



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
RADIOFÁRMACOS EN EL SERVICIO DE  
FARMACIA. GESTIÓN Y  
FARMACOVIGILANCIA.**

Autor: Carmen de Haro Luque-Romero

Fecha: Febrero 2019

Tutor: Elena García Sanz

## **INDICE:**

[1] Resumen:.....	3
[2]Introducción.....	3
2.1 Características de los radiofármacos.....	3
2.2 Formas de administración de radiofármacos.....	5
2.3 Mecanismo de acción de los radiofármacos.....	6
[3] Objetivos.....	6
[4] Material y métodos.....	6
[5] Resultados.....	7
5.1 Calidad de radiofármacos.....	7
5.2 Trazabilidad de radiofármacos.....	8
5.3 Gestión de radiofármacos. Implicación del Servicio de Farmacia.....	9
5.4 Farmacovigilancia de radiofármacos.....	15
5.5 Ejemplos de radiofármacos.....	17
[6] Conclusiones.....	19
[7] Bibliografía.....	20

## 1. RESUMEN

Los radiofármacos son medicamentos que han adquirido gran importancia en el ámbito hospitalario por su aplicación en el diagnóstico por imagen y en la terapia de enfermedades. Actualmente destaca la investigación que se está llevando a cabo en Medicina Nuclear que permite incorporar a la práctica nuevos radiofármacos más seguros, sensibles y específicos. Como todos los medicamentos, los radiofármacos han de tener una gestión, manipulación y calidad adecuadas, para que su utilización no esté comprometida y se consiga el beneficio esperado.

## 2. INTRODUCCIÓN

Según se define en el artículo 48 de la Ley 29/2006 de 26 de julio de Garantías y Uso racional de los Medicamentos y Productos sanitarios un radiofármaco, o trazador radiactivo, es un medicamento que cuando está listo para su uso, con fines diagnósticos o terapéuticos contiene uno o más radionúclidos. Por lo tanto, un radiofármaco es un compuesto radioactivo usado para el tratamiento o diagnóstico de enfermedades humanas utilizado en el Servicio de Medicina Nuclear.

Los radiofármacos están formados por una sustancia que actúa como **vehículo** (componente o fármaco) que le aporta la capacidad de fijación o afinidad por un órgano o tejido diana para conocer su acción fisiológica y un **elemento radiactivo**, (radionúclido) que aporta la emisión radiactiva. Hay situaciones en las que el propio radionúclido actúa como vehículo y como elemento radiactivo, como es en el caso del  $^{131}\text{I}$ -Yoduro Sódico. [1]

### 2.1 Características de los radiofármacos:

Los radiofármacos siempre se van a emplear en el interior del cuerpo humano, por lo que su utilización sólo se justifica si se obtiene un beneficio mucho mayor comparado con el riesgo que conlleva el uso de un trazador radiactivo, esto es similar al uso del resto de medicamentos convencionales, el balance riesgo beneficio ha de compensar. Para que esto se cumpla, el radiofármaco ha de reunir una serie de características:

1. Inercia metabólica: los fármacos convencionales suelen tener una actividad farmacológica per se, en los radiofármacos lo que se persigue es que la molécula sea inerte y se fije en el órgano diana. Una vez acumulado en este, puede participar en su función metabólica y obtener información funcional del órgano.

2. Afinidad por el órgano o sistema que se desea estudiar: este es el aspecto más importante a determinar en la elección de la molécula que se va a marcar. La mejor prueba diagnóstica o tratamiento se consigue si la captación del radiofármaco es máxima en la zona a estudiar y mínima o nula en las estructuras que lo rodean. Es lo que se denomina “Figura de Mérito” [12].
3. Vida media efectiva corta: este tipo de fármacos han de tener un periodo de semidesintegración corto, pero suficiente para realizar el estudio completo. Así evitaremos una irradiación elevada al paciente. Esta característica se puede conseguir gracias a la utilización de radionúclidos obtenidos de **generadores**. Un generador es un sistema que permite obtener un radionúclido de vida media corto (radionúclido hijo) a partir de la desintegración de otro radionúclido de vida media más larga (radionúclido padre). [5]
4. Fácil disponibilidad y económicos: para poder contar con el uso de estos fármacos, deben tener una disponibilidad adecuada. Anteriormente hemos comentado que deben tener una vida media efectiva corta, pero siempre teniendo en cuenta que son fármacos que requieren una preparación previa, y muchas veces el lugar de preparación no se encuentra próximo al de administración, lo que limita su uso. Estos fármacos también deben tener un precio asequible, para que su utilización sea rentable comparada con otras posibilidades diagnósticas o terapéuticas.
5. Emisión radiactiva controlada: los radiofármacos están compuestos por un elemento que emite radiación, por lo que es muy importante que esa radiación sea adecuada. Hay tres tipos de emisiones radiactivas: emisión de partículas  $\alpha$ , de partículas  $\beta^-$  y  $\beta^+$  o positrones y radiación  $\gamma$ .
  - Partículas  $\alpha$ : no se utilizan habitualmente porque son muy ionizantes, es decir, agresivos y penetran muy poco aunque, se están empezando a utilizar para terapia.
  - Partículas  $\beta^-$ : se emplean en radiofármacos de uso terapéutico ya que contribuyen a aumentar la dosis absorbida por la lesión tratada facilitando así la destrucción selectiva de órganos o tejidos.

- Radiación  $\beta^+$  y  $\gamma$ : se utilizan en exploraciones diagnósticas en la tomografía por emisión de positrones (PET) y en los estudios gammagráficos respectivamente, ya que es una radiación electromagnética sin masa, muy penetrante y poco agresiva. [5]

Con todo esto, conseguimos obtener un radiofármaco con elevada eficiencia y estabilidad. Aun así las características de un radiofármaco utilizado en terapia son distintas a los utilizados en exploraciones diagnósticas.

Los radiofármacos son la principal herramienta en la Medicina Nuclear. Se utilizan como compuestos de contraste que se administran al paciente y permite observar el interior del organismo de una manera no invasiva, y obtener una imagen molecular del órgano estudiado o de la enfermedad a diagnosticar. Y por otro lado, se aprovecha también su capacidad de emitir radiación para destruir células o tejidos que nos interesen, en este caso nos referiremos a los radiofármacos de terapia.

## **2.2 Formas de administración de radiofármacos:**

Como cualquier otro medicamento, los radiofármacos se presentan en distintas formas farmacéuticas para poder ser administrado por diferentes vías. Debido a su emisión radiactiva hay algunas formas farmacéuticas cuyo uso se ve comprometido. Las formas farmacéuticas que presentan los radiofármacos son:

- a) Líquidas, tanto soluciones como suspensiones de administración parenteral; la vía de administración puede ser intravenosa, endovenosa, subcutánea, intraarticular, endocavitaria e intratecal.
- b) Sólidas, actualmente se utilizan cápsulas de gelatina, donde en su interior se encuentra la actividad reactiva. De esta forma, los riesgos de contaminación o dispersión en su manipulación se disminuyen. La gran mayoría lleva un dispositivo especial de administración con el fin de reducir al máximo el contacto directo con la cápsula.
- c) Gases y aerosoles de administración por inhalación. En este tipo de administración es muy importante que el sistema asegure la prevención de fugas al exterior, por ello actualmente lo que se utiliza son radiofármacos en forma de suspensiones de partículas sólidas o líquidas muy finas en un gas.

La vía de administración más comúnmente utilizada es la parenteral por inyección intravenosa, y la forma física más utilizada es la líquida. [7]

### **2.3 Mecanismo de acción de los radiofármacos**

Los radiofármacos tienden a acumularse en un órgano diana, tejido o función celular según la afinidad que tengan por el mismo. Esta acumulación se realiza por diferentes mecanismos que hacen que el radiofármaco se fije o quede retenido de manera específica en un lugar en concreto del organismo. Estos mecanismos engloban la fagocitosis del radiofármaco, bloqueo capilar, secuestro celular, transporte activo, difusión simple, intercambio iónico, analogía estructural o mediante un proceso activo. [9]

## **3. OBJETIVOS**

La finalidad del presente trabajo consiste en:

- Conocer de forma general el uso de los radiofármacos dentro de un hospital.
- Describir las características y formas de preparación de radiofármacos.
- Conocer la gestión de los radiofármacos tanto organizativa como económica en el Servicio de Farmacia.
- Farmacovigilancia e interacciones con otros medicamentos.
- Exponer algún ejemplo de este tipo de fármacos para determinar su aplicación y la gran utilidad dentro de este gran campo de la Medicina Nuclear y de la Radiofarmacia para el diagnóstico o tratamiento de muchas de las enfermedades.

Con todo esto se pretende conocer y exponer el papel del farmacéutico en la preparación y administración de los radiofármacos en el ámbito hospitalario.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una amplia revisión bibliográfica en revistas, libros y en Internet a través del buscador Google Académico utilizando como palabras clave: radiofármaco, medicina nuclear y radiofarmacia.

Respecto a la información concreta de cada fármaco o principio activo descrito en el trabajo se utilizaron sus respectivas Fichas Técnicas disponibles en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y su base de datos del medicamento CIMA. Los precios de los radiofármacos se consultaron en el Pliego de Prescripciones Técnicas del concurso para el suministro de radiofármacos promovido por el Hospital Universitario Puerta de Hierro que se encuentra publicado en el Portal de Contratos públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Calidad de radiofármacos

Los radiofármacos, como todos los medicamentos deben demostrar calidad, seguridad y eficacia para ser empleados. Tras la preparación de un radiofármaco, antes de su empleo, es necesario realizar una serie de controles para verificar la calidad del radiofármaco y los requeridos por su forma farmacéutica establecidos por Farmacopea. De esta forma se garantiza que el comportamiento del radiofármaco será el esperado y se obtendrá el beneficio requerido.

Un punto crítico en la calidad es valorar la eficiencia y estabilidad. La eficiencia del marcaje valora el porcentaje de radiofármaco marcado correctamente con mínima presencia de impurezas, esto se realiza mediante una cromatografía en papel o en capa fina, en la ficha técnica de cada radiofármaco se especifica la fase móvil y la fase estacionaria que se ha de utilizar. La estabilidad del marcaje garantiza que el radiofármaco se encuentre íntegro durante el tiempo de la exploración, ya que hay algunos casos en los que el radiofármaco se descompone por la radiación emitida por el radionúclido. Una vez que es válido, se dispensa en jeringas individualizadas para cada paciente según lo prescrito por el médico. [4]

Para llevar a cabo los controles de calidad de los radiofármacos, nos basamos en su forma de preparación. Los radiofármacos tienen una preparación extemporánea debido a su corto periodo de desintegración, ya que se tienen que manipular seguidamente después de haberlos preparado.

En la preparación extemporánea de radiofármacos se pueden dar tres situaciones;

- a) Preparación de radiofármacos a partir de generadores y equipos reactivos.
- b) Preparación de dosis individuales de radiofármacos listos para su uso.
- c) Preparación de radiofármacos a partir de muestras autólogas, lo que quiere decir, marcaje de elementos de la sangre (eritrocitos, leucocitos y plaquetas).

Según la forma de elaboración, se llevan a cabo los controles de calidad de cada preparación.

- Radiofármacos obtenidos a partir de equipos reactivos y generadores: los parámetros del control de calidad para estas preparaciones son; pureza radioquímica y radionúclida del radiofármaco preparado, ausencia de partículas extrañas, concentración radioactiva, número de partículas y pH.
- Radiofármacos listos para su uso, al estar ya preparados, en este caso los controles de calidad serán, la verificación del acondicionamiento, comprobación de la identidad,

ausencia de partículas extrañas, concentración radiactiva, dosis y fecha de calibración, lote de producción y caducidad.

- Radiofármacos autólogos, en la preparación de estos radiofármacos deben seguirse normas muy estrictas de condiciones asépticas de trabajo, y una serie de controles de calidad: cálculo del rendimiento de marcaje de cada preparación, control de la pureza radioquímica del radiofármaco utilizado, control de la identidad del radiofármaco, control de la viabilidad celular, morfología o funcionalidad. [7][8]



Figura 1: Preparación radiofármaco en el Servicio de Medicina Nuclear

Aparte de clasificarlos según el tipo de preparación, se pueden agrupar en:

1. Controles biológicos: son el control de esterilidad, de pirógenos y toxicidad.
2. Controles fisicoquímicos. se realizan el control organoléptico, del tamaño y número de partículas, pH y pureza química.
3. Controles radiactivos: este tipo de controles de calidad, son los que los diferencian del resto de medicamentos. Consisten en la determinación de la pureza radionucleídica y radioquímica [12].

La preparación de estos fármacos, como en cualquier fabricación de medicamentos, ha de tener en cuenta las normas de correcta fabricación pero, además, al tratarse de productos radiactivos también se ha de tener en cuenta las normas de protección radiológica. Ambas normas se encuentran en las denominadas *Normas de Buena Práctica Radiofarmacéutica* (BPR). Esto nos asegura una correcta y adecuada fabricación de este tipo de fármacos. [6]

### **5.2 Trazabilidad de radiofármacos**

La trazabilidad es una herramienta eficaz que garantiza al paciente, la calidad y seguridad de los medicamentos a los que expone el cuidado de su salud, asegurando la viabilidad del sistema en su integridad, controlando en tiempo real las transacciones de los



medicamentos, verificando el origen de los mismos y registrando la historia de localizaciones y traslados a lo largo de toda la cadena de distribución y de dispensación. De tal manera que es posible detectar todas las alteraciones que pueden presentarse en el tránsito del medicamento desde su origen hasta la dispensación. Si esto funciona bien, la localización inmediata de los medicamentos que por diferentes motivos, sanitarios o no, hubieran de ser retirados se llevaría a cabo fácilmente. [10]

En el caso de los radiofármacos, el responsable pondrá en funcionamiento en cada hospital un sistema informático de registro y transmisión de datos, accesible para el todos los trabajadores que tengan relación con el uso de los radiofármacos, como por ejemplo, a los Servicios de Farmacia, Medicina Nuclear, Unidad de Radiofarmacia, que les permita un adecuado control y seguimiento del proceso de suministro de radiofármacos y preparación de monodosis, a fin de garantizar en todo momento la trazabilidad de los medicamentos y el seguimiento del contrato. [3]

Para poder llevar a cabo la trazabilidad del radiofármaco una vez administrado, es necesario, que en cada uso de ellos, deberá acompañarse de la siguiente información; identificación del radiofármaco, identificación del paciente (nombre y dos apellidos), fecha y hora de administración prevista, actividad a la hora indicada en la prescripción y una referencia de la monodosis. Además, se deben retener suficientes muestras de cada lote de producto formulado a granel durante al menos seis meses tras la caducidad del producto. [4]



Figura 2: Radiofármaco listo para su uso con toda la información necesaria

### **5.3 Gestión de radiofármacos. Implicación del Servicio de Farmacia.**

Una de las partes más importantes del circuito de los medicamentos en el hospital es la gestión administrativa. Desde el punto de vista de los Servicios de Farmacia la actividad que se lleva a cabo en relación con los radiofármacos es su gestión administrativa y económica. En relación con la recepción de los radiofármacos en el Servicio de Medicina Nuclear hay dos

opciones: cuando en las unidades de Medicina Nuclear se cuenta con instalaciones apropiadas el proceso de preparación se va a realizar dentro del propio hospital siempre supervisado por un experto en radiofarmacia. Y si no se cuenta con esta opción, los radiofármacos se obtienen de una Unidad de Radiofarmacia externa en forma de monodosis. [1]

Existen unos kits fríos, que consisten en unos preparados de la industria farmacéutica que contienen la molécula que se desea marcar, sin el elemento radiactivo. Por lo que no emiten radiación, por ese motivo se denominan fríos. Los kits están compuestos por, una molécula a marcar, un agente reductor y estabilizadores para que el preparado no se degrade. El marcaje, unión del elemento radiactivo al vehículo, se realiza en el mismo momento de la preparación obteniendo el radionúclido de un generador o reactor. Así tendría lugar la preparación extemporánea del radiofármaco, anteriormente descrita. De esta forma, los kits pueden almacenarse durante largos periodos de tiempo sin especial precaución, normalmente es suficiente un ambiente fresco, de 2 a 8 grados y están listos para ser utilizados. [5]



Figura 3: Ejemplo de Kit frío, agente empleado para el estudio del bazo y médula ósea.

La frecuencia con la que los servicios de Medicina Nuclear reciben los diferentes fármacos depende de cada tipo de radiofármaco. Por ejemplo, los generadores de Tecnecio; radiofármacos obtenidos a partir de generadores y equipos reactivos, son los más representativos del movimiento radioactivo de uso médico, por lo que se reciben al principio de cada semana. Y en función de la actividad del servicio, se recibirán uno o varios, con la intención de que se utilicen durante toda la semana. En cambio, con los radiofármacos de uso menos cotidiano, de vida media corta o que tengan unas exigencias de transporte más especiales, es habitual pedirlos a demanda, adaptándose a las fechas y días de los fabricantes ya que la mayoría son de fabricación extranjera.

Todo radiofármaco debe adjuntar su calendario de fabricación y fecha de entrega, en caso de retraso en la entrega prevista, se deberá comunicar en cuanto se pueda. Si la demora implica la pérdida de actividad del radiofármaco no se facturará. [15]

Dentro de toda la gestión de los radiofármacos, lo más destacable es, que independientemente del tipo de radiofármaco recibido en un centro, el procedimiento de recepción debe estar perfectamente establecido y formar parte del reglamento de funcionamiento de la instalación radioactiva. Actualmente, la normativa contempla la existencia de zonas concretas en las instalaciones radiactivas para la recepción de los fármacos; esta zona debe ser de acceso restringido a personas ajenas a la instalación, se suele encontrar en el Servicio de Medicina Nuclear y debe hacerse sólo por personal autorizado, un operador o supervisor.

Una vez recibido el bulto radiactivo, y comprobado que su estado es correcto, se debe confirmar que el material recibido es el solicitado, tanto el radiofármaco como la actividad del mismo y que su estado es el adecuado, sin alteraciones por el transporte u otros factores. Posteriormente se procede a realizar su inventario y almacenamiento en los lugares destinados a ello. Debido a que estos fármacos, tienen una radiactividad elevada, deben estar protegidos por el equipamiento de seguridad correspondiente, y así evitar o reducir la exposición a los trabajadores del servicio. Para minimizar la exposición a la radiación se recomienda reducir al mínimo el tiempo de permanencia en las zonas de radiación, aumentar al máximo la distancia a las fuentes de radiación y utilizar un blindaje adecuado. Cada radionúclido tiene una energía de emisión única que lo define, y a la hora de almacenarlos, se opta por dividirlos según su energía y en su tipo de emisión. De forma que, cuanto mayor sea su energía o la actividad radiactiva, mayor será su protección. [1]

Uno de los apartados más importantes dentro de la organización de los radiofármacos en Servicio de Medicina Nuclear, es el de los residuos radioactivos. Tan importante es su organización antes de su uso, como el de los residuos generados. A estos se les aplica dos restricciones, su vida media y su estado físico. Una vez utilizados, los residuos se almacenan en muebles blindados y se suelen almacenar según su vida media, sin mezclar los que se desintegran en pocos días con los que lo hacen en meses. Se ha de tener especial cuidado cuando se manipulan los materiales que han estado en contacto con el fármaco, así como la ropa de cama, y otros materiales utilizados en la preparación de los radiofármacos, estos se trataran como residuos radiactivos. [1]

El tema de gestión y pedidos de los radiofármacos el Servicio de Farmacia de cada hospital lo organizará de una forma. En el Hospital Universitario Puerta de Hierro, como ejemplo de planificación de pedidos y gestión económica se llevara a cabo mediante un

Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT). Este PNT será realizado por el adjunto encargado de la gestión de todos los medicamentos del hospital y aprobado por el jefe/a de Servicio de Farmacia. El objetivo de este PNT será definir el procedimiento a seguir en la gestión de los radiofármacos en el Servicio de Farmacia. Este se realiza teniendo en cuenta toda la normativa actual en relación a este tipo de medicamentos, y se determina la forma en la que se llevan a cabo los pedidos. En este hospital los pedidos de los radiofármacos se llevan a cabo en dos fases: Primero los pide el Servicio de Medicina Nuclear (MNU) directamente al laboratorio según su planificación, y como segunda fase, el Servicio de Farmacia hace los pedidos de forma oficial en Farmatools® que son necesarios para la gestión de las facturas. A la hora de realizar la gestión, hay dos formas de actuar, en función de si están imputados a un paciente o no. Los radiofármacos imputados a pacientes y servicio prescriptor (oncología, endocrinología...) suelen ser los que tienen un mayor coste económico, La mayoría suelen ser de tratamiento pero también alguno de diagnóstico. Al imputar los costes a un paciente conseguimos una trazabilidad más precisa y un control más exhaustivo. El resto de radiofármacos se imputa de forma global al Servicio de Medicina Nuclear sin un paciente en concreto.

Respecto a la adquisición de los radiofármacos en los hospitales públicos se debe cumplir la Ley de Contratos del Sector Público. La elaboración de los pliegos de suscripciones técnicas se hace de forma conjunta entre los servicios de Farmacia y Medicina Nuclear. En este hospital, la documentación necesaria para valorar los radiofármacos consta de un dossier individualizado de cada radiofármaco, que como indica en el Pliego de prescripciones técnicas – suministro de radiofármacos de 2015, es el siguiente [15]

1. Autorización de comercialización del radiofármaco
2. Autorización del Consejo de Seguridad Nuclear
3. Declaración responsable del compromiso de entrega
4. Declaración responsable de aviso con tiempo suficiente en caso de retraso de la entrega
5. Certificado de ausencia de antígenos de superficie de las hepatitis By C y también de VIH
6. Demo sobre aplicación informática para valorar trazabilidad

Con todo esto se conseguiría una adecuada gestión de los radiofármacos.

Centrándonos en el tema económico, el precio de cada radiofármaco varía muchísimo, pueden ir desde 1600 euros hasta 15 euros aproximadamente, según de qué radiofármaco se hable. Más adelante se expondrán algunos ejemplos de precios de radiofármacos. Lo destacable en este apartado, es el consumo que supone estos fármacos en comparación al total de medicamentos consumidos en el hospital. Analizando el seguimiento del consumo de

medicamentos en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, que lleva a cabo el servicio de Farmacia vemos que los radiofármacos suponen un 2% del consumo total y que como grupo ocupa el quinto lugar, siendo los de mayor consumo los inmunomoduladores con un 30% y los medicamentos oncológicos con un 20%. De esta forma se puede observar que no supone a grandes rasgos un gran gasto económico el uso de estos radiofármacos, ya que comparado con otro tipo de fármacos el gasto es mucho menor.

En la siguiente tabla se recogen algunos de los radiofármacos que han salido a concurso en el año 2017 con sus precios organizados según sea de uso diagnóstico o de tratamiento.

<b>FARMACO (Actividad)</b>	<b>USO</b>	<b>PRECIO (€)</b>
<b>RADIOFÁRMACOS DE TRATAMIENTO</b>		
<sup>131</sup> I-MIBG 100mCi	Tratamiento de tumores originados en tejidos que derivan embriológicamente de la cresta neural.	1.600,00
Ibritumomab tiuxetan 3,2 mg vial	Tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20+. Tratamiento linfoma folicular	8.444,00
<sup>90</sup> Y Cloruro de itrio	Uso en marcaje de moléculas transportadoras.	1.499,00
<sup>123</sup> I Yoduro sódico 100 a 5 mCi (milicurios) Cápsula	Tratamiento de la enfermedad de Graves, bocio multinodular tóxico o nódulos tiroideos autónomos. Tratamiento del carcinoma papilar y folicular de tiroides, incluida la enfermedad metastásica.	258,00 a 75
<sup>90</sup> Y citrato 1-5 mCi	Irradiación terapéutica de la hipertrofia sinovial de la articulación de la rodilla. En enfermedades reumáticas, como la poliartritis reumatoide.	180,00
<b>RADIOFÁRMACOS DE DIAGNÓSTICO</b>		
<b>RADIOFARMACOS LISTOS PARA SU USO</b>		
<sup>131</sup> I Norcolesterol	Estudio diagnóstico del estado funcional del tejido cortical suprarrenal	528,00
<sup>201</sup> Tl 3-4 mCi	Gammagrafía miocárdica, muscular, paratiroidea y visualización de tumores que captan talio.	52,00
<sup>67</sup> Ga CITRATO 8-10 mCi	Diagnóstico, estadificación y posterior manejo de linfomas malignos como linfomas de Hodgkin y linfomas no Hodgkin en combinación con otras técnicas de imagen. Valorar la respuesta al tratamiento quimioterápico. Evaluar la extensión de la diseminación mediastínica en neoplasias bronquiales. Localización de lesiones inflamatorias.	100,00

<sup>123</sup> I MIBG 5-7 mCi	Localización gammagráfica de tumores originados en tejidos que derivan embriológicamente de la cresta neural. Detección, estadificación y monitorización de la respuesta al tratamiento de los neuroblastomas. Estudios funcionales de la médula suprarrenal (hiperplasia) y del miocardio.	465,00
<sup>111</sup> In-DTPA 1 mCi	Detección de obstrucciones en el líquido cefalorraquídeo. Diferenciación entre hidrocefalia normotensiva y otras formas de hidrocefalia. Detección de fugas de líquido cefalorraquídeo (rinorrea u otorrea).	230,00
<sup>51</sup> Cr- Cromato de sodio 2mCi	Marcaje radioactivo de eritrocitos in vitro/ex vivo con la finalidad de: determinar el volumen eritrocitario, estudios de supervivencia eritrocitaria, cuantificación de hemorragia digestiva.	134,00
<sup>123</sup> I Ioflupano 175MBq	Detectar la pérdida de terminaciones nerviosas dopaminérgicas funcionales en el cuerpo estriado.	624,00
<b>RADIOFARMACOS EN MONODOSIS</b>		
<sup>99m</sup> Tc-MAG3 1-10 mCi	Evaluación de trastornos nefrológicos y urológicos en particular para el estudio de morfología, perfusión, función del riñón y caracterización del flujo de salida urinario.	62,00
<sup>99m</sup> Tc-MDP 20 mCi	Gammagrafía ósea.	23,00
<sup>99m</sup> Tc-DTPA 1-20 mCi	Renograma isotópico, medida de la tasa de filtración glomerular, gammagrafía pulmonar de ventilación, estudio de reflujo gastroesofágico y vaciamiento gástrico.	24,00
<sup>99m</sup> Tc-FITATO 8-15 mCi	Gammagrafía del hígado con el objetivo de detectar evidencias de tumores, cirrosis, hepatitis y otras enfermedades.	30,00
<sup>99m</sup> Tc-HMPAO 15-25mCi	Estudio de la perfusión cerebral.	120,00
<sup>99m</sup> Tc-MAA 8-15 mCi	Estudios de la perfusión pulmonar	28,00
<sup>99m</sup> Tc-MIBI 15-25 mCi	Estudios de la perfusión miocárdica Estudios de la glándula paratiroidea Estudios de tumores	62,00
<sup>99m</sup> Tc-Nanocoloide 0,1-5 mCi	Según su forma de administración: -Administración por vía <u>intravenosa</u> : Gammagrafía de la médula ósea. Gammagrafía de áreas inflamatorias extraabdominales. -Administración por vía <u>subcutánea</u> : Linfogammagrafía convencional para comprobar la integridad del sistema linfático y diferenciar entre obstrucción venosa y linfática. Detección del ganglio centinela en: melanoma maligno y cáncer de mama	79,00
<sup>99m</sup> Tc-Pertecnetato 1-15 mCi	Gammagrafía tiroidea. Gammagrafía de glándulas salivales. Gammagrafía de detección de mucosa gástrica ectópica.	15,00
<sup>99m</sup> Tc ECD-BICISATO DE TECNECIO	Evaluación de anomalías de perfusión cerebral regional, en pacientes adultos con trastornos del sistema nervioso central.	120,00

KIT FRIO		
LYMPHOSEEK Tecnecio <sup>99</sup> MTC Tilmanocept	Detección intraoperatoria de ganglios linfáticos centinela drenados por un tumor primario en pacientes adultos con cáncer de mama, melanoma, o carcinoma epidermoide localizado de la cavidad oral.	400

Tabla 1: Relación de radiofármacos clasificados según su aplicación y presentación. Se incluye su uso y precio.

#### 5.4 Farmacovigilancia de radiofármacos

Respecto a la farmacovigilancia de los radiofármacos, hay que señalar que se actúa igual que con un medicamento normal. Las reacciones adversas en los radiofármacos, y sobre todo en los de diagnóstico, no son muy habituales, ya que no tienen gran actividad farmacológica, pero eso no quiere decir que no puedan aparecer. En el caso de que aparezca tanto una reacción adversa como una interacción medicamentosa han de ser comunicadas para su seguimiento. La forma de comunicar este tipo de situaciones se hace mediante la elaboración de una tarjeta amarilla disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo. [9] Para ello existen autoridades de ámbito nacional e internacional que se encargan de recibir los informes remitidos por los centros o por pacientes y evaluarlos. En este informe debe venir explicado el efecto observado y la circunstancia en la que ha ocurrido. Tras la evaluación, se actúa en consecuencia, corrigiendo la causa, y en muchos casos se procede a la retirada del fármaco del mercado. Por esto es tan importante la trazabilidad de los medicamentos.

Según datos publicados por la European Association of Nuclear Medicine (EANM) se han notificado reacciones de todos los radiofármacos. Las reacciones adversas más comunes son, reacciones de hipersensibilidad al emplear radiofármacos de naturaleza peptídica, reacción de hipertermia al presentar pirógenos o por la propia actividad radiactividad, y hay algún caso por mala utilización del radiofármaco. [2]

Es muy importante tener en cuenta las interacciones medicamentosas que pueden producirse en la utilización de un radiofármaco. Hay algunas asociaciones de fármacos que alteran el comportamiento y distribución del radiofármaco. Normalmente estas interacciones ocurren cuando el medicamento convencional modifica el mecanismo de acción del radiofármaco. En cualquier caso es importante conocer el efecto que tiene la medicación del paciente sobre la distribución del fármaco ya que al influir en la distribución del radiofármaco, se puede producir un error en el diagnóstico dando lugar a un falso positivo o negativo, o incluso en los radiofármacos de uso terapéutico, una irradiación no deseada. Es

por esto, por lo que se suspenden muchos tratamientos previamente al uso de los radiofármacos. [11]

En la siguiente tabla aparecen algunas de las interacciones más destacadas en relación con el radiofármaco utilizado y el estudio diagnóstico. [13]

RADIOFÁRMACO UTILIZADO	FÁRMACO	ESTUDIO DIAGNÓSTICO	EFEECTO SOBRE LA IMAGEN
<sup>99m</sup> Tc-albúmina coloidal	Citostáticos (Carmustina)	Gammagrafía de hígado y bazo	Distribución irregular del radiofármaco Hepatomegalia
<sup>99m</sup> Tc-albúmina coloidal	Estrógenos	Gammagrafía de hígado	Hipercaptación hepática
<sup>99m</sup> Tc-mercaptoacetiltriglicina	IECA /Aminoglucósidos	Gammagrafía renal	Interfieren en la captación renal
<sup>99m</sup> Tc-mercaptoacetiltriglicina	Antagonistas de Calcio (Amlodipino)	Gammagrafía renal	Pueden producir falsos positivos
<sup>99m</sup> Tc-fosfonato	Hierro (Ferplex®, Tardyferon®...)	Gammagrafía ósea	Captación ósea disminuida del RF y aumentada la captación renal
<sup>99m</sup> Tc-fosfonato	Anfotericina B	Gammagrafía ósea	Acumulación renal del RF
<sup>99m</sup> Tc-fosfonato	Antiácidos	Gammagrafía ósea/ Detección infarto agudo de miocardio	Disminuye la captación en hueso, y aumenta en hígado y riñón. Disminuye captación en miocardio
<sup>111</sup> In-Plaquetas	Heparinas	Gammagrafía de embolia pulmonar	Fallo del radiofármaco para identificar la embolia
<sup>67</sup> Ga	Anticonceptivos orales	Gammagrafía de localización de abscesos	Acumulación del radiofármaco en mama

Tabla 2: Algunas Interacciones medicamentosas con radiofármacos

En Hambye llevaron a cabo un estudio con 897, donde querían conocer las posibles causas de una deficiencia en la calidad de la imagen en una ventriculografía isotópica y en detección de hemorragia digestiva con un radiofármaco autólogo (<sup>99m</sup>Tc-Hematíes). De entre todos los factores estudiados, se llegó a la conclusión de que las interacciones medicamentosas eran la principal causa de hacía disminuir la calidad de la imagen, y los fármacos que más afectaban eran la heparina y los citostáticos. En la siguiente tabla vienen representadas algunas de las interacciones en este tipo de pruebas diagnósticas con el <sup>99m</sup>Tc-Hematíes. [11]

FÁRMACO	EFEECTO SOBRE LA IMAGEN	MECANISMO
Sulfasalacina	Disminución del rendimiento del marcaje	Hemólisis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal
Ciclosporina	Disminuye el marcaje	Medicamento lipofílico con gran afinidad por hematíes
Heparina	Visualización de la mucosa gástrica y tiroides	Disminuye eficiencia del marcaje
Doxorrubicina	Disminuye la función ventricular izquierda	Cardiotoxicidad

Tabla 3: Interacciones <sup>99m</sup>Tc-Hematies con algunos fármacos

Estas sólo son algunas de las interacciones que se producen a la hora de utilizar radiofármacos tanto de terapia como de diagnóstico. Para evitar errores y conseguir el



objetivo final, es muy importante conocer la medicación que tiene el paciente y suspender siempre que fuera posible el tratamiento con aquellos fármacos que puedan interferir. Ya que se ha visto que puede dar lugar a un infradiagnóstico incluso fallos en la acción del radiofármaco.

### **5.5 Ejemplos de radiofármacos**

Uno de los radiofármacos que se utilizan actualmente en los servicios de Medicina Nuclear es el **Dicloruro de radio-223(<sup>223</sup>Ra) Xofigo®**. Este radiofármaco ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales.

El Dicloruro de Radio 223 es un radiofármaco emisor de partículas alfa, este fármaco imita al calcio y se une al hueso, en las zonas donde se encuentran las metástasis óseas específicamente y forma complejos con la hidroxiapatita ósea. La elevada energía de las partículas alfa que tiene el <sup>223</sup>Ra da lugar a la rotura de las cadenas del ADN en las células tumorales produciendo un efecto citotóxico. Este efecto también lo produce en las zonas adicionales al tumor, cercanas a él incluyendo los osteoblastos y los osteoclastos. Este daño celular es muy localizado, ya que el recorrido de estas partículas alfa es menor de 100 micrómetros y se minimiza el daño al tejido normal circulante.

Dicloruro de radio-223 se presenta como una solución inyectable a una concentración de 1.000 kBq/ml y tiene un periodo de semidesintegración de 11,4 días donde se generan radionúclidos de corto periodo de desintegración siendo el 95,3% emisión de partículas alfa.

La pauta posológica de este radiofármaco es de una actividad de 55 kBq por kg de peso corporal, administrados en intervalos de 4 semanas hasta completar 6 inyecciones. Se administra de forma intravenosa, por lo que su biodisponibilidad es del 100%.

Para demostrar su eficacia y seguridad se dispone de un total de 7 estudios clínicos, 3 en fase I, 3 estudios fase II y el estudio pivotal fase III.

Los datos de seguridad se basan principalmente en el estudio pivotal ALSYMPCA donde se analizaron 600 pacientes tratados con 6 inyecciones intravenosas de Dicloruro de radio 223 en intervalos de 4 semanas. En este estudio se vio que 380 pacientes tuvieron reacciones adversas donde fueron graves en el 12% de los casos. Las reacciones adversas más comunes fueron, náuseas, diarrea, vómitos, trombocitopenia, neutropenia y leucopenia. También aparecieron reacciones adversas en el lugar de inyección y otros tumores, éstos no se pudieron relacionar con la administración de <sup>223</sup>Ra. Estos datos indican que los principales órganos diana de toxicidad son el gastrointestinal y la médula ósea.

Así mismo los datos de eficacia se demostraron en dos ensayos, un ensayo clínico de fase III con 921 pacientes y tres ensayos de fase II con 286 pacientes. En estos estudios se observó que la supervivencia global era significativamente mayor en los pacientes tratados con  $^{223}\text{Ra}$  más el tratamiento de soporte estándar que los tratados con placebo y el tratamiento de soporte. Además de que los pacientes tratados con Dicloruro de Radio-223 mostraron una mejoría significativa en todas las variables analizadas. Respecto a la calidad de vida, ambos grupos refirieron una disminución pero para los tratados con éste fue más lenta. También se comprobó un alivio del dolor óseo con el tratamiento con Dicloruro de Radio 223.

Respecto a la administración de Dicloruro de radio 223 con otros medicamentos la AEMPS publicó una alerta en Marzo de 2018 donde se contraindica la administración concomitante de Xofigo® con acetato de abiraterona y prednisona por aumentar el riesgo de sufrir fracturas y de la mortalidad [20]. Además si el paciente está tomando calcio, fosfato, y/o Vitamina D se valorará la interrupción temporal del tratamiento.

En relación con la manipulación de este radiofármaco, se cumplirá con la normativa comentada anteriormente. Sólo podrá ser manipulado por personal cualificado. Es un medicamento que no necesita ninguna temperatura especial para su conservación. Se almacena en un vial en un envase de plomo. Es una solución lista para su uso, no se debe diluir ni mezclar con ninguna otra solución, es de un solo uso. [16][17]

Por consiguiente, Xofigo® es una opción en el tratamiento de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata, este medicamento ha conseguido un efecto muy positivo en los síntomas óseos en comparación con los demás fármacos para esta indicación, y además con una gran ventaja, su mínima toxicidad, ya que su mielosupresión es mucho menor que la de los demás fármacos utilizados en este arsenal terapéutico.

Otro de los fármacos muy utilizados son las cápsulas de **Ioduro de sodio  $^{131}\text{I}$  Capsion® de 50 a 3700 MBq** (Megabecquerel), estas cápsulas estas indicadas para el tratamiento del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves, bocio multinodular tóxico o nódulos tiroideos autónomos y el tratamiento del carcinoma papilar y folicular de tiroides, incluida la enfermedad metastásica. El tratamiento con este radiofármaco se suele asociar a cirugía y fármacos antitiroideos [19].

Es un radiofármaco que al igual que el anterior, se utiliza para terapia, en este caso el mecanismo de acción consiste en que el I-131 en forma de yoduro sódico, se acumula en la glándula tiroidea, se desintegra, y provoca una irradiación de partículas beta destruyendo las células de la glándula. La posología es diferente en función de la indicación, pero nunca se ha de superar los 26.000 MBq. El efecto terapéutico se consigue al cabo de varios meses, entre 6

y 18 semanas, y las dosis pueden ser fijas o calcularse previamente mediante una gammagrafía de tiroides. [18].

Este tratamiento necesita una preparación previa al paciente, en la que hay que tener en cuenta; dieta pobre en yodo una semana antes, evitar exploraciones con contrastes yodados, evitar medicamentos con yodo como pueden ser la amiodarona o los expectorantes, evitar tintes de cabello la semana previa, se recomienda abandonar el tratamiento antitiroideo la semana previa, y en el caso de mujeres fértiles se realiza una prueba de embarazo el mismo día del tratamiento. Como en todos los tratamientos aparecen una serie de efectos secundarios, los cuales pueden ser; dolor cervical, sequedad de boca y sabor metálico, acidez, náuseas...la complicación tardía más frecuente es la aparición de hipotiroidismo.

Todos los tratamientos de este tipo requieren unas medidas de radioprotección por parte del paciente en las que se incluyen que durante los 7-10 días siguientes; evitar el contacto con niños menores de 5 años y mujeres embarazadas, dormir solo las primeras noches, usar utensilios de comida separadamente, medidas higiénicas al miccionar, beber más de dos litros de agua al día y se recomienda evitar el embarazo hasta los 6 meses después de la última dosis. [7]

## **6. CONCLUSIONES**

Los radiofármacos son medicamentos utilizados en Medicina Nuclear para el diagnóstico o tratamiento de enfermedades. Se consideran medicamentos especiales ya que su uso y preparación están regulados por normativas específicas y siempre han de ser prescritos por un médico especializado en su manejo. Los radiofármacos de diagnóstico son relativamente baratos, mientras que los de terapia suelen tener un precio más alto.

La gestión ha de hacerse conjuntamente entre el Servicio de Medicina Nuclear y el Servicio de Farmacia. Han de colaborar estrechamente ambos servicios en la gestión económica, elaboración de pliegos para concursos, solicitud de radiofármacos, control de existencias y proveedores y deben impulsar un uso racional de los radiofármacos para garantizar su eficacia y seguridad. El Servicio de Medicina Nuclear de forma individual lleva a cabo la preparación extemporánea de radiofármacos y sus correspondientes controles de calidad, proporciona una protección radiológica adecuada y una correcta gestión de los residuos radiactivos.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. de Haro del Moral F.J, González Hernando C; Técnicas de radiofarmacia. Madrid, Arán, 2014.
2. Mallo Escobar J: Manual de Radiofarmacia. Madrid, Díaz de Santos, 2008.
3. Gómez Perales J L; Programa de garantía de calidad de radiofarmacia. Servicio Andaluz de Salud (Hospital Universitario Puerta del Mar) Octubre 2016.
4. del Valle A M, Radiofarmacia, Servicio de Farmacia. Hospital Universitario San Cecilio Granada. 2011.
5. Díaz García César, de Haro del Moral F.J; Técnicas de exploración en medicina nuclear. Masson; 2004.
6. AEMPS. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Anexo 3: Fabricación de radiofármacos.
7. J. Azpeitia, J.Puig, R. Soler. Manual para Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear. Editorial Médica Panamericana. 2016.
8. AEMPS. Control de calidad de Radiofármacos en las unidades de radiofarmacia.
9. Mallo Escobar J; Trazadores radiactivos de uso clínico. Interamericana McGraw Hill Madrid. 1989.
10. Gómez Perales J.L; Radiofarmacia en pdf. Julio 2018
11. Agudo Martínez. A, Gómez Perales J.L, Tirado J.L. Alteraciones en la biodistribución de los radiofármacos causadas por interacciones medicamentosas. Mayo 2012. Alasbimn Journal.
12. B. Soriano, I.Mendarte, E. San Martín. Agentes de diagnóstico y radiofarmacia. Universidad de Alcalá. 2015
13. Agudo Martínez, Ana. Guía de interacciones fármaco-radiofármaco.
14. Caprov, Néstor. Radiofármacos, la tecnología atómica que avanza en el país y que ayuda a combatir tumores. Mirada Profesional.
15. Pliego de prescripciones técnicas – Suministro de radiofármacos. N°GCASU 2015 PPT radiofármacos. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.
16. Informe de Posicionamiento Terapéutico; Xofigo®. AEMPS. Marzo 2015
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. Ficha Técnica de Xofigo®
18. Dr. Douglas S. Ross Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism. N Engl J Med 2011;364:542-50.
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. Ficha técnica de Capsion®.
20. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Marzo 2018. Disponible en:  
[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/segu-ridad/2018/NI-MUH\\_FV\\_07-Xoifigo.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/segu-ridad/2018/NI-MUH_FV_07-Xoifigo.htm)