja energía de emisión de 159 keV. La mayor desventaja frente al tecnecio es su compleja disponibilidad y el elevado coste por ser un RN que se obtiene a partir de ciclotrón localizado fuera de España, por lo que requieren distribución vía aérea el mismo día en que se administra.

- *Farmacocinética*

El ión yoduro presenta un elevado volumen de distribución, es aclarado del plasma principalmente por las glándulas tiroideas y en menor cantidad por las glándulas salivales, células de la mucosa gástrica y riñones. La eliminación se realiza por filtración glomerular<sup>77</sup>.

### **3.4.1.4 Radiofármacos en patología gastrointestinal**

El divertículo de Meckel es la causa más común de hemorragia

gastrointestinal en niños. La gammagrafía mediante la administración de  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato (descrito en el apartado 3.4.1.3) es el mejor procedimiento no invasivo para establecer el diagnóstico de mucosa gástrica en el divertículo de Meckel. También se utiliza el  $^{99m}\text{Tc}$ -hematíes para localizar la hemorragia gastrointestinal.

#### 1. $^{99m}\text{Tc}$ -hematíes

La obtención de los hematíes marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  se basa en la unión de tecnecio previamente reducido por el ión estañoso a la hemoglobina en el interior del hematíe. Existen tres procedimientos para marcar hematíes con  $^{99m}\text{Tc}$ : método *in vitro*, método *in vivo* y método *in vivo/vitro*.

El método *in vitro* es el que proporciona mayores rendimientos de marcaje (>95%) y mejor calidad de imagen. El inconveniente del marcaje *in vivo* es que puede haber  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato libre el cual sería secretado desde la mucosa gástrica al duodeno que junto con su excreción renal podrían dar lugar a falsos positivos<sup>6</sup>.

- *Farmacocinética*

Tras su administración intravenosa permanece en la circulación sanguínea permitiendo realizar imágenes a distintos tiempos y detectar el sangrado en caso de ser intermitente.

Es útil en el diagnóstico de hemorragia gastrointestinal por cualquier causa incluyendo el divertículo de Meckel.

### **3.4.1.5 Radiofármacos en patología inflamatoria /infecciosa**

La fiebre de origen desconocido (FOD) en la población pediátrica es aquella que da lugar a una temperatura superior a 38,3 °C durante al

menos entre 7 y 10 días de duración sin causa diagnóstica aparente. El  $^{67}\text{Ga}$ -citrato de galio es el radiofármaco de primera línea en el diagnóstico de la FOD del adulto, pero debido a su elevada dosis de radiación y a la necesidad de esperar varios días hasta completar el estudio hacen del  $^{67}\text{Ga}$ -citrato un radiofármaco inadecuado en pediatría, siendo el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -leucocitos útil para visualizar el foco infeccioso en niños. También están indicados en la detección de la enfermedad inflamatoria intestinal (Fig. 3.25).

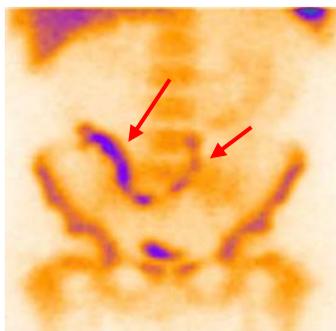


Fig. 3.25.- Visualización de enfermedad inflamatoria intestinal mediante  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -leucocitos autólogos del propio paciente. Tomado del archivo de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

### 1. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Leucocitos

La obtención de una suspensión celular de leucocitos autólogos del paciente marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  es un proceso complejo que requiere tiempo, instalaciones que aseguren las condiciones de esterilidad (cabinas de flujo laminar clase A) y personal especializado en la unidad de radiofarmacia autorizada según ley<sup>2</sup>.

El marcaje de leucocitos con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -exametazima se basa en la utilización de un complejo lipofílico (exametazima) para vehiculizar el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  al

interior del leucocito mediante difusión pasiva a través de la membrana celular. Una vez en el interior del leucocito su transformación en un complejo secundario hidrofílico impide la salida hacia el exterior del leucocito.

- *Farmacocinética*

Los leucocitos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  se distribuyen desde la circulación sanguínea al hígado y bazo. La actividad de tecnecio se elimina lentamente de las células y se excreta en parte por los riñones y en parte a través del hígado hacia la vesícula biliar, lo que permite observar mayor actividad en el tracto gastrointestinal (Fig. 3.25).

### **3.4.1.6 Radiofármacos en patología cerebral**

El campo más frecuente es la epilepsia resistente al tratamiento donde los radiofármacos se utilizan como complemento de otras exploraciones con el fin de ayudar a localizar el foco epileptógeno. También está indicado en patologías que cursan con alteración de la perfusión cerebral.

1.  $^{99m}\text{Tc}$ -Exametazima

El  $^{99m}\text{Tc}$ -exametazima se obtiene mediante preparación extemporánea a partir de un equipo reactivo que contiene como principio activo d,l-exametazima (d,l-HMPAO) y como agente reductor pequeñas cantidades de cloruro de estaño ( $\text{SnCl}_2$ ). Con la adición del  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato, el Tc (VII) se reduce a Tc (V) formando un compuesto neutro y lipofílico (Fig. 3.26) que tiene un peso molecular lo suficientemente bajo para atravesar la barrera hematoencefálica. Este compuesto se degrada a un compuesto hidrofílico en presencia de un

exceso de sales de estaño ( $\text{Sn}^{++}$ ). El complejo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -d,l-diesteroisómero tiene una mayor retención cerebral que la forma meso.

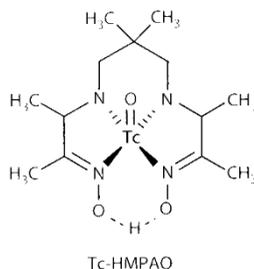


Fig. 3.26. - Estructura química  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO.

- *Farmacocinética*

El  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO difunde a través de las membranas celulares, reacciona rápidamente con componentes intracelulares para producir un complejo más hidrofílico que no puede difundir a través de la membrana. La eliminación es fundamentalmente por vía hepato-biliar<sup>26</sup>.

### 3.4.2 Dosificación de los radiofármacos de diagnóstico en pediatría

La dosificación de los radiofármacos de diagnóstico en pediatría requiere baja actividad. No obstante, en la actualidad existe una elevada variabilidad en la selección de la actividad administrada debido a la ausencia de niveles de referencia que según la Directiva sobre exposiciones médicas debe fijarse para la población pediátrica<sup>22</sup>. La guía que establece los niveles de referencia para diagnóstico indica que en el caso de pacientes pediátricos, el nivel de actividad administrada debe ser un porcentaje del utilizado para adultos, cuyo cálculo puede estar basado en la edad o en el peso, aunque se

requiere una actividad mínima equivalente a la décima parte del valor que se administra al adulto<sup>23</sup>.

Por otra parte existen distintos métodos y guías para ajustar la actividad en función del peso del paciente pediátrico, pero existen otros muchos factores, además del peso y tamaño del paciente que influyen en la actividad a administrar, como son el tipo de estudio (estático, dinámico, planar y tomográfico), el flujo fotónico de cada RN, la instrumentación, el tiempo necesario para que el radiofármaco se distribuya y permita realizar la exploración, el porcentaje de actividad acumulada en el órgano de estudio y la necesidad de obtener un estudio en un corto periodo de tiempo para evitar movimientos del paciente<sup>9</sup>. Todo ello contribuye a que, en general, se prescriban actividades más altas de las estrictamente necesarias<sup>78</sup>. Es importante tener en cuenta que según el Real Decreto de Calidad en Medicina Nuclear, sobre administración de radiofármacos con fines diagnósticos, el médico especialista prestará especial atención a niños, ya que la administración de actividades demasiado altas no añade información diagnóstica y someten al paciente a una dosis de radiación innecesaria.

La dosificación en prematuros y recién nacidos requiere especial atención debiéndose aplicar el concepto de seleccionar la mínima actividad para asegurar la calidad de la imagen<sup>79</sup>. Las recomendaciones sobre la idoneidad de reducir la actividad administrada han constituido clásicamente una preocupación de los equipos de trabajo y en consecuencia se han integrado en los programas de mejora continua de la calidad y seguridad del paciente.

La dosificación en pediatría puede seleccionarse en función de la actividad o ámbito de actividad indicada en la ficha técnica para cada radiofármaco según la indicación, donde se suele especificar una

actividad máxima y mínima, o bien, siguiendo las recomendaciones de las guías editadas por grupos de expertos. En muchas ocasiones la tendencia es prescribir la actividad máxima indicada en el Manual de Calidad del Servicio pero sin superarla. Esta práctica pretende compensar la pérdida de actividad que inevitablemente se produce por otros factores no relacionados con el paciente (variaciones en la actividad calibrada, retrasos en la hora de administración, retención de actividad en jeringa, etc.) así como variantes morfológicas del paciente<sup>80</sup>.

Los radiofármacos a administrar para el diagnóstico de las patologías pediátricas, las actividades establecidas según ficha técnica y el tiempo que debe transcurrir desde la administración del radiofármaco hasta el inicio de la exploración se detallan en la (Tabla 3.10).

Tabla 3.10.- Radiofármacos de diagnóstico para las patologías pediátricas.

Patología	Radiofármaco	Indicación	A <sub>adulto</sub> (MBq)-(mCi)	Tiempo
Renal	<sup>99m</sup> Tc-DMSA	Gammagrafía renal	30 a 120 - 0,8 a 3,2	3 a 6 h
	<sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub>	Estudio función, morfología, perfusión renal y flujo urinario	40 a 200 - 1,1 a 5,4	Inmediata
Ósea	<sup>99m</sup> Tc-HMDP	Gammagrafía ósea	300 a 700 - 8,1 a 13,5	2 h
Cerebral	<sup>99m</sup> Tc-HMPAO	Perfusión cerebral	350 a 500 - 9,5 a 13,5	2 min
Endocrina	<sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> Na	Gammagrafía tiroidea	18,5 a 80 - 0,5 a 2,2	20 min
Gastrointestinal	<sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> Na	Gammagrafía mucosa gástrica ectópica	400 - 10,8	Inmediata y a intervalos de 30 min
Inflamatoria infecciosa	<sup>99m</sup> Tc-Leucocitos	Diagnóstico de estructuras donde se acumulan los leucocitos	350 a 500 - 9,5 a 13,5	2 y 4 h

*A<sub>adulto</sub>: Rango de actividad a administrar en el adulto en ficha técnica.*

Las fichas técnicas de cada radiofármaco indican que no se han realizado estudios formales en niños, pero la experiencia clínica indica que la actividad que debe administrarse en niños debe ser una fracción de la dosis que recibe el adulto, existiendo tres métodos para calcular esta fracción<sup>81</sup>:

- Método basado en el peso corporal: la actividad radiactiva a administrar en los niños debe adaptarse al peso del paciente según la siguiente fórmula:

$$A_{pediátrica} = A_{adulto} * \text{Peso}_{niño} / 70 \quad \text{Ecuación 3.9}$$

- Método basado en la superficie corporal: debido a la relación variable entre el tamaño y el peso corporal de los pacientes, a veces puede ser conveniente adaptar la dosis a la superficie corporal (SC) de acuerdo con la siguiente expresión:

$$A_{pediátrica} = A_{adulto} * SC_{niño} / 1,73 \quad \text{Ecuación 3.10}$$

- Método basado en la edad: el cálculo de la actividad radiactiva es similar al de superficie corporal, excepto durante los primeros años de vida y durante la adolescencia<sup>81</sup>.

Según las fichas técnicas es aconsejable adoptar las recomendaciones del Grupo Pediátrico de la EANM que ya en 1990 recomendaba el cálculo de la actividad a administrar a partir del peso. En Europa la adaptación de la actividad a administrar en pediatría se hacía corrigiendo la actividad recomendada para el adulto por un factor

relacionado con el peso del paciente (Tabla 3.11), pero el problema radicaba en que la actividad de referencia a administrar en el adulto también es muy variable; en la literatura<sup>82</sup> se ha descrito que varía en un factor de 2 entre los diferentes países dando lugar a una gran variabilidad en el cálculo de la actividad pediátrica.

Tabla 3.11.- Fracción de la actividad del adulto según el peso del paciente pediátrico<sup>81</sup>.

3 kg= 0,10	22 kg= 0,50	42 kg= 0,78
4 kg= 0,14	24 kg= 0,53	44 kg= 0,80
6 kg= 0,19	26 kg= 0,56	46 kg= 0,82
8 kg= 0,23	28 kg= 0,58	48 kg= 0,85
10 kg= 0,27	30 kg= 0,62	50 kg= 0,88
12 kg= 0,32	32 kg= 0,65	52 – 54 kg = 0,90
14 kg= 0,36	34 kg= 0,68	56 – 58 kg = 0,92
16 kg= 0,40	36 kg= 0,71	60 – 62 kg= 0,96
18 kg= 0,44	38 kg= 0,73	64 – 66 kg= 0,98
20 kg= 0,46	40 kg= 0,76	68 kg= 0,99

Esta gran variabilidad en la actividad a administrar en adultos se aprecia al comparar la actividad definida en la ficha técnica de un determinado radiofármaco con la actividad máxima recomendada según Real Decreto de Calidad en Medicina Nuclear<sup>20</sup> (Tabla 3.12).

Tabla 3.12.- Comparación de las actividades para el adulto en España según ficha técnica y Real Decreto<sup>20</sup> de Calidad de Medicina Nuclear.

<b>Radiofármaco</b>	<b>Actividad ficha técnica (MBq) - (mCi)</b>	<b>Actividad máxima Real Decreto (MBq)-(mCi)</b>
<sup>99m</sup> Tc-DMSA	30 a 120 - 0,8 a 3,2	N.D.
<sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub>	37 a 200 - 1 a 5,4	370 – 10
<sup>99m</sup> Tc-HMDP	300 a 700 - 8,1 a 18,9	1110 – 30
<sup>99m</sup> Tc-HMPAO	350 a 500 - 9,5 a 13,5	925 – 25
<sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> Na- Tiroides	18,5 a 80 - 0,5 a 2,2	222 – 6
<sup>99m</sup> Tc-O <sub>4</sub> Na-Meckel	400 - 10,8	N.D.
<sup>99m</sup> Tc-Leucocitos	370 - 10	370 – 10

*N.D.: dato no disponible*

La actividad establecida en el Real Decreto es la máxima que no se debe sobrepasar por razones de seguridad. Como se puede observar en la Tabla 3.12 en España existe una amplia variación en la actividad recomendada para el adulto según ficha técnica y esta a su vez varía mucho de la actividad máxima establecida en el Real Decreto. Esta amplia variación se traduce en una tendencia hacia la prescripción de niveles de actividad en el límite superior a la actividad máxima permitida en la población pediátrica. En este caso la actividad a administrar en pediatría puede ser hasta 4 veces superior a la actividad prescrita cuando se tiene en cuenta la actividad mínima de la ficha técnica. Se ha descrito un factor de 3 entre la actividad más baja y más alta en Europa<sup>8</sup>.

En España por ejemplo, para seleccionar la actividad a administrar de <sup>99m</sup>Tc-difosfonato con objeto de realizar una gammagrafía ósea a un niño de 10 kg , el factor de peso de acuerdo con los datos indicados en

la Tabla 3.11 es de 0,27 pero la actividad de referencia del adulto que se puede seleccionar está comprendida entre 300 a 700 MBq (8,1 a 18,9 mCi) de acuerdo con los datos aportados por la ficha técnica del medicamento<sup>24</sup> y 1110 MBq (30 mCi) de acuerdo con el máximo establecido en el Real Decreto de Calidad de Medicina Nuclear<sup>20</sup>. En este caso particular, en caso de definir 300 MBq como actividad de referencia del adulto, la actividad que se debería seleccionar para el paciente pediátrico equivaldría a 81 MBq ( $A_{\text{pediátrica}} = 300 \cdot 0,27 = 81$  MBq (2,1 mCi)). Si se define 500 MBq como la actividad de referencia del adulto la actividad a administrar para el paciente pediátrico sería 135 MBq ( $A_{\text{pediátrica}} = 500 \cdot 0,27 = 135$  MBq (3,6 mCi)). Por último si se tiene en cuenta la actividad máxima 1110 MBq, se deberían administrar en el paciente pediátrico 299,7 MBq ( $A_{\text{pediátrica}} = 1110 \cdot 0,27 = 299,7$  MBq (8,1 mCi)). Se aprecia que la selección de la actividad a administrar en el paciente pediátrico varía ampliamente obteniendo una variación aproximada en un factor de 4 según la actividad de referencia que se seleccione.

Esta problemática exige que tanto el modo de corrección de la actividad a administrar en pediatría como las actividades de referencia del adulto deben estar definidas en el Manual de Garantía de Calidad del Servicio de Medicina Nuclear de cada Hospital según establece el Real Decreto de Calidad en Medicina Nuclear<sup>20</sup>.

En el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia la dosificación en pediatría se hace según el peso del paciente corrigiendo en función de los factores indicados en la Tabla 3.11 observando que existe tendencia a prescribir las actividades máximas establecidas en el Manual de Garantía de Calidad<sup>83</sup> con objeto de compensar las pérdidas de actividad que se pueden producir durante el proceso

radiofarmacéutico (desde la recepción hasta la administración del radiofármaco al paciente).

La actividad administrada está relacionada con la densidad de cuentas registrada en la gammacámara y con la dosis efectiva que recibe el paciente. La densidad de cuentas se relaciona con la calidad de la imagen y la dosis efectiva con la seguridad del paciente. Las cuentas detectadas por una gammacámara también dependen de la anatomía del paciente, del desarrollo de la función del órgano, del RN presente en el radiofármaco administrado y de la sensibilidad de la gammacámara. La dosis efectiva es función de la anatomía del paciente, de la farmacocinética y de la sensibilidad de cada órgano a la radiación ionizante.

La ICRP publicó en 1988 y 1998 valores de dosis efectiva<sup>84,85</sup> en función de la actividad para los radiofármacos más utilizados. Estos datos permitieron la obtención de factores de normalización por parte de Jacobs y col. para obtener el mismo ratio de cuentas y la misma dosis efectiva como función del peso corporal, de forma que los 95 radiofármacos utilizados en niños de 1, 5, 10 y 15 años de edad se agruparon en tres grupos (A, B, C) homogéneos lo que permitía optimizar la actividad a administrar de forma que la dosis efectiva era independiente del peso corporal<sup>86</sup>.

El grupo A contiene los radiofármacos para estudios renales, el B los restantes excepto los utilizados para estudios tiroideos y terapia con <sup>89</sup>Estroncio que están incluidos en el grupo C. Esta asignación depende de la semivida efectiva ( $T_{1/2e}$ ) y del tipo de emisión del radiofármaco. Así los radiofármacos del grupo A tienen una semivida biológica más corta y los del grupo C muestran semividas biológicas más largas. De este modo

se establecen los correspondientes factores que corrigen la actividad administrada según el peso del paciente para conseguir la misma dosis efectiva (anexo 1).

El estudio de Jacobs y col. del año 2005 recomendaba reemplazar la guía de dosificación de EANM publicada en el año 1990 por las tablas de dosificación específicas de cada radiofármaco de forma que se pudiera disponer de un determinado valor de la dosis efectiva de un radiofármaco con independencia del peso del paciente<sup>86</sup>.

En este punto es importante tener en cuenta que si se aplican de forma completa los factores de corrección indicados por Jacobs y col<sup>86</sup> se tiene el riesgo de seleccionar una actividad disminuida en exceso, de forma que es posible que las imágenes obtenidas en un tiempo de adquisición adecuado no alcancen la calidad adecuada. Por esta razón, tras la publicación de este trabajo en 2005 continuaron los estudios encaminados a realizar una selección óptima de la actividad mínima a administrar con la finalidad de no comprometer la seguridad del paciente y conseguir una máxima calidad de la imagen en el tiempo de adquisición adecuado.

Siguiendo esta tendencia, en 2007 la EANM publicó la nueva guía de dosificación pediátrica que también incluye los grupos definidos por Jacobs y col<sup>8</sup>. En 2008 la EANM publicó la versión (1.5.2008) de la guía europea de dosificación pediátrica que añade unas notas respecto al Fluor-18<sup>87</sup>. En esta guía, se recomienda utilizar en diferentes países europeos una actividad única para niños del mismo peso y administrar la actividad mínima que garantice un mínimo en el estándar de calidad en la imagen.

En esta versión se define la clase de radiofármaco, la actividad base

(MBq) y la actividad mínima recomendada (MBq) según Tabla 3.13. La actividad mínima ha sido calculada para las gammacámaras comúnmente utilizadas y los tomógrafos de emisión de positrones (PET). Estas actividades en la práctica podrían reducirse en caso de disponer de sistemas con mayor eficiencia de conteo.

Tabla 3.13.- Guía de dosificación pediátrica de EANM (versión 1.5.2008)<sup>8</sup>

Radiofármaco	Clase	Actividad base (MBq) - (mCi)	Actividad mínima (MBq) - (mCi)
<sup>99m</sup> Tc-DMSA	A	17 - 0,46	15 - 0,4
<sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub>	A	11,9 - 0,32	15 - 0,4
<sup>99m</sup> Tc-MDP	B	35 - 0,95	40 - 1,1
<sup>99m</sup> Tc-O <sub>4</sub> Na (tiroides)	B	5,6 - 0,15	10 - 0,3
<sup>99m</sup> Tc-O <sub>4</sub> Na (mucosa gástrica ectópica)	B	10,5 - 0,28	20 - 0,5
<sup>99m</sup> Tc-HMPAO-Leucocitos	B	35 - 0,95	40 - 1,1

### 3.4.3 Estimación del riesgo radiológico y riesgo radiogénico en los pacientes pediátricos

En los últimos años ha habido un gran interés acerca del riesgo potencial para la salud de los pacientes al ser sometidos a estudios de diagnóstico que utilizan radiación ionizante, publicándose trabajos sobre el riesgo de desarrollar cáncer en pacientes pediátricos sometidos a exploraciones de tomografía axial computarizada (TAC)<sup>88,89</sup>. Esta información, junto con la mayor radiosensibilidad<sup>6</sup> de los tejidos biológicos de los niños, la mayor posibilidad de producir efectos adversos para la salud a largo plazo por

su mayor esperanza de vida en comparación con los adultos y la hipótesis del modelo “*Linear Non-Threshold*” (LNT) publicada por la ICRP<sup>4,5</sup>, han hecho que la aplicación del criterio ALARA sea de mayor importancia en este grupo de población.

Todos los esfuerzos posibles deben hacerse para reducir el riesgo radiológico y el riesgo radiogénico a los pacientes pediátricos sin comprometer la capacidad diagnóstica del estudio. Estos pacientes requieren especial atención debido a que presentan una cinética y una distribución del radiofármaco en el organismo que puede variar durante la infancia; por ejemplo los recién nacidos tienen disminuido el filtrado glomerular por lo que en ellos aumenta la exposición a la radiación ionizante<sup>6,79</sup>.

### **3.4.3.1 Riesgo radiológico**

El riesgo radiológico en la población pediátrica depende de la edad y de la farmacocinética del radiofármaco en esta población. Sin embargo, los datos de biocinética y dosimetría interna en pediatría son escasos<sup>70,90,91</sup> aunque en el caso particular del <sup>99m</sup>Tc-DMSA existen estudios de farmacocinética realizados en niños de diferentes edades<sup>75,92</sup>. Se utilizan los datos de biocinética y dosimetría disponibles en las publicaciones oficiales de la ICRP que utilizan los modelos farmacocinéticos de los adultos para la dosimetría de radiofármacos y aplican los modelos computacionales (fantomas) dependientes de la edad para calcular la dosis absorbida en niños<sup>70</sup>.

De acuerdo con la ICRP<sup>70,84</sup> se puede asumir que se puede producir una sobreestimación de la dosis absorbida debido a que la  $T_{1/2b}$  es más corta en niños que en adultos. Sin embargo, las medidas para <sup>99m</sup>Tc-DMSA y <sup>99m</sup>Tc-HMPAO en niños muestran que la cinética entre ambos grupos de población no es muy diferente<sup>70</sup>.

La estimación de la dosis efectiva a partir de los datos dosimétricos publicados en las ICRP es un método útil para determinar los efectos potenciales de la radiación resultantes de diferentes prácticas en una población de niños de edad similar y puede ser utilizada para comparar, justificar u optimizar procedimientos<sup>60,93,94</sup>.

Actualmente la única guía de indicaciones para la correcta solicitud de pruebas diagnóstico por la imagen procedente de la Comisión Europea no presenta valores de dosis efectiva para la población pediátrica como se puede comprobar en la Tabla 3.9, con lo que difícilmente se puede hacer una correcta justificación de las exploraciones pediátricas a partir de la información de dosis efectiva presente en esta guía<sup>64</sup>.

En la Tabla 3.14 se muestran los valores de la dosis efectiva en pediatría para los distintos radiofármacos en función de la actividad a administrar en las diferentes exploraciones según la guía de la EANM.

Puede observarse que los valores de dosis efectiva para el <sup>99m</sup>Tc-MDP (Gammagrafía ósea) y <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> según la Tabla 3.14 son prácticamente la mitad de los valores presentes en la guía de indicaciones para la correcta solicitud de pruebas diagnóstico por la imagen de la Comisión Europea como se puede comprobar en la (Tabla 3.9)<sup>64</sup>.

Tabla 3.14.- Dosis efectiva (mSv) en pacientes pediátricos según la actividad de dosificación recomendada en la EANM<sup>95</sup>.

<b>Edad (años)</b> <b>Peso (kg)</b>	<b>1</b> <b>9,8</b>	<b>5</b> <b>19</b>	<b>10</b> <b>32</b>	<b>15</b> <b>55</b>	<b>Adulto</b> <b>70</b>
<sup>18</sup> F-FDG PET torso	6,7	6,7	7,0	7,2	7,0
<sup>99m</sup> Tc-MDP G. ósea	2,2	2,3	2,8	2,9	2,8
<sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub> Renograma	0,51	0,4	0,54	0,55	0,5
<sup>99m</sup> Tc-DMSA G. renal	1,22	1,0	0,96	0,96	0,88
<sup>99m</sup> Tc-O <sub>4</sub> Na Cistografía	0,03	0,02	0,01	0,01	---
<sup>99m</sup> Tc-O <sub>4</sub> Na Meckel	1,6	1,09	1,06	1,11	1,04
<sup>123</sup> MIBG	5,4	4,8	5,3	5,5	5,2

G.: Gammagrafía

También se observa en los datos publicados en la literatura<sup>6,64,95,96</sup> que la dosis efectiva que producen los radiofármacos utilizada para la estimación del riesgo es muy variable debido a que depende de una serie de factores, unos son constantes (factor de ponderación) y otros variables como es por ejemplo la edad, actividad que recibe el paciente, etc. Esta variabilidad en la información publicada y en la actividad administrada al paciente dificulta la comprensión e interpretación del riesgo radiológico que pueden producir cada una de las exploraciones de medicina nuclear en pediatría dificultando la comunicación al paciente. Esta situación dificulta la justificación y optimización de los procedimientos y conlleva a un menoscabo de las exploraciones de medicina nuclear, que en muchos casos pueden proporcionar una información única y de gran valor en el diagnóstico de ciertas patologías, por ejemplo la localización de tiroides ectópico.

Quizás por esta razón los pediatras a la hora de solicitar exploraciones diagnósticas tratan de evitar los procedimientos de medicina nuclear ya que tienden a considerar que estas técnicas irradian más que otras técnicas de imagen que utilizan radiaciones ionizantes.

Esta situación indica que es conveniente potenciar el desarrollo de una buena información y comunicación entre pediatras, radiólogos, médicos nucleares, radiofarmacéuticos y radiofísicos, para armonizar entre todos los profesionales implicados una justificación adecuada en la idoneidad del uso de las distintas exploraciones.

### **3.4.3.2 Riesgo radiogénico o detrimento**

En la población pediátrica la probabilidad de que la exposición a la radiación ionizante induzca un cáncer es mayor que en la población adulta, de forma que en el caso de los niños menores de 10 años puede ser entre 2 y 3 veces superior a la población en su conjunto<sup>97</sup>.

A pesar de la controversia existente sobre el riesgo de cáncer asociado a las bajas dosis de radiación debido a las exploraciones médicas de Radiología y Medicina Nuclear, la publicación reciente del primer estudio epidemiológico que evalúa el riesgo de cáncer en pacientes sometidos a TAC ha incrementado el interés sobre la estimación del riesgo debido a las exploraciones médicas con radiación ionizante<sup>89</sup>. Este estudio analiza una cohorte de 178604 niños sin cáncer a los que se les realizó una exploración de TAC durante los años comprendidos entre 1985 y 2002 en varios hospitales de Inglaterra, Escocia y Gales, estimando la dosis de radiación en órganos mediante una metodología dosimétrica actualizada y determina los cánceres de nueva aparición a través del Registro Central del Servicio Nacional de Salud. El estudio sugiere un incremento tanto del riesgo de leucemia (dosis acumulada en médula

ósea por el TAC de al menos 30 mGy) como del riesgo de cáncer cerebral (dosis acumulada en cerebro de al menos 50 mGy). Actualmente, otros grupos están estudiando o planificando estudios nacionales de cohortes de niños para evaluar el riesgo producido por la exposición a la radiación ionizante debida a los procedimientos diagnósticos<sup>98</sup>. Estos estudios que están planificados hasta el año 2016 pueden proporcionar una base más robusta que ayude a clarificar el riesgo de cáncer derivado de la exposición a bajas dosis de radiación en pacientes pediátricos.

Si se tiene en cuenta que muchas de las exploraciones de medicina nuclear en pediatría producen una dosis efectiva entre 1 y 5 mSv y que la ICRP<sup>65</sup> publica que el riesgo de muerte por cáncer para una dosis efectiva de 1 mSv es 0,005% para la población en general, se puede estimar que en niños este riesgo alcanza un valor comprendido entre 0,01 y 0,02%, ya que los niños constituyen un grupo de población más radiosensible que los adultos y el escalado de la estimación de riesgo entre ambas poblaciones se obtiene multiplicando el riesgo de cáncer para la población adulta por un factor comprendido entre 2 y 3. En términos generales, se trata de cifras pequeñas que pueden considerarse despreciables si se compara con los beneficios derivados de la exploración cuando la misma está adecuadamente justificada y optimizada. Pero la sobredosificación incrementa el riesgo sin beneficio ninguno, por lo que es necesario establecer una optimización en el uso de los radiofármacos en la población pediátrica, de forma que se maximice el balance beneficio/riesgo.

En pediatría para poder establecer las equivalencias entre el riesgo radiológico (dosis efectiva) de la exploración con la exposición debida a la radiación natural, expresada como tiempo equivalente de radiación natural (TERN) y con la dosis efectiva que produce la radiografía de tórax

en pediatría<sup>99</sup> se establecen los valores de dosis efectiva que se resumen en la (Tabla 3.15)<sup>62,71</sup>.

Tabla 3.15.- Valores de dosis efectiva (E) para las exposiciones indicadas.

Exposición	E (mSv)
Fondo natural (1 año)	2,4
Radiografía de tórax (pediatría)	0,02

*E: dosis efectiva*

### 3.4.4 Estandarización del uso de los radiofármacos para la mejora de la calidad y la seguridad en el paciente pediátrico

La ausencia de un estándar de dosificación aceptado y la gran variabilidad en la práctica asistencial han generado en estos últimos años la publicación de las guías tanto norteamericana como la europea que pretenden aportar recomendaciones para estandarizar las actividades para muchas de las exploraciones de medicina nuclear en pediatría, así como la publicación en 2014 de la nueva versión de la EANM (v01.02.2014)<sup>93</sup> cuyo objetivo es armonizar la guía europea y norteamericana para reducir la variabilidad entre la actividad a administrar a un mismo paciente y una misma exploración entre los diferentes países cuyos valores publicados podían oscilar entre un factor de 3 a 10<sup>7</sup>.<sup>78</sup>.

Por otra parte, la poca información sobre la actividad real administrada en pediatría y sobre las dosis de radiación que producen dichas actividades<sup>100</sup>, así como, la necesidad de obtener el estudio con el mínimo tiempo de adquisición, favorece la sobredosificación, siendo uno de los radiofármacos más afectados por esta variabilidad el <sup>99m</sup>Tc-succímero<sup>82,93</sup>. La administración de actividades demasiado altas no

añade información diagnóstica sino que incluso puede llegar a afectar negativamente la calidad de la imagen, sometiendo al paciente a una dosis de radiación innecesaria y aumentando el riesgo para su salud.

La medicina nuclear está experimentando un notable crecimiento en los últimos años condicionado por la aparición y el desarrollo de procedimientos más específicos y fundamentalmente por las técnicas de imagen multimodalidad que fusiona la imagen metabólica y funcional de la medicina nuclear con la imagen radiológica anatómica de mayor resolución espacial<sup>101</sup>.

En 2008 la OMS lanzó una iniciativa global sobre la seguridad de la radiación y el cuidado de la salud para desarrollar actividades bajo tres áreas de trabajo, valoración del riesgo, comunicación del riesgo y manejo del riesgo para implementar políticas e intervenciones sobre la salud de los pacientes. Se presenta la necesidad de maximizar la seguridad minimizando el riesgo de las distintas exploraciones con el objetivo de mejorar el rendimiento diagnóstico<sup>102</sup>. Actualmente existe un gran desarrollo en la tecnología de los equipos de TAC y PET que sin duda, contribuirá a reducir la dosis de radiación.

La FDA lanzó en 2010 una iniciativa para reducir la exposición de radiación innecesaria derivada de los procedimientos médicos de diagnósticos<sup>103</sup>. Estos esfuerzos fueron en respuesta al incremento de la radiación ionizante producido por un aumento de los procedimientos diagnósticos, que provocaron un incremento de la dosis efectiva per cápita debido a las exploraciones médicas de 0,53 a 3,0 mSv como se muestra en la Fig. 3.27<sup>95</sup>.

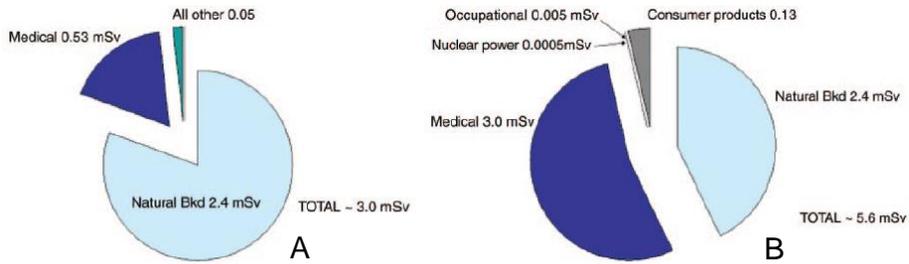


Fig. 3.27.- Dosis efectiva de radiación per-cápita en Estados Unidos debido a diversas fuentes de exposición. A) 1980 B) 2009<sup>95</sup>.

La Comisión Europea ha promovido en los últimos años una serie de iniciativas encaminadas a asegurar que los riesgos derivados de la exposición a la radiación ionizante se controlen, siendo la más destacada la Directiva 97/43/EURATOM<sup>22</sup>. Fruto de esta Directiva han surgido varios proyectos, el proyecto PEDDOSE 2011 financiado por la Comisión Europea cuyo objetivo es evaluar el impacto de la dosis de radiación en los pacientes sometidos a exploraciones de medicina nuclear, mediante información biocinética y dosimétrica, el proyecto multinacional europeo<sup>104</sup> DOSE DATA MED2 (DDM2) que incluye entre países a España, por lo que el Consejo de Seguridad Nuclear (CSN) en colaboración con las Autoridades Sanitarias han impulsado la realización de dos proyectos para la estimación de la dosis debida a los procedimientos, DOPOES (estimación de la Dosis Poblacionales en España en estudios de Radiodiagnóstico) y DOMNES (Dosis a la Población por estudios de Medicina Nuclear en España). Como resultado de este proyecto en el año 2011 se ha obtenido una dosis efectiva de 5,2 mSv por paciente<sup>105</sup>.

La tendencia actual a nivel internacional consiste en reducir la actividad administrada manteniendo una imagen de buena calidad junto con la mejor protección radiológica y aspectos de seguridad para el paciente<sup>9</sup>.

Para ello, en el congreso de la EANM 2012 se creó un grupo de trabajo formado por la EANM y Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SNMMI) con el propósito de armonizar las dos guías existentes de dosificación pediátrica, la guía europea<sup>8</sup> publicada en 2007 y la guía norteamericana<sup>82</sup> publicada en 2010. A esta misma conclusión se llegó en un estudio en el que se compara la dosis de radiación según la actividad radiactiva administrada teniendo en cuenta las dos guías de dosificación pediátrica<sup>95</sup>, encontrando que las dosis de radiación pueden variar de manera sustancial según se utiliza una u otra guía. El objetivo de armonización de ambas guías pediátricas se alcanzó en 2014, con la publicación de la nueva versión de la guía de la EANM (v 01.02.2014)<sup>93</sup>.

La radiofarmacia del Hospital Universitario Dr. Peset, responsable del buen uso de los radiofármacos y consciente de que la gran variabilidad en la actividad a administrar en pediatría conlleva la administración de actividades superiores a las necesarias, propuso al Servicio de Medicina Nuclear en el año 2012 adaptarse de manera progresiva a las actividades recomendadas en la guía de la EANM versión (1.5.2008). En este proceso de adaptación propuso evaluar la influencia de los factores relacionados con el radiofármaco y con la metodología de trabajo del servicio que pueden afectar a la actividad real administrada; todo ello manteniendo la calidad de imagen diagnóstica, en el marco de un proceso de optimización de acuerdo con las recomendaciones de los organismos internacionales sobre protección radiológica<sup>19</sup>.

Por otra parte, viendo la diversidad existente sobre información dosimétrica relacionada con los radiofármacos se consideró imperativo determinar la dosis efectiva en las condiciones reales de trabajo en el Servicio de Medicina Nuclear como parte del proceso de optimización basándose en las características farmacocinéticas del radiofármaco y

del paciente. Además como dicha variabilidad podía dificultar la interpretación de la estimación del riesgo asociado a la exposición a la radiación ionizante y la comunicación al resto de profesionales y a los familiares de los pacientes se planteó mejorar dicha comunicación para transmitir la información de manera comprensible de forma que disminuyan los prejuicios y se aproveche la bondad de los procedimientos diagnósticos de medicina nuclear<sup>106,107</sup>.

Estas inquietudes han sido el hilo conductor de este trabajo de Tesis Doctoral que con miras amplias pretende obtener conocimiento que permita optimizar la administración de radiofármacos a los pacientes pediátricos a través de la administración de la actividad mínima que mantenga la calidad de la imagen y estandarizar la información para la comunicación del riesgo radiológico a los profesionales y a los pacientes.



## **4 MATERIAL Y MÉTODOS**



## 4.1 ÁMBITO DE ESTUDIO

El estudio se ha realizado en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. Se trata de un hospital general perteneciente al grupo I de la red pública de la Consellería de Sanitat de la Generalitat Valenciana. Atiende al Departamento de Salud nº 10 constituido por unos 300.000 habitantes de la parte sur de la ciudad de Valencia y las poblaciones de la parte este de la comarca de "L'Horta Sud" de la Comunidad Valenciana.

El Hospital cuenta con un Servicio de Medicina Nuclear que dispone de tres gammacámaras; equipos que se requieren para obtener las imágenes utilizadas en los estudios de diagnóstico tras la administración de los radiofármacos.

El Servicio de Medicina Nuclear atiende alrededor de 3.000 pacientes cada año, de los cuales el 95% se somete a procedimientos diagnósticos y el 5% restante a terapia. Alrededor de un 5% del total de los procedimientos diagnósticos realizados en el servicio recaen en pacientes pediátricos.

Con el fin de que se administre al paciente la actividad prescrita la unidad de radiofarmacia del Hospital Universitario Dr. Peset dispensa los radiofármacos prescritos desde el Servicio de Medicina Nuclear de forma individualizada, correctamente identificados y en las condiciones adecuadas de actividad y volumen. Para ello, dispone de tres activímetros que permiten realizar una medida fiable y válida de la actividad de las muestras (dos, modelo ATOMLAB 100 de Biodex® y uno modelo VDC-404 de Veenstra® Instruments). Estos activímetros están sometidos a un protocolo de control de calidad diario y anual, siguiendo la normativa establecida en el Real Decreto de Control de Calidad en

Medicina Nuclear<sup>20</sup>.

## **4.2 DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO**

El estudio realizado es observacional y ambispectivo. Se ha desarrollado en dos fases. La primera de ellas corresponde a un estudio retrospectivo diseñado con el fin de evaluar el riesgo asociado a la exposición a la radiación ionizante en los pacientes pediátricos sometidos a procedimientos diagnósticos que requerían la utilización de radiofármacos. En esta fase del estudio se revisaron las historias clínicas de los pacientes pediátricos a los que se les administró algún radiofármaco durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2008. A partir de la información obtenida tras la consulta de la historia clínica, se determinó la actividad real administrada a cada paciente y se comparó con la actividad de referencia indicada en la guía de dosificación de la EANM versión 2008.

La segunda fase del estudio se ajustó a un diseño prospectivo encaminado a optimizar la selección de dosis de radiofármacos con el objetivo de que la actividad real administrada a los pacientes pediátricos se aproximara ( $\pm 30\%$ ) al estándar de referencia indicado en la guía EANM. En esta fase del estudio se incluyeron los pacientes pediátricos que recibieron radiofármacos para realizar alguna exploración diagnóstica en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia durante el periodo comprendido entre 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2014.

### **4.2.1 Selección de pacientes**

Para la selección de pacientes se establecieron los siguientes criterios de

inclusión y exclusión:

- Criterio de inclusión:

Pacientes menores de 16 años y menos de 60 kg de peso sometidos a procedimientos diagnósticos en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia mediante la administración por vía intravenosa de radiofármacos.

- Criterios de exclusión:

Pacientes pediátricos de los que no se disponía de registro de las variables peso, edad y/o hora de administración del radiofármaco.

#### **4.2.2 Consideraciones éticas**

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia (Anexo 2).

Los procedimientos diagnósticos de medicina nuclear incluidos en este estudio para los pacientes pediátricos han sido adecuadamente justificados por los pediatras y médicos nucleares y se consideran técnicas que, según la información presentada en la página web sobre consentimiento informado de la Consellería de Sanidad, están exentas de riesgos, a excepción del riesgo derivado de una baja dosis de radiación. Por lo tanto, estas exploraciones no requieren de consentimiento informado.

El estudio se ha realizado asegurando el cumplimiento de normas éticas y legales vigentes de la Declaración de Helsinki<sup>108</sup>.

### 4.3 VARIABLES ESTUDIADAS

La información de los pacientes necesaria para llevar a cabo el estudio (tanto en la fase del estudio retrospectivo como en la fase prospectiva) se obtuvo con ayuda de la aplicación informática Calysap® versión 1.3.

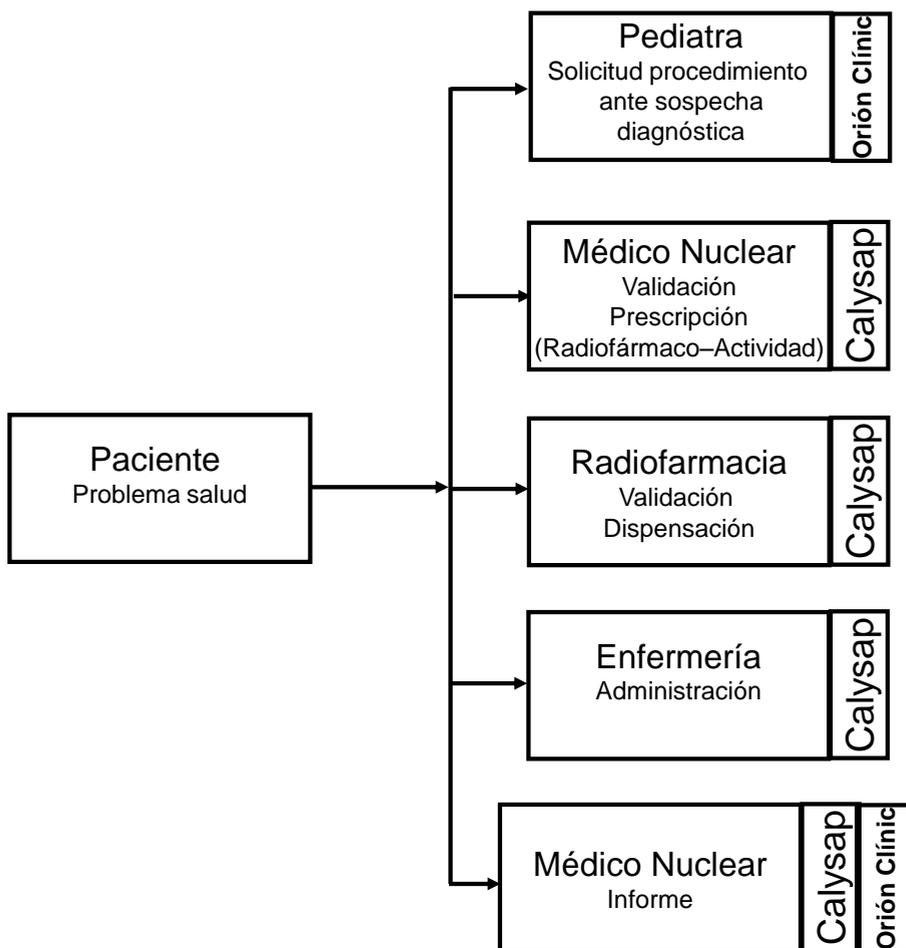


Fig. 4.1.- Flujo del proceso asistencial al paciente pediátrico con necesidad de procedimiento diagnóstico que requiere el uso de radiofármacos.

Esta aplicación fue desarrollada por el Servicio de Medicina Nuclear del

Hospital Universitario Dr. Peset con el apoyo de especialistas en medicina nuclear, radiofarmacia y personal informático del hospital, a partir de una versión anterior Calysap® 1.2 aportada por la empresa Molypharma y está considerada como sistema informático de apoyo al Plan de Calidad de Servicios de Medicina Nuclear, a través del concurso de la Consellería de Sanidad (Expediente núm. 255/2001).

El diseño de la aplicación informática procede del programa informático Access® 97 que admite el registro de la información recogida por el personal del Servicio de Medicina Nuclear y la unidad de radiofarmacia permitiendo así la trazabilidad completa del proceso radiofarmacéutico (desde la solicitud de la exploración hasta la realización del informe médico, incluyendo la prescripción y la administración del radiofármaco) Fig. 4.1.

### 4.3.1 Variables relacionadas con el paciente

Las variables de los pacientes recogidas en el estudio se detallan en la Tabla 4.2. Además en la tabla se detalla la agrupación y el tipo de variable.

Tabla 4.2.- Variables administrativas y biométricas de los pacientes incluidos en el estudio.

Agrupación de la variable	Variable	Tipo variable
Administrativas	Nº de historia clínica	continua
Biométricas	Edad	continua
	Género	categorica (mujer/hombre)
	Peso	continua

### 4.3.2 Variables relacionadas con los procedimientos diagnósticos.

Las variables obtenidas relacionadas con los procedimientos diagnósticos se detallan en la Tabla 4.3.

Tabla 4.3.- Variables relacionadas con los procedimientos diagnósticos.

Nombre de la variable	Descripción de la variable	Tipo de la variable
Nombre del procedimiento diagnóstico	Indica el tipo de exploración	categoría
Fecha y hora prevista de administración	Indica hora prevista de administración para dosificar la actividad	continua
Hora de administración	Indica hora real de administración	continua
Resultado de la exploración	Indica el resultado de la exploración a partir de la revisión individualizada de cada informe en Calysap®	categoría (óptimo/no óptimo)
Repetición de exploración	Indica la repetición de las exploraciones	categoría (si/no)
Causa de repetición	Indica si la exploración ha sido repetida por infradosificación debida al proceso de optimización u otras causas	categoría (infradosificación/ otras causas)

### 4.3.3 Variables relacionadas con los radiofármacos

Se ha recogido para cada paciente y exploración realizada el radiofármaco administrado (Denominación Oficial Española) y las variables que se detallan a continuación agrupadas por procesos.

- **Variables relacionadas con el proceso de prescripción**

En el proceso de prescripción se han recogido un total de cuatro variables: actividad prescrita, actividad de referencia EANM, actividad mínima y actividad máxima.

**Actividad prescrita (MBq)-(mCi) [ $A_p$ ]:** variable continua que indica la actividad prescrita por el médico nuclear para cada paciente y exploración. Su unidad de medida en el Sistema Internacional es el Bequerelio (Bq) que equivale a una desintegración por segundo, utilizándose como unidad mayor el Megabequerelio (MBq) que equivale a  $10^6$  Bq. En la práctica asistencial la unidad de medida comúnmente utilizada es el milicurio (mCi) equivalente a 37 MBq.

Se calcula como una fracción de la actividad del preparado destinado a su administración en el paciente adulto, según la ficha técnica y las recomendaciones de la EANM.

Las fichas técnicas de los radiofármacos establecen que la actividad a administrar en niños debe ser una fracción de la dosis del adulto. Según estas fichas es aconsejable el cálculo de la actividad siguiendo las recomendaciones de la EANM basadas en el peso (Ecuación 3.9).

La actividad del adulto está definida para cada compuesto en el Manual de Garantía de Calidad según establece el Real Decreto (1841/1997) sobre Control de Calidad en Medicina Nuclear (Tabla 4.4).

Tabla 4.4.- Actividades definidas en el Manual de Garantía de Calidad del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. Año 2000.

Radiofármaco	Exploración	Actividad (MBq) – (mCi)			
		Adulto	Niños	Mínima	Máxima
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$	G. tiroidea	222-6	según peso	37-1	111 – 3
	Divertículo Meckel	185 a 370 - 5 a 10	según peso	74-2	370 -10
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	G. renal	74 a 185 - 2 a 5	según peso	18,5-0,5	111 – 3
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	Angiogamma renal	148 a 296 - 4 a 8	según peso	37-1	370 -10
	Renograma				
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	G. ósea	740 a 1110 - 20 a 30	según peso	148-4	740 -20
$^{99m}\text{Tc}$ - leucocitos	patología ósea (osteomielitis)	370 -10	N.D.	N.D.	N.D.
	enfermedad inflamatoria intestinal	370 -10	N.D.	N.D.	N.D.
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	G. cerebral	370 a 555 - 10 a 15	según peso	74-2	370 a 555 10 – 15

G.: gammagrafía; N.D.: dato no disponible

### Actividad de referencia según guía de dosificación de la EANM versión

**1.5.2008 (MBq)-(mCi) [A<sub>ref</sub>]:** variable continua que se refiere a la actividad definida en la guía EANM para cada paciente, radiofármaco y exploración.

Esta guía define la clase de radiofármaco, la actividad base ( $A_{\text{base}}$ ) y la actividad mínima recomendada por exploración (Tabla 4.5).

Los radiofármacos clase A son los que tienen una semivida biológica corta frente a los radiofármacos clase B.

A partir de la información resumida en la Tabla 4.5 se calcula la actividad según el peso del paciente con el fin de obtener el mismo ratio de cuentas y que el paciente reciba la misma dosis efectiva (E) por unidad de peso corporal que el paciente adulto (Ecuación 4.1).

Tabla 4.5.- Guía de dosificación de la EANM versión 1.5.2008

Radiofármaco	Clase	Actividad base (MBq)	Actividad mínima (MBq)
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	A	17	15
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	A	11,9	15
$^{99m}\text{Tc}$ -MDP	B	35	40
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ (tiroides)	B	5,6	10
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ (Meckel)	B	10,5	20
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-leucocitos	B	35	40

El factor se selecciona para cada paciente de acuerdo con el peso. En el anexo 3 se reproduce la tabla utilizada para seleccionar el factor en cada situación.

$$A_p = A_{base} * factor \quad \text{Ecuación 4.1}$$

**Actividad mínima (MBq)-(mCi) [A<sub>min</sub>]:** variable continua que indica la mínima actividad recomendada para obtener una imagen de calidad adecuada con ayuda de las gammacámaras disponibles en el Servicio de Medicina Nuclear.

Es específica para cada radiofármaco y se utiliza en caso de que la actividad calculada resulte inferior a ella (Tabla 4.5)

**Actividad máxima (MBq)-(mCi) [A<sub>max</sub>]:** variable continua que indica la actividad específica para cada radiofármaco que no se debe sobrepasar por seguridad en el paciente. Se detalla en la Tabla 4.4.

- **Variables relacionadas con el proceso de validación radiofarmacéutica**

En el proceso de validación radiofarmacéutica se han recogido dos variables: la validación radiofarmacéutica y la actividad validada.

**Validación radiofarmacéutica [V<sub>rf</sub>]:** variable categórica (sí/no) que indica los pacientes cuya actividad prescrita ha sido optimizada por el personal facultativo de la unidad de radiofarmacia.

**Actividad validada por radiofarmacia (MBq)-(mCi) [A<sub>val</sub>]:** variable continua que representa la actividad que selecciona el personal de la unidad de radiofarmacia a partir de la actividad prescrita por el médico especialista en la hoja de prescripción, utilizando como base la guía de la EANM. Se ha ajustado de forma progresiva la actividad prescrita a los valores calculados según la Ecuación 4.1.

Para facilitar el cálculo la unidad de radiofarmacia del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia desarrolló una aplicación basada en el programa informático Excel® que calcula la actividad de referencia para cada paciente teniendo en cuenta los datos de la Tabla 4.5 y el peso del paciente de acuerdo con la información indicada en el anexo 3. Asimismo, la hoja Excel® está preparada para disponer del valor de la actividad máxima para cada radiofármaco según los datos del Manual de Garantía de Calidad (Tabla 4.4). A modo de ejemplo se detallan los cálculos de la actividad de referencia en la Fig. 4.2.

**CÁLCULO DE LA ACTIVIDAD A SUMINISTRAR AL PACIENTE PEDIÁTRICO**  
(Ref. Lassman y otros. The new EANM paediatric dosage card. EJNM (2007) 34:796-798)

Peso (kg)	<input type="text" value="20"/>		
Radionucléido	<input type="text" value="Tc99m"/>		
Exploración	<input type="text" value="DMSA"/>		
Actividad	1,32	mCi	
	48,96	MBq	

Clase	A
Base	17
Factor	2,88
Act. Min.	15 MBq
Act. Máx.	111 MBq

Fig. 4.2.- Cálculo de la actividad de referencia mediante el programa informático Excel®.

- **Variables relacionadas con el proceso de dispensación**

La dispensación es un proceso que comprende la recepción del radiofármaco, su preparación y los controles de calidad de cada uno de estos subprocesos para finalizar con la dispensación para su administración al paciente.

En el subproceso de recepción se han recogido dos variables: la actividad medida y la actividad calibrada teórica.

**Actividad medida (MBq)-(mCi) [ $A_{med}$ ]:** variable continua que indica la actividad medida en la unidad de radiofarmacia del hospital en el momento de la recepción de cada radiofármaco.

**Actividad calibrada teórica (MBq)-(mCi) [ $A_{calt}$ ]:** variable continua que permite verificar la exactitud entre la actividad notificada por los laboratorios o por la unidad de radiofarmacia externa y la medida en la unidad de radiofarmacia del hospital. Se calcula utilizando el programa

Calysap® a partir de la actividad calibrada y de la diferencia de tiempo, en horas ( $\Delta t$ ), entre el tiempo de calibración (hora de calibración) y el tiempo de medida (hora de medida) según la Ecuación 4.2.

$$A_{calt} = A_{cal} * e^{\frac{-0,693 * \Delta t}{T_{1/2f}}} \quad \text{Ecuación 4.2}$$

En el subproceso de dispensación se ha recogido una única variable: la actividad dispensada.

**Actividad dispensada (MBq)-(mCi) [ $A_{dis}$ ]:** variable continua que indica la actividad en el momento de la dispensación (hora de dispensación) que debe garantizar la administración de la actividad prescrita (hora prevista de administración). Se obtiene mediante medición en el activímetro.

Para facilitar el cálculo de la actividad a dispensar la aplicación informática Calysap® realiza el cálculo a partir de los datos de actividad prescrita y de la diferencia de tiempo ( $\Delta t$ ), expresado en horas, entre el tiempo previsto de administración (hora prevista de administración) y el tiempo en el que se realiza la dispensación (hora dispensación) de acuerdo con la Ecuación 4.3.

$$A_{dis} = A_p * e^{\frac{-0,693 * \Delta t}{T_{1/2f}}} \quad \text{Ecuación 4.3}$$

- **Variables relacionadas con el proceso de administración**

En el proceso de administración se han recogido dos variables: la actividad teórica administrada y la actividad real administrada.

**Actividad teórica administrada (MBq)-(mCi) [ $A_{tea}$ ]:** variable continua que indica la actividad que contiene la jeringa en el momento de la

administración al paciente, esta actividad queda determinada en el momento en que enfermería registra la hora de administración.

Se calcula con ayuda de la aplicación informática Calysap® a partir de los datos de actividad dispensada y de la diferencia de tiempo ( $\Delta t$ ), expresado en horas, entre el tiempo en el que se realiza la medida que coincide con la dispensación del medicamento (hora medida) y el tiempo en el que se realiza la administración (hora administración) de acuerdo con la Ecuación 4.4. Ambos tiempos quedan registrados en la historia clínica del paciente, el primero por el personal de la unidad de radiofarmacia y el segundo por el personal de enfermería.

$$A_{\text{tad}} = A_{\text{med}} * e^{\frac{-0,693 * \Delta t}{T_{1/2f}}} \quad \text{Ecuación 4.4}$$

**Actividad real administrada (MBq)-(mCi) [ $A_{\text{real}}$ ]:** variable continua que indica la actividad real que recibe el paciente y representa el valor de la actividad dispensada ( $A_{\text{dis}}$ ) corregida por la hora real de administración y la pérdida de actividad en jeringa tras administración por procesos físicos de retención y adsorción del radiofármaco al material del envase.

La actividad real administrada se calcula a partir de la actividad teórica ( $A_{\text{tad}}$ ) corregida por el factor de retención ( $f_{\text{Ret}}$ ) en jeringa según la Ecuación 4.5.

$$A_{\text{real}} = A_{\text{tad}} * (1 - f_{\text{Ret}}) \quad \text{Ecuación 4.5}$$

El valor del factor de retención ( $f_{\text{Ret}}$ ), que representa el porcentaje de actividad dosificada que queda retenida en jeringa y en consecuencia

no se administra al paciente, se ha determinado a partir de un estudio *in vitro* en la unidad de radiofarmacia del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. Para ello, se replica (n=5) la dosificación de cada uno de los radiofármacos utilizados en las mismas condiciones de actividad, volumen de radiofármaco y tipo de jeringa utilizada para su administración (Tabla 4.6). Se mide la actividad dosificada y la actividad después de vaciar la jeringa calculando por diferencia el porcentaje de actividad no administrada. Para diferenciar si la actividad no administrada es debida a actividad que queda en el espacio muerto o es debida a la actividad adsorbida en el material utilizado, se lava la jeringa con un volumen de suero fisiológico igual al volumen de radiofármaco dosificado y se mide de nuevo la actividad, calculando así el porcentaje de actividad adsorbida respecto a la dosificada.

Tabla 4.6.- Condiciones del estudio *in vitro* realizado para calcular la actividad retenida en las jeringas.

Radiofármaco	Actividad dosificada (MBq)-(mCi)	Volumen (ml)	Tipo de jeringa
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	74 – 2,0	0,5	1 ml BD*
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	56 – 1,5	0,5	1 ml BD
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	242 - 6,5	0,5	1 ml BD
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$	111 – 3,0	0,5	1 ml BD
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	242 - 6,5	2,0	2 ml BD
$^{99m}\text{Tc}$ -Leucocitos	70 - 1,9	4,0	5 ml BD

\*BD: Becton Dickinson

En el estudio *in vitro* se recogen un total de cuatro variables: actividad dosificada, actividad retenida en jeringa, actividad adsorbida y factor de retención.

**Actividad dosificada (MBq)-(mCi) [ $A_{\text{dos}}$ ]:** variable continua que indica la actividad presente en la jeringa durante el estudio *in*

*vitro* para el cálculo de la actividad retenida en jeringa.

**Actividad retenida en jeringa (MBq)-(mCi) [A<sub>ret</sub>]:** variable continua que indica la actividad retenida en la jeringa en el estudio *in vitro*.

**Actividad adsorbida (MBq)-(mCi) [A<sub>ad</sub>]:** variable continua que indica la actividad adherida al material de la jeringa en el estudio *in vitro*.

**Factor de retención [f<sub>ret</sub>]:** expresa el porcentaje de actividad dosificada que queda retenida en la jeringa, determinado en el estudio *in vitro*.

$$f_{Ret} = \frac{A_{ret}}{A_{dos}} * 100 \quad \text{Ecuación 4.6}$$

- **Variables relacionadas con el seguimiento y evaluación de resultados en el paciente**

En la fase de seguimiento y evaluación de resultados en el paciente se estima el riesgo radiológico y el riesgo radiogénico a partir de las cuatro variables: dosis efectiva de la exploración, actividad sobredosificada, dosis efectiva de sobreexposición y riesgo radiogénico de la sobreexposición.

**Dosis efectiva de la exploración o riesgo radiológico de la exploración (mSv) [E<sub>exp</sub>]:** variable continua que permite estimar el riesgo radiológico al que se somete un paciente como consecuencia de la actividad administrada de un radiofármaco.

Se calcula a partir de la actividad real administrada y el factor de dosimetría ( $f_d$ ) (Ecuación 4.7).

$$E_{\text{expl}} = A_{\text{real}} * f_d \quad \text{Ecuación 4.7}$$

**Factor de dosimetría (mSv/MBq) [ $f_d$ ]:** variable continua que representa los factores publicados en las publicaciones de la ICRP para el cálculo de la dosis efectiva que producen los radiofármacos en función de la edad del paciente<sup>84</sup>.

Tabla 4.7.- Factor de dosimetría para los diferentes radiofármacos y grupos de edad.

Radiofármaco	fd (mSv/MBq)			
	1 año	5 años	10 años	15 años
<sup>99m</sup> Tc-DMSA	0,037	0,021	0,015	0,011
<sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub>	0,022	0,012	0,012	0,009
<sup>99m</sup> Tc-MDP	0,027	0,014	0,011	0,007
<sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> Na	0,080	0,042	0,026	0,017
<sup>99m</sup> Tc-HMPAO	0,049	0,027	0,017	0,011
<sup>99m</sup> Tc-Leucocitos	0,062	0,034	0,022	0,014

*fd: factor de dosimetría. Tomado de ICRP<sup>84</sup>*

Los factores de dosimetría aplicados para cada paciente son los registrados en la Tabla 4.7 teniendo en cuenta los rangos de edad publicados en la ICRP<sup>109</sup>, Tabla 4.8.

Tabla 4.8.- Selección del fd en función de la edad<sup>109</sup>

Rango de edad	Edad específica
0 a 1 año	3 meses
1 a 2 años	1 año
2 a 7 años	5 años
7 a 12 años	10 años
12 a 17 años	15 años

*fd: factor de dosimetría*

Ante la ausencia de datos publicados para el factor de dosimetría en niños menores de 1 año, se ha aplicado el factor de dosimetría de 1 año para el grupo de pacientes de edad comprendida entre 0 y 2 años.

El valor de la dosis efectiva de la exploración se ha utilizado también para calcular las equivalencias con el fondo de radiación natural y número de radiografías pediátricas de tórax (apartado 4.4) para cada uno de los radiofármacos.

**Actividad sobredosificada (MBq)-(mCi) [ $A_{sob}$ ]:** variable continua que indica el exceso de actividad que recibe el paciente respecto a la actividad de referencia de la guía de la EANM.

Se calcula a partir de la actividad real ( $A_{Real}$ ) administrada a cada paciente y la actividad de referencia ( $A_{Ref}$ ) para cada paciente a partir de la Ecuación 4.8.

$$A_{sob} = A_{real} - A_{ref} \quad \text{Ecuación 4.8}$$

**Dosis efectiva de sobreexposición o riesgo radiológico de**

**sobreexposición (mSv) [ $E_{sob}$ ]:** variable continua que permite estimar el riesgo radiológico adicional al que se somete un paciente como consecuencia de la actividad sobredosificada de un radiofármaco.

Se calcula a partir de la actividad sobredosificada y el factor de dosimetría ( $f_d$ ) (Ecuación 4.9).

$$E_{sob} = A_{sob} * f_d \quad \text{Ecuación 4.9}$$

Este valor se ha utilizado también para calcular las equivalencias entre el riesgo radiológico de sobreexposición con el fondo de radiación natural y número de radiografías pediátricas de tórax (apartado 4.4).

**Riesgo radiogénico o detrimento de la sobreexposición (%) [ $R_{sob}$ ]:** variable continua que permite estimar los efectos dañinos de la sobreexposición a la radiación ionizante prediciendo el exceso de cáncer en la población de pacientes estudiada. Se calcula a partir de la dosis efectiva de sobreexposición ( $E_{sob}$ ) y del coeficiente nominal de riesgo ajustado al detrimento para cáncer ( $e_{riesgo}$ ) según la Ecuación 4.10.

$$R_{sob} = E_{sob} * e_{riesgo} \quad \text{Ecuación 4.10}$$

El coeficiente nominal de riesgo para cáncers<sup>5</sup> ( $e_{riesgo}$ ) tras exposición a baja tasa de dosis de radiación para la población en general es de  $5,5 * 10^{-2} \text{Sv}^{-1}$ .

A modo de resumen, las variables estudiadas relacionadas con los radiofármacos administrados se detallan agrupadas por procesos en la Tabla 4.9.

Tabla 4.9.- Tabla de variables relacionadas con los radiofármacos administrados agrupadas por procesos.

Variable	Símbolo	Proceso	Definición	Unidad	Cálculo
Actividad prescrita	$A_p$	Prescripción	Actividad prescrita por el médico nuclear para un paciente	MBq- mCi	$A_{adulto} * Peso_{niño} / 70$
Actividad referencia EANM	$A_{ref}$	Prescripción-Validación	Actividad definida en función del peso, radiofármaco y exploración en la guía EANM	MBq- mCi	$A_{base} * factor$
Actividad máxima	$A_{m\acute{a}x}$	Prescripción-Validación	Actividad que no se puede superar para un radiofármaco dado	MBq- mCi	-
Actividad mínima	$A_{m\acute{i}n}$	Prescripción-Validación	Actividad del paciente mínima posible para un radiofármaco	MBq- mCi	-
Validación radiofarmacéutica	$V_{rf}$	Validación	Indica los pacientes en los que la $A_p$ ha sido optimizada por radiofarmacia.	-	-
Actividad validada	$A_{val}$		Actividad validada por radiofarmacia en base a guía EANM	MBq- mCi	-
Actividad medida	$A_{med}$	Dispensación	Valor medido de la actividad suministrada en el momento de la recepción	MBq- mCi	Medida activímetro
Actividad calibrada teórica	$A_{calt}$		Valor calculado de actividad que verifica la actividad notificada por la radiofarmacia externa o laboratorio	MBq- mCi	$A_{calt} * e^{-0.693 * \Delta / T_{1/2f}}$
Actividad dispensada	$A_{dis}$		Actividad dispensada para que se administre la actividad prescrita en el momento previsto de administración	MBq- mCi	Medida activímetro
Actividad teórica administrada	$A_{lad}$	Administración	Actividad en jeringa en el momento real de la administración.	MBq- mCi	$A_{med} * e^{-0.693 * \Delta / T_{1/2f}}$
Actividad real administrada	$A_{real}$		Actividad administrada al paciente	MBq- mCi	$A_{lad} * (1 - f_{Ret})$
Actividad dosificada	$A_{dos}$	Estudio in vitro	Actividad presente en la jeringa	MBq- mCi	-
Actividad en jeringa vacía	$A_{ret}$		Actividad retenida en jeringa	MBq- mCi	-
Actividad adsorbida	$A_{ad}$		Actividad adherida al plástico de la jeringa	MBq- mCi	-
Factor retención	$f_{Ret}$		Porcentaje de actividad dosificada retenida en jeringa	-	$A_{ret} * 100 / A_{dos}$
Dosis efectiva exploración	$E_{expl}$	Estimación riesgo	Estimación del riesgo radiológico debido a la actividad administrada	mSv	$A_{real} * f_d$
Factor de dosimetría	$f_d$		Coeficiente que depende del radiofármaco administrado y edad del paciente para el cálculo de la dosis efectiva	mSv/MBq	-
Actividad sobredosificada	$A_{sob}$		Exceso de actividad que recibe el paciente respecto a la de referencia de la EANM	MBq- mCi	$A_{real} - A_{ref}$
Dosis efectiva sobreexposición	$E_{sob}$		Estimación del riesgo radiológico debido a la actividad sobredosificada.	mSv	$A_{sob} * f_d$
Riesgo radiogénico sobreexposición	$R_{sob}$		Probabilidad de que se produzca un efecto estocástico (cáncer) consecuencia de la exposición a la radiación de sobredosificación.	-	$E_{sob} * e_{riesgo}$

#### **4.4 EQUIVALENCIA DE LA DOSIS EFECTIVA**

La dosis efectiva se ha definido en este trabajo como variable para estimar el riesgo radiológico de la exploración y el riesgo radiológico de sobreexposición. Para calcular la equivalencia entre la dosis efectiva (de exploración y sobreexposición) con la exposición a la radiación natural, expresada como tiempo equivalente de radiación natural (TERN), así como la equivalencia con la dosis efectiva producida por una radiografía de tórax pediátrica, se ha tomado como referencia el valor de 2,4 mSv como dosis efectiva media anual producida como consecuencia de radiación natural y el valor 0,02 mSv como dosis efectiva producida por una radiografía de tórax pediátrica<sup>99,110</sup>.

Estas equivalencias por ser fácilmente comprensibles por el personal sanitario resultan de utilidad para favorecer la cultura de comunicación del riesgo a los profesionales sanitarios y a los pacientes.

#### **4.5 INDICADORES DE SEGURIDAD Y EFICACIA**

La evaluación de la calidad de los procesos es la comparación entre situaciones previamente definidas como deseables y la realidad, analizando las discrepancias y aportando sugerencias para evitarlas. Para realizar las comparaciones es necesario disponer de patrones de referencia e instrumentos de medida como los indicadores.

Un indicador es un instrumento de medida cuantitativa que puede usarse como guía para monitorizar, evaluar y mejorar la calidad de importantes actividades desarrolladas en la asistencia al paciente que

afectan a los resultados en los pacientes.

Para evaluar la calidad de las actividades desarrolladas por la unidad radiofarmacia en la asistencia al paciente se han definido indicadores de calidad del proceso e indicadores de resultados.

#### **4.5.1 Indicadores de calidad del proceso**

Los indicadores de calidad del proceso permiten monitorizar, evaluar y mejorar la calidad del proceso radiofarmacéutico en el paciente. Se han descrito nueve indicadores que analizan la calidad del proceso.

**C<sub>1</sub>:** Número y porcentaje de pacientes con actividad optimizada en el proceso de validación radiofarmacéutica. Cuantifica los casos en los que la validación radiofarmacéutica ha disminuido la actividad prescrita. Este indicador mide de forma cuantitativa la optimización en el proceso de validación radiofarmacéutica ( $V_{rf}$ ).

**C<sub>2</sub>:** Número y porcentaje de casos con error en la actividad notificada. Indica el número de radiofármacos en los que el error entre la actividad notificada y la actividad medida en la unidad de radiofarmacia, en el momento de la recepción del radiofármaco, es superior a un 10% y confirma que la actividad solicitada no coincide con la actividad recepcionada. Es un indicador de calidad del proceso de preparación externa.

**C<sub>3</sub>:** Número y porcentaje de casos con una diferencia superior a un 20% entre la actividad prescrita y la dispensada. Es un indicador de calidad del proceso de dispensación.

**C<sub>4</sub>:** Número y porcentaje de retrasos en la administración. Cuantifica los

retrasos en la administración superiores a una hora respecto a la hora prevista de administración. Estos casos condicionan una disminución superior al 10% en la actividad real administrada. Es indicador del proceso de administración.

**C5:** Número y porcentaje de casos con diferencia entre la actividad real administrada y la actividad prescrita superior a un 20%. Es indicador del proceso de administración.

**C6:** Diferencia entre actividad prescrita y actividad real administrada. Esta diferencia indica la variación entre la actividad que se desea administrar según actividad prescrita y la que realmente se administra.

**C7:** Diferencia entre actividad real administrada y actividad de referencia. Esta diferencia indica la variación entre la actividad real administrada y la actividad de referencia que se considera el estándar de referencia que se quiere alcanzar.

**C8:** Número y porcentaje de exploraciones repetidas referido al total de exploraciones realizadas. Indica el número de exploraciones en las que el resultado es no óptimo, como consecuencia de todas las causas posibles, (infradosificación, extravasación, problemas relacionados con las gammacámaras, sedación inadecuada cuando sea requerida, movimientos del paciente, etc.).

**C9:** Cálculo de la dosis efectiva que produce la exploración como consecuencia de la actividad real administrada. Permite cuantificar el riesgo radiológico que produce la exploración en las condiciones de la actividad real administrada.

## **4.5.2 Indicadores de resultados**

Los indicadores de resultados permiten monitorizar, evaluar y mejorar los resultados de efectividad y seguridad en el paciente. Se han descrito un indicador de efectividad y tres de seguridad.

### **4.5.2.1 Indicadores de efectividad**

**E<sub>1</sub>:** Número y porcentaje de pacientes con actividad modificada en el proceso de validación radiofarmacéutica con resultado óptimo. Representa los pacientes en los que la actividad ha sido optimizada y la calidad de la exploración ha sido óptima.

### **4.5.2.2 Indicadores de seguridad**

**S<sub>1</sub>:** Número y porcentaje de pacientes con actividad sobredosificada. Se define como los pacientes en los que la actividad real administrada supera el 30% de la actividad de referencia.

**S<sub>2</sub>:** Dosis efectiva media de sobreexposición.

**S<sub>3</sub>:** Reducción del riesgo radiogénico (RR) en la población validada. Permite estimar la reducción de los efectos dañinos de la radiación ionizante prediciendo la reducción de cáncer por paciente como resultado del proceso de validación radiofarmacéutica.

Este indicador se calcula en el grupo de pacientes en los que la actividad ha sido optimizada, a partir de la diferencia entre la dosis efectiva a la que hubiera estado sometido el paciente si la actividad prescrita no hubiera sido optimizada ( $E_1$ ) y la dosis efectiva a la que ha estado sometido realmente el paciente como consecuencia de la optimización ( $E_2$ ), multiplicado por el coeficiente nominal de riesgo

ajustado al detrimento por cáncer ( $e_{riesgo}$ ) (Ecuación 4.11).

$$RR = (E_1 - E_2) \times e_{riesgo} \quad \text{Ecuación 4.11}$$

Los indicadores de calidad de los procesos así como los indicadores de resultados que se han seleccionado permiten medir la actividad de la unidad de radiofarmacia en cada una de las fases del proceso clave, así como monitorizar, evaluar y mejorar los resultados de efectividad y seguridad en el paciente. En la Fig. 4.3 se describe la asociación entre los procesos evaluados y los indicadores descritos.

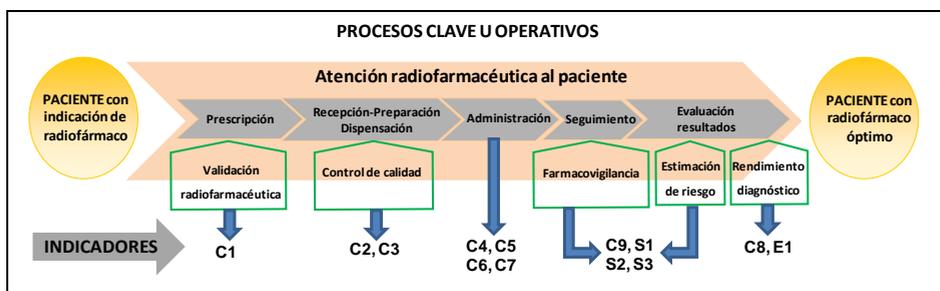


Fig. 4.3.- Indicadores de calidad y de resultados del proceso clave radiofarmacéutico.

## 4.6 TRATAMIENTO DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha diseñado una base de datos en formato Excel® donde se ha exportado la información de los pacientes que cumplían los criterios de selección a través de la consulta realizada a la aplicación Calysap®. El resto de variables recopiladas durante el estudio se han registrado de forma individualizada y la información se ha procesado empleando el programa Excel® del paquete Microsoft Office 2000® disponible con licencia de la Unidad de Informática del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

El análisis estadístico se ha realizado con ayuda del paquete estadístico implementado en el programa SPSS versión 15.0 para Windows.

#### **4.6.1 Estadística descriptiva**

La presentación de datos descriptivos se ha realizado en función de si se trata de datos cuantitativos o categóricos. Los *datos cuantitativos* se han descrito mediante índices estadísticos basados en momentos (*media, desviación estándar e intervalo de confianza del 95%*) si siguen una distribución normal o índices basados en ordenaciones (*mediana y amplitud intercuartil*) si no la siguen. Los *datos categóricos* se han expresado como frecuencias absolutas y relativas (*proporciones o porcentajes*).

#### **4.6.2 Comparación de medias**

Para estudiar la comparación de medias se ha empleado la prueba no paramétrica *U* de *Mann-Whitney* y de *Kruskal-Wallis* al comprobar que la variable respuesta (*Y*) no se distribuye según la ley Normal.

La prueba *U* de *Mann-Whitney* contrasta si dos poblaciones muestreadas son equivalentes en su posición. Para ello se ordenan de forma ascendente todas las observaciones (independientemente de la muestra a la que pertenecen) y si las dos muestras proceden de la misma población, la suma de rangos de ambas muestras no debe ser muy distinta. Se ha asumido que las diferencias entre los grupos son estadísticamente significativas si el valor de *p* es inferior a 0,05.

La prueba *Kruskal Wallis* se ha utilizado para el contraste de *k* medianas. Contrasta si varias muestras independientes proceden de la misma

población y detecta las diferencias en localización de las distribuciones. Para ello se ordenan de forma ascendente todas las observaciones asignando a cada una el rango que ocupan en el conjunto. Si al ordenarlas aparecen muy poco mezcladas se acepta la hipótesis nula, o lo que es lo mismo no hay diferencias entre los grupos ( $p > 0,05$ ).

## **5 RESULTADOS**



## 5.1 PACIENTES Y PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

### 5.1.1 Población de estudio

Durante los periodos comprendidos entre el 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2008 y del 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2014, el número de pacientes pediátricos sometidos a procedimientos diagnósticos que han requerido la administración de radiofármacos han sido 475.

De acuerdo con los criterios de inclusión de pacientes descritos en el capítulo de Material y Métodos, de los 475 registros, se excluyeron 18 pacientes, 9 por tener un peso superior a 60 kg, 1 por no disponer de la variable peso y 8 pacientes por no disponer del registro de hora de administración, siendo la población final incluida en el estudio de 457 pacientes, que representa un 96,2% del total de pacientes pediátricos atendidos durante el periodo de estudio. De ellos, 142 pacientes (31,1 %) se registraron en el año 2008 (primera fase del estudio, estudio retrospectivo) y 315 pacientes (68,9%) se reclutaron en el periodo comprendido entre 2012 y 2014 (segunda fase del estudio, estudio prospectivo).

A continuación se analizan las características biométricas de los pacientes pediátricos incluidos en el estudio.

#### 5.1.1.1 Variables biométricas

**a) Edad.** La población a estudio presenta una edad media de 2,5 (6,6) años. La distribución de pacientes por rangos de edad se detalla en la Tabla 5.1.

Tabla 5.1.- Número y porcentaje de pacientes incluidos de acuerdo con los rangos de edad\* indicados y los años de estudio.

Edad (años)	N (%)	2008	2012 - 2014
		n (%)	n (%)
0 - 1	119 (26,0)	36 (25,3)	83 (26,3)
1 - 2	85 (18,6)	18 (12,7)	67 (21,3)
2 - 7	140 (30,6)	54 (38,0)	86 (27,3)
7 - 12	62 (13,6)	21 (14,8)	41 (13,0)
12 - 16	51 (11,2)	13 (9,1)	38 (12,1)

\* rangos de edad referidos en la ICRP<sup>109</sup> aplicados para el cálculo del factor de dosimetría; N: número total de pacientes incluidos en el estudio; n: número de pacientes incluidos en el año de estudio indicado.

Los grupos más numerosos corresponden a los rangos de edad entre 2 y 7 años que representan el 30,6% de la población estudiada y entre 0 a 1 año que representa un porcentaje del 26,0%, alcanzando el 75% de la población estudiada edades entre 0 y 7 años.

**b) Peso.** De acuerdo con los criterios de inclusión de pacientes al estudio el peso de los pacientes es inferior a 60 kg. La Tabla 5.2 muestra los valores medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y la amplitud intercuartil (AIQ) de la variable peso según los rangos de edad establecidos previamente.

Tabla 5.2.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable peso de los pacientes incluidos en cada rango de edad definido y años de estudio.

Edad (años)	Peso (kg)		
	Media $\pm$ DE(IC95%) o mediana (AIQ)		
	TOTAL	2008	2012 - 2014
0 - 1	6,5 $\pm$ 1,9 (6,2 - 6,9)	6,3 $\pm$ 1,7 (5,8 - 6,9)	6,7 $\pm$ 1,9 (6,3 - 7,1)
1 - 2	10,0 (1,5)	11,0 (1,6)	10,6 (1,3)
2 - 7	15,0 (5,6)	16,0 (5,2)	16,3 (7,0)
7 - 12	33,1 $\pm$ 9,4 (30,7 - 35,5)	34,0 (8,8)	33,7 $\pm$ 5,3 (31,8 - 35,6)
12 - 16	53,0 (10,0)	53,0 $\pm$ 4,3 (50,0 - 56,1)	54,0 $\pm$ 4,3 (52,6 - 55,4)

**c) Género.** La distribución por género de los pacientes incluidos en el estudio se detalla en la Tabla 5.3.

Tabla 5.3.- Distribución de la población estudiada de acuerdo con el género y años de estudio.

Género	N (%)	2008	2012 - 2014
		n (%)	n (%)
Mujer	294 (64,3)	92 (64,8)	202 (64,1)
Hombre	163 (35,7)	50 (35,2)	113 (35,9)

*N: número total de pacientes incluidos en el estudio; n: número de pacientes incluidos en el año de estudio indicado.*

### 5.1.2 Procedimientos diagnósticos

La distribución de la población estudiada por año y procedimiento diagnóstico se detalla en la Fig. 5.1.

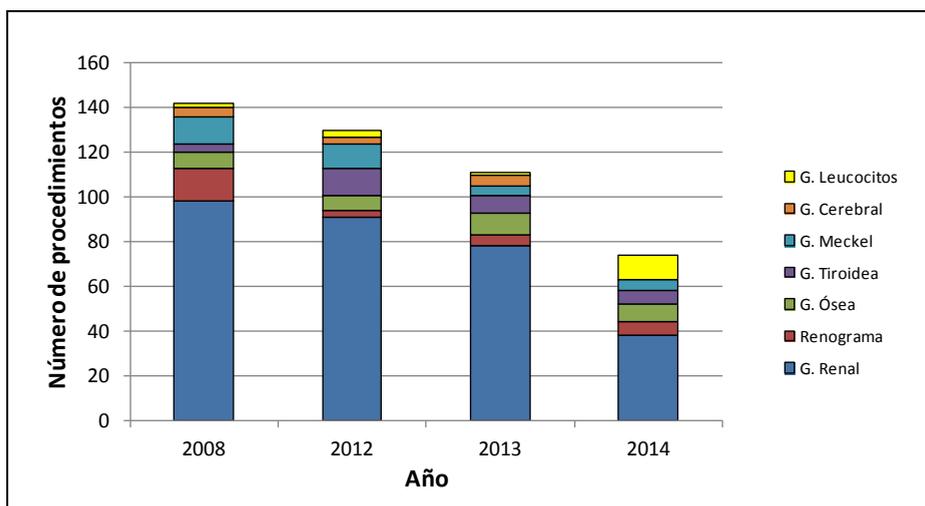


Fig. 5.1.- Distribución anual de pacientes pediátricos agrupados por procedimiento diagnóstico.  
G.: Gammagrafía

Como se aprecia en la Fig. 5.1, los procedimientos diagnósticos de medicina nuclear en la población pediátrica han disminuido de forma progresiva durante los últimos años registrados. El número de exploraciones diagnósticas en pacientes pediátricos con utilización de radiofármacos en el año en 2014 representa el 44% del número de exploraciones realizadas en el año 2008. La exploración más solicitada en la población estudiada ha sido la gammagrafía renal representando el 67% del total de exploraciones realizadas, seguida del renograma, de la gammagrafía ósea y tiroidea cuyo número de exploraciones realizadas representa un 7,1% del total. La exploración menos solicitada ha sido la gammagrafía con leucocitos marcados (3,6%). Sin embargo, en la distribución por años, se observa una disminución gradual en la

gammagrafía renal que en el año 2014 representa el 67% del número de exploraciones realizadas en el año 2008 y un incremento de la gammagrafía con leucocitos, solicitándose 2 exploraciones en 2008 frente a 11 en 2014. La frecuencia del resto de exploraciones se mantiene prácticamente invariable durante los años de estudio.

La distribución de la población estudiada por rangos de edad y procedimiento diagnóstico se presenta en la Fig. 5.2.

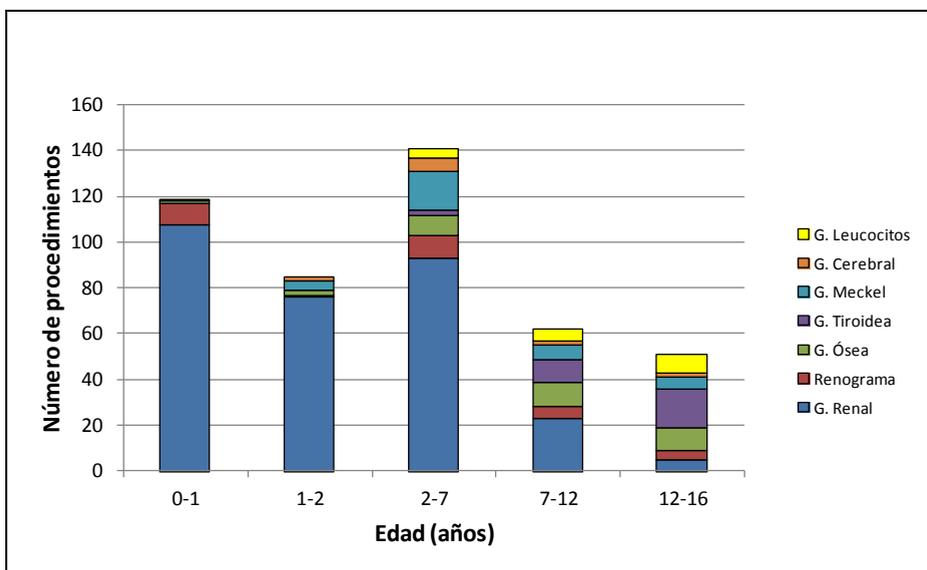


Fig. 5.2.- Distribución de la población pediátrica según edad (años) y procedimiento diagnóstico.

G.: Gammagrafía

El número de exploraciones de gammagrafía renal realizadas en pacientes de edad inferior a 1 año representa el 36% del total de las realizadas y el 90% del total de gammagrafías renales se realizaron en pacientes menores de 7 años. Sin embargo, las exploraciones diagnósticas de gammagrafía ósea, tiroidea y los leucocitos marcados se realizan en pacientes con edad superior a 2 años, no habiendo registrado ningún caso en pacientes de edad inferior a 1 año.

Los valores medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y la AIQ de la variable edad de los pacientes de acuerdo con el procedimiento diagnóstico durante los años de estudio se detallan en la Tabla 5.4. Únicamente en el procedimiento gammagráfico Meckel se han obtenido diferencias estadísticamente significativas para la variable edad.

Tabla 5.4.- Medida de tendencia central de la variable edad (años) de acuerdo con el procedimiento diagnóstico realizado durante los años de estudio.

Procedimiento	2008	2012	2013	2014
G. Renal	2,3 (5,3)	1,5 (3,0)	1,1 (1,7)	1,3 (1,8)
Renograma	4,3 (10,7)	0,3 ± 0,1 (0,0 - 0,7)	4,2 ± 4,0 (0,0 - 9,1)	6,0 ± 5,1 (0,6 - 11,4)
G. Ósea	9,6 ± 4,1 (5,8 - 13,4)	11,9 ± 4,1 (8,1 - 15,8)	7,4 ± 4,7 (4,0 - 10,7)	8,8 ± 5,1 (4,5 - 13,1)
G. Cerebral	5,4 ± 1,5 (3,1 - 7,7)	6,5 ± 5,7 (0,0 - 20,7)	7,6 ± 5,9 (0,3 - 14,9)	N.D.
G. Tiroidea	13,0 ± 1,8 (10,2 - 15,9)	11,3 ± 3,8 (8,9 - 13,7)	12,7 ± 3,0 (10,2 - 15,2)	10,3 ± 5,6 (4,5 - 16,1)
G. Meckel	3,5 (4,2)	8,9 ± 4,5 (5,9 - 12,0)	7,3 ± 3,3 (2,0 - 12,5)	2,6 ± 0,4 (2,1 - 3,1)
G. Leucocitos	7,7 (n.d.)	9,2 ± 4,4 (0,0 - 20,0)	N.D.	11,7 ± 4,0 (9,0 - 14,4)

*G.: Gammagrafía; N.D.: dato no disponible por ser el número de paciente 0 ó 1; n.d.: dato no disponible debido a número de pacientes inferior a 3.*

El valor medio, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y la AIQ de la variable peso de los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo con el procedimiento diagnóstico realizado en los años de estudio se detalla en la Tabla 5.5. Se han obtenido diferencias estadísticamente significativas para la variable peso en la gammagrafía renal y Meckel durante los años de estudio.

Tabla 5.5.- Medida de tendencia central del peso (kg) de acuerdo con el procedimiento de diagnóstico realizado durante los años de estudio.

Procedimiento	2008	2012	2013	2014
G. Renal	12,0 (12,2)	10,7 (7,2)	9,5 (5,1)	10,0 (4,8)
Renograma	16,0 (31,5)	5,9 ± 1,7 (1,8 - 10,1)	14,5 ± 9,3 (3,0 - 26,1)	25,1 ± 18,5 (5,8 - 44,5)
G. Ósea	37,2 ± 16,0 (22,4 - 52,0)	55,0 (11,0)	30,4 ± 17,8 (17,7 - 43,2)	36,6 ± 18,4 (20,6 - 51,5)
G. Cerebral	22,5 ± 6,4 (12,4 - 32,6)	20,0 ± 10,1 (0,0 - 44,7)	27,4 ± 16,4 (7,1 - 47,7)	N.D.
G. Tiroidea	47,4 ± 8,4 (34,0 - 60,8)	38,0 (31,4)	39,7 ± 16,8 (25,7 - 53,8)	36,1 ± 20,0 (15,1 - 57,0)
G. Meckel	14,5 (9,3)	30,8 ± 15,0 (20,8 - 40,9)	30,1 ± 14,5 (7,0 - 53,1)	12,6 ± 1,8 (10,4 - 14,8)
G. Leucocitos	19,0 (n.d.)	32,9 ± 22,6 (0,0 - 89,2)	N.D.	41,0 ± 13,4 (32,0 - 50,0)

G.: Gammagrafía; N.D.: dato no disponible por ser el número de paciente 0 ó 1; n.d.: dato no disponible debido a número de pacientes inferior a 3.

La distribución de la población de pacientes estudiada según el procedimiento que se les ha aplicado y el género se detalla en la Fig. 5.3.

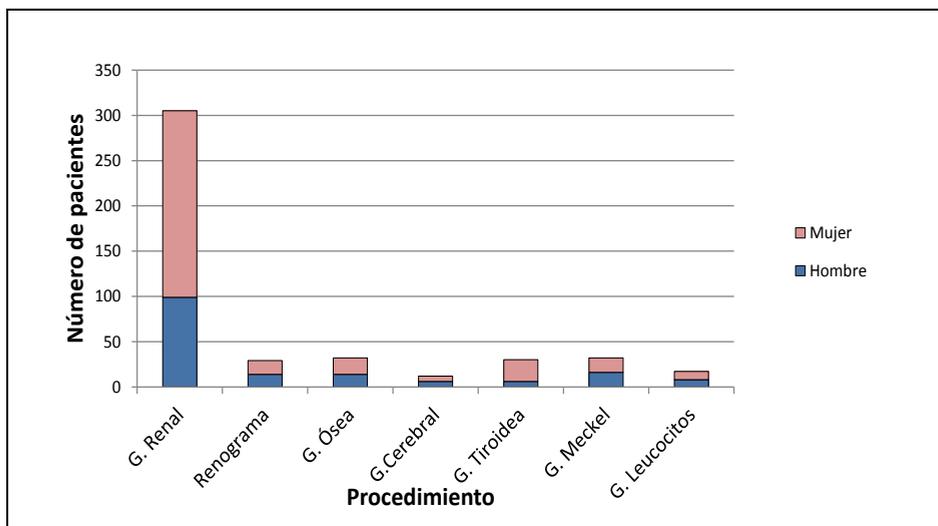


Fig. 5.3.- Número de pacientes de acuerdo con el procedimiento diagnóstico y género.

La gammagrafía renal y la gammagrafía tiroidea manifiestan una clara desviación hacia el género femenino. Asimismo, la gammagrafía ósea presenta una ligera tendencia hacia el género femenino. El resto de procedimientos se desarrollaron de forma equilibrada en ambos géneros.

## 5.2 RADIOFÁRMACOS ADMINISTRADOS

En la Tabla 5.6 se muestra el número y porcentaje de pacientes que han recibido los radiofármacos indicados en ambos periodos del estudio realizado.

Tabla 5.6.- Número y porcentaje (%) de pacientes que han recibido los radiofármacos indicados durante los años de estudio.

Radiofármaco administrado	2008		2012 - 2014		Total	
	n	%	n	%	n	%
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	98	69,0	207	65,7	<b>305</b>	<b>66,7</b>
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	15	10,6	14	4,4	<b>29</b>	<b>6,3</b>
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	7	4,9	25	7,9	<b>32</b>	<b>7,0</b>
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	4	2,8	8	2,5	<b>12</b>	<b>2,6</b>
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Tiroides	4	2,8	26	8,3	<b>30</b>	<b>6,6</b>
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Meckel	12	8,5	20	6,3	<b>32</b>	<b>7,0</b>
$^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos	2	1,4	15	4,8	<b>17</b>	<b>3,7</b>
<b>Total</b>	<b>142</b>	<b>31,1</b>	<b>315</b>	<b>68,9</b>	<b>457</b>	<b>100</b>

## 5.2.1 Variables de los radiofármacos agrupados por procesos

### 5.2.1.1 Variables del proceso de prescripción

**a) Actividad prescrita ( $A_p$ ).** En la Tabla 5.7 se muestra el valor medio, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y AIQ de la variable actividad prescrita para cada uno de los radiofármacos.

Tabla 5.7.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable actividad prescrita (MBq) según radiofármaco durante los años de estudio.

Radiofármaco	Actividad prescrita (MBq)			
	2008 n = 142	2012 n = 130	2013 n = 111	2014 n = 74
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	92,5 (3,0)	74,0 (55,5)	74,0 (18,5)	74,0 (37,0)
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	74,0 (92,5)	37,0 (0,0)	111,0 (48,1)	118,4 ± 62,9 (51,8 - 181,3)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	518,0 ± 240,5 (296,0 - 740,0)	629,0 ± 225,7 (421,8 - 836,2)	469,9 ± 251,6 (292,3 - 647,5)	455,1 ± 188,7 (296,0 - 610,5)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	296,0 (55,5)	395,9 ± 148,0 (22,2 - 765,9)	370,0 (277,5)	N.D.
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Tiroides	222,0 (29,6)	148,0 (103,6)	148,0 (29,6)	170,2 ± 55,5 (111,0 - 229,4)
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Meckel	148,0 (0,0)	148,0(0,0)	222,0 (55,5)	148,0 (37,0)
$^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos	370,0 (n.d.)	370,0 (0,0)	N.D.	370,0 (0,0)

*N.D.: dato no disponible por ser el número de paciente 0 ó 1; n.d.: dato no disponible debido a número de pacientes inferior a 3.*

**b) Actividad de referencia ( $A_{\text{ref}}$ ).** En la Tabla 5.8 se muestran el valor medio, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y la AIQ de la variable actividad de referencia para cada uno de los radiofármacos estudiados.

Tabla 5.8.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable actividad de referencia (MBq) según la guía EANM para cada radiofármaco durante los años de estudio.

Radiofármaco	Actividad referencia (MBq)			
	2008 n = 142	2012 n = 130	2013 n = 111	2014 n = 74
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	37,0 (22,2)	33,3 (14,8)	33,3 (7,4)	33,3 (7,4)
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	29,6 (29,6)	18,5 ± 3,7 (7,4 - 25,9)	25,9 ± 11,1 (14,8 - 40,7)	37,0 ± 18,5 (18,5 - 55,5)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	288,6 ± 107,3 (188,7 - 388,5)	395,9 (70,3)	236,8 ± 125,8 (148,0 - 325,6)	281,2 ± 125,8 (173,9 - 384,8)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	196,1 (62,9)	255,3 ± 107,3 (0 - 525,4)	222,0 ± 114,7 (81,4 - 362,6)	N.D.
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Tiroides	55,5 ± 7,4 (44,4 - 70,3)	51,8 (25,9)	48,1 ± 18,5 (33,3 - 62,9)	44,4 ± 22,2 (22,2 - 70,3)
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Meckel	40,7 (22,2)	59,2 ± 22,2 (40,7 - 74,0)	44,4 ± 11,1 (25,96 - 59,2)	33,3 ± 3,7 (29,6 - 40,7)
$^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos	162,8 (n.d.)	251,6 ± 151,7 (0 - 629,0)	N.D.	325,6 ± 111,0 (251,6 - 403,3)

N.D.: dato no disponible por ser el número de paciente 0 ó 1; n.d.: dato no disponible debido a número de pacientes inferior a 3.

En la Tabla 5.9 se muestra el valor medio, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y la AIQ de la relación entre la actividad prescrita y la actividad de referencia según guía EANM para cada uno de los radiofármacos estudiados.

Tabla 5.9.- Medida de tendencia central y dispersión de la relación entre la actividad prescrita y la actividad de referencia según guía EANM para cada radiofármaco durante los años de estudio.

Radiofármaco	Actividad prescrita/ Actividad referencia			
	2008 n = 142	2012 n = 130	2013 n = 111	2014 n = 74
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	2,5 (0,7)	2,0 (0,7)	2,0 (0,6)	2,2 (1,0)
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	2,9 (1,5)	2,5 ± 0,4 (1,6 - 3,4)	3,7 ± 0,6 (2,9 - 4,5)	3,4 ± 0,7 (2,6 - 4,1)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	1,8 ± 0,5 (1,4 - 2,3)	1,8 ± 0,4 (1,4 - 2,2)	1,9 (2,0)	1,7 ± 0,3 (1,4 - 2,0)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	1,9 ± 0,5 (1,1 - 2,7)	1,6 ± 0,5 (0,3 - 2,9)	2,0 ± 0,6 (1,3 - 2,7)	N.D.
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Tiroides	3,9 (0,5)	3,3 (1,7)	3,9 ± 1,8 (2,4 - 5,3)	4,0 (5,0)
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Meckel	3,6 ± 1,2 (2,8 - 4,3)	2,9 (1,8)	5,0 ± 1,7 (2,3 - 7,7)	4,7 ± 0,9 (3,6 - 5,8)
$^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos	2,1 (n.d.)	1,9 ± 1,0 (-0,7 - 4,4)	N.D.	1,2 (0,5)

*N.D.: dato no disponible por ser el número de paciente 0 ó 1; n.d.: dato no disponible debido a número de pacientes inferior a 3.*

Debido a que tanto la actividad prescrita como la actividad de referencia son función del peso del paciente el análisis comparativo de la tendencia de ambas variables en los años de estudio se ha realizado teniendo en cuenta esta relación.

La actividad prescrita es entre 1,2 y 5,0 veces superior a la actividad de referencia, sin observarse a lo largo de los años de estudio una tendencia de disminución significativa. Los radiofármacos que se prescriben con más sobredosificación son los radiofármacos para diagnóstico renal, el  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA (2,0 a 2,5) y el  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> (2,5 a 3,7); así como el  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  (2,9 a 5,0).

En la Tabla 5.10 se muestran los valores medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y la AIQ de la relación entre la actividad prescrita y la actividad de referencia para el grupo de pacientes incluidos en el año 2008 (primera fase del estudio, estudio retrospectivo) y el grupo de pacientes incluidos en los años de estudio 2012 a 2014 (segunda fase del estudio, estudio prospectivo).

Tabla 5.10.- Medida de tendencia central y dispersión de la relación entre la actividad prescrita y la actividad de referencia según guía EANM para cada radiofármaco y fases del estudio (2008 y 2012-2014).

Radiofármaco	Actividad prescrita/ Actividad referencia		
	2008	2012 - 14	p
<sup>99m</sup> Tc-DMSA n <sub>1</sub> = 98 n <sub>2</sub> = 207	2,5 (0,7)	2,0 (0,7)	0,000
<sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub> n <sub>1</sub> = 15 n <sub>2</sub> = 14	2,9 (1,5)	3,3 ± 0,7 (2,9 - 3,7)	0,313
<sup>99m</sup> Tc-HMDP n <sub>1</sub> = 7 n <sub>2</sub> = 25	1,8 ± 0,5 (1,4 - 2,3)	1,8 (0,4)	0,964
<sup>99m</sup> Tc-HMPO n <sub>1</sub> = 4 n <sub>2</sub> = 8	1,9 ± 0,5 (1,1 - 2,7)	1,9 ± 0,5 (1,4 - 2,3)	0,931
<sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> Na Tiroides n <sub>1</sub> = 4 n <sub>2</sub> = 26	3,9 (0,5)	3,4 (2,3)	0,664
<sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> Na Meckel n <sub>1</sub> = 12 n <sub>2</sub> = 20	3,6 ± 1,2 (2,8 - 4,3)	3,8 ± 1,6 (3,1 - 4,6)	0,893
<sup>99m</sup> Tc-leucocitos n <sub>1</sub> = 2 n <sub>2</sub> = 15	2,1 (0,3)	1,3 (0,7)	0,102

*n<sub>1</sub>: número de radiofármacos administrados en el año 2008; n<sub>2</sub>: número de radiofármacos administrados en los años 2012-2014.*

No se observan diferencias significativas para la relación (actividad prescrita/actividad de referencia) para cada radiofármaco, entre ambas fases del estudio a excepción del <sup>99m</sup>Tc-DMSA.

### 5.2.1.2 Variables del proceso de validación radiofarmacéutica

**a) Validaciones radiofarmacéuticas ( $V_{it}$ ).** El número y porcentaje de validaciones con reducción de la actividad prescrita realizadas durante los años 2012 y 2014 se presentan en la Tabla 5.11.

Tabla 5.11.- Número de validaciones con reducción de la actividad prescrita del número de prescripciones realizadas cada año por radiofármaco indicado.

Radiofármaco	2012		2013		2014	
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	8 (8,8)	91	5 (6,4)	78	28 (73,7)	38
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	0 (0,0)	3	4 (80,0)	5	6 (100)	6
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	1 (14,3)	7	7 (70,0)	10	8 (100)	8
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	0 (0,0)	3	4 (80,0)	5	N.D.	N.D.
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Tiroides	3 (25,0)	12	0 (0,0)	8	5 (83,3)	6
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Meckel	0 (0,0)	11	1 (25,0)	4	2 (40,0)	5
$^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos	3 (100)	3	1 (100)	1	6 (54,5)	11
<b>GLOBAL</b>	<b>15 (11,5)</b>	<b>130</b>	<b>22 (19,8)</b>	<b>111</b>	<b>55 (74,3)</b>	<b>74</b>

*n*: número de prescripciones validadas con reducción de la actividad prescrita por radiofarmacia; *N*: número total de prescripciones por radiofármaco; *N.D.*: dato no disponible por ser el número de pacientes igual a 0.

Se observa que en el año 2014 el porcentaje de pacientes cuya actividad prescrita ha sido optimizada por el personal de la unidad de radiofarmacia alcanza valores superiores al 70% excepto para los radiofármacos  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  para el Meckel y  $^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos.

**b) Actividad validada ( $A_{val}$ ).** En la Tabla 5.12 se muestra los valores medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza del 95%, o la mediana y AIQ de la actividad que selecciona el personal de la unidad de radiofarmacia utilizando como base la guía de la EANM a partir de la actividad prescrita por el médico especialista, para cada

uno de los radiofármacos indicados.

Tabla 5.12.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable actividad validada (MBq) para las actividades prescritas de radiofármaco durante los años de estudio.

Radiofármaco	Actividad	2012	2013	2014
		V <sub>rf</sub> = 15	V <sub>rf</sub> = 22	V <sub>rf</sub> = 55
<sup>99m</sup> Tc-DMSA	<b>A<sub>p</sub></b>	103,6 (37,0)	111,0 ± 25,9 (77,7 - 144,3)	74,0 (51,8)
	<b>A<sub>val</sub></b>	66,6 ± 18,5 (51,8 - 85,1)	74,0 (37,0)	55,5 (18,5)
<sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub>	<b>A<sub>p</sub></b>	37,0 (0)	88,8 ± 29,6 (44,4 - 133,2)	118,4 ± 62,9 (51,8 - 181,3)
	<b>A<sub>val</sub></b>	N.V <sub>rf</sub>	59,2 ± 18,5 (33,3 - 88,8)	51,8 ± 22,2 (29,6 - 74,0)
<sup>99m</sup> Tc-HMDP	<b>A<sub>p</sub></b>	259,0 (n.d.)	477,3 ± 196,1 (296,0 - 654,9)	455,1 ± 188,7 (296,0 - 610,5)
	<b>A<sub>val</sub></b>	185,0 (n.d.)	333,0 ± 129,5 (214,6 - 451,4)	325,6 ± 151,7 (199,8 - 455,1)
<sup>99m</sup> Tc-HMPAO	<b>A<sub>p</sub></b>	395,9 ± 148,0 (22,2 - 765,9)	436,6 ± 210,9 (99,9 - 769,6)	N.D.
	<b>A<sub>val</sub></b>	N.V <sub>rf</sub>	259,0 (251,6)	N.D.
<sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> NaTiroides	<b>A<sub>p</sub></b>	122,1 (n.d.)	148,0 (29,6)	159,1 ± 55,5 (92,5 - 225,7)
	<b>A<sub>val</sub></b>	74,0 (n.d.)	N.V <sub>rf</sub>	88,8 ± 44,4 (144,3 - 33,3)
<sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> Na Meckel	<b>A<sub>p</sub></b>	148,0 (0)	222,0 (n.d.)	185,0 (n.d.)
	<b>A<sub>val</sub></b>	N.V <sub>rf</sub>	148,0 (n.d.)	111,0 (n.d.)
<sup>99m</sup> Tc-leucocitos	<b>A<sub>p</sub></b>	370,0 (0)	370,0 (0)	370,0 (0)
	<b>A<sub>val</sub></b>	259,0 (n.d.)	296,0 (n.d.)	296,0 (11,1)

*A<sub>p</sub>*: actividad prescrita; *A<sub>val</sub>*: actividad validada; *N.D.*: dato no disponible por ser el número de pacientes igual a 0; *n.d.*: dato no disponible debido a número de pacientes inferior a 3; *N.V<sub>rf</sub>*: número de validaciones igual a 0.

El porcentaje de reducción de la actividad prescrita mediante el proceso de validación radiofarmacéutica para cada radiofármaco durante los años 2012 - 2014 se muestra en la Fig. 5.4

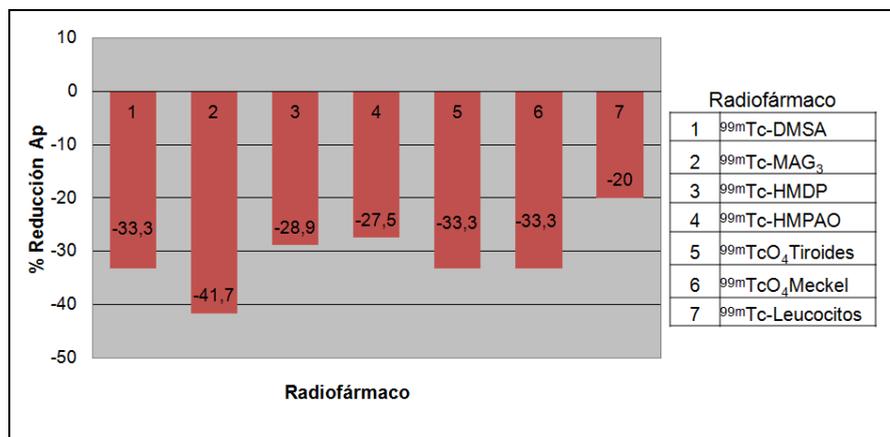


Fig. 5.4.- Porcentaje de reducción de la actividad prescrita mediante validación radiofarmacéutica para cada radiofármaco.

*A<sub>p</sub>*: actividad prescrita

Se observa que la actividad validada representa en todos los casos una reducción de la actividad prescrita igual o superior al 20%, siendo el  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> el radiofármaco que ha requerido una mayor reducción.

El porcentaje de reducción de la actividad prescrita mediante el proceso de validación radiofarmacéutica para el conjunto de radiofármacos evaluados según la edad de la población estudiada se muestra en la Fig. 5.5.

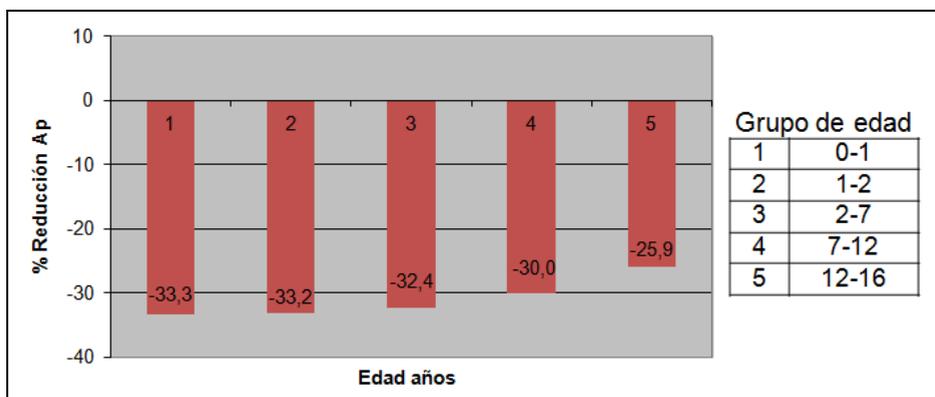


Fig. 5.5.- Porcentaje de reducción de la actividad prescrita mediante validación durante los años 2012 – 2014 para el conjunto de radiofármacos utilizados en los rangos de edad indicados.

*Ap:* Actividad prescrita

El porcentaje de reducción de la actividad prescrita es superior al 20% en todos los grupos de edad, siendo esta reducción mayor en los grupos de menor edad.

El porcentaje de reducción de la actividad prescrita mediante el proceso de validación radiofarmacéutica según el peso de la población estudiada se muestra en la Fig. 5.6.

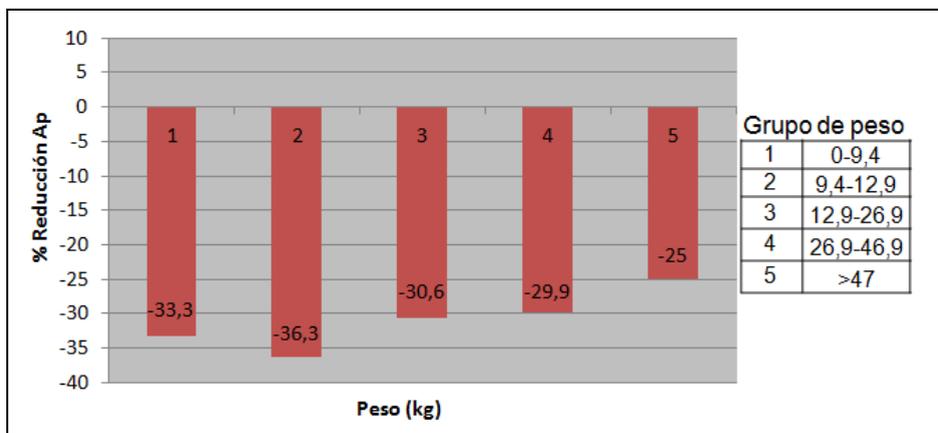


Fig. 5.6.- Porcentaje de reducción de la actividad prescrita mediante validación durante los años 2012 – 2014 para el conjunto de radiofármacos utilizados según el peso de la población estudiada.

*A<sub>p</sub>*: Actividad prescrita

### 5.2.1.3 Variables del proceso de dispensación

El proceso de dispensación se controla a partir de las variables de control de calidad durante el subproceso de recepción que son la actividad medida y la actividad calibrada teórica y de la variable de actividad dispensada durante el proceso de dispensación.

#### a) Recepción

En la Tabla 5.13 se muestra los valores medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y AIQ de la variable **actividad medida (A<sub>med</sub>)** en el momento de la recepción de la muestra en la unidad de radiofarmacia para cada uno de los radiofármacos estudiados.

Tabla 5.13.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable actividad medida (MBq) durante el subproceso de recepción para cada radiofármaco durante los años de estudio.

Radiofármaco	Actividad medida (MBq)			
	2008 n = 140	2012 n = 127	2013 n = 110	2014 n = 63
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	96,2 (40,7)	81,4 (51,8)	74,0 (25,9)	62,9 ± 18,5 (55,5 - 66,6)
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	429,2 ± 44,4 (407,0 - 455,1)	277,5 ± 196,1 (0,0 - 765,9)	114,7 ± 92,5 (0,0 - 225,7)	62,9 ± 18,5 (44,4 - 81,4)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	540,2 ± 247,9 (310,8 - 769,6)	647,5 ± 240,5 (425,5 - 869,5)	329,3 (259,0)	366,3 ± 136,9 (251,6 - 481,0)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	640,1 ± 74,0 (521,7 - 762,2)	625,3 ± 177,6 (177,6 - 1069,3)	388,5 (384,8)	N.D.
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Tiroides	340,4 ± 114,7 (155,4 - 521,7)	251,6 (218,3)	210,9 ± 40,7 (173,9 - 244,2)	151,7 (418,1)
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Meckel	155,4 (14,8)	229,4 (199,8)	203,5 ± 40,7 (140,6 - 266,4)	173,9 (55,5)

*N.D.: dato no disponible por ser el número de pacientes igual a 0.*

En la Tabla 5.14 se muestra los valores medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y AIQ de la variable **actividad calibrada teórica ( $A_{\text{calt}}$ )** para cada uno de los radiofármacos estudiados.

Tabla 5.14.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable actividad calibrada teórica (MBq) para cada radiofármaco durante los años de estudio.

Radiofármaco	Actividad calibrada teórica (MBq)			
	2008	2012	2013	2014
	n = 140	n = 127	n = 110	n = 63
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	92,5 (40,7)	77,7 (48,1)	70,3 (25,9)	59,2 ± 18,5 (55,5 - 66,6)
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	425,5 ± 44,4 (399,6 - 447,7)	273,8 ± 188,7 (0,0 - 743,7)	111,0 ± 88,8 (0,0 - 222,0)	62,9 ± 18,5 (44,4 - 81,4)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	532,8 ± 236,8 (314,5 - 751,1)	629,0 ± 233,1 (414,4 - 847,3)	329,3 (262,7)	355,2 ± 133,2 (244,2 - 466,2)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	651,2 ± 92,5 (503,2 - 802,9)	606,8 ± 173,9 (177,6 - 1036,0)	384,8 (362,6)	N.D.
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Tiroides	340,4 ± 111,0 (159,1 - 518,0)	247,9 (214,6)	207,2 ± 40,7 (173,9 - 240,5)	148,0 (407,0)
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Meckel	155,4 (14,8)	225,7 (192,4)	203,5 ± 40,7 (136,9 - 270,1)	166,5 (55,5)

N.D.: dato no disponible por ser el número de pacientes igual a 0.

La variable actividad calibrada teórica permite calcular la desviación en la actividad notificada por parte de los laboratorios, aceptándose una desviación del 10%. El error relativo entre la actividad notificada y la actividad medida se muestra en la Fig. 5.7.

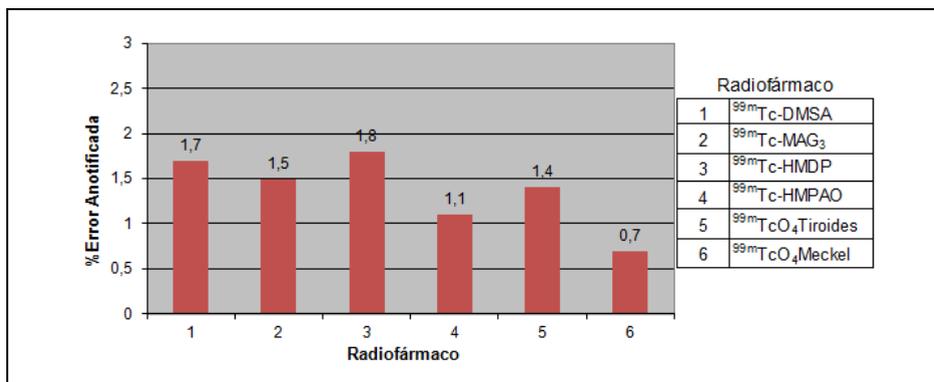


Fig. 5.7.- Error relativo (%) en la actividad notificada para cada radiofármaco.

Tanto la actividad notificada como la medida para los radiofármacos  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO y el  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  son superiores a las actividades prescritas y dispensadas. Esta diferencia es intencionada ya que así es posible dispensar el radiofármaco en una situación de urgencia, o bien es posible realizar el control de calidad de pureza radioquímica previo a la administración.

### b) Dispensación

En la Tabla 5.14 se muestra los valores medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y AIQ de la variable **actividad dispensada ( $A_{\text{dis}}$ )** para cada uno de los radiofármacos estudiados.

Tabla 5.14.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable actividad dispensada (MBq) para cada radiofármaco durante los años de estudio.

Radiofármaco	Actividad dispensada (MBq)			
	2008 n = 142	2012 n = 130	2013 n = 111	2014 n = 74
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	88,8 (37,0)	74,0 (29,6)	66,6 (22,2)	59,2 ± 18,5 (51,8 - 66,6)
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	103,6 (103,6)	48,1 ± 7,4 (29,64 - 70,3)	74,0 ± 33,3 (37,0 - 111,0)	51,8 ± 22,2 (29,6 - 74,0)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	521,7 ± 240,5 (296,0 - 743,7)	640,1 ± 240,5 (418,1 - 862,1)	321,9 (292,3)	351,5 ± 136,9 (236,8 - 466,2)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	321,9 ± 18,5 (292,3 - 351,5)	410,7 ± 148,0 (40,7 - 784,4)	347,8 ± 125,8 (192,4 - 503,2)	N.D.
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Tiroides	229,4 ± 22,2 (196,1 - 262,7)	159,1 ± 55,5 (125,8 - 196,1)	159,1 (25,9)	118,4 ± 70,3 (44,4 - 192,4)
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Meckel	140,6 (22,2)	155,4 ± 33,3 (133,2 - 173,9)	185,0 ± 37,0 (122,1 - 244,2)	133,2 ± 40,7 (85,1 - 185,0)
$^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos	374,0 (n.d.)	288,6 ± 25,9 (229,4 - 351,5)	N.D.	310,8 ± 55,5 (273,8 - 347,8)

N.D.: dato no disponible por ser el número de pacientes igual a 0 ó 1; n.d.: dato no disponible debido a número de pacientes inferior a 3.

El error relativo en la actividad dispensada respecto a la actividad

prescrita o respecto a la actividad validada para cada uno de los radiofármacos se muestra en la Fig. 5.8.

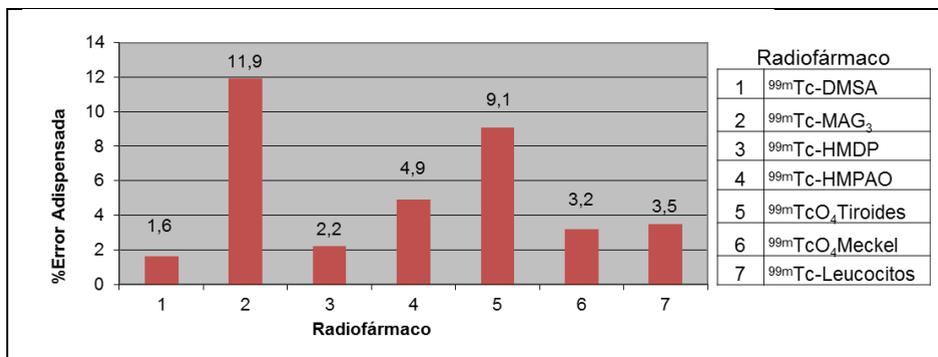


Fig. 5.8.- Error relativo (%) en la actividad dispensada para cada radiofármaco.

Se observa que excepto para el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> la actividad dispensada difiere en menos del 10% de la actividad prescrita o validada, diferencias que por ser inferiores al 10% se consideran aceptables.

#### 5.2.1.4 Variables del proceso de administración

Las variables calculadas para controlar el proceso de administración son la actividad teórica administrada y la actividad real administrada.

**a) Actividad teórica administrada ( $A_{\text{teor}}$ ).** En la Tabla 5.15 se muestra los valores medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y AIQ de la variable actividad teórica administrada. Para el cálculo de esta variable se tiene en cuenta el valor de la actividad dispensada y la hora real administración.

Tabla 5.15.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable actividad teórica administrada (MBq) para cada radiofármaco durante los años de estudio.

Radiofármaco	Actividad teórica administrada (MBq)			
	2008 n = 142	2012 n = 130	2013 n = 111	2014 n = 74
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	81,4 (33,3)	70,3 (29,6)	66,6 (22,2)	55,5 ± 18,5 (51,8 - 62,9)
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	92,5 (85,1)	48,1 ± 11,1 (22,2 - 74,0)	66,6 ± 25,9 (33,3 - 99,9)	51,8 ± 22,2 (29,6 - 70,3)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	499,5 ± 240,5 (273,8 - 721,5)	599,4 ± 225,7 (392,2 - 806,6)	284,9 (218,3)	340,4 ± 129,5 (233,1 - 444,0)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	299,7 ± 14,8 (277,5 - 321,9)	392,2 ± 151,7 (18,5 - 765,9)	318,2 ± 118,4 (170,2 - 466,2)	N.D.
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Tiroides	225,7 (44,4)	148,0 ± 51,8 (114,7 - 181,3)	144,3 (33,3)	103,6 ± 59,2 (40,7 - 166,5)
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Meckel	122,1 (22,2)	148,0 ± 33,3 (125,8 - 166,5)	173,9 ± 33,3 (122,1 - 229,4)	148,0 (51,8)
$^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos	351,5 (n.d.)	273,8 ± 22,2 (218,3 - 333,0)	N.D.	303,4 ± 51,8 (266,4 - 336,7)

N.D.: dato no disponible por ser el número de pacientes igual a 0 ó 1; n.d.: dato no disponible debido a número de pacientes inferior a 3.

Esta variable permite cuantificar las pérdidas de actividad entre la actividad dispensada y administrada atribuida al retraso en la administración. En la Tabla 5.16 se indican los tiempos de retraso en la administración para los radiofármacos estudiados. Se expresan como valores medios, desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y AIQ.

Tabla 5.16.- Tiempo de retraso en la administración de los radiofármacos indicados. Se indica el valor de la medida de tendencia central y dispersión.

Radiofármaco	n	horas de retraso
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	305	0,3 (0,5)
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	29	0,7 (1,0)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	32	0,4 ± 0,5 (0,3 - 0,6)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	12	0,7 ± 0,4 (0,4 - 0,9)
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Tiroides	30	0,8 ± 0,4 (0,6 - 1,0)
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Meckel	32	0,5 (0,7)
$^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos	17	0,3 (0,3)

El tiempo de retraso en la administración de los radiofármacos  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>,  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  y  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO es superior que para el resto de radiofármacos estudiados.

## b) Actividad real administrada ( $A_{\text{real}}$ ).

**b.1. Factor de retención ( $f_{\text{Ret}}$ ).** Los valores del factor de retención determinados a partir del estudio “*in vitro*” se muestran en la Tabla 5.17 indicando la tendencia central y dispersión de las medidas de la actividad dosificada, retenida y adsorbida, así como el factor de retención que ha sido calculado a partir de ellas.

Tabla 5.17.- Medida de tendencia central y dispersión de las variables del estudio in vitro.

<b>Radiofármaco</b>	<b>A<sub>dosificada</sub></b>	<b>A<sub>retenida</sub></b>	<b>f<sub>Ref</sub></b>	<b>A<sub>adsorbida</sub></b>
<sup>99m</sup> Tc-DMSA	81,4 ± 11,1 (66,6 - 96,2)	14,1 ± 1,5 (12,6 - 16,0)	17,4 ± 0,9 (16,4 - 18,5)	159,1 ± 48,1 (99,9 - 222,0)
<sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub>	66,6 ± 3,7 (59,2 - 74)	9,3 ± 2,6 (5,9 - 12,2)	13,8 ± 4,2 (8,7 - 19,0)	11,1 ± 7,4 (3,7 - 18,5)
<sup>99m</sup> Tc-HMDP	247,9 ± 18,5 (225,7 - 273,8)	40,7 ± 3,7 (33,3 - 44,4)	16,0 ± 1,7 (13,8 - 18,1)	81,4 ± 25,9 (44,4 - 111,0)
<sup>99m</sup> Tc-HMPAO	240,5 ± 51,8 (177,6 - 303,4)	22,2 ± 7,4 (14,8 - 29,6)	8,81 ± 1,6 (6,8 - 10,8)	85,1 ± 48,1 (25,9 - 140,6)
<sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> Na	108,0 ± 3,3 (104,0 - 112,1)	15,2 ± 1,9 (13,0 - 17,4)	14,0 ± 1,7 (11,9 - 16,0)	51,8 ± 14,8 (33,3 - 74,0)
<sup>99m</sup> Tc-leucocitos	68,8 ± 112,1 (67,7 - 70,3)	1,1 ± 0,4 (0,7 - 1,5)	1,7 ± 0,5 (1,1 - 2,3)	N.D.

*N.D. dato no disponible por ser la retención despreciable*

En la Tabla 5.18 se muestra los valores medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y la AIQ de la actividad real administrada.

Tabla 5.18.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable actividad real administrada (MBq) para cada radiofármaco durante los años de estudio.

Radiofármaco	Actividad real administrada (MBq)			
	2008 n = 142	2012 n = 130	2013 n = 111	2014 n = 74
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	66,6 (29,6)	59,2 (22,2)	55,5 (18,5)	48,1 ± 14,8 (40,7 - 51,8)
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	77,7 (74,0)	48,1 ± 11,1 (22,2 - 74,0)	66,6 ± 25,9 (33,3 - 99,9)	51,8 ± 22,2 (29,6 - 70,3)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	418,1 ± 203,5 (229,4 - 606,8)	503,2 ± 188,7 (329,3 - 677,1)	240,5 (181,3)	284,9 ± 107,3 (196,1 - 373,7)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	273,8 ± 11,1 (251,6 - 292,3)	392,2 ± 151,7 (18,5 - 765,9)	318,2 ± 118,4 (170,2 - 466,2)	N.D.
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Tiroides	222,0 (44,4)	144,3 ± 51,8 (114,7 - 177,6)	144,3 (33,3)	103,6 ± 59,2 (40,7 - 162,8)
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Meckel	122,1 (22,2)	144,3 ± 29,6 (125,8 - 166,5)	173,9 ± 33,3 (118,4 - 225,7)	144,3 (48,1)
$^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos	344,1 (n.d.)	273,8 ± 22,2 (218,3 - 333,0)	N.D.	303,4 ± 51,8 (266,4 - 336,7)

*N.D.: dato no disponible por ser el número de pacientes igual a 0 ó 1; n.d.: dato no disponible debido a número de pacientes inferior a 3.*

El error relativo entre la actividad prescrita o validada y la actividad real administrada permite determinar la desviación debida a todos los factores que dan lugar a pérdida de actividad.

En la Fig. 5.9 se observa que la actividad administrada difiere de la prescrita o validada en un valor superior al 20% para los radiofármacos  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA y  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP. Esta desviación se justifica, al menos en parte, por el mayor factor de retención en el material de envasado que ha sido determinado para estos radiofármacos.

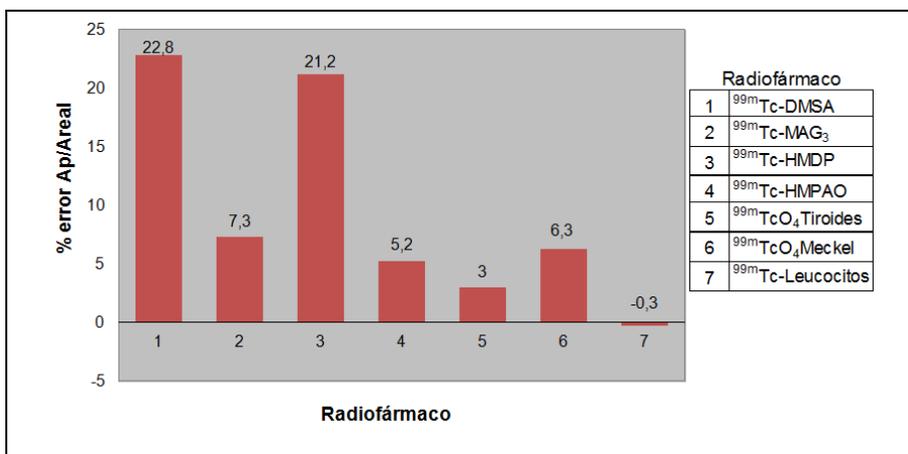


Fig. 5.9.- Error relativo (%) entre actividad prescrita modificada por actividad validada y actividad real administrada para cada radiofármaco.

$A_p$ : actividad prescrita;  $A_{real}$ : actividad real administrada.

### 5.2.1.5 Variables del proceso de seguimiento del paciente

La estimación del riesgo se ha realizado a partir de la dosis efectiva de la exploración, la actividad sobredosificada, la dosis efectiva de sobreexposición y el riesgo radiogénico de sobreexposición.

- a) Dosis efectiva de la exploración ( $E_{expl}$ ).** En la Tabla 5.19 se muestra los valores medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y AIQ de la dosis efectiva de la exploración.

Tabla 5.19.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable dosis efectiva (mSv) de la exploración para cada radiofármaco durante los años de estudio.

Radiofármaco	Dosis efectiva exploración (mSv)			
	2008 n = 142	2012 n = 130	2013 n = 111	2014 n = 74
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	1,9 ± 0,5 (1,9 - 2,0)	1,8 ± 0,4 (1,7 - 1,8)	1,7 (0,6)	1,4 ± 0,5 (1,3 - 1,6)
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	1,3 ± 0,5 (1,0 - 1,5)	1,1 ± 0,2 (0,5 - 1,6)	1,0 ± 0,2 (0,8 - 1,2)	0,7 ± 0,2 (0,5 - 0,9)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	4,0 ± 1,0 (3,1 - 4,9)	4,2 ± 1,1 (3,2 - 5,2)	3,2 (0,9)	3,2 ± 0,9 (2,5 - 3,9)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	7,3 ± 0,3 (6,8 - 7,9)	10,3 ± 5,5 (0,0 - 24,1)	6,6 ± 2,1 (4,1 - 9,2)	N.D.
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Tiroides	3,8 (0,5)	3,1 (0,7)	3,1 ± 0,8 (2,4 - 3,8)	1,9 (1,3)
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Meckel	6,0 ± 2,2 (4,6 - 7,5)	3,6 (4,0)	5,9 ± 2,0 (2,7 - 9,1)	6,2 ± 0,4 (5,6 - 6,7)
$^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos	9,4 (n.d.)	6,4 ± 2,7 (0,0 - 13,2)	N.D.	5,8 ± 2,7 (4,0 - 7,6)

N.D.: dato no disponible por ser el número de pacientes igual a 0 ó 1; n.d.: dato no disponible debido a número de pacientes inferior a 3.

La dispersión de los valores obtenidos está relacionada con la variabilidad tanto de la actividad administrada como de la diferencia de edad de los pacientes a los que se les ha administrado el radiofármaco.

- b) Actividad sobredosificada ( $A_{\text{sob}}$ ).** En la Tabla 5.20 se muestra los valores medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y AIQ de la variable actividad sobredosificada.

Tabla 5.20.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable actividad sobredosificada (MBq) de cada radiofármaco durante los años de estudio

Radiofármaco	Actividad sobredosificada (MBq)			
	2008 n = 142	2012 n = 130	2013 n = 111	2014 n = 74
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	37,0 (18,5)	25,9 ± 11,1 (22,2 - 29,6)	22,2 (14,8)	11,1 (14,8)
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	62,9 ± 37,0 (44,4 - 85,1)	33,3 ± 7,4 (14,8 - 48,1)	40,7 ± 18,5 (18,5-62,9)	14,8 ± 11,1 (3,7 - 25,9)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	129,5 ± 118,4 (22,2 - 240,5)	148,0 ± 99,9 (55,5 - 240,5)	44,4 (66,6)	3,7 ± 37,0 (0,0 - 37,0)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	96,2 ± 44,4 (29,6 - 166,5)	136,9 ± 125,8 (0,0 - 451,4)	96,2 ± 59,2 (25,9 - 170,2)	N.D.
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Tiroides	151,7 ± 22,2 (118,4 - 188,7)	99,9 ± 40,7 (74,0 - 125,8)	103,6 ± 22,2 (85,1 - 122,1)	55,5 ± 48,1 (3,7 - 107,3)
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Meckel	85,1 (33,3)	74,0 (55,5)	129,5 ± 33,3 (77,7 - 181,3)	107,3 (48,1)
$^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos	181,3 (n.d.)	22,2 ± 162,8 (0 - 421,8)	N.D.	66,6 ± 51,8 (11,1 - 118,4)

N.D.: dato no disponible por ser el número de pacientes igual a 0 ó 1; n.d.: dato no disponible debido a número de pacientes inferior a 3.

**c) Riesgo radiológico de sobreexposición ( $E_{\text{sob}}$ ).** En la Tabla 5.21 se muestran los valores medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y la AIQ de la variable que cuantifica el riesgo radiológico de sobreexposición a la radiación ionizante, expresada en dosis efectiva de sobreexposición.

Tabla 5.21.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable dosis efectiva de sobreexposición de cada radiofármaco durante los años de estudio.

Radiofármaco	Riesgo radiológico de sobreexposición. Dosis efectiva de sobreexposición (mSv)			
	2008 n = 142	2012 n = 130	2013 n = 111	2014 n = 74
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	1,0 ± 0,4 (0,9 - 1,1)	0,7 ± 0,3 (0,7 - 0,8)	0,6 (0,6)	0,3 (0,5)
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	0,8 ± 0,5 (0,6 - 1,1)	0,7 ± 0,2 (0,3 - 1,1)	0,6 ± 0,2 (0,4 - 0,8)	0,2 ± 0,2 (0,0 - 0,4)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	1,2 ± 0,9 (0,4 - 2,0)	1,1 ± 0,6 (0,6 - 1,7)	0,6 (1,3)	0,2 (0,6)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	2,6 ± 1,2 (0,8 - 4,4)	4,3 ± 3,7 (0,0 - 13,4)	2,5 ± 2,1 (0,0 - 5,1)	N.D.
$^{99m}\text{TcCO}_4\text{Na}$ Tiroides	2,9 ± 0,2 (2,5 - 3,2)	2,3 (0,7)	2,1 ± 0,6 (1,6 - 2,7)	1,0 (1,0)
$^{99m}\text{TcCO}_4\text{Na}$ Meckel	4,1 ± 1,9 (2,9 - 5,3)	1,9 (3,3)	4,5 ± 1,9 (1,4 - 7,6)	4,5 ± 0,8 (3,5 - 5,5)
$^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos	5,0 (n.d.)	3,3 (n.d.)	N.D.	1,8 ± 1,9 (0,0 - 3,8)

N.D.: dato no disponible por ser el número de pacientes igual a 0 ó 1; n.d.: dato no disponible debido a número de pacientes inferior a 3.

En la Tabla 5.22 se muestran los valores medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y la AIQ de la variable que cuantifica el riesgo radiológico sobreexposición a la radiación ionizante, expresado como equivalencia en el número de radiografías de tórax pediátrica (Tabla 3.15).

Tabla 5.22.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable riesgo radiológico de sobreexposición equivalente a número de radiografías de tórax pediátricas para cada radiofármaco durante los años de estudio.

<b>Riesgo radiológico de sobreexposición. Número de radiografías de tórax pediátricas</b>				
<b>Radiofármaco</b>	<b>2008</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
	n = 142	n = 130	n = 111	n = 74
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	50 ± 21 (46 - 54)	38 ± 16 (34 - 41)	32 (28)	15 (23)
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	40 ± 22 (28 - 53)	34 ± 8 (14 - 54)	30 ± 8 (20 - 40)	10 ± 8 (1 - 19)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	60 ± 43 (20 - 100)	56 ± 30 (28 - 85)	31 (66)	10 (30)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	130 ± 58 (38 - 222)	217,0 (n.d.)	124 ± 105 (7 - 255)	N.D.
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Tiroides	144 ± 11 (126 - 162)	109 (34)	107 ± 32 (80 - 133)	48 (47)
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Meckel	205 ± 96 (144 - 266)	97 (165)	225 ± 96 (72 - 379)	225 ± 39 (177 - 273)
$^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos	252,0 (n.d.)	167,8 (n.d.)	N.D.	92 ± 95 (0 - 191)

*N.D.: dato no disponible por ser el número de pacientes igual a 0 ó 1; n.d.: dato no disponible debido a número de pacientes inferior a 3.*

Se observa diferencia significativa en el riesgo radiológico de sobreexposición, expresado como dosis efectiva o como equivalencia en número de radiografías de tórax pediátricas, entre la población no optimizada mediante validación radiofarmacéutica (pacientes incluidos en la fase retrospectiva del estudio, 2008) y la población optimizada por validación radiofarmacéutica (pacientes incluidos en la fase prospectiva del estudio, 2012 - 2014) según la Fig. 5.10.

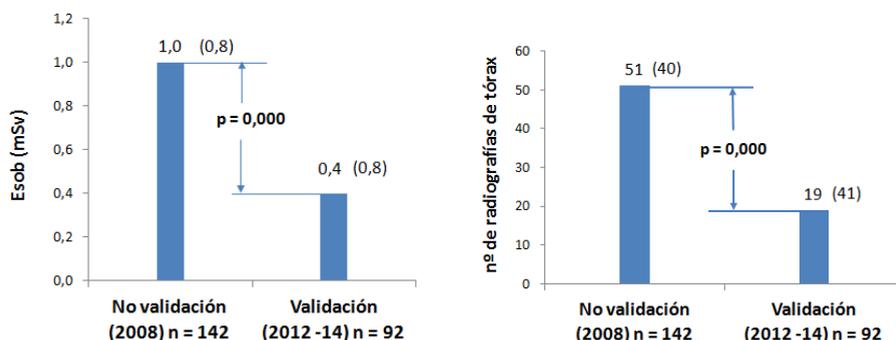


Fig. 5.10.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable riesgo radiológico de sobreexposición ( $E_{sob}$  y equivalencia en nº de radiografías de tórax pediátricas) en los dos grupos de población.

$E_{sob}$ : dosis efectiva de sobreexposición

El riesgo radiológico de sobreexposición presenta una disminución del 20% entre los dos grupos no optimizados por validación de cada fase del estudio como se observa en la Tabla 5.23, observándose diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 5.23.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable riesgo radiológico de sobreexposición ( $E_{sob}$  y equivalencia en nº de radiografías de tórax pediátricas) en los dos grupos de población.

Riesgo radiológico de sobreexposición	No validación 2008 n = 142	No validación 2012-14 n = 223	p
$E_{sob}$ (mSv)	1,0 (0,8)	0,8 (0,7)	0,000
nº de radiografías de tórax	51 (40)	41 (33)	0,000

$E_{sob}$ : dosis efectiva de sobreexposición

No obstante, en el periodo prospectivo se demuestra asimismo el impacto de la validación radiofarmacéutica con una reducción del riesgo radiológico de sobreexposición de 0,8 mSv a 0,4 mSv, equivalente a una reducción en el número de radiografías de

tórax pediátricas de 41 a 19 como se observa en la Tabla 5.24, siendo esta reducción significativa.

Tabla 5.24.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable riesgo radiológico de sobreexposición ( $E_{sob}$  y equivalencia en nº de radiografías de tórax pediátricas) en los dos grupos de población.

Riesgo radiológico de sobreexposición	No validación 2012-14 n = 223	Validación 2012-14 n = 92	p
$E_{sob}$ (mSv)	0,8 (0,7)	0,4 (0,8)	0,000
nº de radiografías de tórax	41 (33)	19 (41)	0,000

*$E_{sob}$ : dosis efectiva de sobreexposición*

- d) Riesgo radiogénico de sobreexposición ( $R_{sob}$ ).** En la Tabla 5.25 se muestran los valores medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y la AIQ de la variable que cuantifica el riesgo radiogénico debido a la sobreexposición.

Tabla 5.25.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable riesgo radiogénico de sobreexposición para cada radiofármaco durante los años de estudio.

Radiofármaco	Riesgo radiogénico de sobreexposición $\times 10^{-2}$			
	2008 n = 142	2012 n = 130	2013 n = 111	2014 n = 74
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	2,0 $\pm$ 0,8 (1,8 - 2,2)	1,5 $\pm$ 0,6 (1,4 - 1,6)	1,3 (1,1)	0,6 (0,9)
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	1,6 $\pm$ 0,9 (1,1 - 2,1)	1,4 $\pm$ 0,3 (0,6 - 2,2)	1,2 $\pm$ 0,3 (0,8 - 1,6)	0,4 $\pm$ 0,3 (0,0 - 0,8)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	2,4 $\pm$ 1,7 (0,8 - 4,0)	2,3 $\pm$ 1,2 (1,1 - 3,4)	1,2 (2,6)	0,4 (1,2)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	5,2 $\pm$ 2,3 (1,5 - 8,9)	8,7 (n.d.)	5,0 $\pm$ 4,2 (0 - 10,2)	N.D.
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Tiroides	5,8 $\pm$ 0,5 (5,0 - 6,5)	4,4 (1,4)	4,3 $\pm$ 1,3 (3,2 - 5,3)	1,9 (1,9)
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Meckel	8,2 $\pm$ 3,9 (5,7 - 1,07)	3,9 (6,6)	9,0 $\pm$ 3,9 (2,9 - 15,2)	9,0 $\pm$ 1,6 (7,1 - 10,9)
$^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos	10,1 (n.d.)	6,7 (n.d.)	N.D.	3,7 $\pm$ 3,8 (0,0 - 7,7)

N.D.: dato no disponible por ser el número de pacientes igual a 0 ó 1; n.d.: dato no disponible debido a número de pacientes inferior a 3.

Se observa diferencia significativa en el riesgo radiogénico de sobreexposición entre la población no optimizada por validación radiofarmacéutica (pacientes incluidos en la fase retrospectiva del estudio, 2008) y la población optimizada por validación radiofarmacéutica (pacientes incluidos en la fase prospectiva del estudio, 2012 - 2014) como se observa en la Fig. 5.11.

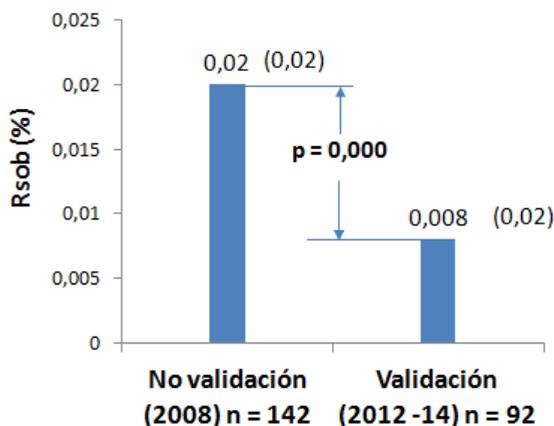


Fig. 5.11.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable riesgo radiogénico de sobreexposición en los dos grupos de población.

*R<sub>sob</sub>*: riesgo radiogénico de sobreexposición.

El análisis del riesgo radiogénico de sobreexposición en la población incluida en la fase prospectiva (2012-14) presenta una disminución del 0,02% al 0,008%, siendo esta disminución estadísticamente significativa.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la variable edad del grupo de población no optimizada por validación radiofarmacéutica (pacientes incluidos en la fase retrospectiva, 2008) y el grupo sometido a optimización por validación radiofarmacéutica (pacientes incluidos en la fase prospectiva, 2012 – 2014) según Tabla 5.26.

Tabla 5.26.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable edad en los dos grupos de población.

	No validación 2008	Validación 2012 - 2014	p
<b>Edad (años)</b>	2,3 (5,5)	3,7 (8,0)	0,12

### 5.3 EQUIVALENCIA DE LA DOSIS EFECTIVA DE LA EXPLORACIÓN CON OTRAS MEDIDAS DE RIESGO

En la Tabla 5.27 se muestran los valores medios de la dosis efectiva que produce cada radiofármaco administrado según el tipo de procedimiento en el año 2014 (año de máxima optimización) y la equivalencia en número de radiografías de tórax pediátrica, así como el tiempo equivalente de radiación natural (TERN).

Tabla 5.27.- Equivalencia de la dosis efectiva según el radiofármaco administrado en el año 2014 para cada procedimiento, con el número de radiografías de tórax pediátrica y el TERN.

Procedimiento	Radiofármaco	Dosis efectiva (mSv)	nº de RX de tórax pediátrica	TERN (años)
G. Renal	$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	1,4	70	0,6
Renograma	$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	0,7	35	0,3
G. Ósea	$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	3,2	160	1,3
G. Cerebral	$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	6,6	330	2,7
G. Tiroidea	$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$	1,9	95	0,8
G. Meckel	$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$	6,2	310	2,6
G. Leucocitos	$^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos	5,8	290	2,4

G: gammagrafía; TERN: tiempo equivalente de radiación natural.

## 5.4 INDICADORES

### 5.4.1 Indicadores de calidad del proceso radiofarmacéutico

Se han obtenido un total de 9 indicadores que analizan la calidad del proceso radiofarmacéutico (apartado 4.5.1 del capítulo de material y métodos). En la Tabla 5.28 se muestran para cada uno de los años de estudio los valores de los indicadores evaluados.

Tabla 5.28.- Indicadores de calidad del proceso radiofarmacéutico.

	2008 n = 142 (%)	2012 n = 130 (%)	2013 n = 111 (%)	2014 n = 74 (%)
<b>C<sub>1</sub></b>	0 (0)	15 (11,5)	22 (19,8)	55 (74,3)
<b>C<sub>2</sub></b>	1 (0,7)	0 (0,7)	2 (1,8)	1 (1,3)
<b>C<sub>3</sub></b>	13 (9,1)	7 (5,4)	9 (8,1)	5 (6,8)
<b>C<sub>4</sub></b>	19 (13,4)	4 (3,1)	13 (11,7)	5 (6,8)
<b>C<sub>5</sub></b>	68 (47,9)	29 (22,3)	35 (33,5)	19 (25,7)
<b>C<sub>8</sub></b>	1 (0,7)	2 (1,5)	1 (0,9)	0 (0)

*C<sub>1</sub>: Indicador del proceso de validación radiofarmacéutica. Pacientes en los que la validación disminuye la actividad prescrita.*

*C<sub>2</sub>: Indicador del proceso de dispensación. Subproceso de recepción. Radiofármacos con error superior al 10% en la actividad notificada.*

*C<sub>3</sub>: Indicador del proceso de dispensación. Radiofármacos con desviación superior al 20% de la actividad prescrita.*

*C<sub>4</sub>: Indicador del proceso de administración. Pacientes con retraso superior a una hora en la administración.*

*C<sub>5</sub>: Indicador del proceso de administración. Pacientes con desviación superior al 20% entre la actividad prescrita y la actividad real administrada.*

*C<sub>8</sub>: Indicador del rendimiento diagnóstico. Exploraciones con resultado no óptimo.*

En la Tabla 5.29 se muestra para cada uno de los años de estudio el valor del indicador C<sub>9</sub> que es un indicador de calidad del proceso

radiofarmacéutico que evalúa el riesgo radiológico de la exploración.

Tabla 5.29.- Medida de tendencia central y dispersión de la variable dosis efectiva (mSv) de la exploración de cada radiofármaco durante los años de estudio.

Radiofármaco	Dosis efectiva exploración (mSv)			
	2008 n = 142	2012 n = 130	2013 n = 111	2014 n = 74
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	1,9 ± 0,5 (1,9 - 2,0)	1,8 ± 0,4 (1,7 - 1,8)	1,7 (0,6)	1,4 ± 0,5 (1,3 - 1,6)
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG <sub>3</sub>	1,3 ± 0,5 (1,0 - 1,5)	1,1 ± 0,2 (0,5 - 1,6)	1,0 ± 0,2 (0,8 - 1,2)	0,7 ± 0,2 (0,5 - 0,9)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP	4,0 ± 1,0 (3,1 - 4,9)	4,2 ± 1,1 (3,2 - 5,2)	3,2 (0,9)	3,2 ± 0,9 (2,5 - 3,9)
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	7,3 ± 0,3 (6,8 - 7,9)	10,3 ± 5,5 (0,0 - 24,1)	6,6 ± 2,1 (4,1 - 9,2)	N.D.
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Tiroides	3,8 (0,5)	3,1 (0,7)	3,1 ± 0,8 (2,4 - 3,8)	1,9 (1,3)
$^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ Meckel	6,0 ± 2,2 (4,6 - 7,5)	3,6 (4,0)	5,9 ± 2,0 (2,7 - 9,1)	6,2 ± 0,4 (5,6 - 6,7)
$^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos	9,4 (n.d.)	6,4 ± 2,7 (0,0 - 13,2)	N.D.	5,8 ± 2,7 (4,0 - 7,6)

*N.D.: dato no disponible por ser el número de pacientes igual a 0 ó 1; n.d.: dato no disponible debido a número de pacientes inferior a 3.*

En las figuras (Fig. 5.12 - Fig. 5.15) se muestra para cada radiofármaco la evolución del indicador  $C_6$  (diferencias entre actividad prescrita y actividad real administrada).

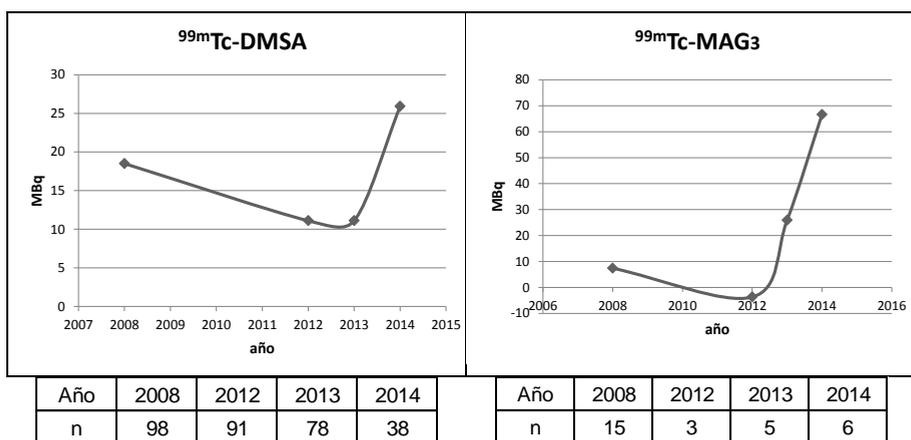


Fig. 5.12.-  $C_6$ : Diferencias entre actividad prescrita y actividad real administrada para el  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA y  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> en los años de estudio.

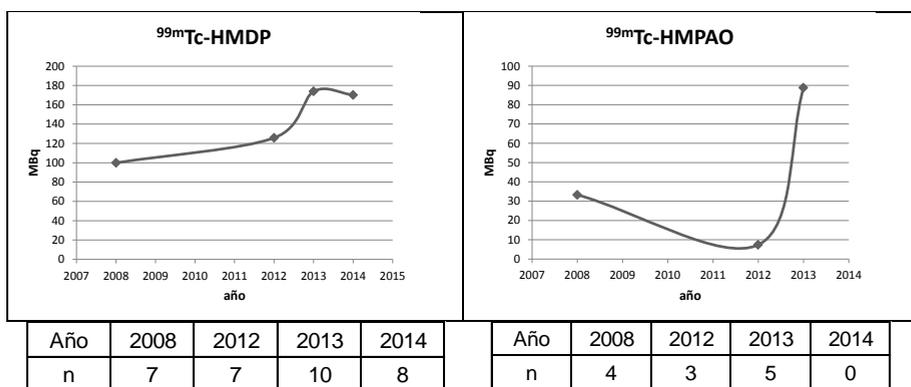


Fig. 5.13.-  $C_6$ : Diferencias entre actividad prescrita y actividad real administrada para el  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP y  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO en los años de estudio.

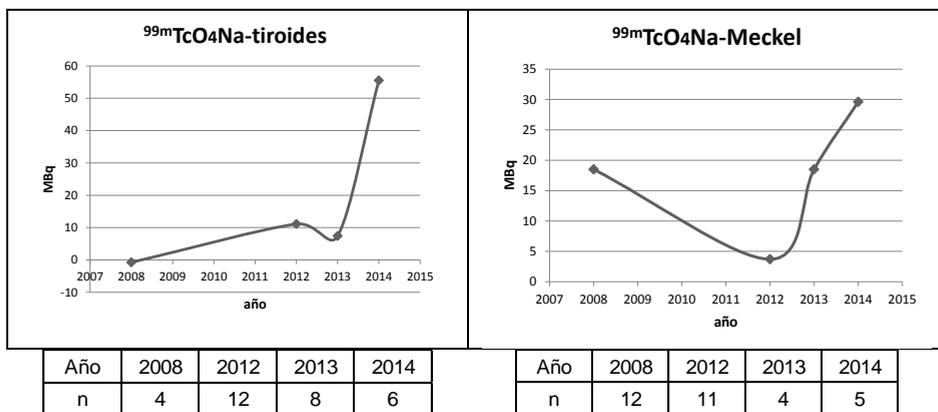


Fig. 5.14.- C<sub>6</sub>: Diferencias entre actividad prescrita y actividad real administrada para el <sup>99m</sup>Tc-O<sub>4</sub>Na en la exploración de tiroides y Meckel en los años de estudio.

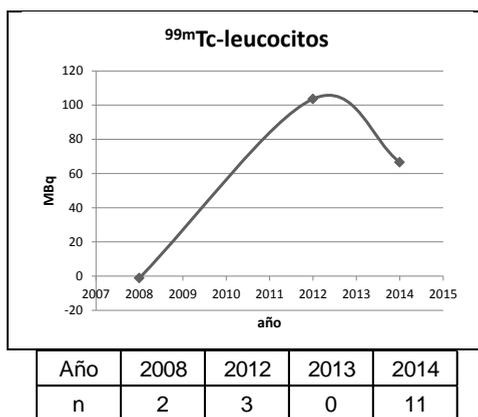
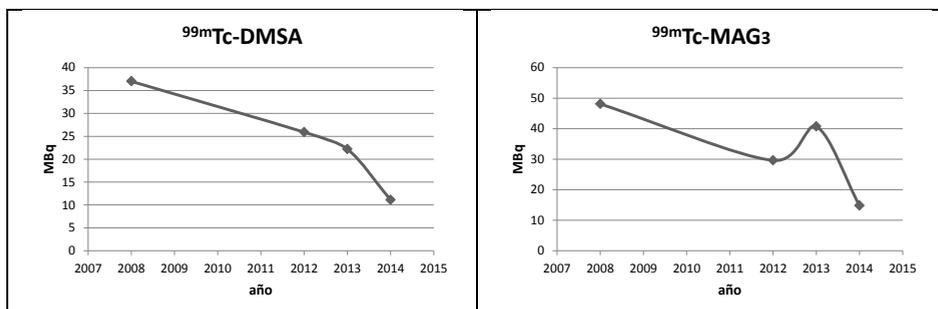


Fig. 5.15.- C<sub>6</sub>: Diferencias entre la actividad prescrita y actividad real administrada para el <sup>99m</sup>Tc-leucocitos en los años de estudio.

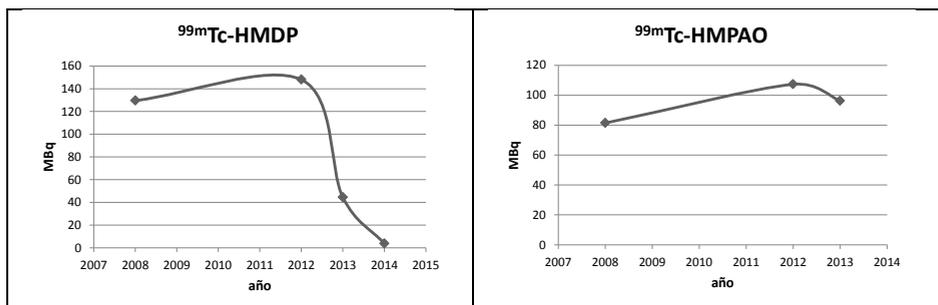
En las figuras (Fig. 5.16 - Fig. 5.19) se muestra para cada radiofármaco la evolución del indicador C<sub>7</sub> (diferencias entre la actividad real administrada y la actividad de referencia).



Año	2008	2012	2013	2014
n	98	91	78	38

Año	2008	2012	2013	2014
n	15	3	5	6

Fig. 5.16.- C7: Diferencias entre la actividad real administrada y la actividad de referencia para el  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA y  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> en los años de estudio.



Año	2008	2012	2013	2014
n	7	7	10	8

Año	2008	2012	2013	2014
n	4	3	5	0

Fig. 5.17.- C7: Diferencias entre la actividad real administrada y la actividad de referencia para el  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP y el  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO en los años de estudio.

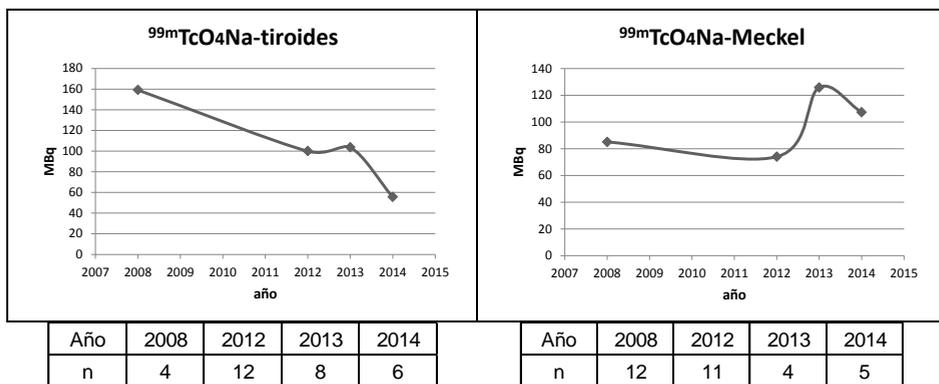


Fig. 5.18.- C7: Diferencias entre la actividad real administrada y la actividad de referencia para el  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  en la exploración de tiroides y Meckel en los años de estudio.

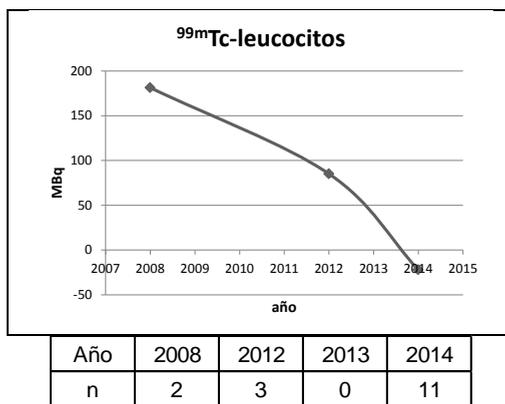


Fig. 5.19.- C7: Diferencias entre la actividad real administrada y la actividad de referencia para el  $^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos en los años de estudio.

## 5.4.2 Indicadores de resultados

Los indicadores de resultados calculados para evaluar el impacto de la optimización de los radiofármacos en la población pediátrica en términos de reducción del riesgo radiológico de sobreexposición manteniendo la calidad de la imagen diagnóstico son cuatro, uno de

efectividad y tres de seguridad. En la Tabla 5.30 se muestran para cada uno de los años de estudio los valores de los indicadores evaluados.

Tabla 5.30.- Indicadores de resultados

		2008	2012	2013	2014
<b>E<sub>1</sub></b>	N <sub>E1</sub>	0	15	22	55
	n (%)	0 (0)	15 (100)	22 (100)	55 (100)
<b>S<sub>1</sub></b>	N <sub>S1</sub>	142	127	109	63
	n (%)	135 (95,1)	118 (90,8)	97 (87,4)	34 (45,9)
<b>S<sub>2</sub></b>	N <sub>S2</sub>	142	127	109	63
	E <sub>Sob</sub> (mSv)	1,0 (0,8)	0,8 (0,7)	0,7 (0,8)	0,4 (0,8)
<b>S<sub>3</sub></b>	N <sub>S3</sub>	0	15	22	55
	RR (%)	-	0,02 ± 0,02 (0,01 - 0,03)	0,02 ± 0,02 (0,01 - 0,03)	0,02 (0,02)

*E<sub>1</sub>: Indicador de efectividad. Pacientes en los que la validación no ha afectado a la exploración; S<sub>1</sub>: Indicador de seguridad. Pacientes con actividad sobredosificada; S<sub>2</sub>: Indicador de seguridad: Dosis efectiva media de sobreexposición (mSv); S<sub>3</sub>: Indicador de seguridad: Reducción del riesgo radiogénico en la población validada. N<sub>E1</sub>: Número total de pacientes validados; N<sub>S1</sub> y N<sub>S2</sub>: Número total de pacientes con actividad sobredosificada; N<sub>S3</sub>: Número total de pacientes validados.*



## **6 DISCUSIÓN**



El objetivo de este estudio ha sido evaluar la calidad del proceso de utilización de los radiofármacos con el propósito de demostrar el impacto de la validación radiofarmacéutica en la seguridad y efectividad del uso diagnóstico de los radiofármacos en pediatría, así como obtener información útil para estandarizar la comunicación del riesgo radiológico de las exploraciones a los profesionales sanitarios y a los pacientes.

Para ello, se evaluaron las actividades prescritas, actividades reales administradas y actividades de referencia indicadas en la guía EANM de los pacientes pediátricos sometidos a exploraciones diagnósticas de medicina nuclear durante el año 2008 y se determinó la actividad sobredosificada, para estimar posteriormente el riesgo debido a la sobredosificación. La información obtenida en este grupo de pacientes (estudio retrospectivo) permitió por una parte conocer la dosificación real de radiofármacos y por otra definir el punto de partida de la calidad del proceso de utilización de los radiofármacos. Asimismo, esta parte del estudio permitió definir las bases sobre las que desarrollar la fase prospectiva del estudio encaminada a optimizar la selección de dosis de radiofármacos. En este estudio se ha considerado una actividad optimizada cuando la actividad real administrada se aproxima al estándar de referencia indicado en la guía EANM, admitiendo un incremento máximo del 30%, ya que este margen representa aproximadamente el porcentaje de pérdida de actividad que se puede producir, debido a los distintos factores que se presentan en la práctica clínica, desde que se analiza la prescripción hasta que el paciente recibe el radiofármaco y, en consecuencia, se considera aceptable.

En este estudio la estimación del riesgo radiológico y radiogénico de sobreexposición se ha seleccionado como la variable para comparar el

riesgo al que se somete al paciente al administrar un radiofármaco para realizar una exploración diagnóstica ante dos prácticas distintas, la primera considera los pacientes en los que la actividad prescrita no ha sido optimizada por la validación radiofarmacéutica y la segunda tiene en cuenta los pacientes sometidos a optimización por validación radiofarmacéutica. Esta comparación debe realizarse en poblaciones de niños de edad similar, por este motivo la comparación del riesgo de sobreexposición realizada en este estudio entre el grupo de pacientes con prescripción de actividad no optimizada (pacientes reclutados en 2008) frente a los pacientes con prescripción de la actividad optimizada por validación radiofarmacéutica (pacientes optimizados durante los años 2012 a 2014) es válida, ya que el análisis de la variable edad de los pacientes incluidos en ambas fases del estudio no presenta diferencias estadísticamente significativas (Tabla 5.26).

La reducción del riesgo radiogénico como indicador de seguridad se ha calculado en la fase prospectiva del estudio. Para ello, se ha calculado en cada uno de los pacientes la diferencia entre el riesgo hipotético que se hubiera alcanzado en el caso de administrar la actividad prescrita y el riesgo real de la administración de la actividad validada.

## **6.1 PACIENTES Y PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS**

La elevada proporción de pacientes afectados de infección del tracto urinario (ITU) que han sido incluidos en el estudio justifica la media de edad de la población estudiada (2,5 años) y también la prevalencia del género femenino de los pacientes incluidos en el estudio, ya que la prevalencia de pielonefritis en las ITU es mayor en los primeros años de vida y en el género femenino (64% de mujeres)<sup>72</sup>. Por otra parte, es la

patología más frecuente en la población pediátrica atendida en el Servicio de Pediatría y derivada al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, representando el 67% del total de las patologías atendidas.

En la situación actual, los avances en los radiofármacos y en las técnicas de diagnóstico permiten realizar exploraciones que aportan información funcional, que puede ser bioquímica, metabólica o molecular, considerada esencial en el diagnóstico y seguimiento de muchas patologías. Para llevar a cabo estos procedimientos diagnósticos se administran bajas actividades de radiofármaco y bajas dosis de radiación que entrañan un bajo riesgo para los pacientes. Por ello, en los últimos años se ha incrementado la solicitud de estas exploraciones, incluso destinadas a niños de edad inferior a un año. De hecho, un estudio reciente, realizado en un Hospital pediátrico de Boston entre los años 2000-2009, indica que de un total de 3.330 exploraciones, 2.570 fueron realizadas a niños de edad inferior a un año<sup>6</sup>.

Además, en esta última década los avances en los radiofármacos emisores de positrones y en las nuevas técnicas de diagnóstico, que permiten la combinación de la imagen anatómica y funcional (PET/SPECT-TAC/RM), han contribuido a que estas exploraciones se consideren de gran utilidad en el campo de la oncología<sup>11</sup>. No obstante, en medicina nuclear pediátrica las exploraciones más solicitadas siguen siendo las del tracto urinario suponiendo más del 60% de los procedimientos solicitados<sup>72</sup>.

Durante los años en los que se ha realizado el estudio, el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia ha experimentado una disminución importante del número de exploraciones (Fig. 5.1). Las exploraciones realizadas en 2014 representan

el 44% de las realizadas en 2008. Esta disminución ha sido consecuencia de la disminución en la solicitud de la gammagrafía renal, manteniéndose invariable la demanda del resto de exploraciones. La disminución en la frecuencia de solicitudes de esta exploración diagnóstica es consecuencia de las recomendaciones publicadas en la guía de práctica clínica sobre infección del tracto urinario en la población pediátrica por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad en el año 2011<sup>112</sup>. Esta guía no recomienda la realización rutinaria de la gammagrafía renal en fase aguda de la ITU en pacientes pediátricos. Sin embargo, puede considerarse un uso selectivo de la gammagrafía renal con <sup>99m</sup>Tc-DMSA en la fase aguda en función de la disponibilidad del Servicio de Medicina Nuclear, o bien en aquellos casos en los que el resultado condiciona el manejo diagnóstico posterior del paciente, en cuanto a la indicación de tratamientos y/o pruebas complementarias. Esta guía también recomienda la realización de la gammagrafía renal a partir de los 6 meses de una primera ITU febril cuando se cumpla cualquiera de los criterios establecidos en la misma (datos clínicos, analíticos o radiológicos que indiquen una alta probabilidad de que exista afectación renal, así como los pacientes pediátricos que presenten ITU recurrentes febriles).

En el año 2008 el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia ante una situación de ITU con sospecha de pielonefritis solicitaba al Servicio de Medicina Nuclear durante las primeras 48 horas de la fase aguda una gammagrafía renal, que en caso de confirmar la sospecha diagnóstica de pielonefritis se intensificaba el tratamiento antibiótico y en caso de gammagrafía renal negativa el pediatra modificaba la pauta antibiótica modificando la vía de administración del antibiótico, de intravenosa a oral. Además, en caso de diagnóstico positivo de pielonefritis se solicitaban varias gammagrafías durante la

fase de seguimiento del paciente siguiendo la guía de práctica clínica vigente. Esta situación generó en ese año una elevada demanda de esta prueba diagnóstica que representó un 69% del total de exploraciones realizadas.

En el año 2013 el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, basándose en la guía de práctica clínica sobre infección del tracto urinario en la población pediátrica<sup>112</sup>, estableció un cambio en su protocolo de actuación de forma que los exámenes complementarios de imagen desde esa fecha se realizan por ecografía reno-vesical y la solicitud de la gammagrafía cortical renal se reserva para los casos de enfermedad renal crónica, bacteriemia, infección por patógeno distinto a *Escherichia Coli*, o en los casos en que tras 72 horas de tratamiento con antibiótico no se obtenga respuesta terapéutica. Ante esta situación, en pacientes con ITU, a quienes no se les realiza la gammagrafía renal y el diagnóstico es de infección febril del tracto urinario no es posible realizar la confirmación del diagnóstico de pielonefritis.

La gammagrafía renal con <sup>99m</sup>Tc-DMSA es la técnica de imagen más apropiada para la evaluación del daño cortical renal y puede modificar la estrategia de tratamiento y el seguimiento de la pielonefritis<sup>72,113</sup>. Esta técnica es más sensible, fiable y simple que la urografía intravenosa, ecografía e incluso Doppler tanto en la detección de lesiones agudas como en la detección de secuelas<sup>6,72,114</sup>(cicatriz). Por el contrario, las anomalías detectadas en la gammagrafía renal no son específicas, de forma que los defectos focales pueden ser atribuibles a la infección aguda pero también a cualquier otra enfermedad subyacente, como absceso, quiste o hidronefrosis. Por tanto, para realizar el diagnóstico diferencial es necesario combinar la gammagrafía con otra técnica que permita diferenciar entre las distintas situaciones.

## 6.2 RADIOFÁRMACOS ADMINISTRADOS

Los radiofármacos administrados con mayor frecuencia a los pacientes incluidos en este estudio, han sido los marcados con el  $^{99m}\text{Tc}$  como radionucleido. Estos presentan un  $T_{1/2f}$  corto (6 horas) por lo que producen una baja dosis de radiación (menos de 10 mSv) en los pacientes y por ello, son los radiofármacos más seguros en pediatría. En este estudio el  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA ha sido el administrado con mayor frecuencia (67%) frente al 33% del resto de radiofármacos.

La gran variabilidad en la dosificación de los radiofármacos, atribuible tanto a las causas técnicas, relacionadas con el radiofármaco, como a las causas farmacocinéticas y farmacodinámicas, relacionadas con el paciente, hacen que la utilización de los radiofármacos en los procedimientos diagnósticos en la población pediátrica plantee problemas de calidad y seguridad de mayor importancia que los problemas observados en la población adulta. En efecto, en la población pediátrica la probabilidad de producir efectos dañinos para su salud es mayor, ya que en edades tempranas la radiosensibilidad es superior.

La responsabilidad por parte de la radiofarmacia sobre la mejora de la calidad y de la seguridad en el uso de los radiofármacos en los pacientes impulsó a la radiofarmacia del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia a desarrollar conjuntamente con el Servicio de Medicina Nuclear un flujo de procesos encaminado a realizar un seguimiento individualizado en el paciente. En esta tesis se han definido una serie de variables e indicadores para evaluar la calidad del proceso y así disponer de medidas objetivas que permitan analizar los factores que pueden afectar significativamente a la actividad real administrada y a la calidad de la imagen diagnóstica. El objetivo final es promover las

buenas prácticas radiofarmacéuticas, entre las que se considera la estimación y reducción del riesgo. Esta manera de actuar ha permitido integrar la cultura de la seguridad y de la gestión de riesgos de los radiofármacos en la cultura de la gestión por procesos.

La radiofarmacia hospitalaria tiene una elevada responsabilidad en la mejora de la calidad y seguridad en el uso de los radiofármacos en los pacientes por lo que desde esta unidad se debe promover el uso seguro de los radiofármacos, sobretudo en pediatría, ya que son los pacientes con mayor radiosensibilidad. Este mayor riesgo en la población pediátrica es debido al crecimiento rápido de los tejidos, la mayor avidez que presentan ciertos órganos por determinados radiofármacos, como por ejemplo la avidez del tejido óseo por los difosfonatos durante la fase de crecimiento. Además, la variabilidad farmacocinética en los niños de edad inferior a un año es elevada, aumentando por ello el riesgo derivado de la utilización de los radiofármacos. Por otra parte, durante los primeros años de vida el tamaño de un órgano en relación con el tamaño corporal, difiere al de los niños de mayor edad y a los adultos, por lo que la energía cedida por el radiofármaco se deposita en un menor volumen provocando una mayor dosis de radiación absorbida y por ello aumenta el riesgo.

El proceso radiofarmacéutico se inicia con la prescripción médica, la cual tiene que ser correcta tanto en el radiofármaco seleccionado, como en la actividad prescrita y hora prevista de administración.

En el proceso de **prescripción** de radiofármaco para su administración a la población pediátrica, el médico nuclear debe realizar una adecuada justificación y optimización de la exploración, así como realizar una valoración cuidadosa de la necesidad de la exploración a partir de la necesidad clínica y de la valoración del balance riesgo-beneficio

asociado a la exploración.

El principio de justificación y optimización implica realizar la mejor exploración en el tiempo preciso, seleccionando el mejor radiofármaco y administrando la mínima actividad de dosificación.

El manejo de los recién nacidos y de los niños de corta de edad es complejo y en él deben tenerse en cuenta una serie de aspectos como son las indicaciones clínicas, el método de obtención de la imagen, el posicionamiento y la inmovilización del paciente, la sedación, la dosis administrada de radiofármaco, la instrumentación, la evaluación de la exposición a la radiación y el riesgo, así como la reducción de la exposición a la radiación.

En la práctica clínica se tiende a prescribir para la población pediátrica actividades más elevadas a las necesarias<sup>78,79</sup> debido a múltiples factores, entre ellos la ausencia de un único estándar de dosificación<sup>22</sup> y a que en la selección de la actividad a administrar, además del peso y tamaño del paciente, intervienen múltiples factores como son el tipo de estudio (estático, dinámico, planar y tomográfico), el flujo fotónico de cada RN, la instrumentación, el tiempo necesario para que el radiofármaco se distribuya y permita realizar la exploración, el porcentaje de actividad acumulada en el órgano de estudio y la necesidad de obtener un estudio en un corto periodo de tiempo para evitar movimientos del paciente<sup>9</sup>. Asimismo, otro factor que contribuye a que el médico prescriptor seleccione actividades elevadas es el hecho de que en muchas instituciones el esquema de dosificación se estableció según la experiencia adquirida en la población estudiada y los equipos de imagen disponibles en el momento, adoptando la tendencia de prescribir la actividad máxima indicada en el Manual de Calidad. A su vez esta práctica está justificada si se considera que

pretende compensar la pérdida de actividad radiactiva que inevitablemente se produce cuando existen retrasos en la administración, uno de los inconvenientes más importantes en el uso de radiofármacos sobre todo cuando los radiofármacos se suministran listos para administrar desde la radiofarmacia externa.

En la Tabla 5.7 se observa que la actividad prescrita no supera la actividad máxima indicada en el Manual de Garantía de Calidad (Tabla 4.4) excepto en el caso del  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  utilizado en la gammagrafía tiroidea. Esta situación se justifica porque a pesar de que la adquisición de la imagen se hace de forma inmediata la prueba se realiza con mayor retraso debido a que estos pacientes requieren una consulta médica previa antes de abordar la exploración. Asimismo, en la tabla se observa que se tiende a prescribir la máxima actividad para los radiofármacos  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO,  $^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos.

En el caso del  **$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA** el ámbito de actividad es estrecho entre 18,5 y 111MBq (0,5 - 3 mCi) ya que la actividad máxima no es demasiado elevada. Además, es un radiofármaco en el que la adquisición de la imagen se realiza a partir de las tres horas de administración, por lo que se tiende a prescribir actividades hacia el límite superior y de esta forma asegurar las cuentas necesarias durante el proceso de adquisición de la imagen. Sin embargo, la detección de problemas en algunas de las imágenes, donde se visualizaba un aumento de la actividad de fondo y de la actividad hepática (Fig. 3.20-B), hizo que la unidad de radiofarmacia del hospital planteara a los médicos nucleares la reducción de la actividad prescrita, sobretudo en pacientes de edad inferior a 1 año, ya que en estos pacientes la excreción renal del radiofármaco está relacionada con el grado de maduración renal. Esta recomendación fue aceptada por los médicos nucleares, lo que explica

en parte, la diferencia encontrada en la relación entre la actividad prescrita y la de referencia para este radiofármaco, entre la fase retrospectiva y prospectiva de este estudio (Tabla 5.10).

En el caso del  **$^{99m}\text{Tc-HMPAO}$** , aunque la adquisición de la imagen es inmediata el porcentaje de actividad administrada que se distribuye en cerebro es bajo, aproximadamente un 7%<sup>26</sup>. Por ello, un cambio fisiológico del paciente bien en el flujo sanguíneo o en el patrón metabólico son los condicionantes principales en la selección de la actividad<sup>6</sup>.

Finalmente en el  **$^{99m}\text{Tc-leucocitos}$**  se tiende a prescribir la máxima actividad, que es de 370 MBq (10 mCi), debido a que en esta preparación se requiere el marcaje de los leucocitos del propio paciente, cuyo rendimiento de marcaje depende de las condiciones del paciente, de forma que tras seleccionar la actividad máxima la actividad resultante alcanza unos valores comprendidos entre 185 y 296 MBq (5 y 8 mCi).

En las condiciones de trabajo del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia la actividad prescrita de los radiofármacos administrados durante este estudio se encuentra en un ámbito comprendido entre 1,2 y 5,0 veces superior a la actividad de referencia (Tabla 5.9). Estos valores están de acuerdo con los publicados en el trabajo de Treves y col<sup>7</sup>. Pero en este estudio no se llega en ningún caso a superar el factor de 10. Por otra parte, se observa que entre los años 2008 y 2012 existe una tendencia a reducir la actividad prescrita del  $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ ; sin embargo, esta tendencia se estabiliza entre los años 2013 y 2014.

La actividad prescrita de  $^{99m}\text{Tc-leucocitos}$  se mantiene durante el periodo

de estudio (2008-2014). Sin embargo, si la actividad prescrita se normaliza por unidad de peso, se observa que la actividad prescrita se reduce con los años, ya que la edad y por lo tanto el peso de la población atendida en el año 2014 es mayor al de la población atendida en el año 2008.

En este estudio los radiofármacos que se han prescrito con más sobredosificación son el  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA, el  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> y el  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ . La justificación de esta tendencia para el  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA y el  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  ya se han comentado anteriormente. En el caso del  **$^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>** aunque tras la administración la adquisición de la imagen es inmediata, la administración puede sufrir más retrasos que el  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA que se administra a primera hora.

La **validación radiofarmacéutica** es un proceso en el que además de verificar la concordancia entre el radiofármaco y la exploración prescrita de acuerdo con la indicación aprobada en ficha técnica pretende ajustar a las necesidades del paciente la actividad prescrita. En pediatría la distribución, metabolismo y eliminación del radiofármaco siguen un patrón distinto al que se presenta en el adulto, por lo que se requiere un ajuste de la actividad individualizada en función de la edad y peso del paciente, de forma que se pueda conseguir el máximo beneficio (máxima calidad de la imagen) con el mínimo riesgo para el paciente. Pero en la práctica el ajuste de la actividad no es un método exacto, por lo que se requiere previamente un análisis de la situación inicial para determinar la actividad que se administra al paciente a partir de la actividad prescrita. Para ello, se deben tener en cuenta todos los factores que contribuyen a que se reduzca la actividad.

En el año 2008, la unidad de radiofarmacia planteó al Servicio de Medicina Nuclear iniciar un proceso de optimización en la selección de las actividades prescritas de los radiofármacos. Para ello, se utilizó como

referencia la guía de la EANM, ya que esta guía podía ser la base para reducir la actividad administrada en los niños utilizando diferentes metodologías. El Servicio de Medicina Nuclear aceptó la propuesta y se inició el estudio con los radiofármacos que presentaron mayor variabilidad en la actividad prescrita. Así, la unidad de radiofarmacia seleccionó el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA para iniciar la actividad de la validación radiofarmacéutica de las actividades prescritas. Esta selección estuvo justificada porque representaba a un elevado porcentaje de la población pediátrica (67%) que requería la utilización de radiofármacos. Además, se trata de pacientes de menor edad, presentando el 36% de los pacientes que reciben este radiofármaco una edad inferior a 1 año, por lo que, además de ser más radiosensibles, presentan inmadurez de la función renal, que conlleva una disminución de la excreción renal del radiofármaco aumentando la actividad de fondo y la eliminación hepática, dificultando la interpretación de la imagen<sup>6,75,115</sup>. Además, de acuerdo con el trabajo de investigación que compara la actividad de radiofármacos en 13 hospitales pediátricos el  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA es el radiofármaco que presenta una variabilidad mayor<sup>7</sup>.

Recientemente Alessio y col<sup>116</sup> han publicado la importancia de disponer de niveles de referencia en medicina nuclear, ya que resultan de ayuda para realizar la selección de las actividades que garanticen en la práctica que las exploraciones se realizan sin exceso de dosis de radiación. Ahora bien, la selección de los niveles de referencia debe realizarse con criterios generales sin olvidar las particularidades de cada centro hospitalario lo que puede conducir a la necesidad de disponer de valores de referencia locales en los que se contemplarían las necesidades particulares de cada centro (equipamiento, tiempo de exploración, tipo de estudio, experiencia etc.). La gran variedad en los distintos equipos de medicina nuclear hace que una misma actividad

administrada a los pacientes de distintos hospitales no permita obtener imágenes de calidad equivalente. Por esta razón distintas sociedades profesionales proponen definir, además de los niveles de referencia nacionales, los niveles de referencia locales, así como utilizar un nuevo concepto, la duración de la actividad administrada del radiofármaco "*Administered Activity Duration Product*" (ADP)[MBq\*min] para asegurar que la dosis de radiación y la calidad de la imagen son las adecuadas. En pediatría un único nivel de referencia podría decirse que tiene poco valor, de forma que la dosificación y el procedimiento para asegurar la seguridad de la dosis a los pacientes pediátricos debe ser adaptado para cada paciente.

En el año 2012 en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia se inició la optimización mediante validación radiofarmacéutica con un 11,5% de pacientes validados, alcanzando en el año 2014 un valor comprendido entre el 75 y el 100% en todos los radiofármacos excepto para el  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  para el diagnóstico de divertículo de Meckel y en el  $^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos, en los que se alcanzó el 40% y el 54,5% respectivamente en el año 2014.

En el caso del  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  para el diagnóstico de divertículo de Meckel se optimiza la actividad prescrita cuando se prescribe una actividad superior a 148 MBq (4 mCi) porque de acuerdo con la literatura publicada independientemente del peso del paciente la exploración con este radiofármaco se realiza con una actividad de 148 MBq (4 mCi), debido a la dificultad de localizar la captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato en la mucosa gástrica, por ser la captación inferior y la actividad de fondo mayor en niños de menor edad respecto a niños de mayor edad<sup>6</sup>. Esta variación en la captación hace disminuir el cociente actividad órgano diana/fondo, dificultando el diagnóstico. En el caso de la gammagrafía

con  $^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos se alcanza una validación radiofarmacéutica con optimización en el 54,5% de las prescripciones porque en el 55,5% restante la actividad prescrita estaba en concordancia con la actividad de referencia, no requiriendo, por ello, optimización.

El porcentaje de reducción en la actividad prescrita conseguido mediante el proceso de validación ha sido alrededor del 30% en todos los radiofármacos excepto en el  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> en el que el porcentaje de reducción de la actividad prescrita ha alcanzado el 41,7%. Además, tras el proceso de validación la mayor reducción de la actividad prescrita se realiza para los pacientes de menor rango de edad y peso (entre el 33 y el 32%, en el rango de edad, de 0 a 7 años y entre el 36 y 31% en los pacientes con un peso hasta 27 kg). En los pacientes de mayor edad (12 a 16 años) y peso superior a 47 kg la reducción de la actividad representa un 25%. Además, en este último grupo se debe considerar el hecho de que al presentar mayor variabilidad de peso, también existe una elevada variabilidad anatómica del paciente por lo que la reducción de la actividad puede condicionar la calidad de la imagen<sup>80</sup>.

La radiofarmacia es responsable tanto de la **preparación** como de la **dispensación** del radiofármaco para asegurar que la actividad administrada sea la más próxima a la actividad prescrita. Para ello, debe ajustarse la actividad de forma que los retrasos entre la preparación y dispensación no afecten a la actividad real administrada.

Del total de radiofármacos dispensados en este estudio el 96% han sido suministrados por la radiofarmacia externa en forma de monodosis y el 4% restante, que corresponde al marcaje de leucocitos, se preparan en la radiofarmacia del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

El suministro de radiofármacos por la radiofarmacia externa presenta

varios inconvenientes. Uno de ellos es su elevado coste y otro son los problemas derivados del retraso en la administración, causado por retrasos del paciente o retrasos en la programación, ya que en estos casos podrían desarrollarse problemas de índole muy diversa. Por una parte la actividad administrada sería muy inferior a la inicialmente programada. Por otra parte, puede suceder que el radiofármaco no cumpla las especificaciones del fabricante debido al aumento de las impurezas radioquímicas, como es el caso del  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, o se puede obtener una disminución de la actividad específica, que afectaría a aquellos radiofármacos que presentan un mecanismo de transporte activo para su localización en el órgano diana<sup>18</sup>. En estos casos la inestabilidad del radiofármaco genera problemas de calidad de la imagen que dan lugar a la repetición de la exploración (Fig. 3.11).

En estas situaciones la actuación del especialista en radiofarmacia con formación tanto en las propiedades químicas como en las farmacocinéticas de los radiofármacos permite optimizar la calidad y seguridad en el paciente que recibe el radiofármaco.

Para minimizar en la medida de lo posible los inconvenientes derivados del suministro externo de radiofármacos una de las actuaciones implantadas en este hospital ha sido adelantar la administración de estos radiofármacos al momento de entrega, pactar condiciones de entrega con la unidad de radiofarmacia externa, así como decidir qué radiofármacos se preparan en el propio hospital.

Mediante las medidas realizadas durante el subproceso de **recepción** se ha podido comprobar que la actividad notificada por la unidad externa de radiofarmacia de los radiofármacos incluidos en el estudio es correcta para su dispensación. La actividad notificada no difiere de la actividad medida en ningún grupo de radiofármacos (error inferior al

2%)<sup>44</sup>.

Tanto la actividad notificada como la actividad medida para los radiofármacos  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ ,  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ ,  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  es muy superior a la actividad prescrita y dispensada. Estas diferencias durante los años 2008 y 2012 fueron intencionadas debido a que durante este periodo se solicitaban los preparados con mayor actividad para tener la opción de dispensar el radiofármaco en una situación de urgencia, realizar la pureza radioquímica del  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$  antes de administrar, o bien, ajustar mejor la actividad en caso de retraso.

Durante el proceso de dispensación se dispensa más actividad que la prescrita en todos los radiofármacos, pero siempre menor al 20% según la recomendación de la norma 10 CFR 35.63<sup>117</sup>. Esta mayor actividad dispensada está justificada para asegurar los valores de actividad administrada en caso de que se produzcan retrasos en la administración y también como procedimiento destinado a compensar las pérdidas de actividad retenida en jeringa, como propone el trabajo de Galbraith y col. para el caso particular del  $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ <sup>43</sup>. En la Fig. 5.8 se observa que en todos los radiofármacos el error en la actividad dispensada es inferior al 10% aunque en el caso del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  el error es mayor (11,9%) sin alcanzar el 20%, que es el aceptado como estándar de calidad. Este mayor error en el  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  puede atribuirse al hecho de que este radiofármaco se utiliza para realizar renogramas y en este tipo de exploración la hora prevista de administración es media hora antes a la hora de administración, ya que se requiere preparar adecuadamente al paciente mediante una correcta hidratación. El  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  utilizado para la exploración del tiroides presenta un error entre la actividad dispensada y la actividad prescrita del 9,1%. En este caso, los pacientes requieren una consulta previa por parte del médico nuclear, por lo que

no es infrecuente que se produzcan retrasos en la hora de administración lo que implica una reducción de la actividad administrada. En estos dos radiofármacos ( $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  y  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ ) debería hacerse un esfuerzo para mejorar la programación del Servicio de Medicina Nuclear. En el resto de radiofármacos la hora de cita y la hora prevista de administración no difieren significativamente.

La **administración de los radiofármacos** se realiza en el Servicio de Medicina Nuclear y tanto durante el proceso de administración del radiofármaco como durante la adquisición de la imagen es esencial una adecuada comunicación entre el personal de medicina nuclear y los niños, padres o familiares, de forma que ayude a relajarlos y a minimizar los movimientos durante la administración del radiofármaco y durante la adquisición de la imagen, ya que de esta forma es posible evitar repeticiones de las exploraciones. A veces es necesaria la inmovilización mediante técnicas seguras, así como la sedación o incluso anestesia. Todo ello conlleva retrasos en la hora prevista de administración que, como ya se ha indicado anteriormente, condicionan la actividad administrada, sobre todo si no se dispone de personal con paciencia, adaptación y experiencia.

El personal de enfermería registra en el sistema informático Calysap® la hora real de administración de forma que el sistema calcula la actividad teórica administrada. Este cálculo tiene dos ventajas por una parte ofrece información al personal de enfermería de la actividad que tiene el radiofármaco en el momento de administrar, de forma que en caso de exceso en la actividad debido a un adelanto en la administración, o bien en caso de disminución de la actividad cuando hay retraso, puedan solicitar a la radiofarmacia del hospital un reajuste de la actividad. Por otra parte al determinarse la actividad teórica

administrada a la hora de administración se puede calcular con mayor exactitud el riesgo radiológico tal como establecen las recomendaciones de la ICRP así como Alessio y col. encaminadas a optimizar la dosis de radiación en pediatría<sup>4,116</sup>.

Otro de los factores que afecta a la actividad administrada es la actividad retenida en jeringa. Debido a la variabilidad de información publicada en la literatura, en esta Tesis se ha realizado un estudio "*in vitro*" que permite determinar el factor de retención de los radiofármacos estudiados (Tabla 5.17) según el tipo de jeringa utilizado para su acondicionamiento, así como la actividad y el volumen utilizados (Tabla 4.6). Se ha obtenido un factor de retención superior al 10% para todos los radiofármacos excepto para el <sup>99m</sup>Tc-HMPAO en el que se obtuvo un factor de retención del 8% y para el <sup>99m</sup>Tc-leucocitos que fue despreciable. Los dos radiofármacos para los que se ha determinado mayor factor de retención han sido el <sup>99m</sup>Tc-DMSA y el <sup>99m</sup>Tc-HMDP. En el caso del <sup>99m</sup>Tc-DMSA los valores obtenidos en este estudio son inferiores (17%) a los publicados en la bibliografía que oscilan entre el 50-80%<sup>41,42</sup>. Además, no presentan variabilidad (16,4 -18,5%) al contrario de los valores descritos por Galbraith y col<sup>43</sup>.

Los valores del factor de retención obtenidos se han tenido en cuenta para optimizar la actividad prescrita. En la Fig. 5.9 se observa que entre la actividad prescrita y/o la validada frente a la actividad real administrada el error es superior a un 20% para el <sup>99m</sup>Tc-DMSA y <sup>99m</sup>Tc-HMDP, siendo estos dos radiofármacos los que presentan un mayor factor de retención.

Como se puede observar en la Fig. 5.9 la dispensación intencionada de más actividad en el caso del <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> y del <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>Na en la gammagrafía tiroidea no ha provocado una sobredosificación en la

actividad real administrada, sino más bien al contrario, ha permitido mantener el error entre la actividad prescrita y la actividad real administrada dentro de valores aceptables, inferiores al 20%, siendo del 7% en el caso del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  y del 3% en el caso de  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  para la gammagrafía tiroidea.

Asimismo, en la Fig. 5.9 se observa que todas las fases del proceso pueden considerarse correctas, obteniendo un error inferior al 20% entre la actividad prescrita y/o la validada frente a la actividad real administrada en todos los radiofármacos excepto en el  $^{99m}\text{Tc-DMSA}$  cuyo error es del 22,8% y en el  $^{99m}\text{Tc-HMDP}$  que es 21,2%. En ambos casos, la causa principal de estos errores puede atribuirse a la actividad retenida en jeringa, que es del 17,4% y del 16,0% para el  $^{99m}\text{Tc-DMSA}$  y  $^{99m}\text{Tc-HMDP}$  respectivamente.

Variaciones superiores al 20% entre la actividad prescrita y la actividad real administrada pueden producir variaciones clínicas significativas<sup>56</sup>. En la práctica diaria las situaciones que de forma individual dan lugar a una variación en la actividad del radiofármaco superior al 20% son pocas. Sin embargo, estas situaciones pueden coincidir en el tiempo de forma que pueden dar lugar a variaciones de dosificación superiores al 20% y hasta el 30%. Por ello, en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset se definió el estándar de dosificación tomando como base la guía de dosificación de la EANM y aceptando un error del 30%, ya que se acepta que el error entre la actividad validada y la actividad real administrada no debería ser superior al 30%.

La administración de radiofármacos para realizar las exploraciones diagnósticas de medicina nuclear producen en los pacientes una dosis efectiva que se encuadra dentro de lo que se considera baja dosis de radiación ionizante (menor de 100 mSv), cuya radiobiología es menos

conocida y está sometida a un mayor nivel de incertidumbre que la radiobiología atribuible a altas dosis de radiación.

En cuanto al impacto biológico de la exposición a las radiaciones ionizantes, la epidemiología no puede producir evidencias claras del riesgo estocástico de cáncer cuando se tiene en cuenta el rango de dosis bajas que es el utilizado en las exploraciones diagnósticas de medicina nuclear. Por este motivo, la tasa de carcinogénesis atribuible a la administración de radiofármacos se estima a partir de la extrapolación de observaciones basadas en dosis de radiación más alta, utilizando la hipótesis del modelo lineal sin umbral (LNT). Según esta hipótesis se supone que aproximadamente el 0,005% de una población en general expuesta a un dosis efectiva de 1 mSv desarrollará cáncer durante su vida después de un periodo de latencia de años o décadas. En los niños este riesgo es mayor porque son biológicamente más sensibles, de forma que alcanza un valor comprendido entre 0,01 y 0,02%. El escalado de la estimación de riesgo entre ambas poblaciones se obtiene multiplicando el riesgo de cáncer para la población en general por un factor comprendido entre 2 y 3.

En protección radiológica contra las bajas dosis de radiación es universalmente admitido el concepto ALARA que aconseja reducir al máximo la dosis de radiación ionizante.

Los valores sobre la estimación de la **dosis efectiva** que ha recibido la población de pacientes de este estudio, como consecuencia de la administración del radiofármaco para llevar a cabo la **exploración diagnóstica**, oscila entre 0,7 y 10,3 mSv (Tabla 5.19), considerando que estos valores representan una dosis de radiación baja pero pueden producir efectos adversos sobre la salud de los pacientes debido a que las radiaciones ionizantes son agentes físicos potencialmente patógenos.

La variabilidad obtenida entre los valores de dosis efectiva depende del radiofármaco, la actividad administrada y la edad del paciente. Para un mismo radiofármaco la dosis efectiva varía en función de la actividad administrada, por tanto es una medida de mejora en la seguridad del paciente reducir la actividad administrada, reduciendo así los riesgos, sin alterar la calidad de la imagen diagnóstica. Existe actualmente un gran énfasis en la evaluación de métodos o medidas que conduzcan a una reducción de la dosis. Así por ejemplo se puede conseguir una reducción de la dosis de varias formas, mediante una utilización justificada de las exploraciones, una optimización de acuerdo con las guías de dosificación pediátrica de las actividades administradas, un ajuste de los protocolos de imagen, o también mediante un procesado y sistemas de imagen actualizados.

Esta tendencia actual a reducir la dosis de radiación ha sido debida al gran interés en los últimos años acerca del riesgo potencial para la salud de los pacientes al ser sometidos a estudios que utilizan radiación ionizante. Pero existe cierta controversia sobre cuál es el riesgo real versus el riesgo potencial de las exposiciones a bajas dosis de radiación a las que someten los procedimientos de medicina nuclear en pediatría, lo cual sigue siendo una fuente continua de debate y discusión.

Recientemente, se ha publicado el primer estudio epidemiológico que ha demostrado un incremento en la incidencia de cáncer asociado a bajas dosis de radiación<sup>89</sup>. Además, existe evidencia experimental que bajas dosis de radiación producen efectos biológicos a nivel molecular. Sin embargo, todavía se mantiene la discusión sobre si estos efectos producen daño (detrimento), ya que estos efectos biológicos pueden ser reparados. Por otra parte, hay evidencia de que las células irradiadas producen efectos biológicos sobre las células vecinas no irradiadas, una

respuesta llamada efecto "bystander". Por eso tanto los organismos nacionales como internacionales han adoptado que toda exposición a la radiación es potencialmente peligrosa.

La estimación de la dosis efectiva que produce la administración de radiofármacos en las exploraciones de medicina nuclear a partir de los datos dosimétricos publicados en las ICRP es un método útil para comparar los efectos potenciales de la radiación resultantes de diferentes prácticas en una población de niños de edad similar<sup>60,93</sup>. También puede utilizarse para realizar una comparación del daño relativo entre procedimientos en los cuales se utilizan radiaciones ionizantes y a la vez puede servir para comparar, justificar u optimizar procedimientos, pero no debe ser utilizada retrospectivamente para determinar el riesgo individual<sup>93</sup>.

Así con esta intención, en este trabajo se ha utilizado la estimación dosis efectiva para determinar el riesgo radiológico que producen las exploraciones de medicina nuclear al administrar un determinado radiofármaco teniendo en cuenta la actividad real administrada a cada paciente. En la Tabla 5.19 se observa que la dosis efectiva de la exploración va disminuyendo progresivamente durante los años de estudio. Esta tendencia es el resultado de la optimización de la actividad administrada como consecuencia de la validación radiofarmacéutica previa.

También se ha determinado el riesgo debido a la actividad sobredosificada, considerándose esta la diferencia entre la actividad real administrada en cada paciente respecto a la actividad de referencia que es la que le correspondería a ese paciente de acuerdo con la guía EANM en función de su peso. La existencia de esta sobredosificación en la práctica clínica se evidencia en el trabajo

realizado por Treves y col<sup>7</sup> en el que se pone de manifiesto que en 13 hospitales pediátricos norteamericanos, la actividad máxima varía en un factor comprendido entre 2 y 10, en cambio la actividad mínima demuestra una amplia variación de hasta un factor de 20 para algunos procedimientos. En el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia la actividad sobredosificada también disminuye progresivamente durante los años de estudio (Tabla 5.20) debido a la validación radiofarmacéutica, excepto en el  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  para la exploración de divertículo de Meckel donde se mantiene la prescripción de 148 MBq (4 mCi). Este riesgo es el considerado innecesario y se ha tratado en este estudio como riesgo de sobreexposición y es el que se ha propuesto reducir mediante el proceso de optimización de la actividad desarrollado en este trabajo, para finalmente maximizar el balance beneficio/riesgo de las exploraciones diagnósticas de medicina nuclear.

Es un elemento crucial que las exploraciones se lleven a cabo en las máximas condiciones de seguridad, lo que implica extremar las precauciones, por tanto es una tarea multidisciplinar y multiprofesional. Los médicos nucleares son los primeros que deben concienciarse sobre la ventaja de la optimización; es decir, administrar según criterio ALARA la mínima actividad necesaria. Es necesario instaurar un cambio de cultura para cambiar la práctica. Se requiere fortalecer la cultura de la radioprotección para alcanzar un uso apropiado de los radiofármacos, es necesario establecer guías de prescripción y estándares de dosificación y por último se debe hacer un esfuerzo y potenciar la comunicación y la educación a los profesionales implicados.

El **riesgo radiológico y radiogénico de sobreexposición**, que se ha cuantificado en este estudio a partir de la dosis efectiva de sobreexposición, debido a la actividad sobredosificada es variable

según radiofármaco. La optimización planteada en este estudio ha conseguido reducir el riesgo radiológico de sobreexposición entre el 63 y el 83% en todos los radiofármacos evaluados excepto en el  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  para la exploración de Meckel y el  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO (Tabla 5.21 y Tabla 5.22), la misma reducción ha sido alcanzada en el riesgo radiogénico de sobreexposición (Tabla 5.25). El  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  para la exploración de Meckel presenta el mayor riesgo de sobreexposición, permaneciendo prácticamente invariable durante los años de estudio (Tabla 5.21 y Tabla 5.22) debido a que este radiofármaco no ha sido incluido en la optimización. Para este radiofármaco en particular está previsto plantear un estudio posterior que permita definir las condiciones de exploración en función de la actividad con el fin de optimizar la dosis de radiación sin afectar al diagnóstico. En el  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO existen varias particularidades que se deben tener en cuenta para realizar una adecuada optimización, entre las cuales cabe resaltar el escaso número de pacientes a los que se administra y las características farmacocinéticas intrínsecas del radiofármaco (porcentaje de actividad administrada que se distribuye en el cerebro bajo, aproximadamente un 7%). Además, presenta problemas de inestabilidad, por tanto menor pureza radioquímica que empeora la imagen. Todas estas particularidades dificultan la optimización de este radiofármaco.

Finalmente la dosis efectiva de sobreexposición ha servido para cuantificar y comparar la reducción del riesgo de sobreexposición de los pacientes cuya actividad no ha sido optimizada por validación radiofarmacéutica durante la fase retrospectiva (2008) y los pacientes validados con reducción de la actividad durante la fase prospectiva (2012-2014). El riesgo de sobreexposición se ha reducido un 60% (Fig. 5.10 y Fig. 5.11). Esta reducción se ha obtenido al comparar los valores medios de dosis efectiva de sobreexposición ( $E_{\text{sob}}$ ), número de radiografías de

tórax y riesgo radiogénico ( $R_{sob}$ ) de los pacientes con actividad no validada incluidos en la fase retrospectiva y los pacientes con actividad validada incluidos en la fase prospectiva. La dosis efectiva de sobreexposición ( $E_{sob}$ ) se ha reducido de 1,0 mSv a 0,4 mSv, expresado como exceso en número de radiografías de tórax pediátricas se ha reducido de 51 a 19 y expresado como probabilidad de riesgo de cáncer ( $R_{sob}$ ) se ha reducido desde 0,02% a 0,008%.

No obstante, al comparar los pacientes cuya actividad no ha sido optimizada por validación radiofarmacéutica entre la fase retrospectiva (2008) y la fase prospectiva (2012-2014) se observa una reducción del 20% en el riesgo radiológico de sobreexposición (Tabla 5.23). Esta reducción puede deberse al efecto temporal y al cambio de cultura progresivo de los médicos nucleares por varios factores, entre ellos la recomendación radiofarmacéutica y la difusión de las guías publicadas por las sociedades científicas.

Por este motivo, el impacto de la validación radiofarmacéutica en la reducción del riesgo radiológico y radiogénico de sobreexposición se ha analizado también en la fase prospectiva del estudio, comparando los pacientes con actividad no optimizada por validación radiofarmacéutica y los pacientes con actividad optimizada por validación. Este análisis confirma la reducción del riesgo radiológico de sobreexposición entorno al 50%, reduciéndose la dosis efectiva de sobreexposición de 0,8 mSv a 0,4 mSv y el número de radiografías pediátricas de 41 a 19 (Tabla 5.24). El riesgo radiogénico de sobreexposición se ha reducido de 0,02% a 0,008%.

En las tres formas de expresar el riesgo de sobreexposición, las diferencias entre los dos grupos (pacientes con optimización de la actividad prescrita mediante validación radiofarmacéutica y los pacientes no

optimizados mediante validación radiofarmacéutica) y las fases del estudio comparadas han alcanzado significación estadística.

Existe desde el año 2008 una iniciativa global de la OMS para la seguridad radiológica en el ámbito sanitario a fin de controlar y minimizar los riesgos al tiempo que se maximicen los beneficios para la salud. La OMS en colaboración con el UNSCEAR pretende mejorar la recolección de datos sobre frecuencia de exploraciones con radiaciones ionizantes y las dosis acumuladas incluyendo los procedimientos pediátricos para realizar una evaluación del riesgo haciendo hincapié en el riesgo pediátrico, ya que la OMS consideró que esa era una prioridad. Actualmente la OMS está trabajando con un programa europeo llamado MELODI, sobre los efectos de las bajas dosis de radiación, y el objetivo es evaluar el riesgo mejorando la recolección de datos sobre exposiciones médicas en el mundo y teniendo en cuenta frecuencia, distribución y edad.

### **6.3 COMUNICACIÓN DEL RIESGO RADIOLÓGICO A LOS PROFESIONALES Y A LOS PACIENTES**

Es importante que la información sobre la dosis de radiación que producen los radiofármacos en los procedimientos de medicina nuclear, así como el riesgo potencial sobre la posibilidad de desarrollar cáncer sea comunicada y compartida entre los profesionales y pacientes.

En la legislación vigente sobre protección radiológica solamente se tiene en cuenta la dosis absorbida de radiación, pero no el tiempo en el que se ha producido esta absorción. Es conocido que una misma dosis de radiación es más dañina si se absorbe en un tiempo corto que si lo hace de forma más dilatada en el tiempo<sup>4</sup>. El motivo es que los procesos de

reparación enzimática de las lesiones radioinducidas del DNA son mucho más eficaces si estas lesiones no se producen simultáneamente sino repartidas en un tiempo más largo. Por ello las técnicas de medicina nuclear (gammagrafía, PET, SPECT) son potencialmente a igualdad de dosis menos dañinas que las de radiodiagnóstico (radiología convencional y TAC). Este hecho no se tiene en cuenta habitualmente en protección radiológica quizás porque la **dosimetría física** es mucho más sencilla que la **dosimetría biológica**.

Son necesarias herramientas de comunicación del riesgo para los profesionales y los pacientes con el fin de facilitar la toma de decisiones del beneficio frente al riesgo de las exploraciones diagnósticas con el uso de radiofármacos. En la Tabla 5.27 se estandariza la información para la comunicación del riesgo radiológico de las exploraciones diagnósticas con uso de radiofármacos en pediatría, a partir de los valores medios de la dosis efectiva resultante de la actividad real administrada de cada radiofármaco en el año 2014, ya que ha sido el año de máxima optimización. Como se observa el  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  y el  $^{99m}\text{Tc-DMSA}$  son los que producen una menor dosis de radiación equivalente a 0,3 y 0,6 años de exposición a la radiación natural respectivamente frente al  $^{99m}\text{Tc-leucocitos}$  y  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$  que producen una mayor dosis de radiación, equivalente a 2,4 y 2,7 años de exposición a la radiación natural. En este estudio también se ha evidenciado que el  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  para la exploración de detección de divertículo de Meckel produce una mayor dosis de radiación comparado por ejemplo con la gammagrafía tiroidea y con los valores de dosis efectiva de referencia indicada en la EANM. Por todo ello, el estudio iniciado con esta Tesis continuará con el objetivo de esclarecer si la administración de una actividad escalada por peso del paciente de acuerdo con las directrices de la EANM altera la interpretación diagnóstica del divertículo de Meckel. Con ello se

pretende obtener información que ayude a seleccionar en la fase de prescripción la actividad óptima en términos de efectividad (éxito en la obtención de la imagen diagnóstica) y seguridad (mínimo riesgo radiológico y radiogénico) para el paciente.

## 6.4 VALORACIÓN DE LA CALIDAD DEL PROCESO

Para evaluar **la calidad del proceso radiofarmacéutico** de utilización de radiofármacos y analizar los factores que pueden afectar significativamente a la actividad administrada y a la calidad de la imagen diagnóstica se han utilizado los indicadores que se discuten a continuación.

El **indicador** de calidad C<sub>1</sub> que evalúa el **proceso de validación** radiofarmacéutica (Tabla 5.28) pone de relieve que a lo largo de los años de estudio ha aumentado de forma significativa el porcentaje de validaciones con optimización de la actividad realizadas. De hecho este indicador toma un valor de 11,5% en el año 2012 y en el año 2014 alcanza el 74,3%. En el momento actual la implantación del proceso de validación con optimización se ha generalizado en toda la población pediátrica excepto para el <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>Na en la exploración del divertículo de Meckel.

El **indicador** de calidad C<sub>2</sub> (radiofármacos con error superior al 10% en la actividad notificada) analiza el **subproceso de recepción** como parte del proceso de dispensación y pone de manifiesto que en algún caso puntual, entre 1 a 2 casos anuales (Tabla 5.28), la radiofarmacia externa entregó el radiofármaco con error en la actividad notificada superior al 10%. Cabe resaltar que en el año 2012 no se detectó ningún caso. La radiofarmacia del hospital notifica estos errores a la radiofarmacia

externa con el objetivo de que este indicador alcance el valor deseado de cero.

El **indicador** de calidad C<sub>3</sub> (radiofármacos con desviación superior al 20% de la actividad prescrita) evalúa el **proceso de dispensación** y pone de relieve los radiofármacos dispensados cuya diferencia entre la actividad prescrita y la actividad dispensada es superior a un 20%. Los valores obtenidos en los años de estudio varían entre un 5 y un 9%. Se debe resaltar que en el caso de los radiofármacos <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>Na para la gammagrafía tiroidea y el <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> la mayor actividad dispensada se ha realizado de forma intencionada ya que en estos radiofármacos es frecuente que se produzcan retrasos en la administración.

El **indicador** de calidad C<sub>4</sub> (número de pacientes con retraso superior a una hora en la administración) monitoriza el **proceso de administración** y cuantifica los pacientes en los que los retrasos en la administración han sido superiores a una hora, puesto que estos son los retrasos que producen una disminución superior al 10% en la actividad administrada. Los valores obtenidos de este indicador oscilan entre un 3% y un 13% (Tabla 5.28). Aunque los retrasos en la administración no dependen de la radiofarmacia, es importante estar concienciado desde esta unidad de que se trata de un factor que afecta al proceso radiofarmacéutico y en consecuencia se debe tener en cuenta en la estandarización de la actividad real administrada.

Además de los retrasos en la administración, como ya se ha indicado con anterioridad la retención del radiofármaco en la jeringa y la variación en la actividad notificada también condicionan la actividad real administrada.

El **indicador** de calidad C<sub>5</sub> (pacientes con desviación negativa superior

al 20% entre la actividad prescrita y la actividad real administrada), también evalúa la calidad del **proceso de administración** y cuantifica los pacientes en los que la actividad real administrada presenta una desviación superior al 20% de la actividad prescrita. El mayor valor para este indicador se alcanza en el año 2008 (Tabla 5.28) indicando que durante este año un 47,9% de pacientes recibieron una actividad que representaba un 80% de la prescrita. En años posteriores el porcentaje de pacientes que fueron infradosificados fue inferior (22,3% y 25,7% en los años 2012 y 2014) pero se considera excesivo. El mayor valor obtenido en el año 2008 puede ser debido a que hayan coincidido en un mismo paciente varios factores y con ello la reducción de la actividad administrada haya sido de mayor magnitud. Los resultados aportados por este indicador han servido para estandarizar la actividad real administrada aceptando una variación máxima respecto a la actividad de referencia del 30%.

Variaciones superiores al 20% entre la actividad prescrita y la actividad real administrada pueden producir variaciones clínicas significativas siempre y cuando la actividad prescrita esté muy ajustada al estándar de referencia establecido<sup>56</sup>. En este estudio a pesar de que en el año 2008 el 47,8 % de pacientes recibieron una actividad real administrada inferior a un 20% de la actividad prescrita en ningún caso fue necesario repetir la exploración, lo que indica que en el año 2008 la actividad real administrada era muy superior a la actividad de referencia.

El **indicador de calidad del proceso** C<sub>6</sub> (diferencias entre actividad prescrita y actividad real administrada). El valor obtenido para este indicador aumenta a medida que se reduce la actividad real administrada como resultado de la validación radiofarmacéutica (Fig. 5.12 - Fig. 5.15). Los siete radiofármacos muestran una clara elevación de este indicador en el año 2014 y para algunos de ellos, como el <sup>99m</sup>Tc-

MAG<sub>3</sub>, <sup>99m</sup>Tc-HMDP, <sup>99m</sup>Tc-HMPAO y el <sup>99m</sup>Tc-leucocitos este incremento ya se observa en el año 2013. La disminución de este indicador en el año 2014 en el caso del <sup>99m</sup>Tc-leucocitos no es debida a que no exista validación sino a la diferencia de la variable peso, siendo el peso de los tres pacientes registrados en el año 2012 menor al registrado para los 11 pacientes registrados en el año 2014. La disminución que se observa para el <sup>99m</sup>Tc-DMSA entre los años 2008 y 2012 fue debida a la tendencia a reducir la actividad prescrita por el médico nuclear, debido entre otros factores a las recomendaciones de la radiofarmacia, esta reducción se estabilizó en el año 2013 incrementándose en 2014 (Tabla 5.9).

El **indicador de calidad C<sub>7</sub>** (diferencias entre la actividad real administrada y la actividad de referencia) que analiza el **proceso de administración** cuantifica las diferencias entre la actividad real administrada y la actividad de referencia. Este indicador disminuye a medida que aumenta la validación radiofarmacéutica, indicando que este proceso contribuye a que la actividad real administrada esté más próxima a la actividad de referencia (Fig. 5.16 - Fig. 5.19). Este indicador muestra una clara disminución a lo largo de los años de estudio para los siete radiofármacos estudiados, excepto para el <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>Na para la exploración de Meckel en el que, como ya se ha indicado, no se ha considerado la optimización, ya que este radiofármaco se administra una actividad constante de 148 MBq (4 mCi) con una desviación aceptable del 20%, y además la actividad no se ajusta en función del peso del paciente. En algunos de los radiofármacos se ha alcanzado una diferencia de cero como es el caso del <sup>99m</sup>Tc-HMDP y el <sup>99m</sup>Tc-leucocitos. En el caso del <sup>99m</sup>Tc-DMSA y <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> la diferencia es mínima sobre 10 MBq (0,27 mCi) en el año 2014 considerándose que este valor está incluido en el estándar de referencia. En el caso del <sup>99m</sup>Tc-HMPAO se podrá alcanzar próximamente el estándar de referencia

definido en este trabajo (actividad de referencia  $\pm$  30%) pero con cautela, teniendo en cuenta las particularidades descritas anteriormente. Para continuar con la optimización del  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  tanto para la exploración de Meckel como para la exploración de tiroides se debe plantear otro estudio, teniendo en cuenta además de la actividad otros factores que pueden afectar a la calidad de la imagen y a la exploración.

El **indicador de calidad C<sub>8</sub>** evalúa el **rendimiento diagnóstico** cuantificando el número de exploraciones repetidas debido a un resultado no óptimo. Como se observa en la Tabla 5.28 el número de exploraciones repetidas es muy bajo, entre 0 y 2 casos anuales, y las causas asociadas han sido en todos los casos distintas a la infradosificación. Entre las causas que han provocado una repetición de la exploración se ha detectado la hidratación inadecuada del paciente al administrar  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ , la administración inadecuada de  $^{99m}\text{Tc-DMSA}$  quedando toda la actividad del radiofármaco en la vía de administración, un caso de baja pureza radioquímica de  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ , la inadecuada sedación durante la adquisición de una gammagrafía cerebral al que se le administró  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$  y hubo la necesidad de repetición de la exploración por movimiento del paciente. Además en el año 2014 la actividad real administrada en 11 pacientes (14,9 %) fue inferior a la actividad de referencia, es decir hubo infradosificación provocada por los factores que disminuyen la actividad administrada pero en ninguno de ellos fue necesario repetir la exploración.

El **indicador de calidad C<sub>9</sub>** monitoriza la **estimación del riesgo radiológico de la exploración** mediante la evaluación de las dosis efectivas que produce la exploración como consecuencia de la actividad real administrada del radiofármaco. Como se observa en la Tabla 5.29 entre

los años 2008 y 2014 se ha obtenido una reducción del riesgo radiológico para todos los radiofármacos, siendo el  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  el que ha presentado mayor reducción. Para el  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA se ha reducido de 1,9 mSv en el año 2008 a 1,4 mSv en el año 2014 siendo el valor de referencia indicado en la EANM entre 1 y 1,2 mSv en función del grupo de edad<sup>95</sup>. En el  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> los valores obtenidos han sido de 1,3 y 0,7 mSv en los años 2008 y 2014 respectivamente, siendo 0,5 mSv el valor de referencia de la EANM<sup>95</sup>. En el  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP se alcanzó en el año 2008 el valor de 4,0 mSv y en el año 2014 se situó en 3,2 mSv, siendo el valor de referencia de la EANM de 2,8 mSv<sup>95</sup>. Por tanto en el 70% de los pacientes que han sido sometidos a procedimientos renales mediante la administración de  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA y  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> durante el periodo de optimización se ha conseguido una dosis efectiva muy similar a la establecida como referente por la EANM.

En el caso del  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$  en la gammagrafía tiroidea se ha conseguido una reducción del 50% en la dosis efectiva que produce la exploración (Tabla 5.29). Sin embargo, no ha sido posible alcanzar la misma diferencia entre la actividad real administrada y la actividad de referencia que en el resto de radiofármacos, debido a que en esta exploración una disminución de cuentas detectadas al disminuir la actividad administrada puede afectar a la cuantificación de la función del órgano para realizar el diagnóstico de hipertiroidismo o hipotiroidismo. En este caso la optimización requiere plantear un estudio cuantificando las cuentas detectadas en función del tipo de patología, según se trate de hipertiroidismo e hipotiroidismo.

Los tres indicadores anteriores demuestran que la prescripción de actividades en el límite superior a la actividad máxima indicada en el Manual de Garantía de Calidad hace que se administren actividades

más altas a las de referencia, que no mejoran la información diagnóstica y someten al paciente a una dosis de radiación innecesaria.

Para la valoración de la calidad de los resultados en el paciente se definieron cuatro indicadores de resultados que evalúan el impacto de la optimización de los radiofármacos en la población pediátrica, de los cuales tres indicadores son de seguridad, que evalúan la reducción del riesgo radiológico y radiogénico, y un indicador es de efectividad que evalúa el rendimiento diagnóstico del proceso de utilización de radiofármacos.

El valor obtenido para el **indicador de efectividad** durante los años de optimización indica que en el 100% de los casos el rendimiento diagnóstico ha sido óptimo (Tabla 5.30), por lo que se puede afirmar que la optimización de la actividad durante el proceso de validación radiofarmacéutica no afecta a la imagen diagnóstica.

De los **tres indicadores de seguridad** definidos, el primero **S<sub>1</sub>** cuantifica el número y porcentaje de pacientes con **actividad sobredosificada** (Tabla 5.30). En el año 2008 el 95% de los pacientes estuvieron sobredosificados y este porcentaje se ha reducido progresivamente durante los años 2012 y 2013, hasta alcanzar en el año 2014 un valor del 46%. En este estudio se ha considerado sobredosificación cuando la actividad real administrada supera en un 30% a la actividad de referencia. Este valor se ha seleccionado teniendo en cuenta que en la práctica diaria como consecuencia de los factores estudiados es posible que se produzca una disminución de hasta el 30% en la actividad real administrada.

El indicador de seguridad **S<sub>2</sub>** monitoriza la **dosis efectiva media de sobreexposición** en la población estudiada. Como se aprecia en la Tabla 5.30 el valor de este indicador pone de manifiesto que entre los

años 2008 y 2014 se alcanza una reducción del 60%.

El indicador de seguridad **S<sub>3</sub>** monitoriza la **reducción del riesgo radiogénico** en la población validada, obteniéndose (Tabla 5.30) una reducción por paciente validado de un 0,02% en la probabilidad del riesgo radiogénico que produce la sobrexposición, esta reducción se ha mantenido constante durante la fase prospectiva del estudio.

Los indicadores de seguridad establecidos pueden considerarse como referentes en el **inicio de una gestión del riesgo radiológico en pediatría**, que requiere entre otras actividades un cambio de cultura para poder cambiar la práctica.

Para promover la cultura de la seguridad en el uso de los radiofármacos desde la unidad de radiofarmacia es necesario disponer de aplicaciones informáticas que aporten información real del radiofármaco, de las actividades reales administradas y de la estimación de la dosis efectiva de acuerdo con las características del paciente. La aplicación informática utilizada en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia ha permitido la **trazabilidad** completa del **proceso radiofarmacéutico**, que supone una serie de beneficios para el paciente, como son la **garantía en la dispensación**, el **seguimiento individualizado de paciente** y la garantía de que se administre la actividad prescrita. También permite detectar y analizar problemas así como **estimar las dosis de radiación** que produce la administración de radiofármacos en los procedimientos de medicina nuclear.

El trabajo realizado en esta Tesis centrado en la evaluación del proceso radiofarmacéutico y la optimización de la actividad en pediatría ha permitido la implementación del estándar de dosificación en la población pediátrica en las condiciones de equipamiento y el tipo de

procedimientos desarrollados en este hospital, encaminado a que los pacientes reciban la mínima dosis de radiación y a reducir la variabilidad de la actividad que reciben los pacientes.

Es evidente que desde una perspectiva global pueden adoptarse múltiples aspectos dirigidos a reducir la dosis de radiación y con ello mejorar la seguridad el paciente. Una reducción de la dosis de radiación puede generar un doble beneficio en la seguridad del paciente. Por una parte, reducir drásticamente la exposición al riesgo potencial haciendo los estudios de medicina nuclear más seguros, y por otra parte, puede ser el condicionante de la demanda de estos procedimientos al asumir por parte de los pediatras el beneficio de la detección temprana de la enfermedad frente al bajo riesgo potencial al que se someten los pacientes.

En resumen, los cinco indicadores de calidad del proceso radiofarmacéutico relacionados con el proceso de optimización de la actividad administrada (C<sub>1</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> y C<sub>9</sub>) indican que durante los años de estudio se produce una mejora paulatina y los cuatro indicadores de calidad del proceso (C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> y C<sub>8</sub>) no relacionados con la optimización radiofarmacéutica a lo largo de los años de estudio permanecen invariables. También mejoran durante los tres años de la fase de optimización los tres indicadores de seguridad (S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub> y S<sub>3</sub>) manteniéndose el valor del 100% en el indicador que evalúa la efectividad diagnóstica.

## **7 CONCLUSIONES**



1. Los **indicadores** propuestos permiten evaluar la **calidad y seguridad** del **proceso radiofarmacéutico** en los subprocesos de prescripción, validación, recepción, dispensación y administración de los radiofármacos, y permiten establecer acciones de mejora del proceso radiofarmacéutico en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

2. Los **factores** que **afectan de forma significativa la magnitud de la actividad administrada** de los radiofármacos utilizados en los pacientes pediátricos son la actividad retenida en jeringa, siendo esta del 2% al 17% según radiofármaco, y los retrasos superiores a una hora en la administración, que en este estudio han afectado al 9% de los pacientes.

3. La **validación radiofarmacéutica mejora la calidad del proceso radiofarmacéutico** ya que durante el periodo de estudio a medida que aumenta el número de validaciones con optimización de la actividad (0% en 2008 al 74% en 2014) aumenta la diferencia entre la actividad prescrita y la actividad real administrada, aproximándose esta última a la actividad de referencia.

4. **La actuación radiofarmacéutica ha permitido reducir la actividad real administrada en el paciente pediátrico**, disminuyendo la actividad sobredosificada del 90,8% en el año 2012 al 45,9% en el año 2014. Estos resultados permiten afirmar que **el riesgo radiológico de sobreexposición en el grupo de pacientes validados con optimización** de la actividad **disminuye de forma significativa**. Además, el riesgo radiológico de sobreexposición en el grupo de pacientes con actividad no optimizada frente al grupo de pacientes con actividad optimizada por validación, ambos de edad homogénea, ha descendido de 0,8 mSv a 0,4 mSv, equivalente a una reducción de 41 a 19 radiografías de tórax

pediátricas, lo que supone una reducción del riesgo radiogénico de 0,02% a 0,008%.

5. **La reducción de la actividad administrada** como resultado de la validación radiofarmacéutica **no ha afectado a la calidad de la imagen** diagnóstica, ya que no ha sido necesario repetir ninguna exploración como consecuencia de esta reducción.

6. La evaluación del proceso radiofarmacéutico y la optimización de la actividad real administrada han permitido la **implantación del estándar de dosificación por radiofármaco**, que consiste en administrar la actividad de referencia de la guía de pediatría de la EANM con un incremento máximo del 30%. La implantación de este estándar está encaminada a reducir la variabilidad en la actividad prescrita y a minimizar la actividad real administrada en los pacientes pediátricos del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

7. El trabajo realizado permite estimar con mayor **exactitud la dosis efectiva de cada exploración y radiofármaco por paciente**, y corrobora las afirmaciones realizadas por otros autores que indican que la **estandarización de la información** facilita la comunicación con profesionales y pacientes y ayuda así en la toma de decisiones.

## **8 ANEXOS**



**ANEXO-1.** Factores de corrección de la actividad a administrar en pediatría según EANM (1990) y los 3 grupos propuestos por Jacobs<sup>86</sup>

Peso (kg)	EANM	A	B	C
3	0,1	0,17	0,07	0,03
4	0,14	0,19	0,08	0,04
6	0,19	0,25	0,12	0,06
8	0,23	0,29	0,15	0,09
10	0,27	0,33	0,15	0,09
12	0,32	0,37	0,22	0,14
14	0,36	0,40	0,25	0,17
16	0,40	0,43	0,28	0,19
18	0,44	0,46	0,31	0,22
20	0,46	0,49	0,34	0,25
22	0,50	0,52	0,37	0,28
24	0,53	0,54	0,40	0,30
26	0,56	0,57	0,43	0,33
28	0,58	0,59	0,45	0,36
30	0,62	0,62	0,48	0,39
32	0,65	0,64	0,51	0,42
34	0,68	0,66	0,54	0,45
36	0,71	0,68	0,56	0,48
38	0,73	0,71	0,59	0,51
40	0,76	0,73	0,62	0,54
42	0,78	0,75	0,64	0,57
44	0,80	0,77	0,67	0,60
46	0,82	0,79	0,70	0,63
48	0,85	0,81	0,72	0,66
50	0,88	0,83	0,75	0,69
52	0,90	0,84	0,77	0,72
54	0,90	0,86	0,80	0,75
56	0,92	0,88	0,82	0,78
58	0,92	0,90	0,85	0,81
60	0,96	0,92	0,88	0,84
62	0,96	0,93	0,90	0,87
64	0,98	0,95	0,93	0,91
66	0,98	0,97	0,95	0,94
68	0,99	0,98	0,98	0,97
70	1,00	1,00	1,00	1,00

A: radiofármacos para estudios renales; C: radiofármacos para estudios tiroideos y terapia con <sup>89</sup>Estroncio; B: resto de radiofármacos.



**ANEXO-2.** Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Centro.

 **GENERALITAT VALENCIANA**  
CONSELLERIA DE SANITAT

 **DEPARTAMENT DE SALUT VALENCIA**  
**DOCTOR PESET**

A/A.: M<sup>a</sup> Carmen Plancha  
Medicina Nuclear

D. Vicent Valentin Segura, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

**CERTIFICA:**

Que este comité en su reunión celebrada el día 29 de abril de 2015 ha evaluado y ha aprobado el estudio titulado: Mejora de la calidad y seguridad del uso diagnóstico de radiofármacos en pacientes pediátricos.  
**Proyecto de investigación. Tesis Doctoral**  
**Código Ceic: 29/15**

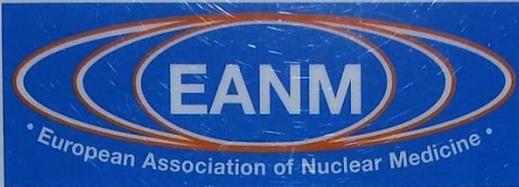
Valencia 4 de mayo de 2015

  
Fdo.: Vicent Valentin Segura  
Presidente CEIC Hospital Universitario Dr. Peset

Avda. Gaspar Aguilar, 90 · 46017 València · Tel. 961 622 300 · Fax 961 622 501



**ANEXO-3.** Factores de corrección de la actividad a administrar en pediatría según la guía EANM versión 1.5.2008.



**Dosage Card** (Version 1.5.2008)

**Multiple of Baseline Activity**

Weight kg	Class A	Class B	Class C	Weight kg	Class A	Class B	Class C
3	1	1	1	32	3.77	7.29	14.00
4	1.12	1.14	1.33	34	3.88	7.72	15.00
6	1.47	1.71	2.00	36	4.00	8.00	16.00
8	1.71	2.14	3.00	38	4.18	8.43	17.00
10	1.94	2.71	3.67	40	4.29	8.86	18.00
12	2.18	3.14	4.67	42	4.41	9.14	19.00
14	2.35	3.57	5.67	44	4.53	9.57	20.00
16	2.53	4.00	6.33	46	4.65	10.00	21.00
18	2.71	4.43	7.33	48	4.77	10.29	22.00
20	2.88	4.86	8.33	50	4.88	10.71	23.00
22	3.06	5.29	9.33	52-54	5.00	11.29	24.67
24	3.18	5.71	10.00	56-58	5.24	12.00	26.67
26	3.35	6.14	11.00	60-62	5.47	12.71	28.67
28	3.47	6.43	12.00	64-66	5.65	13.43	31.00
30	3.65	6.86	13.00	68	5.77	14.00	32.33

$A[MBq]_{\text{Administered}} = \text{BaselineActivity} \times \text{Multiple}$

A: radiofármacos para estudios renales; C: radiofármacos para estudios tiroideos y terapia con  $^{89}\text{Estroncio}$ ; B: resto de radiofármacos.



## **9 BIBLIOGRAFÍA**



- 
1. Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Ley 29/2006 de 26 de julio. Boletín Oficial del Estado, nº 178, (27-07-2006).
  2. Procedimiento de autorización, registro, y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Real Decreto 1345/2007 de 11 de octubre. Boletín Oficial del Estado, nº 267, (07-11-2007).
  3. Normas de seguridad básicas para la protección contra peligros derivados de la exposición a radiaciones ionizantes. Directiva 2013/59/EURATOM del Consejo de 5 de diciembre de 2013. Diario Oficial de la Unión Europea (17.1.2014).
  4. ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21 (1–3).
  5. ICRP, 2007. 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4).
  6. Treves S, Baker A, Fahey F, Cao X, Davis R, Drubach L. Nuclear Medicine in the first year of life. *J Nucl Med.* 2011;52:905-925.
  7. Treves S, Davis R, Fahey F. Administered radiopharmaceutical doses in children: a survey of 13 pediatric hospitals in North America. *J Nucl Med.* 2008;49:1024-1027.
  8. Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, Franzius C, Jacobs F. The new EANM paediatric dosage card. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:796-8.

9. Treves S, Falone A, Fahey F. Pediatric nuclear medicine and radiation dose. *Semin Nucl Med.* 2014;44:202-209.

10. Silberstein E. Radioiodine: The classic theranostic agent. *Semin Nucl Med.* 2012;42:164-70.

11. Roca M, Iglesias A. Radiofármacos en medicina nuclear convencional. En: Soriano A, Martín J, García A. *Medicina Nuclear en la práctica clínica.* 2ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2012. p. 59-79.

12. Programa formativo de la especialidad de Radiofarmacia. Orden SCO/2733/2007 de 4 de septiembre. *Boletín Oficial del Estado*, nº 228, (22-09-2007).

13. Reforma de la Ley 15/1980, de 22 de abril, de creación del Consejo de Seguridad Nuclear. Ley 33/2007 de 22 de abril. *Boletín Oficial del Estado*, nº 268, (08-11-2007).

14. Manual de procedimientos radiofarmacéuticos. Guía nº 3: procedimientos generales para la preparación de radiofármacos. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/farmacopea/informacionRFE/guia3.htm> (Consultado en agosto 2015).

15. Sopena P, Plancha C, Martínez C, Sopena R. Medicina nuclear y radiofármacos. *Radiología.* 2014;56:29-37.

16. Ponto J. Preparation and dispensing problems associated with Technetium Tc-99m Radiopharmaceuticals. Courses for nuclear pharmacists and nuclear medicine professionals. Health Sciences Center College of Pharmacist. University of New Mexico. Disponible en:

[http://pharmacyce.unm.edu/nuclear\\_program/freelessonfiles/Vol11Lesson1.pdf](http://pharmacyce.unm.edu/nuclear_program/freelessonfiles/Vol11Lesson1.pdf). (Consultado 29-01-2015).

17. Hung J, Ponto J, Hammes R. Radiopharmaceutical-related pitfalls and artifacts. *Semin Nucl Med.* 1996;26:208-255.

18. Thom J. Patient safety and dispensing of radiopharmaceuticals. En: Theobald T. *Sampson's Textbook of Radiopharmacy.* 4ª ed. London: Pharmaceutical Press; 2011. p. 531-40.

19. Fahey F, Stabin M. Dose optimization in Nuclear Medicine. *Semin Nucl Med.* 2014;44:193-201.

20. Criterios de calidad en Medicina Nuclear. Real Decreto 1841/1997 de 5 de diciembre. *Boletín Oficial del Estado*, nº 303, (19-12-1997).

21. Justificación del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas. Real Decreto 815/2001 de 13 de julio. *Boletín Oficial del Estado*, nº 168, (14-07-2001).

22. Protección de la salud frente a los riesgos derivados de las radiaciones ionizantes en exposiciones médicas. Directiva 97/43/EURATOM del Consejo de 30 de junio de 1997. *Diario Oficial de la Unión Europea* (09.07.1997).

23. Guía sobre los niveles de Referencia para Diagnóstico (NRD) en las Exposiciones Médicas. *Protección Radiológica 109.* Comunidades Europeas, 1999.

24. OSTEOCIS 3 mg equipo de reactivos para preparación

---

radiofarmacéutica. NR: 76639. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/76639/FT\\_76639.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/76639/FT_76639.pdf). (Consultado 25/08/2015).

25. Ultra-TechneKow FM generador de radionúclido para la obtención de solución inyectable de pertecnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sodio. NR: 66374. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66374/FT\\_66374.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66374/FT_66374.pdf). (Consultado agosto 2015).

26. Exametazima-Radiopharmacy 500 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica EFG. NR: 77468. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/77468/FT\\_77468.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/77468/FT_77468.pdf) (Consultado 27/08/2015).

27. DMSA Technescan. 1 mg Equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica. NR: 70131. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (Consultado 13-8-2015).

28. Cortés A, López A, Martínez R, Vargas S, Cutanda F, Hernández C. Información incluida en la ficha técnica de los radiofármacos de uso humano autorizados para la comercialización en España. Rev Esp Med Nucl. 2011;30(1):41-46.

29. Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G. EANM procedure guidelines for  $^{131}\text{I}$ -meta-iodobenzilguanidine ( $^{131}\text{I}$ -MIBG) therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35:1039-1047.

30. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled radiopharmaceuticals, version 2. Eur J Nucl Med Mol imaging. 2009;36(12):2093-102.

31. Quadramet 1,3 GBq/ml solución inyectable. Disponible en:

[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000150/WC500041751.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000150/WC500041751.pdf). (Consultado 27/08/2015).

32. Zevalin 1,6 mg/ml, equipo reactivo para la preparación de radiofármacos para perfusión. NR: 03264001 Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000547/WC500049469.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000547/WC500049469.pdf). (Consultado 27/8/2015)

33. Radiation safety in pediatric imaging. Disponible en: [www.imagegently.org](http://www.imagegently.org). (Consultado 01/10/2015).

34. Radiation safety in adult imaging. Disponible en: [www.imagewisely.org](http://www.imagewisely.org). (Consultado 01/10/2015).

35. Gunasekera R, Notghi A, Mostafa A, Harding L. Adsorption of radiopharmaceuticals to syringes leads to lower administered activity than intended. Nucl Med Commun. 2001;22:493-497.

36. Swanson T, Troung D, Paulsen A, Hruska C, O'Connor M. Adsorption of <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi onto plastic syringes: Evaluation of factors affecting the degree of adsorption and their impact on clinical studies. J Nucl Med Technol. 2013;41:1-6.

37. Tubergen K, Corlija M, Volkert W, Holmes R. Sensitivity of technetium-99m-d,HMPAO to radiolysis in aqueous solutions. J Nucl Med 1991;32:111-5.

38. Tecnecio (<sup>99m</sup>Tc), exametazima de, solución inyectable de. Real

---

Farmacopea Española. Disponible en: <http://extranet.BOE.es/farmacopea/doc.php?id=1925>. (Consultado 14/10/2015).

39. Plancha C, Caballero E, Félix J, Reyes D, Sopena P, Abreu P et al. Stability of stabilized  $^{99m}\text{Tc}$ -D,L-HMPAO stored in vials and syringes. *J Nucl Med Technol.* 2008;36:213-216.

40. Ballinger J, Blower P. Radiochemical purity testing of  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled radiopharmaceuticals: how much is enough? *Nucl Med Commun.* 2011;32:761-763.

41. Bauwens M, Pooters I, Pol J, Mottaghy F, Kroonenburg M. Retention of  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA(III) and  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocolloid in different syringes affects imaging quality. *Nucl Med Commun.* 2014;35:433-7.

42. Galbraith W, Nguyen A, Harrison D, Chen X, Talley K. Evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$ -Succimer dosing in pediatric patients. *J Nucl Med Technol.* 2013;41:81-84

43. Galbraith W, Chen X, Talley K, Grantham V. Assessment of  $^{99m}\text{Tc}$ -Succimer residual activity using inert nonreactive syringes. *J Nucl Med Technol.* 2015;43:61-63.

44. Hung J. Quality control in nuclear pharmacy. En: Kowalsky RJ, Falen SW. *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine.* 2ª ed. Washington: American Pharmacist Association; 2004. p. 399-450.

45. Plancha C, Félix J, Caballero E, Reyes D, Sopena P, Del Valle E y col. Determinación del factor de calibración para el Samario-153 en el activímetro CRC-35R. *Revista Española de Medicina Nuclear.* 2007; 26:354-8.

46. Jacobson A, Centofanti R, Babalola O, Dean B. Survey of the performance of commercial dose calibrators for measurement of  $^{123}\text{I}$  activity. J Nucl Med Technol. 2011;39:302-306.

47. Plancha C, Martínez B, Frontado L, Sanchez R, Sopena P, Félix J. Análisis de los factores de calibración en la medida de actividad del  $^{90}\text{Y}$ -Ibritumomab. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. 2011; 30:32-74.

48. Harris C, Jaszczk R, Greer K et al. Effects of characteristics X-rays on assay of iodine-123 by dose calibrators. J Nucl Med. 1984; 25:1367-70.

49. MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) Mallinckrodt 74 MBq/ml solución inyectable. NR: 68724. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68724/FT\\_68724.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68724/FT_68724.pdf). (Consultado 27/08/2015).

50. Métodos para reducir la absorción renal de fragmentos de anticuerpo. Disponible en: [http://www.oepm.es/pdf/ES/0000/000/02/21/19/ES-2211951\\_T3.pdf](http://www.oepm.es/pdf/ES/0000/000/02/21/19/ES-2211951_T3.pdf). (Consultado 27/08/2015).

51. Manual de procedimientos radiofarmacéuticos. Guía nº 9: Gestión de la documentación y registros de las unidades de Radiofarmacia. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/farmacopea/informacionRFE/docs/guia\\_9.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/farmacopea/informacionRFE/docs/guia_9.pdf) (Consultado en agosto 2015).

52. Pérez JA. Trazabilidad y farmacovigilancia en las unidades de radiofarmacia. Radiofarmacia situación en España en 2007 y perspectivas de futuro. Sociedad Española de Radiofarmacia.

---

53. Jiménez NV, Climente M, Borrás C, Merino M. Introducción a la calidad farmacoterapéutica y seguridad en el paciente: bases metodológicas. En: Jiménez NV. Calidad farmacoterapéutica. Valencia: Publicacions Universitat de Valencia; 2006. p. 19-35.

54. Plancha C, Sánchez R, Marbello L, Félix J, Caballero E. Aplicación informática para la gestión de una unidad de radiofarmacia hospitalaria. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. 2012; (31) Extraordinario I:75.

55. Lynne J. Sweating the small staff: pitfalls in the use of radiation detection instruments. J Nucl Med Technol. 2014;42:1-11.

56. Seigel JA. Guide for diagnostic nuclear medicine. Society of Nuclear Medicine. Reston. 2001: 50-51.

57. Hesselewood SR, Keeling DH. Frequency of adverse reactions to radiopharmaceuticals in Europe. Eur J Nucl Med. 1997;24:1179-82.

58. Silberstein EB. Prevalence of Adverse Events to Radiopharmaceuticals from 2007 to 2011. J Nucl Med. 2014;55:1-3.

59. Sampson CB. Adverse reactions and drug interaction with radiopharmaceuticals. Drug Safety 1993;8:280-94.

60. ICRP, 2008. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals - Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106. Ann. ICRP 38 (1-2).

61. Bolch W, Eckerman K, Sgouros G, Thomas S. MIRD Pamphlet N°. 21: A

---

Generalized Schema for Radiopharmaceutical Dosimetry-Standardization of Nomenclature. *J Nucl Med* 2009;50:477-484.

62. Wanzhwn Z. Communicating radiation exposure: A simple approach. *J Nucl Med Technol.* 2001;29:156-158.

63. Adelstein S. Radiation risk. En: Treves ST. *Pediatric Nuclear Medicine/PET*. 3ª ed. Boston: Springer; 2007. p. 505-512.

64. Guía de indicaciones para la correcta solicitud de pruebas de diagnóstico por imagen. *Protección Radiológica 118*. Comisión Europea. Disponible en: <http://pendientedemigracion.ucm.es/info/fismed/pr118.pdf>. (Consultado 12/10/2015).

65. ICRP, 2004. Release of Patients after Therapy with Unsealed Radionuclides. ICRP Publication 94. *Ann. ICRP* 34 (2).

66. Tubiana M, Feinendegen L, Yang C, Kaminski J. The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biology and experimental data. *Radiology.* 2009;251:13-22.

67. Siegel J, Stabin M. Medical Imaging: The challenges of radiation risk assessment. *J Nucl Med.*2014;55:16N-17N.

68. Mettler F. Medical effects and risks from exposure to chest computed tomography. *J Radiol Prot.* 2012;32:N9-N13.

69. Berrington A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet.* 2004;363:345-51.

70. Eberlein U, Hendrik B, Vandevoorde Ch, Santos P, Bardiès M, Bacher et

---

al. Biokinetics and dosimetry of commonly used radiopharmaceuticals in diagnostic nuclear medicine- a review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:2269-2281.

71. Pujades C, Martí F, Olivas C, Bello P, Mateo A. Aplicación de los factores de ponderación de la Comisión Internacional de Protección Radiológica 103 en el cálculo de la dosis efectiva asociada a las exploraciones de Medicina Nuclear. *Rev Esp Med Nucl*. 2010;29(3):114-121.

72. Piepsz A, Ham H. Pediatric applications of renal nuclear medicine. *Semin Nucl Med*. 2006;36:16-35.

73. Conway J. Quo Vadis Pediatric Nuclear Medicina. *Semin Nucl Med*. 2007;37:242-248.

74. Shamma A, Vali R, Charron M. Pediatric Nuclear Medicine in Acute Care. *Semin Nucl Med*. 2013;43:139-156.

75. Evans K, Lythgoe M, Anderson P, Smith T, Gordon I. Biokinetic behavior of Technetium-99m-DMSA in children. *J Nucl Med*. 1996;37:1331-1335.

76. NephroMAG 200 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica. NR:69466. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69466/FT\\_69466.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69466/FT_69466.pdf) (Consultado 25/08/2015).

77. Ioduro (123I) de sodio Mallinckrodt 37 MBq/ml solución inyectable NR: 70420. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es\\_/ft/70420/FT\\_70420.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es_/ft/70420/FT_70420.pdf). (Consultado 27/08/2015).

78. Treves S, Parisi M, Gelfand M. Pediatric Radiopharmaceutical doses:

---

New Guidelines. *Radiology*. 2011;261:347-349.

79. Treves S. *Pediatric Nuclear Medicine/PET*. 3ª ed. Boston: Springer; 2007.

80. Sgouros G, Frey E, Bolch W, Wayson M, Abadia A, Treves T. An Approach for balancing diagnostic image quality with cancer risk: Application to pediatric diagnostic imaging of <sup>99m</sup>Tc-Dimercaptosuccinic Acid. *J Nucl Med*. 2011;52:1923-1929.

81. Piepsz A, Hahn K, Roca I, Ciofetta G, Toth G, Kolinska, Gwidlet J. A radiopharmaceuticals schedule for imaging in paediatrics. *Eur J Nucl Med*. 1990;17:127-129.

82. Gelfand M, Parisi M, Treves S. Pediatric radiopharmaceutical administered doses: 2010 North American consensus guidelines. *J Nucl Med*. 2011;52:318-22.

83. Manual de Garantía de Calidad del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. 2000.

84. ICRP, 1988. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53. *Ann ICRP* 18 (1-4).

85. ICRP, 1998. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. (Addendum to ICRP Publication 53). ICRP Publication 80. *Ann ICRP* 28 (3).

86. Jacobs F, Thierens H, Piepsz A, Bacher K, Van de Wiele C, Ham H, Dierckx R. Optimised tracer-dependent dosage cards to obtain weight-independent effective doses. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:581-588.

---

87. Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, Franzius C. The new EANM paediatric dosage card: additional notes with respect to F-18. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1666-8.

88. Emst M, Freed M, Zametkin A. Health hazards of radiation exposure in the context of brain imaging research: Special consideration for children. *J Nucl Med*. 1998;39:689-698.

89. Pearce M, Salotti J, Little M, McHugh K, Lee Ch, Kim K et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumors: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012;380:499-505.

90. Stabin M, Taylor A, Eshim D, Wootter W. Radiation dosimetry for Technetium-99m-MAG3, Technetium-99m-DTPA, and Iodine-131-IOH based on human biodistribution studies. *J Nucl Med*. 1992;33:33-40.

91. Smith T, Evans K, Lythgoe M, Anderson P, Gordon I. Dosimetry of pediatric radiopharmaceuticals: Uniformity of effective dose and a simple aid for its estimation. *J Nucl Med*. 1997;38:1982-1987.

92. Smith T, Evans K, Lythgoe M, Anderson P, Gordon I. Radiation dosimetry of Technetium-99m-DMSA in children. *J Nucl Med*. 1996;37:1336-1342.

93. Lassmann M, Treves S. Paediatric Radiopharmaceutical administration: harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version 1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1036-41.

94. Mettler F, Bhargavan M, Faulkner K, Gilley D, Gray J, Ibbott G et al.

---

Radiologic and nuclear medicine studies in the United States and Worldwide: Frequency, radiation dose, and comparison with other radiation sources 1950-2007. *Radiology*. 2009;253:520-531.

95. Grant F, Gelfand M, Drubach L, Treves S, Fahey F. Radiation doses for pediatric nuclear medicine studies: comparing the North American consensus guidelines and the pediatric dosage card of the European Association of Nuclear Medicine. *Pediatr Radiol*. Published online 01 november 2014. DOI 10.1007/s00247-014-3211-x.

96. Fahey F, Treves S, Adelstein S. Minimizing and communicating radiation risk in pediatric nuclear medicine. *J Nucl Med*. 2011;52:1240-1521.

97. Guía para la protección del feto y los niños pequeños irradiados debido a la exposición médica de sus progenitores. *Protección Radiológica* 100. Comisión Europea. 1999.

98. Beyond the bombs: cancer risk of low-dose medical radiation. *The lancet*. 2012. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60897-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60897-6) (Consultado 12-10-15).

99. Ahmed B, Connolly B, Shroff P, Chong A, Gordon C, Grant R et al. Cumulative Effective Doses from Radiologic Procedures for Pediatric Oncology Patients. *Pediatrics* 2010;126(4):e851-e858.

100. Oliveira S, Boasquevisque E, Sima dos Santos F, Biancardi R. Activities, Procedures and Doses in Pediatric Patients due to radiopharmaceuticals. *Braz arch biol technol*. 2008;51:115-120.

---

101. Cherry S. Multimodality imaging: Beyond PET/CT and SPECT. Semin Nucl Med. 2009 September; 39(5): 348-353.

102. European Society of Radiology. Clinical audit-ESR perspective. Insights Imaging 2010;1:21-6.

103. Initiative to Reduce Unnecessary Radiation Exposure from Medical Imaging. Center for Devices and Radiological Health. U.S. Food and Drug Administration. February 2010.

104. DDM2 Project Report on European Population Dose Estimation. Disponible en: [http://ddmed.eu/\\_media/news/ddm2\\_project\\_report\\_population\\_dose\\_estimation\\_final\\_draft\\_for\\_web\\_page\\_28\\_jan\\_2013.pdf](http://ddmed.eu/_media/news/ddm2_project_report_population_dose_estimation_final_draft_for_web_page_28_jan_2013.pdf). (Consultado en agosto 2015).

105. Ramírez M, Ruíz A, Ferrer N, Alonso JC, Alvarez C, Rodriguez M. Prospección nacional de procedimientos de diagnóstico en medicina nuclear en España (DOMNES). Estimación de dosis recibida por los pacientes y la población. Disponible en <http://www.sefm.es/fisica-medica/es/sociedad-sefm/2/introduccion-procedimientos-control-calidad-radiologia-digital/14/foro-conjunto-csn-sefm-sepr/30>. (Consultado en agosto 2015).

106. Pandit M, Vinjamuri S. Communication of radiation risk in nuclear medicine: Are we saying the right thing? Indian J Nucl Med. 2014;29:131-4.

107. Aldelstein S. Radiation risk in Nuclear Medicine. Semin Nucl Med. 2014;44:187-192.

108. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las

---

*investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/> (Consultado 30/07/2015).*

109. ICRP, 1995. Age-dependent Doses to the Members of the Public from Intake of Radionuclides - Part 5 Compilation of Ingestion and Inhalation Coefficients. ICRP Publication 72. Ann. ICRP 26 (1).

110. Low dose ionizing radiation and cancer risk. Radiation protection 125. European Communities, 2001.

111. Hacker M, Beyer T, Baum R, Kalemis A, Lammerstsma A, Lewington V et al. Nuclear medicine innovations help (drive) healthcare (benefits). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42:173-175.

112. Guía de práctica clínica sobre infección del tracto urinario en la población pediátrica. Ministerio de Sanidad, política social e igualdad. Ed. Ministerio de Ciencia e Innovación. 2011. Disponible en [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_483\\_ITU\\_poblacion\\_pediatica\\_ICSC\\_ompl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_483_ITU_poblacion_pediatica_ICSC_ompl.pdf): (Consultado 01/10/2015).

113. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Rocal. GUIDELINES ON <sup>99m</sup>Tc-DMSA SCINTIGRAPHY IN CHILDREN. Eur J Nucl Med. 2001;28(3):BP37-41.

114. Faust WC, Díaz M, Pohl HG. Incidence de post-pyelonephritic renal scarring: A meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. J Urol 2009;181(1):290-297.

115. Biassoni L. Pitfalls and limitations of radionuclide renal imaging in

---

pediatrics. Semin Nucl Med. 2015;45:411-427.

116. Alessio A, Farrell M, Fahey H. Role of Reference Levels in Nuclear Medicine. A report of the SNMMI dose optimization task force. J Nucl Med. 2015. Disponible en: doi:10.2967/jnumed.115.160861 (Consultado 5/10/15).

117. Determination of dosages of unsealed by product material for medical use. 67 Federal Register 20378 (2002) (codified at 10 CFR 35.63).