

Aseguramiento metrológico en la producción y uso de radiofármacos

Aerulio Tulio Hernández Rivero, Pilar Oropesa Verdecia, Rolando Agustín Serra Águila, Yecenia Moreno León

Centro de Isótopos. Ave. Monumental y Carretera La Rada, km 3 ½, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba
tulio@centis.edu.cu

Resumen

En el trabajo se presentan los principales resultados obtenidos por el Departamento de Metrología de Radionúclidos del Centro de Isótopos, concernientes al establecimiento de patrones de medición de la actividad (becquerel) de los radionúclidos emisores gamma y beta, así como la diseminación de la unidad hasta los usuarios finales. Se resume la participación del Departamento en los últimos 5 años en comparaciones claves y suplementarias del Órgano de Cooperación Euroasiática de Institutos Metrológicos Nacionales, en comparaciones bilaterales realizadas con laboratorios metrológicos de otros países, así como ejercicios de aptitud organizados por el Organismo Internacional de Energía Atómica. Se ofrece información acerca de la importancia del reconocimiento internacional alcanzado de las capacidades de medición y calibración del Departamento mediante su inclusión en el Anexo C de la base datos de comparaciones claves del Buró Internacional de Pesos y Medidas. Se señalan los proyectos actuales que se ejecutan como elementos fundamentales para garantizar el aseguramiento metrológico indispensable a los desarrollos previsibles en la medicina nuclear y la radioterapia con fuentes no encerradas.

Palabras clave: comparaciones interlaboratorios, radiofármacos, precisión, niveles de actividad, medidores de radiactividad

Metrological assurance during production and application of radiopharmaceutical

Abstract

The paper presents the main achievements of the Department of Radionuclide Metrology at the Isotope Centre, concerning the establishment of measurement standards of the activity (Bq) of gamma and beta emitting radionuclides, as well as the dissemination of the unit to end users. It highlights the participation of the department in the last five years in key and supplementary comparisons organized in the frame of the regional Euro-Asian Cooperation of National Metrological Institutes and bilateral inter-laboratory comparisons, as well as in proficiency tests organized by International Atomic Energy Agency. It provides information about the importance of international recognition achieved, and the calibration and measurement capabilities of the department through its inclusion in Annex C of the database of key comparisons of the International Bureau of Weights and Measures. Current projects that are being implemented as basic elements for metrological assurance essential to foreseeable developments in nuclear medicine and radiation therapy with unsealed sources are identified.

Key words: interlaboratory comparisons, radiopharmaceuticals, accuracy, activity levels, activity meters

Introducción

La utilización de radiofármacos en medicina nuclear tiene dos requisitos principales: a) que la incertidumbre expandida ($k = 3$) del valor de la actividad administrada al paciente no supere el 10% [1]; b) que la medición de esa magnitud sea trazable para garantizar la comparabilidad nacional e internacional de los resultados clínicos reportados [2]. El cumplimiento de

estos requisitos tributa de forma directa a la observancia de los principios de justificación y optimización postulados para la protección radiológica y al aseguramiento de la calidad del proceder clínico aplicado al paciente en medicina nuclear. Para alcanzar este propósito, el Centro de Isótopos (CENTIS) ha establecido:

- 1.- Patrones secundarios de medición de la actividad de radionúclidos emisores gamma y patrones pri-

marios para emisores beta-gamma y beta puros, con trazabilidad evidenciada al Sistema Internacional de Unidades (SI) [3-6].

2.- El Servicio Nacional de Calibración de los Activímetros utilizados en los procesos de producción de los radiofármacos y en sus aplicaciones médicas [7], acreditado por el Órgano Nacional de Acreditación de la República de Cuba (ONARC).

Asimismo, las capacidades de medición y calibración (CMC) del CENTIS para emisores gamma y beta puros han sido reconocidas por el Buró Internacional de Pesos y Medidas (BIPM) [8]. Estos resultados son la base metrológica del desarrollo de nuevos radiofármacos y sus aplicaciones, lo que se debe complementar con otros sistemas primarios de medición, incluyendo los basados en métodos absolutos [9], a fin de disminuir progresivamente las incertidumbres de medición.

Patrones secundarios y primarios establecidos por CENTIS

Patrón secundario de emisores gamma

Atendiendo al peso específico que presentan los radionúclidos emisores gamma en medicina nuclear, se desarrolló un patrón de grupo, compuesto por instalaciones secundarias y métodos relativos de medición que garanticen los requisitos de exactitud, estabilidad en el tiempo y fiabilidad [3,4, 6].

Para garantizar la trazabilidad al Sistema Internacional de Unidades de las mediciones de actividad de emisores gamma realizada en el país se ha establecido un esquema, cuyos elementos básicos son:

- Patrón secundario formado por 6 fuentes patrones, certificadas por el Instituto Nacional Metrológico de Hungría y un espectrómetro con detector de HPGe, en el primer nivel de jerarquía.
- Cámara de ionización secundaria en el segundo nivel de jerarquía.
- Activímetros utilizados en la producción de radiofármacos y en la práctica de medicina nuclear en el tercer nivel de jerarquía.

En la tabla 1, tomada de [4], se muestran las CMC de CENTIS sustentadas por este patrón.

Patrones primarios de emisores y β puros

Mediante la aplicación del método CIEMAT/NIST se han desarrollado patrones primarios basados en la técnica de centelleo líquido [10], lo que permite disminuir las incertidumbres en las mediciones de emisores beta-gamma (^{131}I , ^{137}Cs) y se posibilita la medición de emisores beta puros, así como del emisor alfa ^{241}Am . En la referencia [5] se presenta el esquema de trazabilidad para las mediciones de este tipo de emisores, en el caso particular del I-131. En la tabla 2 citada de [4], se muestran las CMC correspondientes a los patrones primarios para emisores beta-gamma y beta puros.

Para la estandarización de ^{125}I , de interés en las prácticas analíticas de RIA/IRMA y como radionúclido terapéutico, se acude a la aplicación de métodos de pico suma por coincidencias [11]. Estos métodos se desarrollan en la actualidad en CENTIS para diferentes geometrías de medición, incluyendo las utilizadas en la aplicación de los métodos RIA/IRMA [12].

Tabla 1. Patrón secundario de emisores γ . Capacidades de medición y calibración (CMC) del CENTIS-DMR

Magnitud	Intervalo de valores, Bq.g ⁻¹	Método	Parámetro	U(k = 2), %
Actividad por unidad de masa	1.9E + 06 – 1.1E + 09	Espectrómetro HPGe, balanza	Tc-99m	2.6
	1.9E + 06 – 1.5E + 08	Espectrómetro HPGe, balanza	Tl-201	3.0
	1.9E + 06 – 1.9E + 06 8.1E + 07	Espectrómetro HPGe, balanza	I-131	2.0
	1.7E + 05 – 8.1E + 07	Espectrómetro HPGe, balanza	^{137}Cs	1.9
	1.7E + 05 – 8.1E + 07	Espectrómetro HPGe, balanza	^{152}Eu	2.4
	2.7E + 05 – 8.1E + 07	Espectrómetro HPGe, balanza	^{241}Am	1.5
	1.7E + 05 – 8.1E + 07	Espectrómetro HPGe, balanza	^{60}Co	1.2
	1.5E + 05 – 8.1E + 07	Espectrómetro HPGe, balanza	^{133}Ba	1.7

Tabla 2. Patrones primarios de emisores γ y β puros

Magnitud	Intervalo de valores, Bq.g ⁻¹	Método	Parámetro	U(k = 2), %
Actividad por unidad de masa	1.0 E-02 – 8.0E + 07	LSC	Tc-99m	2.6
	(CIEMAT/NIST), balanza	I-131, P-32, Y-90, Sr-90/Y-90	1.5%	3.0
	1.0 E-02 – 4.2E + 05	LSC(HE),	I-131	2.0

Se utiliza el Contador de centelleo líquido LKB-WALLAC 1209 RackBeta, con Parámetro de extinción: SQP(E) y Estándar externo: ^{226}Ra . Eficiencia (^3H no extinguido) 52%

Ejercicios de aptitud y comparaciones interlaboratorios

A nivel internacional se han sentado bases operacionales para constatar la comparabilidad o grado de equivalencia de los resultados de la medición de una cantidad, informados por un laboratorio metrológico, con los obtenidos para esa misma cantidad por otro laboratorio. Por grado de equivalencia de un patrón de medición se entiende, el grado en que este patrón es consistente con los valores de referencia determinados a partir de comparaciones claves, y en consecuencia existe una equivalencia recíproca con otros patrones [13]. Un elemento esencial para determinar el grado de equivalencia es la participación en comparaciones interlaboratorios. En la tabla 3 se presenta un resumen de las comparaciones y ejercicios de aptitud en los que ha participado CENTIS durante los últimos 5 años, y en los que ha obtenido resultados satisfactorios. Los criterios de aceptación han sido los siguientes:

$$1) \tilde{E}_n = \frac{|Q_i - Q_{SCDV}|}{2\sqrt{u^2(Q_i) + u^2(Q_{SCDV})}} < 1$$

Donde, Q_i - valor reportado por el laboratorio,

Q_{SCDV} -valor de referencia

$u^2(Q_i)$ y $u^2(Q_{SCDV})$ -incertidumbres combinadas ($k = 1$).

2) Veracidad:

$$A1 \leq A2,$$

$$A1 = |\text{Valor}_{\text{referencia}} - \text{Valor}_{\text{laboratorio}}|$$

$$A2 = 2.58 ((u_{\text{valor refer.}})^2 + (u_{\text{valor labor.}})^2)^{1/2}$$

3) Precisión:

$$P = [((u_{\text{valor refer.}} / (\text{Valor}_{\text{referencia}}))^2 + (u_{\text{valor labor.}} / (\text{Valor}_{\text{laboratorio}}))^2)^{1/2}] \times 100 (\%)$$

$P \leq \text{LAP}$ (Límite admisible de precisión). El LAP se establece teniendo en cuenta, tanto el nivel de actividad (o concentración) del radionúclido específico que se determina como la complejidad del problema analítico.

4) Grado de equivalencia:

El grado de equivalencia D_{12} entre 2 laboratorios nacionales se calcula por la expresión $D_{12} = X_1 - X_2$, donde X_1, X_2 son los valores de la actividad, reportados respectivamente por cada uno de los laboratorios. La incertidumbre expandida U_{12} del valor D_{12} es calculada por: $U_{12} = (U_1^2 + U_2^2)^{1/2}$. La equivalencia entre los dos patrones se considera satisfactoria si se cumple que $|D_{12}| \leq U_{12}$.

Los resultados satisfactorios obtenidos por CENTIS-DMR en las comparaciones interlaboratorios han servido de sustento importante para lograr el reconocimiento internacional de las CMC del laboratorio para emisores gamma y beta puros, mediante su inclusión en el Anexo C de la base de datos de comparaciones claves del BIPM [8]. Este reconocimiento determina

Tabla 3. Participación del Departamento de Metrología de Radionúclidos (CENTIS-DMR) en Ejercicios de Aptitud y Comparaciones Interlaboratorios en el periodo 2006-2011

Fecha	Organizador/ Código	Método de calibración	Criterio de aceptación
Febrero-Mayo 2006	PTB-I-131	1. Espectrometría Gamma 2. Cámara de ionización 3. Conteo por Centelleo Líquido	$ E_n \leq 1$ (ISO/IEC Guide 43-1:1997)
Noviembre 2005 – Enero 2006	CIEMAT-Y-90	1. Cámara de ionización	$ E_n \leq 1$ (ISO/IEC Guide 43-1:1997)
Julio-Agosto/2006	CCRI(II)-S6.I-131	1. Espectrometría Gamma 2. Cámara de ionización 3. Centelleo Líquido	$ E_n \leq 1$ (ISO/IEC Guide 43-1:1997)
Junio-Agosto /2006	COOMET.RI(II)-S2. Eu-152	1. Espectrometría Gamma	$ E_n \leq 1$ (ISO/IEC Guide 43-1:1997)
Junio-Agosto/2006	COOMET.RI(II)-S2. Cs-137	1. Espectrometría Gamma	$ E_n \leq 1$ (ISO/IEC Guide 43-1:1997)
Agosto-Septiembre 2006	COOMET.RI(II)-K2.Am-241	1. Espectrometría Gamma 2. Cámara de ionización 3. Centelleo Líquido	$ E_n \leq 1$ (ISO/IEC Guide 43-1:1997)
Noviembre 2007-Febrero-2008	IAEA-CU-2007-04 ALMERA	1. Espectrometría Gamma	1. z-score ($z < 3$); 2. u-test ($u < 2.58$)
2008	CCRI(II)-S6. C0-57	1. Espectrometría Gamma 2. Cámara de ionización	Grado de equivalencia
2010	BIPM.RI (II)-K2. Eu-152	1. Espectrometría Gamma	Grado de equivalencia
Mayo 2010- Junio 2011	CCRI(II)-S8	1. Espectrometría γ 2. Centelleo líquido	Veracidad y precisión
Julio 2010- Septiembre 2011	IAEA-CU-2010-03 ALMERA	1. Espectrometría γ	Veracidad y precisión

que los certificados de calibración y medición emitidos por CENTIS tienen el reconocimiento de los laboratorios metrológicos nacionales de otros países.

Aplicación en la práctica

Uno de los elementos importantes en la práctica de la medicina nuclear es garantizar la exactitud de las mediciones de la actividad a administrar al paciente, realizadas con el activímetro, así como la trazabilidad de los resultados de las mismas a patrones nacionales o internacionales. Además de garantizar que sus equipos sean calibrados con periodicidad anual, los hospitales deben asegurar el control de la respuesta del instrumento en el período comprendido entre las calibraciones y la adecuada capacitación de los especialistas. Para lo primero CENTIS ha diseñado y construido fuentes apropiadas de ^{137}Cs [14] en fase de introducción en el país. Para lo segundo, además de ofrecer de manera sistemática asesoría, ha organizado en dos ocasiones el curso “Prácticas de calidad para las mediciones de actividad con activímetros en medicina nuclear”.

Una vía efectiva para el perfeccionamiento del desempeño de este personal lo constituye la ejecución de un programa de comparaciones de las mediciones de actividad con los activímetros, lo que se ha ejecutado de forma sistemática a partir del 2000, mejorándose de manera progresiva el desempeño de los diferentes laboratorios hospitalarios [15-17]. En particular, 11 de los 12 resultados reportados por 9 hospitales y 2 laboratorios, implicados en la producción de los productos radiofarmacéuticos, durante la comparación nacional de 2007, mostraron desempeño satisfactorio, cumpliendo con los estadísticos de desempeño y el requisito de la incertidumbre inferior al $\pm 10\%$ [16].

La exactitud de las mediciones de la actividad en la producción de radiofármacos y durante las prácticas de medicina nuclear contribuye de manera importante a la seguridad radiológica del paciente y facilita el cumplimiento de la administración de una dosis óptima, para lograr el diagnóstico preciso o la terapia efectiva. La calibración anual de los activímetros es de obligatorio cumplimiento [18-19], de manera que la factibilidad de ejecutarla en el país, con reconocimiento nacional e internacional de los certificados emitidos, permite obviar los gastos considerables y riesgos evidentes de afectación a los equipos, que implicaría su traslado a otros países para garantizar esta operación.

Estrategia de desarrollo a corto y mediano plazos

En la actualidad se ejecutan proyectos de investigación-desarrollo con el objetivo de:

- Asegurar la disminución de las incertidumbres en los niveles jerárquicos superiores de la cadena de trazabilidad, de manera que las mediciones de los radionúclidos de mayor interés en los niveles inferiores de la cadena se realicen con un asegu-

ramiento metrológico acorde con las tendencias actuales. En relación con lo anterior se enfocan los esfuerzos principales en el desarrollo y establecimiento de patrones primarios de medición de la actividad de emisores beta-gamma y beta puros.

- Ampliar las capacidades de medición y estandarización a radionúclidos de uso sistemático en medicina como el ^{125}I , o de aplicación terapéutica en curso o prevista en nuestro medio (^{90}Y , ^{32}P , ^{18}F , ^{68}Ga).
- Garantizar el desarrollo, la producción y la certificación de fuentes radisotópicas encerradas de radionúclidos emisores gamma y beta, para su utilización con fines de control del funcionamiento y calibración de los equipos de mayor uso en el país (activímetros, monitores de contaminación superficial, cámaras gamma, detectores direccionales).

Conclusiones

El desarrollo y establecimiento de patrones de medición de la actividad de emisores de radiaciones gamma, beta-gamma y beta puros, así como su diseminación a los diferentes niveles jerárquicos de las cadenas de trazabilidad respectivas, ha permitido garantizar el aseguramiento metrológico de las mediciones y calibraciones de los radionúclidos en los procesos de la producción y la aplicación de los productos radiofarmacéuticos, así como de las mediciones ambientales de estos emisores de radiaciones ionizantes. El reconocimiento internacional de las CMC de CENTIS para emisores gamma y beta puros, mediante su inclusión en el Anexo C de la base de datos de comparaciones claves del BIPM, determina que los certificados de calibración y medición emitidos por CENTIS tienen el reconocimiento de los laboratorios metrológicos nacionales de otros países. Como elemento de importancia estratégica, se desarrollan proyectos científico técnicos, para continuar fortaleciendo la metrología de radionúclidos y ofrecer respuesta consecuente a los requerimientos del desarrollo previsible, sobre todo en la medicina nuclear y la radioterapia con fuentes no encerradas.

Referencias bibliográficas

- [1] Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente y Ministerio de Salud Pública. Resolución Conjunta CITMA-MINSAP (2002). Reglamento: Normas Básicas de Seguridad Radiológica. Gaceta Oficial, 4 de Enero de 2002.
- [2] ZIMMERMAN BE, STEVEN J. Traceability in nuclear medicine. *Metrologia*. 2007; 44, 127.
- [3] OROPESA P. Cadena de trazabilidad para las mediciones de los emisores gamma en medicina nuclear en Cuba [tesis doctoral para optar por el grado científico de Doctor en Ciencias Físicas]. La Habana, 2007.
- [4] OROPESA P, et. al. Patrones cubanos de la medición de los radionúclidos. 8 Simposio Internacional “Metrología 2011”. La Habana, Mayo 2011.

- [5] OROPESA P, et. al. Trazabilidad de las mediciones realizadas con activímetros en medicina nuclear. *Nucleus*. 2008; (44): 24-33.
- [6] OROPESA P. Metrología de radionucleidos en la producción de radiofármacos y en la medicina nuclear. IV Seminario Internacional y IV Taller Internacional "Uso y desarrollo de productos de la industria isotópica para la salud". La Habana, Dic. 2010.
- [7] OROPESA P, et. al. Calibración de Activímetros en Cuba. 7 Simposio Internacional "Metrología 2008". La Habana, 2008.
- [8] Base de datos Comparaciones claves del Buró Internacional de Pesos y Medidas (BIPM). [Base de datos en línea]. <<http://kcdb.bipm.org/>> [consulta: Sept. de 2011]
- [9] POMME S. Methods for primary standardization of activity. *Metrologia*. 2007; 44(4): S17-S26.
- [10] RYSZARD B. Radionuclide metrology using liquid scintillation counting. *Metrologia* 2007; 44(4): S36.
- [11] WANG Z, et. al. The determination of ^{125}I activity using sum-peak method with a well type HPGe –detector-based spectrometer. *Nucl Instrum Methods in Phys Res A*. 2001; 459(3): 475-481.
- [12] ARBELO PEÑA Y. Establecimiento del método de pico suma como referencia primaria de las mediciones de ^{125}I en disoluciones acuosas [tesis en opción al grado científico de Maestro en Ciencias Físicas]. La Habana, 2011.
- [13] KARAM LR. Application of the CIPM MRA to radionuclide metrology. *Metrologia*. 2007; 44(4): 1-6.
- [14] SERRA R, et. al. Diseño y elaboración de fuentes radiactivas selladas para el control de la respuesta de los activímetros. *Memorias del 7 Simposio Internacional "Metrología 2008"*. La Habana, Mayo 2008.
- [15] OROPESA P, HERNÁNDEZ AT, SERRA R, VARELA C. Comparison of activity measurements with radionuclide calibrators-A tool for quality assesment and improvement in nuclear medicine. *Appl. Radiat. Isot.* 2005; 63(4): 493-503.
- [16] OROPESA P, HERNÁNDEZ AT, SERRA R, et. al. Comparisons of activity measurements with radionuclide calibrators. *Appl. Radiat. Isot.* 2003, 59(5-6): 383-7.
- [17] OROPESA P, et. al. Comparación de la medición de actividad de ^{131}I con activímetros en medicina nuclear en Cuba. *Nucleus*. 2008; (43): 14-20.
- [18] Norma Cubana NC 479:2006. Calibradores de Radionucleidos-Métodos de Calibración.
- [19] Norma Cubana NC-811:2010, Activímetros — protocolo para el uso y el aseguramiento de la calidad de las mediciones. Primera Edición, 2010.

Recibido: 3 de septiembre de 2012

Aceptado: 4 de octubre de 2012