ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

DEL LABORATORIO DE RADIOINMUNOANÁLISIS A LA UNIDAD DE RADIOFARMACIA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

Discurso de recepción de la Académica de Número

Ilma. Sra. Dra. M.ª Dolores Latorre Ibáñez

Discurso de contestación del Académico de Número

Ilmo. Sr. Dr. D. Facundo Pérez Giménez

Leídos en Valencia el día 1 de Marzo de 2023

Del laboratorio de radioinmunoanálisis a la unidad de radiofarmacia en la Comunidad Valenciana

© M.ª Dolores Latorre Ibáñez, 2023
I.S.B.N. 978-84-125676-8-7

Edición e impresión:
Art Grafic, Fotografía y Artes Gráficas S.L.
C/ San Francisco de Borja, 12 bajo. 46007 Valencia
www.artgrafic.es · correo@artgrafic.es · 96 384 13 10

Impreso en España
Valencia, 2023

Este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente, sin el permiso previo y por escrito de su autor. Ninguna de las partes de la misma puede ser reproducida, almacenada ni transmitida en ninguna forma ni por medio alguno, electrónico, mecánico o de grabación, incluido fotocopias, o por cualquier otra forma. Reservados todos los derechos.

ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

DEL LABORATORIO DE RADIOINMUNOANÁLISIS A LA UNIDAD DE RADIOFARMACIA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

Discurso de recepción de la Académica de Número

Ilma. Sra. Dra. M.ª Dolores Latorre Ibáñez

Discurso de contestación del Académico de Número

Ilmo. Sr. Dr. D. Facundo Pérez Giménez

Leídos en Valencia el día 1 de Marzo de 2023

ILMA. SRA. DRA. M.ª DOLORES LATORRE IBÁÑEZ

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO ACADÉMICA DE NÚMERO

ÍNDICE

PAG.

1.- Introducción 9

2.- Preámbulo 11

3.- Laboratorio de RIA 13

4.- Antecedentes históricos de la Especialidad de Radiofarmacia 17

5.- ¿Qué es la Radiofarmacia? 19

6.- Radiofármacos 21

6.1 Características de los radiofármacos 22

6.2 Radiofármaco ideal 22

6.3 Tipos de radiofármacos 24

6.3.1 Radiofármacos extemporáneos 24

6.3.2 Radiofármacos listos para su uso 27

6.3.3 Radiofármacos autólogos 27

6.3.4 Radiofármacos PET 28

7.- Unidad de Radiofarmacia 31

7.1 Partes de una Radiofarmacia 33

8.- Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) y normas de manipulación de material radiactivo 35

9.- Documentación y archivo 37

10.- Bibliografía 39

1. INTRODUCCIÓN

Excmo. Sr. Presidente de la Academia

Ilmos. Sres. Académicos

Autoridades presentes, Sras y Sres.

En primer lugar, quiero mostrar mi agradecimiento y admiración a la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana y a quienes han depositado en mí su confianza, como Miembro de Número de esta noble corporación, que tiene entre sus fines principales el "fomento de la investigación y estudio de las ciencias farmacéuticas" y la "divulgación científica y la formación permanente de los profesionales de la Farmacia" según reza en sus estatutos.

Es un gran honor que me habéis otorgado y me resulta difícil encontrar palabras para manifestar la enorme satisfacción y responsabilidad que ello significa.

Deseo hacer constar mi especial gratitud a los Académicos que han tenido la amabilidad y gentileza de ser mis ponentes, los Ilmos Sres. Dres: D. Facundo Pérez Giménez, D. Julio Muelas Tirado y D. Juan Bautista Peris Gilabert, que han avalado con su firma la presentación de mi candidatura a la elección de Académica de número en la Sección: "Farmacia Hospitalaria y Radiofarmacia".

2. PREÁMBULO

Pertenezco a la 2ª Promoción de Farmacia de la Facultad de Valencia. Eran unos años privilegiados, porque asistimos al comienzo de la Licenciatura, casi todos los profesores eran jóvenes con mucha ilusión y los Departamentos estaban interesados en incorporar estudiantes que lo desearan.

Quiero mencionar especialmente al Prof. Dr. D. José Luis Moreno Frigols por la oportunidad que me brindó tanto en el Departamento de Físico-Química y Técnicas Instrumentales (como se llamaba en aquella época) de la Facultad de Farmacia, como en el Laboratorio de RIA del Hospital Clínico. Al acudir allí, desde 4º de carrera, en mis horas libres, consiguió despertar una vocación tan intensa por el laboratorio, que aunque ya la tenía inicialmente, no me ha abandonado nunca.

Fue mi maestro y mi amigo.

En el Laboratorio de RIA del Clínico comencé con mis compañeras Stella Moreno, Paz Arviza y M.ª Carmen García, éramos las cuatro

primeras alumnas que aparecían y todos nos enseñaron, ayudaron y a veces éramos el blanco de sus bromas. El personal del Servicio de Medicina Nuclear nos acogió inmejorablemente, todos: Eliseo, Onofre, Diego, Juanvi y especialmente forjé una gran amistad con Carmelo Romero, y Luis Llorens, que dura actualmente.

En el Departamento, pero relacionado con el Laboratorio de RIA, realicé mi Tesina de Licenciatura y posteriormente en Enero de 1983 la Tesis Doctoral.

También deseo recordar a mi esposo Miguel, fallecido en 2014, que siempre me animó y apoyó en todas las iniciativas en mi vida profesional y personal. Desde luego, no puedo olvidarme de mis hijos, Ana y Miguel, que son mi ayuda y mi alegría.

Y como parece tradición, mi hija también es Dra. en Farmacia y se dedica a la Farmacocinética. Las nuevas generaciones siguen nuestros pasos y nos mejoran, como no podría ser de otra manera.

3. LABORATORIO DE RIA

La Medicina Nuclear se introdujo en España en 1949, se desarrolla durante la década de los años 50 y 60 y evoluciona en las décadas de los años 70 y 80.

Además de la figura del médico, solía haber otros titulados superiores (farmacéuticos, físicos y químicos) que se encargaban de la preparación de los trazadores radiactivos y trabajaban en los laboratorios de radioinmunoanálisis y otras técnicas *in vitro*.

El Radioinmunoanálisis fue la primera y gran aportación para las pruebas analíticas utilizando la radiactividad. Se conocían como pruebas *in vitro*.

El RIA fue desarrollado por Rosalyn Yalow y Solomon Berson en los años 50 del siglo XX. Se fundamenta en una reacción antígeno-anticuerpo, uno de los cuales está marcado por un isótopo radiactivo, generalmente el ^{125}I.

Entre otras ventajas, esta técnica puede determinar cantidades muy pequeñas de hormonas, proteínas o vitaminas, del orden de nanogramos o picogramos

Hay dos tipos de inmunoanálisis con isótopos radiactivos:

Tipo RIA

En el que compiten por el anticuerpo, nuestro antígeno problema y el mismo antígeno marcado con un isótopo radiactivo. Se forma el complejo antígeno-anticuerpo y dependiendo de las concentraciones se obtiene una lectura de radiactividad con la que dibujamos la gráfica respecto a las concentraciones conocidas.

A mayor actividad obtenida, menor concentración del antígeno.

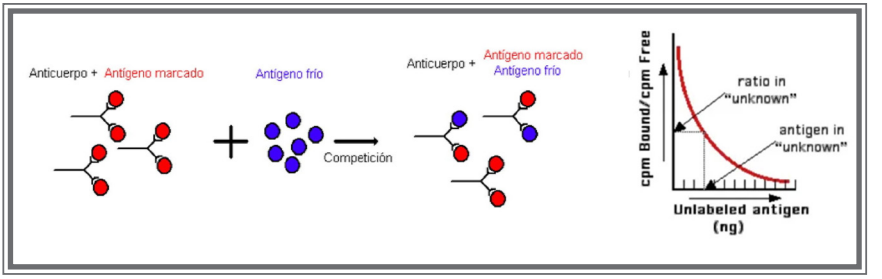

Figura 1. Esquema de un ensayo tipo RIA

Tipo IRMA (análisis inmunorradiométrico)

Nuestro antígeno problema se une con el anticuerpo marcado con un isótopo radiactivo formando el complejo antígeno-anticuerpo marcado.

Tras la lectura de la actividad, dibujamos asimismo la gráfica respecto a concentraciones conocidas.

En este caso, actividades altas indican mayor concentración de antígeno problema

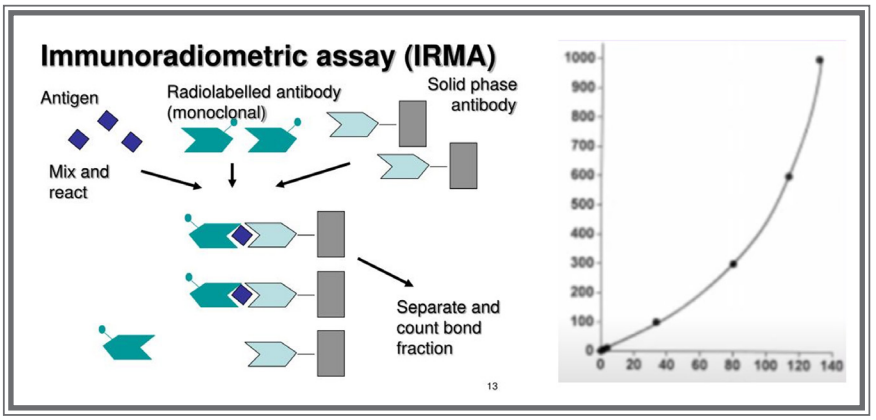

Figura 2. Esquema de un ensayo tipo IRMA

La determinación de hormonas tiroideas, sexuales, vitaminas y sobre todo con la irrupción de los marcadores tumorales, subió mucho el volumen de las determinaciones. En ese momento la única técnica posible era RIA.

Pruebas tan habituales actualmente como:

- T3, T4, TSH, FT4, anticuerpos antitiroideos…
- FSH, LH, Prolactina, Progesterona, 17-beta estradiol…
- CEA, CA 15.3, CA19.9, PSA, CA 12.5…
- Cortisol, ACTH, Insulina, Leptina…
- Pruebas de alergia, IgE total, IgE específica, Triptasa…

Las empresas para sacar nuevos productos, sólo lo hacían marcando con ^{125}I, ya que era más sencillo, sensible y específico. Eran exclusivas de nuestros Laboratorios de RIA. este tipo de determinaciones.

Fue el comienzo de una nueva etapa en el diagnóstico del laboratorio.

Con el paso del tiempo, fue creciendo exponencialmente la demanda de estos analitos por muchos facultativos de diversas especialidades, se extendió su uso, las empresas comenzaron a comercializar estas pruebas por otros métodos como el enzimoensayo, quimioluminiscencia etc. y los Laboratorios Centrales de los Hospitales presionaron y reclamaron que estas determinaciones pasaran a su cartera de servicios y se automatizó el proceso.

Los laboratorios de RIA fueron perdiendo peso y muchos han llegado a desaparecer.

En Castellón, el Laboratorio sigue siendo muy activo, realizamos pruebas que todavía no salen bien por otros métodos, como el 11-desoxicortisol, otras que les gustan más a los clínicos como el cortisol, ACTH, aldosterona, PTH intacta, Leptina y delta 4-androstendiona.

El Laboratorio de RIA del Hospital Provincial de Castellón es el de referencia en la provincia para las pruebas de alergia molecular e inhibiciones a himenópteros para ayudar a elegir la vacuna adecuada a los alergólogos.

Por tanto, al decaer la actividad del Laboratorio de RIA y surgir la nueva normativa que catalogaba a los trazadores radiactivos como radiofármacos y los consideraba medicamentos, emerge una nueva especialidad y nuevos retos para los profesionales que trabajábamos en este campo.

4. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA ESPECIALIDAD DE RADIOFARMACIA

El RD 2708/82 de 15 de Octubre es el primero en que se recoge la especialidad de Radiofarmacia.

En la Directiva Comunitaria 85/343/CEE se reconoce el carácter de medicamento de los radiofármacos y se aplica por tanto la legislación farmacéutica.

En 1989 se funda la SERFA (Sociedad Española de Radiofarmacia) y a partir de un máster de ciencias radiofarmacéuticas de la Universidad Complutense de Madrid, da lugar al primer programa de formación reglada de Radiofarmacia vía FIR o QIR.

En 1990 se crea la Comisión promotora de la especialidad, se aprobó un programa de formación y se empezaron a acreditar unidades docentes.

Se incluyó por primera vez en las pruebas selectivas FIR (Formación Sanitaria Especializada) en 1993.

La Radiofarmacia como especialidad tardará en desarrollarse. Los radiofármacos, en aquel entonces conocidos como trazadores radiactivos o radiotrazadores no tenían un reconocimiento legal como medicamentos, teniendo sólo la regulación como material radiactivo.

5. ¿QUÉ ES LA RADIOFARMACIA?

Es la especialidad sanitaria que estudia los aspectos:

- farmacéuticos
- químicos
- bioquímicos
- biológicos
- físicos

de los radiofármacos.

Según la Ley del Medicamento (Ley 29/2006 de 26 de Julio) de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios), se define radiofármaco como:

> *"Cualquier producto que, cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica contenga uno o más radionúclidos (isótopos radiactivos)"*.

El RD 1345/2007 de 11 de Octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, establece que NO será exigida la autorización y registro por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la preparación extemporánea de un medicamento radiofármaco siempre que se realice en una unidad de radiofarmacia autorizada, y bajo la supervisión y control de un facultativo especialista en radiofarmacia.

La Orden SND/939/2022 de 29 de Septiembre por las que se aprueban las normas de correcta preparación extemporánea de medicamentos.

Los radiofármacos son medicamentos utilizados para el diagnóstico o tratamiento en el ámbito de la Medicina Nuclear.

6. RADIOFÁRMACOS

Tras la definición anteriormente citada, este esquema nos ayuda a visualizarla mejor

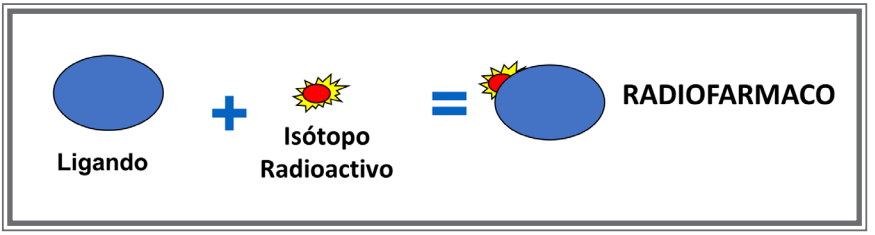

Figura 3. Esquema obtención de un Radiofármaco.

Ligando: Tiene la característica de dirigirse hacia un órgano o tejido concreto (DIANA).

Isótopo radiactivo: aportan la emisión radiactiva que permite, mediante su detección externa, la adquisición de la imagen gammagráfica que es el reflejo de la actividad funcional y de la distribución en el órgano o sistema a estudiar.

6.1 Características de los Radiofármacos

- Suelen ser de administración única. Principalmente por vía endovenosa.
- Cantidades: TRAZAS (microgramos).
- No presentan actividad farmacológica. No existe relación dosis/efecto. El radiofármaco no puede alterar la función que se está midiendo.
- Vida media efectiva corta.
- Emisión de radiactividad.

6.2 Radiofármaco ideal

Fácilmente disponible.

La distancia entre el centro productor y el centro usuario de radiofármacos limita la disponibilidad de aquellos radiofármacos de periodo muy corto.

Vida media efectiva corta.

Que permita realizar el estudio sin excesiva irradiación al paciente.

Emisión radiactiva adecuada para diagnóstico.

La emisión entre 30 y 300 Kev es la recomendada, por debajo de 30 KeV son absorbidos por el tejido y no detectada por los detectores. Por encima de 300 Kev son muy difíciles de colimar efectivamente con plomo u otros metales pesados. La sensibilidad de los detectores decrece con el aumento de energía.

Selectividad por el órgano diana.

Localización en el órgano deseado y la captación en tejidos circundantes lo más baja posible. Relación órgano diana/fondo lo más baja posible.

Inercia metabólica.

No debe metabolizarse antes de alcanzar el órgano diana. La mayoría no son metabolizados durante la exploración. En el caso de exploraciones en las que vayamos a obtener una información funcional, ese radiofármaco sí que participa en la función metabólica.

Dosimetría.

Relación de coste / beneficio. siendo el beneficio su acción terapéutica o diagnóstica y el coste la irradiación.

Otros

Adecuada reactividad química, fácil preparación y control de calidad.

El objetivo en el diagnóstico con radiofármacos es administrar la dosis óptima de radiactividad para adquirir la información necesaria con la dosimetría más baja al paciente.

6.3 Tipos de radiofármacos

- Radiofármacos extemporáneos: Se preparan antes de su administración en la unidad de Radiofarmacia.
- Radiofármacos preparados o listos para su uso.
- Radiofármacos autólogos: Se obtienen de la sangre del propio paciente marcando las células que nos interesan.
- Radiofármacos PET.

6.3.1 Radiofármacos extemporáneos

Se obtienen mediante el marcaje de un equipo reactivo que contiene la molécula ligando con un radionúclido precursor o un radionúclido producido por un generador.

Isótopo más utilizado: ^{99m}Tecnecio.

Cumple con los requisitos de:

- Se puede unir a casi cualquier molécula por su tamaño pequeño.
- Energía gamma 140 KeV.
- Vida media efectiva corta: 6 horas.
- Se obtiene en la propia Unidad de Radiofarmacia de los generadores de ^{99}Molibdeno/^{99m}Tecnecio en estado estéril y apirógeno.

¿Qué es un Generador?: Cualquier sistema que incorpore un radionúclido (radionúclido padre) que en su desintegración origine otro radionúclido (radionúclido hijo) que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco.

La elución (obtención del tecnecio de los generadores) consiste en pasar una solución estéril y apirógena de suero fisiológico por una columna de alúmina que contiene impregnado el radionúclido padre ^{99}Mo.

Con el paso del tiempo, éste se desintegra en el radionúclido hijo ^{99m}Tc, que es recuperado al hacer pasar la solución salina, obteniéndose la solución de pertecnetato sódico de actividad y volumen conocidos.

Figura 4. Imagen de un generador.

Siempre habrá ^{99}Tc compitiendo con el ^{99m}Tc. El ^{99}Tc aparece por decaimiento del 13% del ^{99}Mo del generador, así como producto de la desintegración del ^{99m}Tc. La cantidad de ^{99}Tc se puede minimizar utilizando eluído fresco.

^{99}Tc: Comportamiento químico igual al ^{99m}Tc

El ^{99}Tc aumenta cuando pasa tiempo tras la elución y cuando aumenta el tiempo entre eluciones.

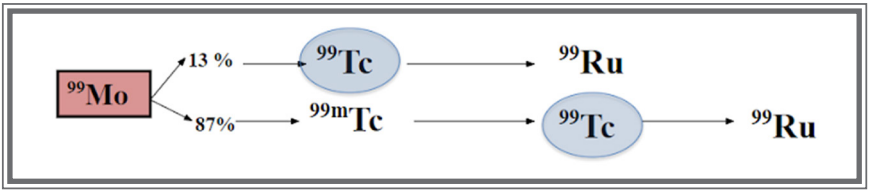

Figura 5. Esquema de la obtención del ^{99m}Tecnecio

En la preparación de los radiofármacos extemporáneos en la propia Unidad, se pueden obtener dos tipos de impurezas, el ^{99m}Tc libre no unido al ligando y el ^{99m}Tc-RH en forma de coloide.

En nuestro caso, el control de calidad de los radiofármacos preparados se realiza en la mayoría de casos mediante una cromatografía en capa fina, y ésta se analiza en un radiocromatógrafo, donde obtenemos los porcentajes de cada impureza y así poder calcular la pureza radioquímica.

Para que un radiofármaco se pueda administrar, la pureza radioquímica debe estar entre el 90-95%.

Dentro de este grupo de radiofármacos tecneciados, podemos señalar algunos de los ligandos que se unen al ^{99m}Tc para obtener distintos radiofármacos

- Butedronato tetrasódico, para estudios óseos
- Nanocoloides (partículas coloidales de albúmina humana) para estudios de ganglio centinela
- Tetrafluoroborato de [tetrakis(2 metoxi-2 metilpropil-1 isocianuro) cobre I] para estudios cardíacos y de paratiroides.
- Besilesomab para estudios de infección/inflamación
- Macroagregados de albúmina para estudios de perfusión pulmonar
- Ácido dimercaptosuccínico para estudios renales

Se aprovecha la afinidad de cada uno por un órgano diana para visualizarlo tras la inyección al paciente.

6.3.2 Radiofármacos preparados o listos para su uso.

Como su nombre indica son aquellos que la empresa suministradora los envía en viales listos para dispensar e inyectar al paciente.

Se debe controlar en la radiofarmacia, al cargar las dosis prescritas, la actividad dispensada a cada paciente.

Radiofármacos dentro de este grupo están:

- ^{123}I-Ioflupano (Datscan) indicado para detectar la pérdida de terminaciones nerviosas dopaminérgicas funcionales en el cuerpo estriado en pacientes con Síndromes Parkinsonianos clínicamente dudosos.
- ^{123}I-Metaiodobencilguanidina (MIBG) estudios de oncología y cardiología.

6.3.3 Radiofármacos autólogos.

Se obtienen de la sangre del propio paciente marcando las células que nos interesan y reinyectando de nuevo. El marcaje se considera un procedimiento abierto, por eso se tiene que realizar en condiciones asépticas muy estrictas.

Se realizan marcajes de hematíes, leucocitos y plaquetas.

Se debe separar los elementos formes que vamos a marcar del resto de la sangre. Se suele hacer por gradientes de sedimentación o por centrifugación.

Para el marcaje de hematíes se utiliza el ^{99m}TcO4- (pertecnetato sódico).

Sus aplicaciones principales son: determinar la vida media de los hematíes, cuantificar hemorragias ocultas, determinar el volumen globular, estudios cardíacos (fracción eyección del ventrículo izquierdo).

Para el marcaje de leucocitos, se separan y se marcan con ^{99m}Tc-HMPAO o ^{111}In-oxina.

Sus aplicaciones principales son la detección de abscesos, enfermedad inflamatoria intestinal, injertos vasculares, artritis reumatoide, osteomielitis y movimiento de prótesis.

Para el marcaje de plaquetas, se realiza principalmente con ^{111}In-Oxina y sus aplicaciones más importantes se localizan en patología vascular y trasplantes.

6.3.4 Radiofármacos PET

La historia del nacimiento del PET se puede remontar hasta 1951 cuando Brownell Swett consiguieron detectar ^{64}Cu-Phtalacianina en el cerebro y cuando en 1959 Hal Anger desarrolla el primer equipo para detección de positrones. En 1974 llega al mercado el primer tomógrafo PET.

En 2005 la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) emite el informe nº46 indicando el gran interés de esta técnica:

- En el 92% de los casos aportó información complementaria. En el 57% de los casos se modificó el diagnóstico.
- En el 79% de los casos modificó el tratamiento previsto y en el 76% de los casos evitó terapias innecesarias.
- En el 88% de los casos los médicos consideraron que fue útil.

En el RD 1036/2006 de 15 de Septiembre se incluye el PET en la Cartera de Servicios del SNS.

Hasta 2011 el único radiofármaco autorizado en España era la ^{18}F-FDG.

Esquema del fundamento del PET

En el ciclotrón, a partir del bombardeo con protones del agua pesada, agua enriquecida con ^{18}O al 95%, obtenemos ^{18}F.

Este isótopo es inmejorable para marcar muchas moléculas, ya que sustituye fácilmente a otros átomos como el oxígeno sin variar sus propiedades.

El marcaje se realiza en módulos automáticos de síntesis.

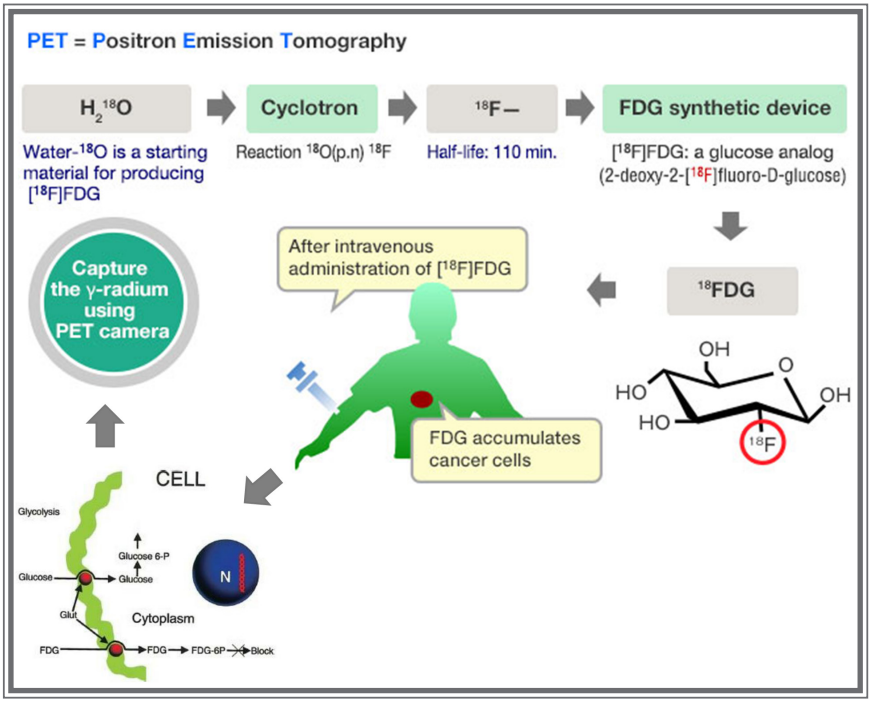

Figura 6. Esquema de los fundamentos del PET.

Principales radiofármacos PET:

- ^{18}F-FDG (Fluorodesoxiglucosa) indicada para la obtención de imágenes en oncología (diagnóstico, estadificación de tumores, monitorización de respuesta al tratamiento y detección de recidiva), cardiología y neurología.
- ^{18}F-Fluorometilcolina está indicada en cáncer de próstata para la estadificación y localización del lugar de recidiva.
- ^{18}F-DCFPyL (PSMA) indicado en pacientes con carcinoma de próstata metastásico resistente a la castración y que han sido tratados con inhibidores de la vía de receptores de andrógenos.

Hemos hablado de qué es la especialidad de Radiofarmacia, qué es un radiofármaco, características ideales, tipos de radiofármacos... pero, ¿dónde se preparan y en qué condiciones?

Los radiofármacos se preparan en una sala blanca monitorizada para conseguir un ambiente controlado. Para ello, se desarrollaron normativas para regular los procedimientos y adecuar los espacios de lo que se denominó Unidad de Radiofarmácia.

7. Unidad de Radiofarmácia

Es la instalación autorizada para la adquisición, recepción, almacenamiento, preparación, control de calidad, dispensación y suministro de radiofármacos bajo la supervisión y control de un facultativo especialista en radiofarmacia para su aplicación en un centro o institución legalmente facultados para ello.

Normativa Estatal:

Ley 29/2006 de garantías y uso racional del medicamento.

RD 1345/2007 de 11 de Octubre por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria, del Ministerio de Sanidad, Servicios

Sociales e Igualdad de Junio de 2014.

Orden SND/938/2022 de 20 de Septiembre, por la que se aprueban las normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos.

Autonómica

La Guía para la adaptación de las Buenas Prácticas en la Preparación y manipulación de Medicamentos en la Comunidad Valenciana (Instalaciones). Junio 2016.

La Guía para la adaptación de las Buenas Prácticas en la Preparación y manipulación de Medicamentos en la Comunidad Valenciana (Equipamiento). Junio 2016.

Al principio, en la Comunidad Valenciana, las radiofarmacias de los hospitales no cumplían las normas de preparación extemporánea de los radiofármacos. Surgió el concepto de radiofarmacia externa o centralizada. Es una radiofarmacia situada fuera de los hospitales, gestionada por una empresa privada y autorizada por el organismo competente. En ella se preparan monodosis de los distintos radiofármacos y éstas se envían a las radiofarmacias hospitalarias según su solicitud. En la Comunidad Valenciana, este modelo de radiofarmacia existe y está en Aldaia (Valencia).

En 2001, en nuestra comunidad se sacó un concurso de monodosis y la empresa adjudicataria se comprometió a adecuar las radiofarmacias de los distintos hospitales.

En Castellón, al pertenecer al Consorcio Hospitalario Provincial, nuestro Servicio no estaba obligado a adherirse a ese concurso y comprar en forma de monodosis.

Aun así, se adquirieron las monodosis hasta que en 2004 se adecuó la radiofarmacia y se comenzaron a preparar los radiofármacos de forma extemporánea hasta la actualidad.

Siempre hemos sido defensores de la Unidad de radiofarmacia

interna de cada hospital, ya que las ventajas son su mayor disponibilidad, rapidez y economía en la preparación de los radiofármacos.

La Unidad de radiofarmacia del Hospital Provincial de Castellón, fue autorizada por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública el 7 de Mayo de 2018.

La ampliación de la autorización incluyendo la radiofarmacia PET fue emitida el 23 de Julio de 2020.

7.1 Partes de una radiofarmacia

Se requiere que haya entre otros 3 espacios perfectamente definidos y separados físicamente entre ellos.

Zona de recepción y almacén, donde se recepcionan y se guarda todo lo que llega a la Unidad de Radiofarmacia, los equipos reactivos (en neveras) o los radiofármacos listos para su uso en gammatecas entre otros.

Esclusas para personal y esclusas para la entrada y salida de material.

Zona de preparación, donde se preparan extemporáneamente los radiofármacos y se dispensan. En esta zona se requiere campana de flujo laminar clase A y el entorno de la sala blanca clase C. Esta zona estará dotada de aire filtrado a través de filtros HEPA de eficacia apropiada. Además, se monitorizará la contaminación microbiana.

Figura 7. Foto de cabina de bioseguridad

Zona de residuos, donde se almacenan los residuos radiactivos sólidos y líquidos hasta su gestión como material no radiactivo.

Los sólidos en pozos identificados según el periodo de semidesintegración del isótopo y los líquidos en unos tanques con medida automática de la actividad y el volumen.

Figura 8. Zona de residuos sólidos y líquidos.

Zona de control de calidad, donde se realizan los controles de los generadores o radiofármacos preparados.

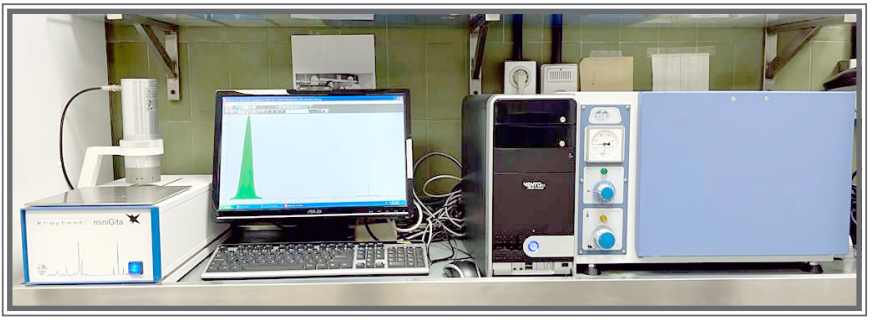

Figura 9. Equipos para realizar los controles de calidad.

Zonas auxiliares, para gestión administrativa y archivo.

8. Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) y Normas de Manipulación de Material Radiactivo

La preparación de Radiofármacos se realiza según los denominados Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) y bajo el cumplimiento estricto de las normas de manipulación de material radiactivo y uso de cabinas de flujo laminar.

Características de un PNT:

- Son procedimientos escritos por el personal de la URF y aprobados por el radiofármacéutico.
- Su seguimiento garantiza la calidad en la preparación de un radiofármaco.
- Preserva la radioprotección del operador durante la realización del procedimiento.

- Presentan una descripción específica y ordenada de las actividades y pasos a seguir en la elaboración de un preparado radiofarmacéutico.
- Están sometidos a una revisión y actualización periódica.

8.1 Normas de manipulación de Material Radiactivo.

Todas aquellas que indica el Real Decreto 1029/2022 de 20 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento sobre protección de la salud contra los riesgos de las radiaciones ionizantes.

Debido a trabajar con isótopos radiactivos, se requiere que los radiofarmacéuticos estén en posesión de la Licencia de Supervisores de Instalaciones Radiactivas, emitida por el Consejo de Seguridad Nuclear (CSN) y aplicada a la Instalación concreta en la que presta sus servicios.

Esta Licencia lo capacita para manipular los isótopos radiactivos, conocer los conceptos de protección radiológica y actuaciones en caso de emergencias.

Es básico que no se puede comer ni beber en la Instalación radiactiva.

Respecto a la protección radiológica, el personal estará provisto de un dosímetro de solapa para cuantificar la radiación recibida en el cuerpo y otro dosímetro de anillo o muñeca para monitorizar la dosimetría recibida en manos.

El Servicio de Protección Radiológica vigila la dosimetría del personal y emite recomendaciones para minimizarla, aunque no sobrepase los límites permitidos.

En todas las instalaciones existen los monitores de radiación y contaminación.

9. Documentación y archivo

La documentación constituye una parte fundamental del sistema de garantía de calidad.

Las unidades de radiofarmacia que lleven a cabo la preparación extemporánea de radiofármacos deben disponer de todos los documentos y registros necesarios para garantizar la trazabilidad del proceso de preparación del radiofármaco y el cumplimiento de las normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos.

Requisitos generales

La documentación estará constituida por el manual de calidad, procedimientos generales y específicos de preparación procedimientos normalizados de trabajo (PNT), instrucciones, especificaciones y registros de procesos, de acondicionamiento y de control de calidad.

Los registros y prescripciones médicas se archivarán por un periodo no inferior a tres años, y la documentación obsoleta se conservará por un periodo de cinco años.

Figura 10. Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

10. BIBLIOGRAFÍA

Real Decreto 2708/1982, de 15 de octubre, por el que se regulan los estudios de especialización y la obtención del título de Farmacéutico Especialista.

DIRECTIVA 85/343/ CEE: Reconocimiento mutuo de títulos de farmacia y medidas para el ejercicio efectivo de establecimientos farmacéuticos (oficina de farmacia).

Informe nº46 Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), 2005.

Ley 29/2006 de 26 de Julio de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios).

Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

RD 1345/2007 de 11 de Octubre por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria, del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de Junio de 2014.

Guía para la adaptación de las Buenas Prácticas en la Preparación y manipulación de Medicamentos en la Comunidad Valenciana (Instalaciones) Junio 2016.

Guía para la adaptación de las Buenas Prácticas en la Preparación y manipulación de Medicamentos en la Comunidad Valenciana (Equipamiento) Junio 2016.

Real Decreto 1029/2022 de 20 de Diciembre por el que se aprueba el Reglamento sobre protección de la salud contra los riesgos de las radiaciones ionizantes.

Orden SND/939/2022, de 29 de septiembre, por la que se aprueban las normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos

Thorell Jan I. *Radioimmunoassay design and quality control*. Pergamon Press. 1982.

Rothfeld. B. *Nuclear Medicine in Vitro.* J.B. Lippincott Company 1974.

R Richard, J. Kowalsky & Steven W. Falen. *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine* Third edition. Washington DC, American Pharmacists Association. 2011

Harvey A. Ziessman, Janis P. O´malley, James H. Thrall. *Nuclear Medicine: The Requisites in Radiology* 4ª Edición. Elsevier. 2014.

Mallol, Jesús. *Manual de Radiofarmacia.* Ediciones Díaz de Santos, S.A.; N.º 1 edición (24 marzo 2008)

Gopal B. Saha, *Fundamentals of Nuclear Pharmacy.* Springer International Publishing AG. 2018.

Sampson CB. *Textbook of Radiopharmacy. Theory and Practice*. 2nd edition. Gordon and Breach Publishers. Amsterdam, 1995.

Theobald, T. Sampson's, *Textbook of radiopharmacy* 4 th. The Pharmaceutical Press. 2011.

Radiofármacos PET. I. Peñuelas Sánchez. Rev. Esp. Med. Nuclear 20, 6 (477-498). 2001

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. DR. D. FACUNDO PÉREZ GIMÉNEZ

Excmo. Sr. Presidente:

Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos:

Autoridades presentes, Sras. y Sres.

La recepción de un nuevo académico numerario es sin duda uno de los acontecimientos más relevantes en la vida de una Academia y en este caso, se une además el hecho de mi estrecha relación profesional y de amistad con la nueva académica numeraria que acogemos hoy y el hecho de haber sido designado para desarrollar el presente discurso de contestación.

Dª María Dolores Latorre Ibáñez es farmacéutica de profesión y de muy temprana vocación. Licenciada y doctora en Farmacia y Farmacéutica especialista en Análisis Clínicos y en Radiofarmacia.

La primera de cuatro hermanos, nace en Valencia en 1958 y podríamos decir que, casi por capricho del destino, pues su padre, D. Vicente Latorre, médico de profesión, destinado en Ares del Maestre,

en pleno Maestrazgo castellonense, decide con su esposa María Dolores venirse a Valencia en el momento del parto ya que aquí residían los padres de ambos.

La llegada de sus dos hermanos menores marca un punto de inflexión en su familia con el traslado de la residencia familiar a Castellón de la Plana, lugar donde su padre continúa ejerciendo la profesión médica, teniendo la clínica en un piso anexo al de la vivienda familiar, lo que hacía que en la práctica fuese médico de guardia permanente. Este hecho fue determinante en la vida de M.ª Dolores, que desde su infancia vivió intensamente el amor por la profesión médica que su padre le transmitía. Ya de muy pequeña, vestida de enfermera y sentada en un taburete escuchaba atentamente sus enseñanzas y fue aquí donde empezó a sentirse atraída por todo lo asistencial, pero a la vez a comprender que la cirugía y las urgencias médicas no era lo que más le fascinaba y eso hizo que, en adelante se decantara por la carrera de Farmacia, que aúna la parte asistencial con la química y el trabajo experimental de laboratorio que se irían convirtiendo poco a poco en sus grandes pasiones, dando forma así a su verdadera vocación por la Farmacia.

Su vida siempre ha transcurrido en Castellón de la Plana, su ciudad de acogida, de donde ella se ha sentido siempre, donde ha vivido desde los 5 años, tiene su familia y amigos y donde contrajo matrimonio en enero de 1982.

Para cursar los estudios de Farmacia hubo de trasladarse a Valencia, iniciándolos en 1975 y finalizando en 1980, formando parte de la 2ª promoción de la misma. Casi desde el principio sintió especial atracción por asignaturas como la Fisicoquímica y las Técnicas Instrumentales, sin duda alguna, como también ocurrió conmigo, marcada por el profesor que le impartió ambas disciplinas, el Dr. Moreno Frigols, Académico fundador y primer Presidente de esta Academia.

En cuarto de la titulación se incorporó como alumna ayudante de clases prácticas en Técnicas Instrumentales con la Dra. Salabert y a la vez comenzó a asistir al Laboratorio de Radioisótopos del Hospital Clínico. Es aquí donde coincidió conmigo y con Fernando Barrachina, que ya éramos alumnos internos del Departamento y estábamos realizando la Tesina de Licenciatura.

Durante los dos últimos cursos de la titulación compaginó ambas actividades y el grupo de estudiantes que estábamos iniciando el doctorando se fue enriqueciendo con la llegada de nuevas compañeras como Stella Moreno, M.ª Paz Arviza y M.ª Carmen García. A todos nos unía el interés por nuestra profesión y en particular por la Radiofarmacia. Entre nosotros se forjó un fuerte vínculo de amistad que aún hoy perdura, a pesar de la distancia geográfica, consecuencia del normal devenir de nuestras trayectorias profesionales y vínculos familiares.

En 1980 finalizó la titulación y en 1981 leyó su Tesina de Licenciatura "*RIA de Parathormona*" obteniendo la calificación de Sobresaliente. Ese mismo año realiza el Curso de Capacitación para Supervisores de Instalaciones Radiactivas, Expedido por el Consejo de Seguridad Nuclear.

En 1984 obtiene el grado de Doctora en Farmacia por la Universidad de Valencia con la Tesis doctoral: "*RIA de Progesterona, su aplicación al estudio de las displasias mamarias, carcinoma de mama e hiperplasia glandular de endometrio*", con la calificación de Sobresaliente "*Cum Laude*". Durante este periodo asistió con dedicación plena al laboratorio de Radioisótopos del Hospital Clínico, no solo para finalizar su trabajo de tesis sino para profundizar en el conocimiento del creciente número de técnicas radioinmunoanalíticas y marcaje de radiofármacos que aquí se realizaban.

En 1984 fue contratada durante tres meses como Farmacéutica Adjunta del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Valencia, sustituyendo la baja por enfermedad del Prof. Moreno.

En ese mismo año se inaugura el Servicio de Laboratorio de RIA en Castellón y en 1985 es contratada como Farmacéutica del Laboratorio de RIA en el Hospital Provincial de Castellón. Un nuevo Servicio de jóvenes profesionales con la ilusión de emprender nuevos retos.

En 1986 se crea el Servicio de Medicina Nuclear y un año más tarde, en 1987, es nombrada Jefa de Servicio del Laboratorio de RIA de dicho Hospital. Cargo que ha desempeñado ininterrumpidamente hasta la actualidad. Es, además, Supervisora nº1 de la Instalación Radiactiva IR-1216 del citado Hospital.

En 1989 obtiene por acceso directo el título de Farmacéutica Especialista en Análisis Clínicos.

La especialidad de Radiofarmacia se desarrollaría algunos años más tarde y fue en 1999 cuando obtiene el título de Farmacéutica Especialista en Radiofarmacia.

Durante estos años el Laboratorio de RIA tenía cada día más actividad y en él se determinaban todo tipo de perfiles hormonales, antígenos, anticuerpos o marcadores tumorales, lo que le permitió una estrecha colaboración con oncólogos tanto del propio Hospital como de otros centros hospitalarios, participando en diversos estudios multicéntricos.

Han formado un grupo de investigación con los facultativos de la Unidad del Sueño del Hospital General de Castellón, buscando parámetros que expliquen el origen metabólico o inflamatorio de los trastornos del sueño.

Colabora activamente con los alergólogos del mismo centro, poniendo en marcha pruebas de "inhibición de himenópteros", tratando de encontrar el veneno adecuado para vacunar y desensibilizar al paciente. En este sentido, son centro de referencia para las pruebas de alergia molecular y de recombinantes que sólo se realizan en su Laboratorio en la provincia de Castellón.

Muestras todas ellas de su interés por lo que pueda contribuir al desarrollo de técnicas radioanalíticas que puedan emplearse en el ámbito hospitalario en muy diferentes áreas diagnósticas y terapéuticas.

Fruto de ello son las más 50 aportaciones científicas publicadas entre revistas y comunicaciones a Congresos nacionales e internacionales.

En enero de 2004, consiguió la asociación de la Radiofarmacia al Servicio Laboratorio de RIA del Hospital General de Castellón, constituyendo el único Servicio de la Comunitat Valenciana con estas características.

Más recientemente, en 2018, consigue la autorización de la Unidad de Radiofarmacia por la Dirección General de Farmacia y Produc-

tos Sanitarios de la Conselleria de Sanitat Universal y Salut Pública, siendo la segunda Unidad de Radiofarmacia de la Comunitat Valenciana que consigue dicha autorización.

A día de hoy es la primera Unidad de Radiofarmacia de la Comunitat autorizada por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios para preparar de forma extemporánea todos los radiofármacos utilizados en el Servicio de Medicina Nuclear de su Hospital.

Dispone en la Unidad de Radiofarmacia de dos espacios independientes y separados físicamente, con sus respectivas salas blancas. En uno de ellos se preparan los radiofármacos para medicina nuclear convencional y en el otro se dispensan los radiofármacos PET.

La ampliación de la autorización incluyendo la radiofamacia PET fue emitida el 23 de Julio de 2020.

Desde al punto de vista académico, ha sido:

Profesora del Curso de Formación Continuada para ATS y DUE en Técnicas de Diagnóstico por Imagen y Radioterapia, organizado por la Excma. Diputación Provincial de Castellón y el Colegio Oficial de ATS y DUE en diversas ediciones.

Profesora en el Curso Monográfico de Urgencias del Hospital Provincial.

Ponente en la II jornada de la Sociedad Valenciana de Medicina Nuclear, en la mesa: Cáncer de mama y Medicina Nuclear.

Profesora del Curso de Actualización Oncológica, organizado por la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud (EVES).

Profesora del Curso de Operadores de Instalaciones Radiactivas, celebrado en Castellón.

Ponente en el curso Gestión de calidad en instalaciones y equipos radiactivos, organizado por el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

Moderadora en la sesión de comunicaciones "*Radiofarmacia I*" en el XXIX Congreso Nacional de la SEMN.

Ponente en la mesa redonda "*Formación Farmacéutica Especializada*" en el 4º Congreso Internacional de Estudiantes de Farmacia de la UV.

Moderadora en la sesión: "*Radiofarmacia*" celebrada en el 38º Congreso Nacional de la SEMN en Granada.

Ponente en Mesa Redonda "d*el Laboratorio de RIA a la Radiofarmacia*" en las XXV Jornadas de la SMNIMVM organizadas por el Hospital La Fe.

Desde el año 2010 hasta el 2019 el Servicio Laboratorio de RIA-Unidad de Radiofarmacia ha formado parte de las rotaciones de residentes de Radiofarmacia del Hospital Clínico de Valencia.

En cuanto a las actividades profesionales relacionadas con su especialidad, ha sido:

Socia fundadora de la Sociedad de Medicina Nuclear de la Comunidad Valenciana y de la Sociedad Española de Radiofarmacia (SERFA).

Organizadora de las II Jornadas de la Sociedad Valenciana de Medicina Nuclear, celebradas en Castellón en Noviembre de 1997.

De la XI Jornadas de la Sociedad Valenciana de Medicina Nuclear, celebradas en Castellón en Noviembre de 2005.

De las XXIII Jornadas de la Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular de Valencia y Murcia. Celebradas en Castellón en Marzo 2019.

Miembro de la Junta de la Sociedad Valenciana de Medicina Nuclear.

Querida M.ª Dolores, Lola, como todos tus amigos te conocemos, es para mí una gran satisfacción personal poder contar contigo, no solo como amiga y compañera sino ahora, además, como académica. A ello se une hoy el hecho de que la Academia te recibe con conocimiento de tus méritos pasados y presentes, y con una plena confianza en que tu incorporación va a concretarse en relevantes aportaciones para nuestra joven y querida institución.

He dicho

Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos

Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante

MICOF

MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA

ICOF CS

Il·lustre Col·legi Oficial de Farmacèutics de Castelló