

Análisis de las deficiencias de prospectos de juegos de reactivos fríos para preparar radiofármacos del ^{99m}Tc



Analysis of the deficiencies of technical leaflets of cold kits to prepare ^{99m}Tc radiopharmaceuticals

Costa Benitez C, Kennedy M, Méndez M, Salgueiro MJ

*Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica,
Cátedra de Física. Junín 956 CABA, Argentina*

jsalgueiro@ffyb.uba.ar

VOL 10 AÑO 2019: 1-10

ARTÍCULO
ORIGINAL

Resumen

Los prospectos de juegos de reactivos fríos para preparar radiofármacos del ^{99m}Tc representan la principal herramienta con la que cuentan los Técnicos en Medicina Nuclear (TMN) para llevar a cabo sus tareas diarias de elaboración de radiofármacos en un Servicio de Medicina Nuclear. Por lo tanto, el nivel de satisfacción de los mismos respecto de la legislación vigente como la aplicabilidad de las técnicas descriptas resultan de vital importancia para nuestra especialidad.

En este trabajo nos proponemos realizar un análisis de las deficiencias de dichos prospectos, centrándonos en los radiofármacos utilizados en los estudios más comunes en Medicina Nuclear: óseos, renales y cardíacos.

Cuatro operadores independientes analizaron un total de 350 datos, utilizando como base la disposición 2009/2007 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

En términos generales se observó un 26% de no conformidades. Al analizar los resultados de acuerdo con las categorías elegidas, se observa un aporte significativo de las deficiencias, principalmente para las categorías de instrucciones de preparación de los radiofármacos (43%), para el control de calidad (38%) y sobre radiofarmacología y dosimetría de la preparación (36%). Existen importantes deficiencias de los prospectos evaluados, y se desprende la necesidad de una revisión periódica de los mismos no sólo para la adecuación a la normativa, sino también para la actualización de la información provista.

Palabras clave:

Radiofármacos
Prospecto
 ^{99m}Tc

Abstract

A nuclear medicine technologist's (TMN's) most important tool for the preparation of ^{99m}Tc based radiopharmaceuticals is the cold kit technical leaflet. It is therefore of vital importance that the instructions found in these inserts abide by the current legislation, and that they can be followed properly when working in a nuclear medicine department.

An analysis was carried out into the contents of these leaflets. This analysis was centered on the most commonly used kits for bone, renal and cardiac scans from the three main Argentinean cold kit manufacturers. Four independent operators analyzed the information found in the leaflets, using a total of 350 items and compared them to the 2009/2007 The National Administration of Drugs, Foods and Medical Devices (ANMAT) regulations.

In general terms, 26% of non-conformities were observed. When analyzing the results according to the categories chosen, there is a significant contribution of non-conformities mainly from the categories of instructions for preparation of radiopharmaceuticals (43%), for quality control (38%) and on radiopharmacology and preparation dosimetry (36%).

This study highlights the importance of periodically reviewing them, not only to ensure compliance with the relevant regulations, but also to ensure that any updated information is incorporated into daily practice.

Key words:

Radiopharmaceuticals
Leaflets
 ^{99m}Tc

Introducción

En nuestro país, los radiofármacos más usados en Medicina Nuclear son aquellos preparados a partir de juegos de reactivos fríos para marcar con ^{99m}Tc . Los juegos de reactivos fríos son viales estériles que contienen sustancias precursoras frías liofilizadas que deben mezclarse con el radionucleido ^{99m}Tc para obtener una preparación radiofarmacéutica lista para usar. A su vez, en términos generales, los radiofármacos más utilizados en los servicios de Medicina Nuclear son aquellos empleados en estudios diagnósticos relacionados a patologías óseas, cardíacas y renales.

Desde hace algunos años, la atención de las autoridades regulatorias sobre asuntos sanitarios de países con alta vigilancia sanitaria (EEUU, Japón, Comunidad Europea) se ha focalizado en las preparaciones radiofarmacéuticas, para establecer pautas de registro de esta categoría de medicamentos, así como requerimientos de calidad y buenas prácticas para su elaboración y dispensa ⁽¹⁾. En nuestro país, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

(ANMAT), también ha trabajado en diversas normativas relacionadas con este fin, entre las que se encuentra la disposición 2009/2007 para establecer las pautas, documentación y requisitos a presentar para solicitar la autorización de los medicamentos destinados a ser administrados a seres humanos con fines diagnósticos o de monitoreo, denominados *Productos para Diagnóstico de uso "in vivo"*⁽²⁾. Parte de esta documentación incluye la confección de los rótulos externos e internos del juego de reactivos fríos y las instrucciones de uso (prospecto) que lo acompañan. En este último caso, el prospecto debe contener, entre otra información, las instrucciones precisas para la preparación del radiofármaco, así como para su control de calidad en relación con el aspecto, pH y pureza radioquímica, ya que la esterilidad, apirogenicidad y el tamaño de partícula (cuando aplique) deben ser garantizados por el productor del juego de reactivos frío.

Así, es muy importante considerar la información contenida en el prospecto que acompaña a los juegos de reactivos fríos para preparar radiofármacos, ya que esta documentación es la que permitirá elaborar preparaciones radiofarmacéuticas que cumplan con los requisitos de seguridad y eficacia para los cuales han sido formuladas e indicadas. Asimismo, también es importante el aporte que brinda el resto de la información radiofarmacológica para la dispensa y uso del radiofármaco en cuestión. Los Técnicos en Medicina Nuclear (TMN), que generalmente se encuentran a cargo de la realización de las prácticas radiofarmacéuticas de elaboración, control de calidad y dispensa, así como del uso de los radiofármacos del ^{99m}Tc , son los principales destinatarios de dicha información. Es por ello, que el objetivo de este trabajo fue analizar los prospectos que acompañan los juegos de reactivos fríos para preparar radiofármacos del ^{99m}Tc en relación con los requerimientos de la disposición ANMAT 2009/2007, con especial énfasis en sus instrucciones de elaboración y control de calidad, ya que son imprescindibles para realizar el uso adecuado de los mismos en las tareas diarias del TMN.

Materiales y métodos

Selección de prospectos

Los prospectos correspondientes a los juegos de reactivos fríos para preparar radiofármacos del ^{99m}Tc para ser empleados en estudios diagnósticos de tipo óseos, cardíacos y renales, se obtuvieron como parte del material acompañante de dichos productos, comprados a los laboratorios proveedores registrados en Argentina ⁽³⁻¹⁶⁾.

La tabla I lista los radiofármacos que se preparan a partir de los juegos de reactivos fríos cuyos prospectos fueron analizados, indicando la fecha de revisión declarada por el productor, en caso de que la hubiere.

Radiofármaco	Juego de reactivos frío	Productor	Revisión
^{99m} Tc–Sestamibi	Myocardium-Tec 1mg/ 0,5mg/ 0,25mg kit para la preparación de tecnecio-99m (^{99m} Tc)-Tetrakis 2-metoxi isobutilisonitrilo) Cu (I) tetrafluorborato (MIBI)	Tecnonuclear SA	08/2011
^{99m} Tc–Sestamibi	Sestamibi-Bacon	Laboratorios Bacon SAIC	-----
^{99m} Tc–Sestamibi	MIBI - SPECT 0,25 Reactivo multidosis para la preparación de ^{99m} Tc-tetrafluorborato del tetrametoxiisobutilisonitrilo-Cu (^{99m} Tc)-MIBI	Laboratorios Redia SA	11/2015
^{99m} Tc–DMSA	KidneyTec	Tecnonuclear SA	01/2009
^{99m} Tc–DMSA	DMSA-Sn Radiofarma® Tc. Kit para la preparación de ^{99m} Tc-succímico	Laboratorios Bacon SAIC	-----
^{99m} Tc–DMSA	Succinato	Laboratorios Redia SA	11/2010
^{99m} Tc–DTPA	Nefro Tec	Tecnonuclear SA	10/2008
^{99m} Tc–DTPA	DTPA CaNa3-Sn Radiofarma®. Kit para la preparación de ^{99m} Tc-DTPA	Laboratorios Bacon SAIC	-----
^{99m} Tc–DTPA	Pentetato	Laboratorios Redia SA	03/2011
^{99m} Tc–mertiatide	Reno-Tec kit para la preparación de tecnecio-99m (^{99m} Tc)-mertiatide	Tecnonuclear SA	10/2008
^{99m} Tc–medronato	Bone-Tec kit para la preparación de tecnecio-99m (^{99m} Tc)-medronato	Tecnonuclear SA	08/2008
^{99m} Tc–medronato	OsteobacRadiofarma®	Laboratorios Bacon SAIC	-----
^{99m} Tc–medronato	Medro-Bone	Laboratorios Redia SA	11/2010
^{99m} Tc–oxidronato	Osteo-Tec 2mg ó 0,5mg kit para la preparación de tecnecio-99m (^{99m} Tc)-oxidronato	Tecnonuclear SA	06/2014

Tabla I: Listado de radiofármacos que se preparan a partir de los juegos de reactivos fríos cuyos prospectos fueron analizados, datos del proveedor y fechas de revisión del prospecto.

Análisis de la información de las instrucciones de uso

La información de las instrucciones de uso fue evaluada comparando los requerimientos descritos en la Disposición ANMAT 2009/2007 ⁽²⁾ para solicitar la autorización de los medicamentos destinados a ser administrados a seres humanos con fines diagnósticos o de monitoreo (denominados **Productos para Diagnóstico de uso “in vivo”**), con la consignada en los prospectos de los juegos de reactivos fríos indicados arriba ⁽³⁻¹⁶⁾. La figura 1 muestra el recorte de los requerimientos mencionados que se encuentran en el Anexo I de la disposición.

A los efectos de categorizar la información analizada para la expresión de los resultados, los ítems solicitados por la normativa fueron reagrupados de la siguiente manera:

A) Datos del certificado del elaborador y del producto:

- Nombre del producto
- Medicamento autorizado por ANMAT CERTIFICADO N°

- Nombre y domicilio del elaborador
- Nombre del Director Técnico
- Nombre y domicilio del importador

B) Radiofarmacología y dosimetría:

- Dosis y vía de administración
- Farmacología clínica y toxicología de la Preparación Radiofarmacéutica indicando vías de eliminación y vida media
- Dosimetría de la radiación
- Indicaciones
- Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
- Contraindicaciones
- Efectos indeseables
- Incompatibilidades
- Advertencias y precauciones para su uso, administración y posterior eliminación

C) Información radiofarmacéutica general:

- Presentación

5	<p>INSTRUCCIONES DE USO</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nombre del producto. ▪ Indicaciones de uso. ▪ Presentación. ▪ Fórmula cuali-cuantitativa. ▪ Forma farmacéutica. ▪ Dosis y vía de administración. ▪ Características del envase primario. ▪ Período de vida útil y condiciones de conservación. ▪ Farmacología clínica y toxicología de la Preparación Radiofarmacéutica indicando vías de eliminación y vida media. ▪ Dosimetría de la radiación. ▪ Indicaciones. ▪ Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción. ▪ Contraindicaciones. ▪ Efectos indeseables. ▪ Incompatibilidades. ▪ Advertencias y precauciones para su uso, administración y posterior eliminación. ▪ Medicamento autorizado por ANMAT CERTIFICADO N° ▪ Nombre y domicilio del elaborador. ▪ Nombre del Director Técnico. ▪ Nombre y domicilio del importador. 	<div style="text-align: center;">  <p>“2007-Año de la Seguridad Vial”</p> <p>Ministerio de Salud Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias A.N.M.A.T.</p> </div> <p>Información complementaria de acuerdo al tipo de producto: JUEGO DE REACTIVOS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Indicaciones de las propiedades físicas y especificaciones de calidad del material utilizado para la marcación en el proceso de obtención del radiofármaco. Identificación y requisitos de calidad en relación a los precursores radioactivos que puedan usarse para la preparación del radiofármaco. ▪ Indicaciones para la preparación del Radiofármaco, incluyendo volumen, actividad y período de vida útil y condiciones de conservación del Radiofármaco. ▪ Indicaciones respecto de la necesidad de efectuar los siguientes controles previo a la administración del Radiofármaco: a) medir la dosis a administrar mediante un sistema de calibración adecuado; b) verificar la pureza radioquímica; c) realizar inspección visual para elementos particulados y variación de color en caso de preparaciones de inyectables.
---	---	---

Figura 1: Requerimientos de ANMAT según disposición 2007/2009 (Anexo I)

- *Fórmula cuali-cuantitativa*
- *Forma farmacéutica*
- *Características del envase primario*
- *Período de vida útil y condiciones de conservación*

D) Instrucciones de preparación del radiofármaco:

- *Instrucciones para preparar*
- *Indicaciones de las propiedades físicas y especificaciones de calidad del material utilizado para la marcación en el proceso de obtención del radiofármaco.*
- *Identificación y requisitos de calidad en relación a los precursores radioactivos que puedan usarse para la preparación del radiofármaco.*
- *Indicaciones para la preparación del Radiofármaco, incluyendo volumen, actividad y período de vida útil y condiciones de conservación del Radiofármaco.*

E) Instrucciones de control de calidad.

- *a) medir la dosis a administrar mediante un sistema de calibración adecuado;*
- *b) verificar la pureza radioquímica;*
- *c) realizar inspección visual para elementos particulados y variación de color en caso de preparaciones de inyectables.*

La evaluación se realizó asignando puntajes de la siguiente manera: para A, B y C la valoración de la información fue: 0-completa, 1-incompleta, 2-inexistente; mientras que para D y E la valoración se realizó según: 0-correcta, 1-incompleta, 2-limitada, 3-inconsistente o errónea, 4-impráctica y 5-contenido vago. Todo el trabajo fue realizado por 4 operadores independientes, 3 de ellos técnicos universitarios en medicina nuclear y un farmacéutico. Los puntajes fueron asignados por cada operador de forma individual, para cada ítem analizado, y posteriormente fueron comparados entre todos los operadores. Cuando en algún caso se encontraron

discrepancias, los puntajes fueron consensuados por los 4 operadores para arribar al puntaje definitivo.

Resultados y discusión

Sobre 350 ítems totales evaluados, el 26% resultó en no conformidades con los requerimientos en análisis (12,8% renales, 6,5% cardíacos y 6,8% óseos). Considerando el grupo de óseos, el 24% de los datos fue deficiente, para los cardíacos el 30% y para los renales el 26% (Figura 2). La amplia mayoría de las deficiencias encontradas corresponden a la calificación de 1, es decir, incompleta seguida de la calificación 2, inexistente en una minoría de casos, según la categoría de estudio. Considerando la categorización de la información analizada que se propuso para este estudio, encontramos que las mayores deficiencias se identifican en las instrucciones de preparación de los radiofármacos (43%), para el control de calidad (38%), y en los datos sobre radiofarmacología y dosimetría de la preparación (36%); mientras que en los datos del certificado del elaborador y del producto (16%) y la información radiofarmacéutica general (3%), las deficiencias fueron menores. (Figura 3).

Es interesante desglosar el análisis para algunos de los puntos que conforman cada ítem. Las deficiencias halladas para los datos agrupados en el ítem A (datos del certificado del elaborador y del producto), corresponden mayormente a la leyenda de autorización que, llamativamente, no presenta el formato propuesto en la normativa en el 64% de los casos (Figura 4, panel A). En la categoría C (información radiofarmacéutica general) sólo el 3% de los prospectos presenta deficiencias, las cuales están mayormente relacionadas a la información sobre la forma farmacéutica (14%) (Figura 4, panel B). Este tipo de datos, se encuentran en estrecha relación con la información necesaria para realizar el control de calidad de aspecto, como se discute más adelante, tanto en la etapa previa a la elaboración del radiofármaco, es decir sobre



Figura 2: Distribución de resultados del total de ítems evaluados en el total de prospectos y su detalle de acuerdo con el estudio diagnóstico al que están destinados los radiofármacos preparados a partir de estos juegos de reactivos fríos.

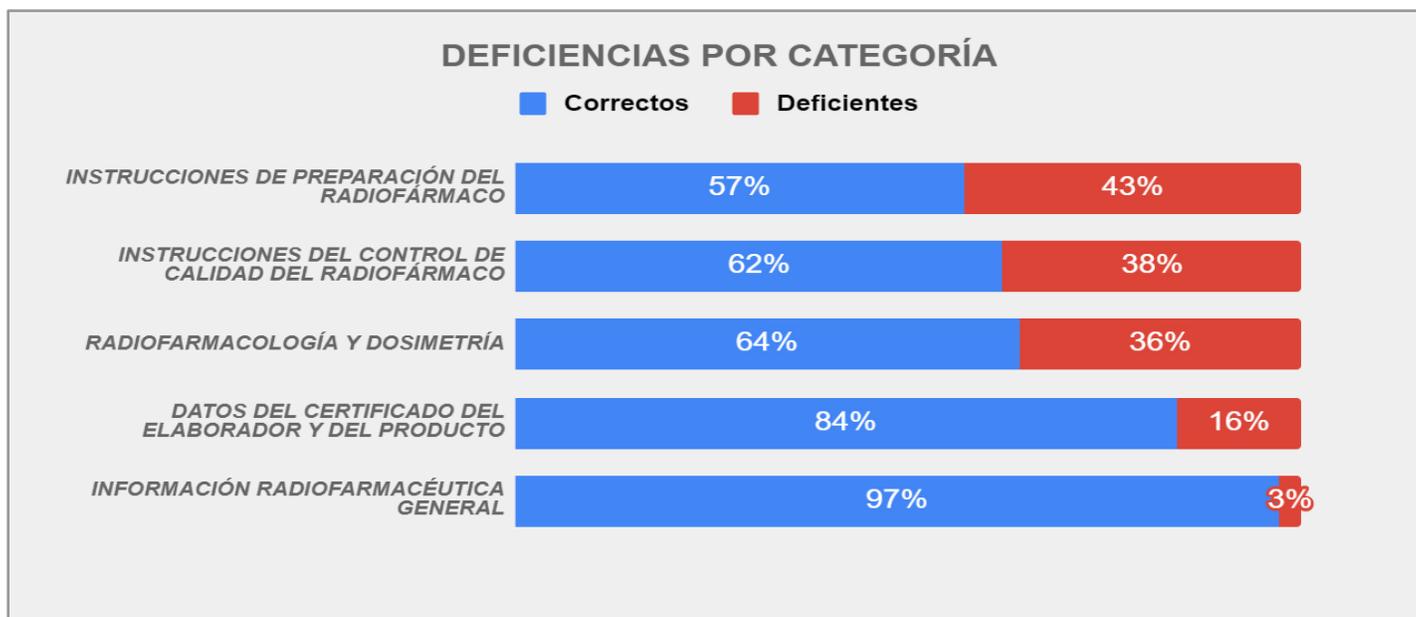


Figura 3: Distribución de las deficiencias de acuerdo con las diferentes categorías elegidas para la clasificación de los ítems evaluados.

el/los vial/es que conforman el juego de reactivos frío, como así también del propio radiofármaco.

Para el caso del ítem B (radiofarmacología y dosimetría), la situación es más alarmante puesto que presenta importantes falencias (Tabla II). La dosis y/o vía de administración resultaron ausentes y/o incompletas en el 15% de los productos analizados. Estos datos representan información de referencia al momento de emplear el radiofármaco para la indicación médica propuesta. En este sentido, tal indicación se encuentra en todos los prospectos (100%) puesto que respalda el propósito

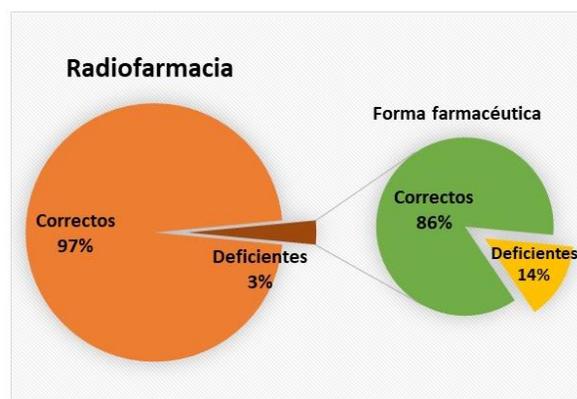
médico para el cual el radiofármaco ha sido aprobado; sin embargo, difiere ampliamente entre las diferentes marcas comerciales de juegos de reactivos fríos para elaborar un mismo radiofármaco. Las diferencias provienen principalmente de la variedad de procedimientos diagnósticos que pueden llevarse a cabo empleando un mismo radiofármaco del ^{99m}Tc y las dosis recomendadas o de referencia que se utilizan para los mismos. En este punto cabe aclarar que nuestro análisis no consistió en la comparación de las dosis para administrar declaradas en el prospecto con ninguna bibliografía de niveles de

referencia para las mismas, sino que se limitó a evaluar si tal información estaba o no presente y de forma completa de acuerdo con la indicación de uso declarada. La farmacología clínica de los radiofármacos obtenidos con los juegos de reactivos fríos estudiados, así como su toxicología se declara mayormente de forma incompleta en el 85% de los casos. En esta información se incluyen, entre otros datos, el volumen de distribución, la unión a proteínas, la vía de eliminación y la vida media de la preparación radiofarmacéutica que son cruciales para la toma de decisiones en la protocolización de los tiempos de adquisición de imágenes y su adecuación a la clínica del paciente, y para las indicaciones que deben impartirse a los pacientes respecto de la radioprotección. Asimismo,

advertencias y precauciones para el uso, administración y posterior eliminación y las incompatibilidades están incompletas en el 57% y el 64% de los casos, respectivamente. Cabe aclarar que, por otro lado, estos datos se han detectado declarados bajo el título erróneo complicando la búsqueda de la información para quien la requiera. Finalmente, los efectos indeseables completan la categoría, encontrándose información incompleta en muchos casos (57%) así como de calidad y cantidad dispar entre las marcas de juegos de reactivos fríos para preparar un mismo radiofármaco. Es de destacar que mayormente estos datos no proporcionan referencias bibliográficas acerca de la fuente consultada, y que carecen de actualización a publicaciones más recientes (17-19).



Panel A



Panel B

Figura 4: Panel A: distribución de resultados del análisis de datos del certificado, del elaborador y del producto (ítem A). Panel B: distribución de resultados del análisis de la información radiofarmacéutica general (ítem C).

La preparación de radiofármacos a partir de los juegos de reactivos fríos es una de las actividades diarias más importantes que desempeña el TMN. Los prospectos acompañantes son la fuente de información directa para tal fin, y por tanto deben proporcionar el detalle de materiales y operaciones a realizar para obtener un producto de calidad. De acuerdo con el resultado del análisis de las instrucciones de preparación solicitadas en la normativa 2009/07 (Figura 5), el 43% de los prospectos presenta deficiencias en la información brindada puesto que la misma es incompleta para diversos datos, especialmente respecto de la indicación y requisitos de calidad del precursor radiactivo a utilizarse en la preparación (93%). Asimismo, hay instrucciones que carecen de datos relativos al volumen máximo de la preparación o de la actividad máxima de ^{99m}Tc a utilizar en la elaboración, así como de las condiciones de conservación y vencimiento del radiofármaco entre los que resultan 21,5% de contenido vago y 14% incompletas.

Hemos encontrado ausencia de indicaciones acerca de la actividad mínima para la marcación de algunos juegos de reactivos fríos, así como explicaciones de contenido vago o incluso contradictorias respecto a la actividad máxima y/o recomendada y volumen de eluido de ^{99m}Tc a emplearse. Las instrucciones de preparación generales resultan incompletas en el 21,4% de los casos, con información deficiente en datos de actividad y volumen máximos (35,5%). En este punto, también es interesante destacar que en algunos casos las instrucciones de preparación de radiofármacos refieren a la operatoria a llevarse a cabo cuando los mismos son elaborados en cabina de flujo laminar siendo que este equipamiento, y por tanto tal situación, es prácticamente inexistente en los servicios de medicina nuclear de nuestro país. El seguimiento de estas instrucciones, sin considerar tal realidad, puede conducir a radiofármacos que sufran contaminación microbiana, puesto que el uso de agujas de purga para equilibrar presiones dentro y fuera del vial de marcación atenta contra la técnica aséptica recomendada para el mantenimiento de las condiciones de esterilidad

Radiofarmacología y dosimetría de la radiación	Completos vs Deficientes
Dosis y vía de administración	85% vs 15%
Farmacología clínica y toxicología de la preparación radiofarmacéutica incluyendo vía de eliminación y vida media	15% vs 85%
Dosimetría de la radiación	92% vs 8%
Indicaciones	100% vs 0%
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción	79% vs 21%
Contraindicaciones	79% vs 21%
Efectos indeseables	43% vs 57%
Incompatibilidades	36% vs 64%
Advertencias para su uso, administración y posterior eliminación	43% vs 57%

Tabla II: Distribución de resultados del análisis de la información acerca de la radiofarmacología y dosimetría de la radiación correspondiente al radiofármaco preparado a partir del juego de reactivos fríos



Figura 5: Distribución de resultados para el análisis de las instrucciones de elaboración del radiofármaco a partir del juego de reactivos frío

aseguradas por el productor desde el juego de reactivos frío hasta el radiofármaco como producto final.

De acuerdo con las buenas prácticas de manufactura (GMP) es obligatoria la realización de los controles de calidad al producto final: pureza radioquímica, pH e inspección visual. Los productores de los juegos de reactivos fríos son quienes deben garantizar la calidad del producto (radiofármaco) en cuanto a pureza química, apirogenicidad y esterilidad, siendo imprescindible la técnica aséptica de preparación para mantener estas condiciones. Asimismo, el productor también es responsable de asegurar la calidad respecto del tamaño de partículas en aquellos radiofármacos en los que aplique. Por lo tanto, así como la preparación de los radiofármacos debe realizarse estrictamente siguiendo las instrucciones dadas por el fabricante, que se describen en los prospectos técnicos, los mismos deben contener toda la información necesaria y aplicable para la realización del control de calidad en los servicios de Medicina Nuclear; esto incluye a las instrucciones operativas propiamente dichas, los materiales, y las especificaciones de calidad. Si las indicaciones necesarias no han sido proporcionadas por el fabricante, uno podría referirse a la monografía particular de ese radiofármaco en la Farmacopea Argentina, aunque no todos los radiofármacos de uso habitual en nuestro país se encuentran allí codificados, en cuyo caso debería referirse a otras farmacopeas internacionales o bibliografía reconocida. Nuestro trabajo de análisis nos arroja como resultados que esta categoría de información requerida en la normativa respecto de las instrucciones para la realización del control de calidad de la preparación radiofarmacéutica obtenida, presenta deficiencias en el 38% de los casos (Figura 6). Los datos incompletos se relacionan principalmente con la falta de información acerca del control de inspección visual (79%), un control que rápidamente puede orientar al técnico acerca del éxito o fracaso de la elaboración, e impedir subsiguientes exposiciones innecesarias al trabajo con el material radiactivo en caso de obtener un resultado que no cumple con la especificación de calidad. Con respecto a la

evaluación de la pureza radioquímica, hemos detectado instrucciones incompletas (21%) y poco prácticas (14%) para la realización de esta prueba tan importante en la determinación de las especies radioquímicas obtenidas en la elaboración. Este no resulta un problema menor ya que, en caso de que la pureza radioquímica resultara fuera de especificación, pero igualmente administradas al paciente, determinaría una distribución de captación que podría comprometer el estudio diagnóstico. Algunas de estas cuestiones se relacionan con el excesivo largo de la tira cromatográfica respecto a sugerencia de longitud de desarrollo del cromatograma, las restricciones respecto a marcas comerciales de la fase estacionaria, y a la imposibilidad de poner en evidencia todas las impurezas radioquímicas posiblemente presentes en la mezcla de reacción de marcación, entre otras.

Si bien el objetivo de nuestro trabajo refiere al análisis del contenido de los prospectos que acompañan los juegos de reactivos para preparar radiofármacos del ^{99m}Tc con respecto al requerimiento de una normativa nacional, la situación descrita es compartida en otros países tal como lo refieren otros autores que han realizado relevamientos similares ⁽²⁰⁻²¹⁾. Asimismo, debido a que este material es de suma importancia como herramienta de trabajo diaria para el TMN, consideramos que es muy importante la revisión y actualización de la información contenida. Este ítem no fue considerado en profundidad en el análisis, sin embargo, puede observarse en la tabla I provista en materiales y métodos, la información recolectada al respecto dejando a criterio del lector el análisis de la misma. Particularmente en este caso, es importante tener en cuenta que las monografías específicas de radiofármacos fueron incorporadas a la Farmacopea Argentina en el año 2013 ⁽²²⁾ y existen documentos cuya revisión contiene deficiencias en las técnicas de control de calidad, especialmente relacionadas al control de pureza radioquímica, así como a las especificaciones de calidad de los radiofármacos, que bien podría subsanarse recurriendo a su actualización según la legislación nacional. Esta tarea de revisión y comparación entre las



Figura 6: Distribución de los resultados del análisis de las instrucciones para el control de calidad de los radiofármacos obtenidos a partir de los juegos de reactivos en los correspondientes prospectos

técnicas y especificaciones descritas en los prospectos versus la información de Farmacopea Argentina no ha sido abordada en nuestro trabajo actual, pero podría convertirse en un objetivo a futuro para continuar aportando en la mejora continua de la calidad de la información de los prospectos. En ese sentido, podemos destacar que de los prospectos de los juegos de reactivos fríos que declaran fecha de revisión, sólo el 20% presenta una actualización posterior a la incorporación de monografías de radiofármacos de ^{99m}Tc a la Farmacopea Argentina. Asimismo, los fabricantes podrían realizar una evaluación efectiva de los métodos de control de calidad descritos en la bibliografía reconocida, incluida la Farmacopea Argentina VII edición, para elegir los más fáciles, simples y viables, omitiendo procedimientos impracticables, y a su vez consultando al personal involucrado en las preparaciones y el control de calidad en la práctica rutinaria. Al mismo tiempo, las autoridades reguladoras deben permitir a los fabricantes incorporar cambios en sus prospectos de una forma más fluida permitiendo la concordancia entre lo que se hace y lo que se debería hacer.

Todos los radiofármacos deben ser seguros y cumplir con los requerimientos de identidad, eficacia, calidad y pureza, sin distinción si los mismos son preparados en el servicio de medicina nuclear o en una industria, respondiendo a un único estándar de referencia, así como a un único conjunto de reglas de radiofarmacia a pesar de la diversidad que pudo existir en algún momento previo a su reconocimiento como medicamentos.

Conclusiones

Existen deficiencias relacionadas a la información que deben incluir los prospectos técnicos de los juegos de reactivos fríos para preparar radiofármacos indicados en estudios diagnósticos óseos, cardíacos y renales. Las deficiencias corresponden a datos vinculados a todas las categorías evaluadas. El impacto de las deficiencias en la información para el trabajo diario del TUMN debería ser evaluado. Se recomienda la revisión periódica de los prospectos técnicos para la adecuación a la normativa y la actualización de la información provista.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Referencias

1. British Institute of Radiology, British Nuclear Medicine Society, UK. Radiopharmacy Group. Guidelines for the provision of radiopharmacy support to nuclear medicine. Nucl Med Commun 2003; 24:429-433.

2. Disposición N° 2009 - Registro de productos de diagnóstico para uso "in vivo". Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias; Ministerio de Salud de la Nación. 9 de abril de 2007. Disponible en http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_2009-2007.pdf
3. Prospecto del juego de reactivos frío "DMSA-Sn Radiofarma® Tc. Kit para la preparación de ^{99m}Tc -succímero". Laboratorios Bacon SAIC, Argentina. [Acceso: Junio 2018]. Disponible en: <http://www.bacon.com.ar/?seccion=detalleProducto&id=57&categoria=3&subcategoria=19>
4. Prospecto del juego de reactivos frío "DTPA CaNa₃-Sn Radiofarma®. Kit para la preparación de ^{99m}Tc -DTPA". Laboratorios Bacon SAIC, Argentina. [Acceso: Junio 2018]. Disponible en: <http://www.bacon.com.ar/?seccion=detalleProducto&id=56&categoria=3&subcategoria=19>
5. Prospecto del juego de reactivos frío "Osteobac Radiofarma®". Laboratorios Bacon SAIC, Argentina. [Acceso: Junio 2018]. Disponible en: <http://www.bacon.com.ar/?seccion=detalleProducto&id=38&categoria=3&subcategoria=19>
6. Prospecto del juego de reactivos frío "Sestamibi-Bacon". Laboratorios Bacon SAIC, Argentina. [Acceso: Junio 2018]. Disponible en: <http://www.bacon.com.ar/?seccion=detalleProducto&id=44&categoria=3&subcategoria=19>
7. Manual de instrucciones del juego de reactivos frío "MIBI - SPECT 0,25 Reactivo multidosis para la preparación de ^{99m}Tc -tetrafluorborato del tetrametoxiisobutilisonitrilo-Cu (^{99m}Tc)-MIBI". Laboratorios Redia SA, Argentina. Última versión: Noviembre 2015.
8. Manual de instrucciones del juego de reactivos frío "Succinato". Laboratorios Redia SA, Argentina. Última revisión: Noviembre 2010.
9. Manual de instrucciones del juego de reactivos frío "Pentetato". Laboratorios Redia SA, Argentina. Última revisión: Marzo 2011.
10. Manual de instrucciones del juego de reactivos frío "Medro-Bone". Laboratorios Redia SA, Argentina. Última versión: Noviembre 2010.
11. Prospecto del juego de reactivos frío "Kidney-Tec, kit para la preparación de tecnecio-99m (^{99m}Tc)-dimercaptosuccínico". Tecnonuclear SA, Argentina. Última revisión: Enero 2009.
12. Prospecto del juego de reactivos frío "Nefro-Tec kit para la preparación de tecnecio-99m (^{99m}Tc)-

- pentetato”. Tecnonuclear SA, Argentina. Última revisión: Octubre 2008.
13. Prospecto del juego de reactivos frío “Osteo-Tec 2mg ó 0,5mg kit para la preparación de tecnecio-99m (^{99m}Tc)-oxidronato”. Tecnonuclear SA, Argentina. Última revisión: Junio 2014.
 14. Prospecto del juego de reactivos frío “Reno-Tec kit para la preparación de tecnecio-99m (^{99m}Tc)-mertiatide”. Tecnonuclear SA, Argentina. Última revisión: Octubre 2008.
 15. Prospecto del juego de reactivos frío “Bone-Tec kit para la preparación de tecnecio-99m (^{99m}Tc)-medronato”. Tecnonuclear SA, Argentina. Última revisión: Agosto 2008.
 16. Prospecto del juego de reactivos frío “Myocardium-Tec 1mg/ 0,5mg/ 0,25mg kit para la preparación de tecnecio-99m (^{99m}Tc)-Tetrakis 2-metoxi isobutilisonitrilo) Cu (I) tetrafluorborato (MIBI)”. Tecnonuclear SA, Argentina. Última revisión: Agosto 2011.
 17. Silberstein E. Prevalence of Adverse Eventst of Radiopharmaceuticals from 2007 to 2011. *J Nucl Med* 2014; 55:1308–1310.
 18. Laroche ML, Quelven I, Mazere J, Merle L. Adverse Reactions to Radiopharmaceuticals in France: Analysis of the National Pharmacovigilance Database. *Ann Pharmacother*. 2015; 49(1):39-47
 19. Santos-Oliveira R. Radiopharmaceutical Drug Interactions. *Rev. salud pública* 2008; 10 (3):477-487
 20. Buroni FE, Lodola L, Persico MG, Aprile C. *Deficiencies in product labelling instructions and quality control directionsfor^{99m}Tc radiopharmaceuticals*. *Nucl Med Commun*. 2014 Feb; 35(2):197-204.
 21. Hung JC, Ponto JA, Gadiant KR, Frie JA, Aksamit CM, Enquist CL, y cols. Deficienciesofproductlabelingdirectionsforthepreparationofradiopharmaceuticals. *J Am Pharm Assoc* 2004; 44:30–35.
 22. Disposición N° 6501 - Aprobación de los textos de los volúmenes I, II, III y IV de la Séptima Edición de la FARMACOPEA ARGENTINA, confeccionados por la Comisión Permanente de la Farmacopea Argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias; Ministerio de Salud de la Nación. 25 de octubre de 2013.