



Evaluación de las incertidumbres asociadas con la medición de actividad de radiofármacos

Andrea Lizeth López Rodríguez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogotá, Colombia
2021

**Evaluación de las incertidumbres asociadas con la medición de
actividad de radiofármacos**

Andrea Lizeth López Rodríguez

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Física Médica

Directora:

M.Sc. Nathaly Barbosa Parada

Co-directora:

Ph.D. Luz Stella Veloza Salcedo

Línea de Investigación:

Medicina Nuclear

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogotá, Colombia
2021

A mis padres, Adhara y Camilo.

Declaración

De acuerdo con los principios establecidos en el Reporte de Belmont y en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993; y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución, parte de este trabajo se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

- Este trabajo no hace parte de ensayos clínicos, no incluye imágenes de pacientes y no prevé ningún tipo de compensación.
- El procedimiento de gestión de datos personales de pacientes consistió en eliminar el código de identificación del paciente dentro de la institución una vez finalizada la recolección de datos en el Instituto Nacional de Cancerología.
- Que para evaluar la práctica clínica en Tomografía por emisión de positrones (PET), se requirió la recolección de datos personales de pacientes como: género y peso. Los otros datos recolectados corresponden a fechas, horas y actividades radiactivas.
- No se requirió autorización por parte del comité de ética de la institución, ni la firma de consentimientos informados por parte de los pacientes. El trabajo se llevó a cabo cuando se obtuvo la autorización verbal del servicio de medicina nuclear y radiofarmacia del Instituto Nacional de Cancerología en el marco del convenio suscrito entre este y la Universidad Nacional de Colombia.

Agradecimientos

En este espacio me gustaría poder agradecer a todas aquellas personas que con su apoyo valioso e incondicional contribuyeron a la finalización exitosa de este trabajo. Quiero expresar mi infinita gratitud a todas esas personas que me han ayudado en mi formación, desde mis supervisoras Nathaly Barbosa Parada y la Profe Luz Stella Veloza, hasta aquellos docentes, mis padres, y amigos que desde mis primeros años de infancia me indujeron esa pasión y curiosidad por el estudio de las ciencias. Durante todo este último tiempo he estado rodeado de personas maravillosas que han hecho de estos años una época increíble, tanto profesional como personalmente, y a quienes quiero agradecer en las siguientes líneas.

A mis papas, Jairo López y Consuelo Rodríguez por traerme galletas a la mesa mientras escribo estas líneas y por otras muchas cosas...

A Adhara por acompañarme en altas horas de la madrugada...

A Juan Camilo, por su amor y sonrisa de cielo. Gracias por ser parte de cada aventura. ya no encuentro la hora de volverte a ver.

Al grupo de medicina nuclear del INC , en especial a las tecnólogas por compartir su conocimiento y tiempo conmigo.

A Lorena, Sebas, Angela y Xiomara, por su colaboración en las mediciones.

Por último me gustaría terminar esta sección, y con ello el fin de este trabajo, dando gracias en general al departamento de Física, a los diferentes programas de becas que tiene la Universidad Nacional, a la dirección del programa de la Maestría en Física Médica y el INC.

Resumen

La medición de actividad radiactiva de radiofármacos usando activímetros (cámaras de ionización) constituye una práctica del quehacer cotidiano en medicina nuclear y radiofarmacia. Estas mediciones son esenciales para conocer la cantidad de material radiactivo inyectado a pacientes en terapia con radionucleidos y a aquellos que se les toman imágenes de apoyo diagnóstico. El laboratorio secundario de calibración dosimétrica del Servicio Geológico Colombiano aún no implementa calibración regular de activímetros, de manera que cada centro de medicina nuclear y radiofarmacia es responsable de las calibraciones y controles de calidad de sus propios equipos. En esta tesis se evaluó el desempeño de un grupo de activímetros del Instituto Nacional de Cancerología (INC) usando como base resultados de controles de calidad allí realizados. Para esto, se diseñaron e implementaron protocolos de prueba para la evaluación estadística del desempeño diario y anual de esos activímetros. Estas pruebas se enfocaron en evaluar la relación entre las medidas de los activímetros con una diversidad de geometrías y radiofármacos de interés clínico (y con otros parámetros de control), y en caracterizar la evolución temporal de medidas radiactivas diarias a lo largo de un año. Como resultados adicionales, se realizó una calibración actualizada (en energía y eficiencia) del detector centellador (tipo pozo) de NaI(Tl) perteneciente al INC y se estimaron niveles de referencia de actividades suministradas a pacientes que requerían imágenes diagnósticas tipo PET (*Positron Emission Tomography*).

Los análisis llevados a cabo en este trabajo, y todas las conclusiones que se desprenden de ellos, se limitan a datos tomados y suministrados por el INC para el año 2019. Estos consisten en el registro de los radiofármacos usados, el tipo de contenedores (jeringa o vial), volúmenes de uso, actividades radiactivas prescritas, entre otros. En base a estos datos, se definieron geometrías de interés para ser usadas en la construcción de una guía práctica para calibraciones subsidiarias en ambientes clínicos, que se propone como un nuevo estándar complementario para instituciones que presten servicios de medicina nuclear. En esta guía se identifican (cualitativa y cuantitativamente) parámetros físicos (como actividades radiactivas, voltajes, ruidos de fondo) que tienen variabilidades estadísticas diarias significativas, respecto a valores nominales, como función de las fuentes radiactivas en uso (típicamente Tc-99m, I-131, y Lu-177), el tipo de equipo, y otras variables de control. Análisis estadísticos de todos estos datos muestran, entre otras cosas, una reducción crítica en las incertidumbres cuando las evaluaciones de los desempeños de los activímetros se realizan en el lugar regular de uso diario y bajo condiciones nominales de blindaje y radiación de fondo.

El resultado más importante de este trabajo es la presentación de un nuevo protocolo estándar complementario para la evaluación y seguimiento del desempeño de activímetros comúnmente usados en centros de medicina nuclear y radiofarmacias. Este protocolo adquiere una relevancia adicional para países que, como es

el caso de Colombia, no cuentan con capacidad de hacer calibraciones cruzadas con un laboratorio primario. Protocolos se recomiendan ser implementados en este tipo en este tipo de servicios.

Palabras clave: Medicina nuclear, Radiofarmacia, Activímetro, Control de calidad.

Abstract

Assessment of uncertainties associated with the measurement of radiopharmaceutical activity

In nuclear medicine and radiopharmacy, the measurement of radiopharmaceutical radioactivities using dose calibrators (ionization chambers) constitutes a daily practice. These measurements are essential to know the amount of radioactive material applied to radionuclide therapy patients and those having diagnostic support images taken. The Servicio Geológico Colombiano's secondary dosimetric calibration laboratory does not calibrate dose calibrators. Each radiopharmacy and nuclear medicine center is responsible for quality calibrations and controls of their equipment. Using the results of quality controls, we evaluate the performance of a group of dose calibrators that belongs to the Instituto Nacional de Cancerología (INC). We designed and implemented testing protocols to statistically assess the annual performance of dose calibrators, including geometries of clinical interest, the time evolution of daily radioactive measurements during a year, radiopharmaceutical varieties, etc. As additional outcomes, we performed and reported an upgraded energy and efficiency calibration of the Well-Type NaI(Tl) scintillation detector of the INC. We also estimated reference levels of administered activities for diagnostic images in PET (Positron Emission Tomography).

We began the analysis by collecting all required data from the INC for the year 2019. These are radiopharmaceutical varieties, container types (vials or syringes), volumes of radiopharmaceuticals, prescribed activities, etc. Based on these data, we defined geometries of interest. After that, we constructed a practical guide for supplemental calibrations in a clinical environment. We propose such a guide as a new standard for practices in nuclear medicine. For those practices, we identified (qualitatively and quantitatively) physical parameters (e.g., activity, voltage, background noise) with significant daily statistical variabilities, respect to standard values, as a function of radioactive sources (such as Tc-99m, I-131, and Lu-177), equipment type, and others control variables.

Statistical analyses over the data described above show, for example, a critical reduction of uncertainties (greater measurement accuracies) when the dose calibrator performance assessments are carried out within the place of daily use and under usual conditions of shielding and background radiation.

The most important result of this work is the presentation of a new standard evaluation and tracking protocol of dose calibrator performances commonly used in radiopharmacy and nuclear medicine centers. This protocol has an outstanding importance for countries, like Colombia, that do not have cross-calibration with a standard secondary laboratory.

Keywords: Nuclear medicine, Radiopharmacy, Dose Calibrator, Quality control

Abreviaturas

Abreviatura	Término
AAPM	<i>American Association of Physicists in Medicine</i>
C	Carbono
CV	Factor de Variación
DMAIC	<i>Define, Measure, Analyze, Improve and Control</i>
DMSA	Ácido dimercaptosuccínico
DOTA	1,4,7,10 tetraazociclododecano-1,4,7,10 ácido acético
DRL	<i>Diagnostic Reference Level</i> (Niveles de Referencia en Diagnóstico)
DTPA	Ácido dietilentriaminopentaacético
F	Flúor
FDG	Fluorodesoxiglucosa
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum</i> (Anchura a la mitad de la altura)
Ga	Galio
Ge	Germanio
HYNIC-TOC	Hydrazinonicotinyl-Tyr3-Octreotide
I	Yodo
IAEA	<i>International Atomic Energy Agency</i>
IDA	Ácido iminodiacético
INC	Instituto Nacional de Cancerología
Lu	Lutecio
MAA	Macroagregados de albúmina
MDP	Metilen-difosfonato
MIBI	Metoxi-isobutil-isonitrilo
MN	Medicina Nuclear
Mo	Molibdeno
NaI(Tl)	Yoduro de Sodio dopado con Talio
NANO	Nanocoloide
NIST	<i>National Institute of Standards and Technology</i>
NORM	<i>Naturally Occurring Radioactive Material</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> (Tomografía por emisión de Positrones)
PSMA	<i>Prostate-Specific Membrane Antigen</i> (Antígeno prostático)
QC	<i>Quality Control</i> (Control de Calidad)
Ra	Radio
RF	RadioFarmacia
SGC	Servicio Geológico Colombiano

Abbreviatura	Término
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
STP	<i>Standard Temperature and Pressure</i>
Tc	Tecnecio
U	Uranio
VENTRI	Ventriculografía
WECO	<i>Western Electric Company Rules</i>

Lista de Figuras

2-1.	Esquema con los componentes principales de un activímetro. El activímetro incluye una fuente de alto voltaje, un electrómetro y una cámara de ionización cilíndrica tipo pozo, con el portamuestras es posicionada la fuente radiactiva en vial o jeringa.	6
2-2.	Coefficiente másico de atenuación fotoeléctrica, Compton, producción de pares y total para el argón en función de la energía de 0.01 a 2 MeV. Datos tomados de XCOM NIST [6].	7
2-3.	Número de iones colectados en función del Voltaje. La región habitual de trabajo de la cámara de ionización es la correspondiente al voltaje que excede el de saturación para la colección completa de la carga. Con el incremento del voltaje aplicado se incrementa la carga colectada por el efecto de amplificación en el contador proporcional. El último tramo corresponde a la región Geiger-Muller, de máxima amplificación. Créditos [14].	10
3-1.	Activímetro 25 PET en Medicina nuclear del Instituto.	15
3-2.	Componentes accesorios de los activímetros del Instituto.	16
3-3.	Fuentes radiactivas de chequeo (Eckert and Ziegler).	20
4-1.	Porcentaje de pacientes por radionucleido en Medicina Nuclear durante el 2019	26
4-2.	Porcentaje de pacientes por radiofármaco en Medicina Nuclear durante el 2019	27
4-3.	Histograma de actividad inyectada y prescrita para pacientes de ^{18}F -FDG. Con un percentil 50 ó DRL= 9 mCi	29
4-4.	Histograma de actividad inyectada y prescrita para pacientes de ^{68}Ga -DOTANOC. Con un percentil 50 ó DRL=3.88 mCi	30
4-5.	Histograma de actividad inyectada y prescrita para pacientes de ^{68}Ga -PSMA. Con un percentil 50 ó DRL=4.46 mCi	30
5-1.	Prueba diaria CRC 55tR de medicina nuclear, datos de Enero 2018- Noviembre 2019. Incertidumbres no son incluidas durante la prueba. Fuentes de incertidumbre son iguales en magnitud en cada fase, en lo referente a la escala.	32

5-2.	Prueba diaria CRC 55tR con fuente de chequeo ^{60}Co (datos de Enero 2018-Noviembre 2019). Se ilustra actividad en el tiempo (A), desviaciones reportadas por el equipo (B), calculadas (C) y razón entre actividad medida y actividad calculada (D)	33
5-3.	Cartas \bar{x} para la prueba diaria del Capintec 25 PET de Medicina Nuclear	34
5-4.	Cartas \bar{x} para la prueba diaria del Capintec 25 PET de Medicina Nuclear	34
5-5.	Prueba de estabilidad a corto plazo realizada con la fuente de Co-57 en el activímetro CRC-55tR. La razón corresponde con la actividad medida y esperada de la fuente	36
5-6.	Prueba de estabilidad a largo plazo (reproducibilidad) realizada con la fuente de Co-57 en el activímetro CRC-55tR. La razón corresponde con la actividad medida y esperada de la fuente	37
5-7.	Pruebas de linealidad por el método de decaimiento de una fuente de F-18	38
5-8.	Factor de variación CV en función del radionucleido y geometría, para evaluar la repetibilidad de las mediciones en los activímetros.	41
5-9.	Porcentaje de variación en medidas repetidas por activímetro y por contenedor de los radionucleidos Tecnecio-99m (Tc) y Yodo-131 (I).	42
5-10.	Porcentaje de variación en medidas repetidas por activímetro y por contenedor del radionucleido Lu-177.	42
5-11.	Variación de la medición de actividad de soluciones de Tc-99m con activímetros para diferentes jeringas plásticas y volúmenes de llenado.	43
5-12.	Variación de la medición de actividad de soluciones de Lu-177 con activímetros para diferentes jeringas plásticas y volúmenes de llenado.	43
5-13.	Variación de la medición de actividad de soluciones de I-131 con activímetros para diferentes jeringas plásticas y volúmenes de llenado	43
5-14.	Mediciones de actividad de una solución de Tc-99m con activímetros en función de la variación de volumen y tipo de contenedor.	44
5-15.	Efecto del cambio de la geometría en la medición de actividad para el Tc-99m. Las actividades de referencia son las mediciones realizadas con la jeringa de 3 ml	45
5-16.	Efecto del cambio de volumen en la medición de actividad para el Tc-99m, en el mismo contenedor. La actividad de referencia corresponde a la actividad de acuerdo al ajuste por tipo de contenedor. Corrección por volumen aplica a medidas fuera de tolerancia	46
5-17.	Mediciones de actividad de una solución de Tc-99m con activímetros en función de la variación de volumen y tipo de contenedor.	47
5-18.	Efecto del cambio de volumen en la medición de actividad para el Tc-99m, en el mismo contenedor. La actividad de referencia corresponde a la actividad inicial depositada en el contenedor.	48

5-19. Coeficientes del polinomio de segundo orden para calcular el factor de corrección volumétrica para Tc-99m.	49
5-20. Mediciones de actividad de una solución de Lu-177 con activímetros en función de la variación de volumen y tipo de contenedor.	50
5-21. Efecto del cambio de la geometría en la medición de actividad para el Lu-177. Las actividades de referencia son las mediciones realizadas con la jeringa de 10 ml con un volumen de llenado de 5 ml	51
5-22. Mediciones de actividad de una solución de I-131 con activímetros en función de la variación de volumen y tipo de contenedor.	52
5-23. Efecto del cambio de volumen en la medición de actividad para el I-131, en el mismo contenedor. La actividad de referencia corresponde a la actividad de acuerdo al ajuste por tipo de contenedor. Corrección por volumen aplica a medidas fuera de tolerancia	53
5-24. Mediciones de actividad de una solución de I-131 con activímetros en función de la variación de volumen para el vial 10 ml	54
5-25. Efecto del cambio de volumen en la medición de actividad para el I-131, en el mismo contenedor. La actividad de referencia corresponde a la actividad inicial depositada en el contenedor.	55
5-26. Coeficientes del polinomio de segundo orden para calcular el factor de corrección volumétrica para I-131.	56
5-27. Ajuste canal energía para el contador de pozo Captus 3000.	56
5-28. FWHM en función de la Energía y ajuste a los datos. Eficiencia relativa en función de la Energía para el contador de pozo.	57
A-1. Soluciones clínicas de radionucleidos para ser testeada.	61
A-2. Procedimiento de dosificación de jeringas.	62
A-3. Posiciones de la micropipeta a la hora de medir un volumen específico. A: Botón pulsador en el primer tope, B: la punta de la micropipeta es sumergida entre 1 mm y 3 mm en la muestra para luego liberar el botón pulsador suavemente hasta su posición original, C: Forma correcta de dispensar el líquido medido en el recipiente correspondiente, D: Posición de la micropipeta al apretar el botón pulsador hasta el segundo tope, E: Vuelta a la posición inicial, F: Expulsión de la punta, la cual debe ser descartada en un recipiente apropiado	65
C-1. Prueba diaria CRC 25PET de medicina nuclear. Incertidumbres no son incluidas durante la prueba. Fuentes de incertidumbre son iguales en magnitud en cada fase, en lo referente a la escala.	68
C-2. Prueba diaria CRC 25 PET con fuente de chequeo ^{137}Cs . Se ilustra actividad en el tiempo (A), desviaciones reportadas por el equipo (B), calculadas (C) y razón entre actividad medida y actividad calculada (D).	69

C-3. Prueba diaria CRC 55tR de la radiofarmacia. Incertidumbres no son incluidas durante la prueba. Fuentes de incertidumbre son iguales en magnitud en cada fase, en lo referente a la escala.	69
C-4. Prueba diaria CRC 55tR con fuente de chequeo ^{137}Cs . Se ilustra actividad en el tiempo (A), desviaciones reportadas por el equipo (B), calculadas (C) y razón entre actividad medida y actividad calculada (D).	70
C-5. Prueba diaria CRC 15 R de la radiofarmacia. Incertidumbres no son incluidas durante la prueba. Fuentes de incertidumbre son iguales en magnitud en cada fase, en lo referente a la escala.	71
C-6. Prueba diaria CRC 15 R con fuente de chequeo ^{137}Cs . Se ilustra actividad en el tiempo (A), desviaciones reportadas por el equipo (B), calculadas (C) y razón entre actividad medida y actividad calculada (D).	72
C-7. Prueba diaria CRC 25 PET de la radiofarmacia. Incertidumbres no son incluidas durante la prueba. Fuentes de incertidumbre son iguales en magnitud en cada fase, en lo referente a la escala.	73
C-8. Prueba diaria CRC 25 PET con fuente de chequeo ^{137}Cs . Se ilustra actividad en el tiempo (A), desviaciones reportadas por el equipo (B), calculadas (C) y razón entre actividad medida y actividad calculada (D).	74
C-9. Cartas \bar{x} para la prueba diaria del Capintec 55 tR de Medicina Nuclear.	75
C-10 Pruebas de linealidad por el método de decaimiento de una fuente de Tc-99m.	76
C-11 Pruebas de linealidad por el método de decaimiento de una fuente de F-18 ó C-11.	76
D-1. Espectro de la radiación emitida por ^{137}Cs y ^{22}Na , con número de cuentas en función del canal.	78
D-2. Pruebas de linealidad por el método de decaimiento de una fuente de F-18 ó C-11.	78

Contenido

Declaración	IV
Agradecimientos	V
Abreviaturas	X
1. Justificación y Objetivos	2
1.1. Motivación	2
1.2. Objetivos	3
1.2.1. Objetivo general	3
1.2.2. Objetivos específicos	3
2. Marco teórico	4
2.1. Radiofármaco	4
2.2. La ley de decaimiento radiactivo	4
2.3. Activímetro	5
2.3.1. Ionización	6
2.3.2. Factores que afectan la respuesta de un activímetro	8
2.3.3. Fuentes de incertidumbre	10
2.4. Garantía de la calidad- Activímetros	11
2.4.1. Trazabilidad y calibración	11
2.4.2. Pruebas de control de calidad de activímetros	11
2.4.3. Consideraciones prácticas-control de calidad radiofármacos	13
3. Materiales y Método	15
3.1. Materiales	15
3.2. Metodología	16
3.2.1. Incertidumbre total	22
3.2.2. Control de calidad de radiofármacos	22
4. Práctica actual en procedimientos de medicina nuclear	23
4.1. Radionucleidos en procedimientos diagnósticos y terapéuticos	23
4.1.1. Radiofármacos para diagnóstico	23
4.1.2. Radiofármacos Terapia	24
4.2. Niveles de referencia en PET	26
4.2.1. Actividad inyectada en la práctica clínica en PET	28

5. Resultados y análisis	31
5.1. Prueba diaria	31
5.2. Estabilidad a corto plazo-Prueba Anual	35
5.3. Reproducibilidad de la cámara-estabilidad a largo plazo	35
5.4. Linealidad	36
5.5. Calibraciones subsidiarias	38
5.5.1. Factor de variación- Repetibilidad radiofármacos	39
5.5.2. Mediciones por Activímetro, contenedor y radionucleido	40
5.5.3. Pruebas por geometría y por radionucleido	41
5.6. Control de calidad radiofármacos	52
5.7. Incertidumbre total	54
6. Conclusiones y perspectivas	58
A. Anexo: Protocolo Calibraciones Subsidiarias	60
A.1. Cambio de Contenedor	60
A.2. Cambio de Volumen	63
A.3. Práctica en frío	64
B. Tablas con especificaciones de activímetros y jeringas	67
C. Gráficos de pruebas de control de calidad en Activímetros	68
D. Anexo: Estándares y gráficos empleados para calibración del detector NaI(Tl) tipo pozo de la Captus 3000	77
Bibliografía	79

1. Justificación y Objetivos

La ampliación en la demanda de procedimientos en medicina nuclear se atribuye a la incidencia y prevalencia del cáncer, con un crecimiento estimado de 4.7% cada lustro [17]. El campo de acción de la medicina nuclear se ha ampliado gracias a los avances tecnológicos (instrumental y computacional). Existe un interés creciente en encontrar nuevos radiofármacos de uso terapéutico. La correcta medición de las actividades radiactivas con activímetros es crucial para la seguridad y eficacia de los tratamientos, más hoy en día que se busca que sean paciente-específico. En el caso de uso diagnóstico de los radiofármacos, la correcta determinación de la actividad es esencial para no administrar una cantidad mayor o menor de la que se requiere para realizar las imágenes de apoyo diagnóstico.

1.1. Motivación

Para la determinación de la actividad radiactiva se usan las emisiones gamma y la radiación secundaria en forma de rayos X producida por partículas alfa y beta. Los radiofármacos de diagnóstico son principalmente emisores gamma, y los de uso terapéutico son principalmente emisores alfa y beta, pero algunos emiten rayos gamma, facilitando la medición de actividad. La variación en la actividad medida para un procedimiento diagnóstico o terapéutico en medicina nuclear es tolerada dentro de un rango de la actividad prescrita. El organismo internacional de energía atómica (IAEA) sugiere una tolerancia de $\pm 5\%$ [3], mientras el Instituto Americano de Estándares Nacionales recomienda una tolerancia de $\pm 10\%$ [11]. La Asociación Americana de Físicos en Medicina (AAPM), en el *task group 181* recomienda una tolerancia de $\pm 10\%$ en la actividad prescrita para un procedimiento diagnóstico y una tolerancia de $\pm 5\%$ en la actividad prescrita para un procedimiento terapéutico [21]. Sin embargo, la Comisión de regulación nuclear recomienda no emplear la actividad si esta difiere en más del 20% de la actividad prescrita [20].

Resulta inevitable, por tanto, evaluar el desempeño de los activímetros, lo cual se puede hacer por medio de las diferentes pruebas de control de calidad de los activímetros. Los resultados de este trabajo permitirán impulsar el programa de calidad de los servicios de medicina nuclear y radiofarmacia, la implementación del control estadístico de procesos y proporcionar una guía de apoyo para la realización de pruebas geométricas, de volumen, de tipo de contenedor y del efecto de retrodispersión producido por blindaje adicional en el activímetro y por la localización de este en el servicio.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general

Evaluar las principales fuentes de incertidumbre que afectan la medición de actividad de radiofármacos con activímetro.

1.2.2. Objetivos específicos

- Identificar factores que afectan la respuesta del activímetro y las fuentes de incertidumbre en la medición de radiofármacos.
- Estimar los niveles de referencia diagnósticos para PET y valores de concentración de actividad que resulten representativos para realizar pruebas para radiofármacos de terapia.
- Evaluar de forma retrospectiva los resultados de las pruebas de control de calidad de activímetros con la metodología seis sigma y generar controles estadísticos de procesos con cartas de control para su monitoreo.
- Elaborar guías experimentales para calibraciones subsidiarias en el entorno clínico, que permitan identificar cuando se requiere realizar ajustes al coeficiente de calibración.
- Elaborar una hoja de cálculo que permita cuantificar la contribución de las diferentes fuentes de incertidumbre a la incertidumbre total en la medición con activímetros.

2. Marco teórico

En este capítulo se explora el funcionamiento básico de un activímetro, la interacción de las emisiones de los decaimientos radiactivos con el activímetro, los factores que afectan su respuesta y las principales fuentes de incertidumbre en la medición de la actividad radiactiva.

2.1. Radiofármaco

Un radiofármaco es una molécula que tiene dos fracciones: una fracción farmacológica, es decir un compuesto químico no radiactivo, y una fracción radiactiva. La fracción farmacológica se administra en una dosis tan pequeña que no ejerce ningún efecto farmacológico en el cuerpo humano, simplemente sirve como vehículo de transporte de la fracción radiactiva. La finalidad de transportar una fracción radiactiva por el cuerpo del paciente en el caso diagnóstico es esencialmente para verificar el funcionamiento normal o anormal de un determinado sistema u órgano del cuerpo. En el caso de la terapia, el tratamiento busca la muerte de las células anormales en la región de interés por medio de las partículas alfa y beta, emitidas por la fracción radiactiva.

En la naturaleza puede ser encontrado un radionucleido empleado hoy en día como fracción radiactiva de un radiofármaco, el Ra-223 de la cadena del U-235, convencionalmente como un producto del decaimiento de una cadena radiactiva de NORM (*Natural Occurring Radioactive Material*), pero en muy pequeñas cantidades. La producción de radiofármacos se debe realizar artificialmente por medio de: reactores, ciclotrones y otro tipo de aceleradores.

2.2. La ley de decaimiento radiactivo

La probabilidad de que ocurra al azar un decaimiento por núcleo por unidad de tiempo es descrita por la expresión en la Ecuación 2-2. Donde la cantidad física que se relaciona con el cálculo de probabilidades es la constante de proporcionalidad λ que es característica de un núcleo específico en estado inestable [10]. El decaimiento radiactivo es un fenómeno probabilístico que puede expresarse matemáticamente, con una ecuación diferencial de primer orden, como [7]:

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\lambda N(t) \quad (2-1)$$

Que significa que el decrecimiento en el tiempo del número de nucleidos en una muestra es proporcional al número de nucleidos presentes, con λ la constante de proporcionalidad, llamada constante de decaimiento radiactivo. La expresión para el número de nucleidos transcurrido un tiempo t se obtiene al integrar la ecuación anterior con respecto al tiempo, definiendo $N(0)$ como el número de nucleidos en $t=0$

$$N(t) = N(0)e^{-\lambda t} = N(0)e^{-t/\tau} \quad (2-2)$$

λ es característica de cada radionucleido, t es el tiempo transcurrido, $N(t)$ es el número de nucleidos en el instante t y τ es la vida media, que es el tiempo requerido para que la actividad se reduzca un 37 %.

La actividad radiactiva se define como el número de decaimientos por unidad de tiempo

$$A(t) = \lambda N(t) \quad (2-3)$$

cuya unidad en el sistema internacional es el Becquerel (Bq), donde 1 Bq=1 desintegración/segundo, sin embargo en el ámbito clínico es convencional emplear el Curie (Ci), donde 1 Ci = 3.7×10^{10} Bq.

2.3. Activímetro

El activímetro esta constituido de tres partes: una cámara de ionización tipo pozo, una fuente de alto voltaje y un electrómetro, como se ilustra en la Figura 2-1.

El radiofármaco es la fuente radiactiva y es posicionada dentro del pozo de la cámara con ayuda de un soporte de acrílico como se ve en la Figura 2-1. La cámara de ionización contiene el gas presurizado, generalmente argón, que es el volumen sensible de la cámara. Cuando la radiación ionizante proveniente de la fuente radiactiva deposita su energía en el volumen sensible de la cámara, se crean pares electrón-ión. Los electrodos de la cámara son cilíndricos y concéntricos. El alto voltaje entre el electrodo externo y el electrodo colector de la cámara es empleado para crear un campo eléctrico que permite coleccionar los pares de iones y transportarlos al electrómetro. Allí se amplifica y se mide la corriente producida y se realiza la conversión a un valor de actividad, ya que la corriente es proporcional a la actividad del radiofármaco. La constante de proporcionalidad depende del tipo de cámara, es decir del fabricante del activímetro y se denomina factor o coeficiente de calibración.

$$\text{Actividad} = \frac{1}{\text{Coeficiente de calibración}} \times \text{Corriente} \quad (2-4)$$

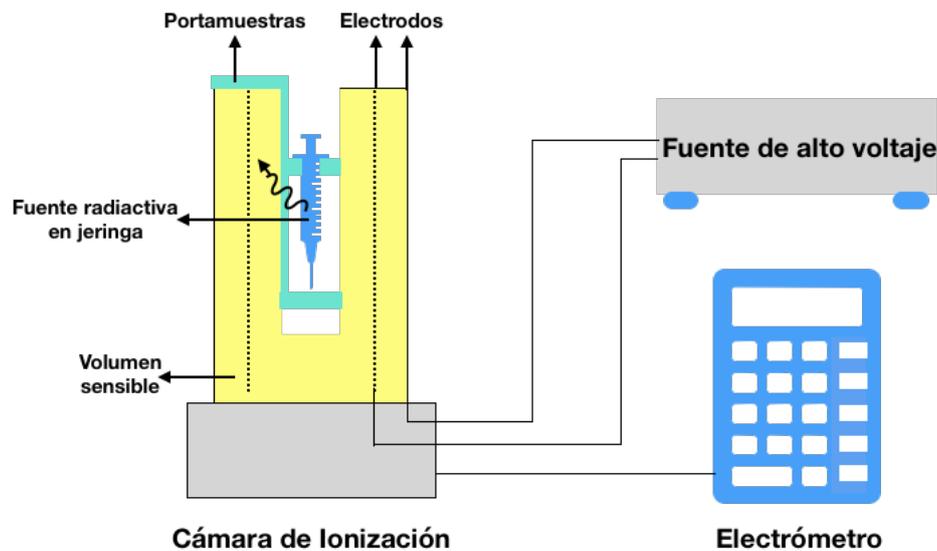


Figura 2-1.: Esquema con los componentes principales de un activímetro. El activímetro incluye una fuente de alto voltaje, un electrómetro y una cámara de ionización cilíndrica tipo pozo, con el portamuestras es posicionada la fuente radiactiva en vial o jeringa.

2.3.1. Ionización

La ionización es un proceso en el cual un átomo pierde o gana electrones en sus orbitales, creando un desbalance de carga. La acción de la radiación con energía igual o superior a la de ligadura del electrón genera la pérdida de electrones. La radiación ionizante es por lo tanto aquella que tiene la capacidad de ionizar los átomos de la materia con la que interactúa. La energía mínima para producir ionización en un material depende de los átomos de los que está compuesto y del tipo de partículas de la radiación. La energía mínima promedio para crear con electrones un par de iones en aire seco es $W_{\text{aire}} = 33.97 \text{ eV}$ [1] y en el gas argón del activímetro es $W_{\text{argón}} = 26.4 \text{ eV}$ [5].

Interacción fotón-materia

Los principales procesos de interacción de un fotón con la materia son: el efecto fotoeléctrico, el efecto Compton y la creación de pares. Se denomina efecto fotoeléctrico, al proceso en el cual el fotón cede toda su energía al electrón y que por conservación del momento lineal ocurre con un electrón ligado al átomo [10]. Se denomina efecto Compton a la interacción del fotón con un electrón que se considera libre y en el proceso el fotón es desviado transfiriendo parte de su energía al electrón. Se denomina creación de pares, al proceso en el cual un fotón con energía mayor o igual a 1.022 MeV , en presencia del campo eléctrico de un núcleo espontáneamente se transforma en un electrón y un positrón [16].

Con los radionuclidos usados en medicina nuclear que tienen energías típicas en el rango entre 120 keV-723 keV, el efecto fotoeléctrico y Compton son los procesos dominantes de ionización del gas en la cámara del activímetro. Para fotones de baja energía el efecto dominante es el fotoeléctrico y el Compton a energías intermedias. La ocurrencia de uno u otro proceso de interacción depende de la energía del fotón y del material con el que interactúa [13]. En el gas argón, por ejemplo la probabilidad de interacción Compton de un fotón es mayor que la de fotoeléctrico a partir de los 80 keV (Ver Figura 2-2).

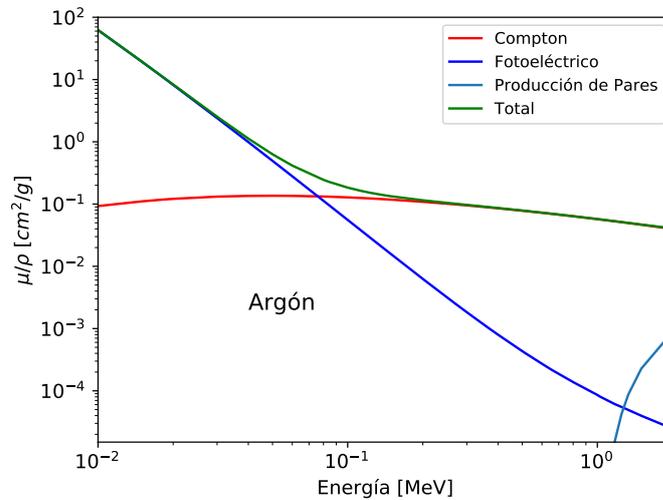


Figura 2-2.: Coeficiente másico de atenuación fotoeléctrica, Compton, producción de pares y total para el argón en función de la energía de 0.01 a 2 MeV. Datos tomados de XCOM NIST [6].

El gas argón en el activímetro se encuentra a presiones entre 5 atm y 15 atm. Para vincular los datos en la Figura 2-2, con las presiones en los activímetros se supone gas ideal, tal que:

$$\rho = \rho_o \left(\frac{P}{P_o} \right) \left(\frac{273.15}{273.15 + T} \right) \quad (2-5)$$

donde ρ : es la densidad del gas a una presión P y temperatura T ($^{\circ}C$), P_o : presión atmosférica a 760 torr (1 atm) y ρ_o : la densidad del gas a STP. El coeficiente de atenuación lineal para el argón a diferentes presiones se vincula con las presiones como:

$$\mu_{\text{Activímetro}} = \mu_{XCOM} \left(\frac{P_{\text{Activímetro}}}{P_{XCOM}} \right) \left(\frac{273.15 + T_{XCOM}}{273.15 + T_{\text{Activímetro}}} \right) \approx \mu_{XCOM} \left(\frac{P_{\text{Activímetro}}}{P_{XCOM}} \right) \quad (2-6)$$

Como la capacidad de los fotones de ionizar depende de su energía y los radionuclidos en su proceso de desintegración emiten fotones con energías específicas,

que producen diferentes respuestas en la cámara de ionización, entonces para cada radionucleido se requiere un factor o coeficiente de calibración que es seleccionado en los activímetros comerciales a través de botones ("dial setting").

Interacción de partículas cargadas con la materia

La pérdida de energía de partículas cargadas pesadas es causada principalmente por: colisiones inelásticas con los electrones atómicos del material y por dispersión elástica con los núcleos [16]. Las partículas cargadas pesadas en medicina nuclear, son las partículas alfa emitidas por los núcleos de ciertos radionucleidos. Para el Ra-223 por ejemplo, la energía más probable de las partículas alfa emitidas es de 5.7 MeV. Con esta energía de la partícula alfa se sabe que esta tiene una probabilidad casi nula de interactuar con el gas, pues, antes de poder llegar hasta este, debe atravesar la solución, el contenedor, el aire y la pared de aluminio de la cámara de ionización. Así, la partícula no alcanza a penetrar hasta el gas pues a perdido toda su energía.

La pérdida de energía de partículas cargadas livianas (β^- y β^+) se debe principalmente a pérdidas por colisión y a pérdidas por radiación. Para cada material existe una energía crítica E_c por encima de la cual las pérdidas por radiación son más importantes y lo opuesto por debajo de E_c . La pérdida de energía por la emisión de radiación electromagnética es conocida como Bremsstrahlung [16]. Si la partícula cargada es dispersada, o su velocidad cambia por el campo eléctrico del núcleo en el material, se emite radiación. La interacción por Bremsstrahlung es una de las interacciones más importantes en medicina, y aunque en medicina nuclear es necesario considerarla por aspectos relacionados con la protección radiológica, es muy importante tenerla en cuenta también para la medición de actividad de radionucleidos emisores β [5].

Información detallada de la interacción de la radiación con la materia en [16] y para detalles físicos y matemáticos del Bremsstrahlung en [12].

2.3.2. Factores que afectan la respuesta de un activímetro

Todo lo que cause variaciones en la **energía depositada**, el **alto voltaje** y la calidad de la **medición de corriente** en la cámara afectará la respuesta de esta.

Los factores que afectan la energía depositada en la cámara están vinculadas con: las propiedades de la cámara, las propiedades de la fuente y el entorno.

Las propiedades de la cámara tales como su tamaño, el tipo y presión del gas son exploradas tomando en consideración que la energía depositada en la cámara está relacionada con el número de pares de iones creados por las emisiones de un radionucleido y que las otras propiedades permanecen constantes:

- El efecto neto de incrementar la presión del gas en la cámara, es que la

distancia entre las moléculas del gas se reduce, incrementando así el número de eventos de ionización y la respuesta de la cámara.

- La facilidad o dificultad para ionizar un gas dependerá de las propiedades químicas de ese gas.
- Si la cámara de ionización es más pequeña, los fotones tienen que viajar una distancia más corta a través del gas y entonces ocurren menos eventos de ionización, reduciendo la respuesta de la cámara.

Las propiedades de la fuente como el tipo de contenedor, volumen, posición en la cámara, tipo de emisiones e impurezas en el radionucleido; influyen en la energía depositada pues las emisiones de la fuente pueden ser absorbidas en la solución, las paredes del contenedor y las paredes del pozo. Si cualquiera de estos efectos incrementa la absorción, se reduce el número de fotones que pasan a través del gas y se reduce la respuesta de la cámara. Por ejemplo diluir una actividad conocida en un volumen mayor reduce la respuesta de la cámara. La no reproducibilidad en la posición de la fuente en el pozo de la cámara, cambia la respuesta de ésta, ya que la máxima respuesta es en el fondo del pozo; para evitar el efecto del cambio de posición dentro de la cámara se emplea un soporte-canastilla, para reproducir el posicionamiento de la fuente en el pozo de la cámara de ionización. Finalmente las emisiones de las impurezas del material radiactivo, afectan la energía depositada en la cámara, al incrementar la respuesta.

Adicionalmente el entorno de la cámara influye en la energía depositada, pues, si la cámara está contaminada con material radiactivo, o cerca del pozo se encuentra una fuente, la medición de actividad se verá afectada y es por esto que, en la prueba diaria del equipo es incluida la medición del fondo y un ajuste a cero es realizado para garantizar que una medición de valor cero se corresponda con una indicación de cero en el instrumento. El blindaje adicional en la cámara, es empleado para reducir el fondo y proteger al personal de las radiaciones penetrantes de radiofármacos. Ese blindaje adicional incrementa la respuesta de la cámara por la retrodispersión.

El alto voltaje es considerado como uno de los factores que afectan la respuesta de la cámara, aunque en la Figura 2-3 el número de iones colectados versus el voltaje en detectores llenos de gas, en la región de la cámara de ionización es plana. Y se espera que la respuesta sea independiente del voltaje, sin embargo, en los extremos de esta región se encuentran la de recombinación y la de proporcionalidad. Es por esto que el monitoreo del alto voltaje en la cámara, también es incluida en la prueba diaria del equipo.

El efecto de la corriente, está relacionada con el funcionamiento del electrómetro. Para testear la estabilidad de este componente, se realiza una prueba de linealidad anualmente para evaluar la relación entre la respuesta medida y la respuesta real, en el rango de corriente en el que es usado (rango de actividades).

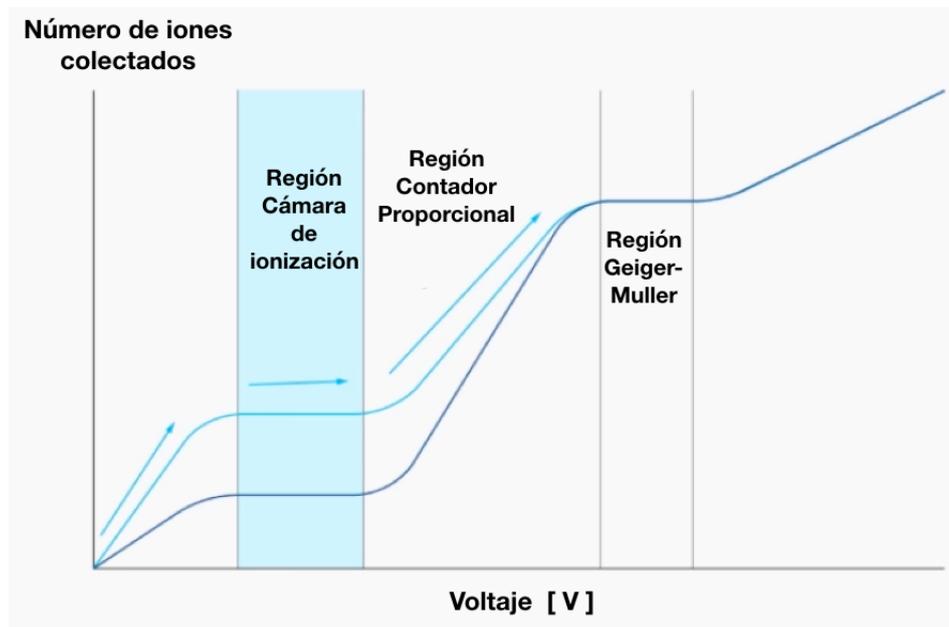


Figura 2-3.: Número de iones colectados en función del Voltaje. La región habitual de trabajo de la cámara de ionización es la correspondiente al voltaje que excede el de saturación para la colección completa de la carga. Con el incremento del voltaje aplicado se incrementa la carga colectada por el efecto de amplificación en el contador proporcional. El último tramo corresponde a la región Geiger-Muller, de máxima amplificación. Créditos [14].

2.3.3. Fuentes de incertidumbre

Altamente dependiente de la situación, las fuentes de incertidumbre convencionalmente caen en 5 categorías [15]:

- Variación en mediciones repetidas
- El sistema de medición (calibración, drift)
- La fuente medida (es estable con el paso del tiempo)
- Adherencia al procedimiento ó protocolo de medida (si la medición es realizada por personal altamente entrenado y experimentado)
- El ambiente, cambios en temperatura, presión y humedad, afectan la medición

Una fuente de incertidumbre adicional y relevante es la actividad neta administrada al paciente, donde se debe tener en cuenta: la actividad prescrita, la actividad dosificada, la actividad residual, la actividad neta administrada, el tiempo de dosificación y el tiempo de administración. Permitiendo estimar la calidad de la

práctica y contribución a la incertidumbre total [21]. En este trabajo se estudia esta fuente de incertidumbre debido a la práctica para el ^{18}F - FDG, ^{68}Ga -Dotanoc y ^{68}Ga -PSMA; puesto que tienen un período de semidesintegración menor a 120 min, donde los tiempos de aplicación pueden introducir errores mayores al 10 % en la administración de las actividades para realizar escaneos PET con fines diagnósticos.

2.4. Garantía de la calidad- Activímetros

Una descripción breve acerca del programa de garantía de la calidad para los activímetros que consta de: trazabilidad y calibración, pruebas de control de calidad y consideraciones prácticas, es descrita a continuación. Consideraciones prácticas en: ambiente, blindaje y control de calidad de radiofármacos.

2.4.1. Trazabilidad y calibración

Para calibrar un instrumento de medida se requiere de la comparación con un instrumento de mayor exactitud que cuente con una cadena de calibración ininterrumpida para ser considerada trazable. En este momento Colombia no cuenta con un servicio de calibración acreditado para los activímetros.

2.4.2. Pruebas de control de calidad de activímetros

Activímetros deben ser testeados durante el tiempo de utilización del instrumento. Los activímetros tienen un uso extensivo por diferentes operadores durante la jornada laboral. Las pruebas anuales son realizadas por la física médica. La operación y las pruebas de control de calidad cuentan con protocolos o procedimientos operativos estandarizados, similares a los descritos en la tesis de la Universidad [18]. Los activímetros en medicina nuclear se dividen en dos: activímetros para radiofármacos PET y activímetros para radiofármacos SPECT, con características diferentes. Las pruebas a continuación permiten testear si el equipo cumple o no, con los criterios de aceptación, según especificaciones del fabricante, del servicio y legales. Especificaciones del fabricante para los activímetros empleados con mayor frecuencia en el instituto son ilustrados en Tabla 2-1.

Prueba diaria

La prueba diaria hace parte del procedimiento de control de calidad, donde son incluidos cuatro pasos de verificación antes de aceptar la prueba, entre ellos: el ajuste a cero, el fondo, el alto voltaje y la respuesta relativa a la fuente radiactiva de chequeo.

La prueba diaria es realizada por el personal del servicio de lunes a viernes, excluyendo festivos. Durante un mes es realizada por el mismo operador.

Antes de iniciar el uso diario del activímetro se debe verificar la no presencia de fuentes radiactivas en el entorno, la correcta conexión y presentación de la información en la pantalla digital del activímetro como: Fecha y hora, radionucleido seleccionado (dial) y actividad medida.

Una vez que la prueba diaria es seleccionada en el equipo, automáticamente el operador es llevado por cada uno de los pasos de verificación. Durante cada uno de estos pasos el operador puede aceptar el resultado antes de pasar a la siguiente y realizar toma de decisiones sobre lo que está sucediendo cada vez que se presente un nuevo punto de datos (aún si el equipo no despliega información de fallo).

De las cuatro mediciones que incluye la prueba diaria, únicamente el criterio de aceptación con respecto a la respuesta relativa a la fuente radiactiva de chequeo es definida por el servicio, en el nuestro es de $\pm 5\%$ de la actividad de referencia en la fuente radiactiva de chequeo. Para los otros tres pasos de la verificación el criterio de aceptación es definido por el fabricante en Tabla 2-1 y Tabla B-1.

Activímetro Característica	Capintec CRC-55tR MN	Capintec CRC-25PET MN	Capintec CRC-15R RF
Voltaje Operación [V]	155.3	512-515	
Gas	Argón Ultrapuro	Argón Ultrapuro	Argón
Blindaje adicional		X	X
Fuente chequeo	^{57}Co	^{137}Cs	^{137}Cs
Presión [atm]	12	5	12
Diámetro del pozo [cm]	6.1	6.1	6.1
Profundidad del pozo [cm]	25.4	25.4	25.4
Rango de Medición	0.01 μCi - 6 Ci		0.01 μCi -6.5 Ci
Resolución	0.01 μCi		0.01 μCi
Blindaje Plomo [mm]	3.2	-	-
Linealidad del sistema	$\pm 2\%$	$\pm 2\%$	$\pm 2\%$
Fondo alto pero aceptable	16.9 μCi <B<500 μCi	191.7 μCi <B<6.12 mCi	27 μCi <B<500 μCi
Fondo demasiado alto	500 μCi	6.12 mCi	500 μCi
Ajuste a cero	± 0.3 mV desde la última medición	± 0.3 mV desde la última medición	± 0.3 mV desde la última medición
Voltaje Nominal [V]	155.3 ($\pm 5\%$)		
Voltaje Mínimo [V]	147.5		
Voltaje Máximo [V]	163.1		

Tabla 2-1.: Especificaciones de tres activímetros representativos de medicina nuclear y radiofarmacia INC 2019.

Prueba de Precisión-Estabilidad

Cuando una medida muestra precisión empleando el mismo procedimiento, operador, instrumentos y localización, sobre un período de tiempo largo, entonces se dice repetible.

La estabilidad a largo y corto plazo, puede ser evaluada experimentalmente:

empleando los datos de la prueba diaria durante un mes (estabilidad largo plazo) y realizando la prueba anual sin extraer la fuente (continuo-corto plazo) y retirando la fuente entre cada medición (intermitente-corto plazo). El criterio de aceptación es $\pm 2\%$ y es aplicado comúnmente sobre el coeficiente de variación.

Prueba de respuesta relativa

El objetivo de esta prueba anual es evaluar la constancia de los factores de calibración del activímetro en el dial de cada radionucleido medido en este. El criterio de aceptación es $\pm 2\%$ respecto a los resultados esperados.

Prueba Geométrica-Subsidiarias

La prueba anual Geométrica-subsidiaria se refiere a todas aquellas mediciones que tienen en cuenta tipo de contenedor y volumen por radionucleido; para los cuales el fabricante no suministra factores de calibración o de corrección.

Se toman en consideración los datos de la práctica clínica que resultan relevantes como la geometría (tipo de contenedor, material y volumen) y radionucleido. Si el criterio de aceptación cambia en más de $\pm 5\%$, correcciones deben ser aplicadas. En el Anexo A, se encuentra el protocolo para la prueba geométrica.

Prueba de linealidad

Para evaluar el comportamiento lineal (respuesta proporcional a la actividad) del activímetro anualmente sobre los rangos de actividades por radionucleido que son utilizados. El método de medición empleado es la medición del decaimiento de una fuente radiactiva con un período de semidesintegración corto, con una actividad inicial igual a la máxima para la que este se emplea y con un contenido global de impurezas menor a 0.015% (Para ^{99}Mo - ^{99m}Tc).

2.4.3. Consideraciones prácticas-control de calidad radiofármacos

Entre los controles de calidad a los radiofármacos en la radiofarmacia, en su aspecto radiactivo encontramos: la identidad radionucleida, la pureza radionucleida y la pureza radioquímica. Aquí solo se consideran los dos primeros. Los funcionarios de la radiofarmacia están encargados de estas pruebas.

Identidad Radionucleida

Un radionucleido puede ser identificado estimando el período de semidesintegración y/o determinando las energías de la radiación emitida [22].

1. Período de semidesintegración

- Estimado en la práctica clínica de la radiofarmacia usando espectrometría gamma.
- Puede también ser estimada en un activímetro, realizando la prueba de linealidad como se menciona en la sección 5.5. Sin embargo, el item anterior es mejor en el aspecto efectivo de la práctica.
- El requerimiento farmacéutico exige que el período de semidesintegración estimado y el fijado en la Pharmacopoeiae no difieran en más del 5 %.

2. **Energías de la radiación emitida** Radionucleidos que emitan rayos gamma o rayos X detectables pueden ser analizados usando espectrometría gamma. El espectro puede ser utilizado para identificar cuales nucleidos están presentes en una fuente y en que cantidades.

Pureza radionucleida

La Pharmacopoeiae brinda límites a las impurezas radionucleidas permitidas en cada preparación. Impurezas radionucleidas están asociadas con el proceso de manufactura (ej: Ciclotrón: Impurezas en el blanco ó por la energía de la reacción) o con la presencia de radionucleidos padres (ej: radionucleido hijo que proviene de una separación como las eluciones de los generadores de Mo-99/Tc-99m y Ge-68/Ga-68).

- Estimado en la práctica clínica de la radiofarmacia usando: espectrometría gamma y el activímetro con la prueba de Molly para medir la pureza de la elución del generador de Mo-99/Tc-99m.
- Para estimar la presencia de posibles impurezas en el radionucleido con un activímetro se puede también utilizar los datos de una prueba de linealidad. Para el caso de Tc-99m, [8] muestra que realizar mediciones hasta alcanzar una actividad de 0.01 mCi, permitiría el incremento de actividad de Tc-99m proveniente del decaimiento de las impurezas de Mo-99.

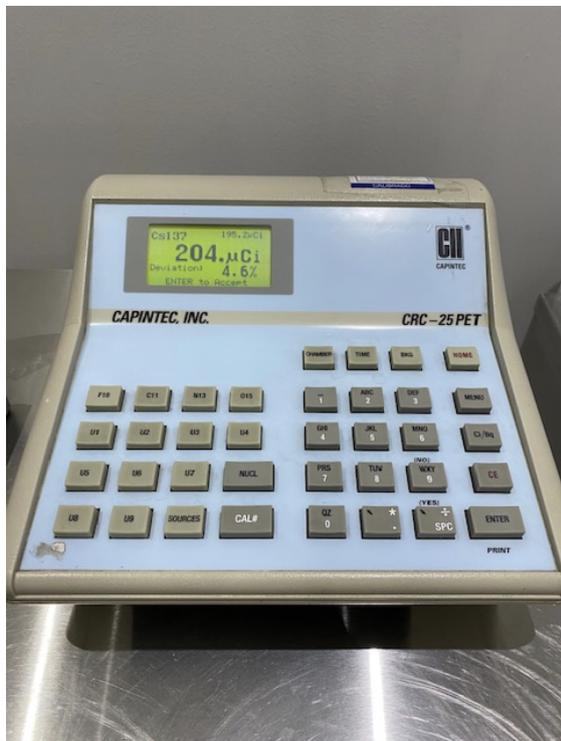
3. Materiales y Método

3.1. Materiales

Los materiales empleados para las pruebas de los activímetros incluyen diversas jeringas, viales, radionucleidos y radiofármacos.

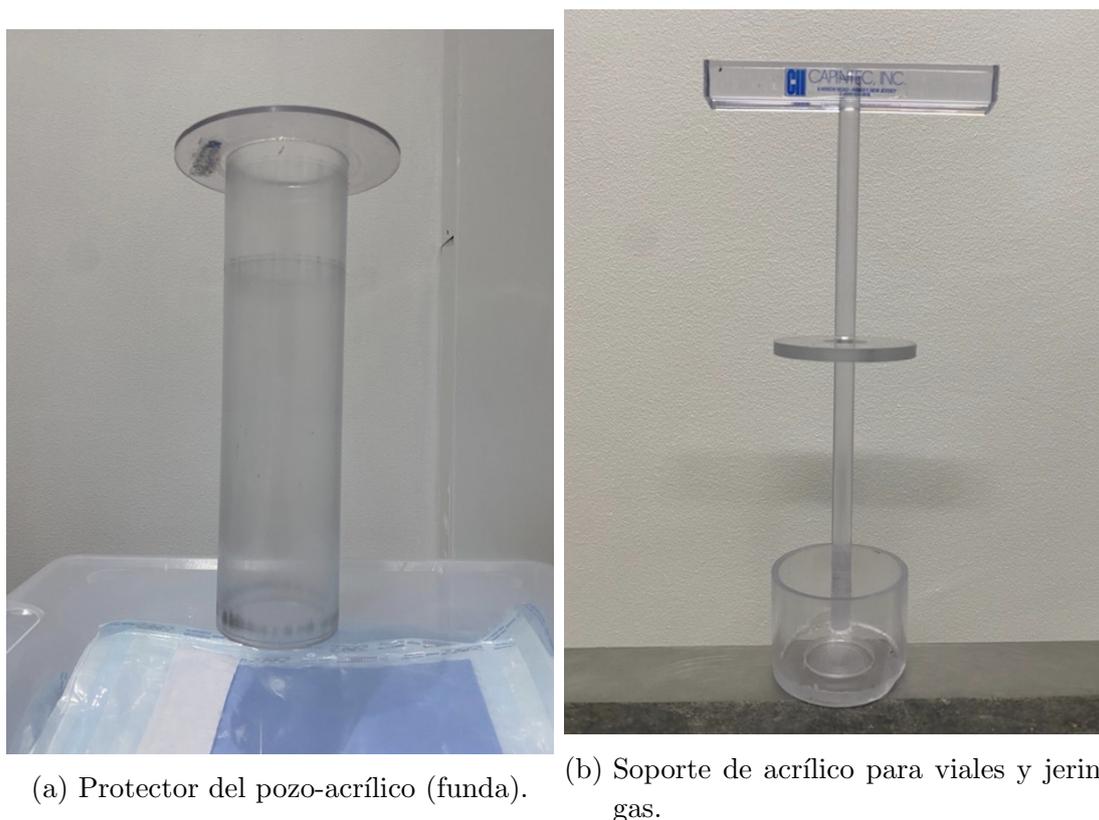


(a) Cámara de ionización con castillo de plomo a su alrededor.



(b) Unidad de lectura y manejo.

Figura 3-1.: Activímetro 25 PET en Medicina nuclear del Instituto.



(a) Protector del pozo-acrílico (funda).

(b) Soporte de acrílico para viales y jeringas.

Figura 3-2.: Componentes accesorios de los activímetros del Instituto.

3.2. Metodología

Datos retrospectivos de las pruebas de control de calidad en los activímetros fueron recopilados para verificar el rendimiento de los equipos, de acuerdo a criterios de aceptación según especificaciones del fabricante, del servicio y legales. Las pruebas se dividen en diaria y anuales. Se analizarán retrospectivamente los resultados de estas pruebas en el tiempo para evaluar la estabilidad y si encontrar un estado de control estadístico o si se presentan problemas con el activímetro. La metodología seis sigma, únicamente será implementada para la prueba diaria.

Definición: Tolerancias establecidas por fabricante y por la institución para los

Fuente de chequeo tipo gotero	$T_{1/2}$	Fecha Referencia	Actividad Referencia [MBq]	Actividad Referencia [μ Ci]
^{57}Co	271.79 d	01-Nov-2015	213.6	5774
^{60}Co	5.2714 y	01-Dic-2015	4.007	108.3
^{133}Ba	10.52 y	01-Dic-2015	9.047	244.5
^{137}Cs	30.07 y	01-Nov-2015	7.951	214.9
^{137}Cs -Radiofarmacia	30.07 y	01-Abr-2007	7.034	190.1

Tabla 3-1.: Especificaciones de las fuentes radiactivas de chequeo (Eckert and Ziegler).

límites de especificación en las pruebas y frecuencia de realización de acuerdo a protocolos.

Medición: Recolección de datos históricos de pruebas de control de calidad excepto para la prueba geométrica o subsidiaria, en la que se realizaron las mediciones siguiendo Protocolo en Anexo A.

Análisis: Se realizan gráficos de ejecución de las pruebas de los activímetros con datos históricos, para identificar tendencias (comportamiento determinístico), correlaciones y comportamiento aleatorio.

-Prueba diaria: Sobre los cuatro pasos de verificación que comprenden la prueba diaria, que incluyen: ajuste a cero, medición de alto voltaje, fondo y respuesta relativa a la fuente radiactiva de chequeo. Se realizan los cálculos que realiza el equipo de manera automática, con el fin de monitorear criterios de aceptación, los cálculos a considerar son: el cambio del ajuste a cero desde la última medición y la desviación de la actividad medida con respecto a la esperada con la fuente radiactiva de chequeo.

El cambio de ajuste a cero desde la última medición, se calcula como:

$$\text{Ajuste a cero}_{\text{actual}} - \text{Ajuste a cero}_{\text{anterior}} \quad (3-1)$$

El cálculo del rango aceptable de la medida de la fuente radiactiva de chequeo es realizada de manera consecutiva, aplicando:

- Se determina el tiempo transcurrido entre el día de calibración de la fuente y el día de la medición.
- Se calcula el decaimiento para determinar la actividad esperada en el día de la medida.
- Se calcula el 5 % de la actividad esperada

$$X = (\text{Actividad Esperada})(0.05) \quad (3-2)$$

- Para determinar el rango aceptable, se suma y resta X de la actividad esperada.

El cálculo de la desviación es realizada como el error relativo porcentual entre la actividad de la fuente de chequeo medida y esperada. Adicionalmente, se calcula la razón entre la actividad esperada y medida de la fuente de chequeo, para visualizar con mayor facilidad el comportamiento de la medición con el activímetro.

La calidad se suele inspeccionar rechazando las medidas si éstas se encuentran fuera de la tolerancia. El objetivo es usar las mediciones para monitorear y obtener información del comportamiento del equipo.

La metodología seis sigma permite evaluar el desempeño de un proceso en un ciclo llamado DMAIC (Definir, Medir, Analizar, Mejorar y Controlar). Esta metodología se ajustará al estudio retrospectivo de la prueba diaria de calidad a los activímetros. En la etapa de definición se tienen en cuenta las especificaciones del fabricante, las tolerancias en el servicio o las regulaciones. En la etapa de medición se tendrá en cuenta el protocolo de medición y los datos recolectados en las pruebas. En la etapa de análisis se identificaran fuentes de variación, tanto deterministas como aleatorias. Vinculando causas físicas con las variaciones observadas en los datos de las pruebas de calidad. En la etapa de mejora, se mencionaran aspectos del procedimiento de la prueba o del análisis que pueda resultar benéfico. En la etapa de control se realizaran predicciones sobre la variación esperada y se gestionará esa variación utilizando modelos estadísticos. Minimizar la variación aumenta la calidad.

Se realiza la prueba de normalidad, sobre las cuatro verificaciones de la prueba diaria con histogramas, calculando los momentos 3 y 4 de la distribución (Asimetría y Curtosis) y gráficos de normalidad.

Tercer momento alrededor del valor medio, proporciona información de la asimetría de la distribución

$$\gamma = \frac{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^3}{\left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2\right)^{3/2}} \quad (3-3)$$

Cuarto momento alrededor del valor medio, proporciona información acerca de la picudez

$$k = \frac{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^4}{\left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2\right)^2} \quad (3-4)$$

Una vez eliminados los valores atípicos (Puntos por fuera de tolerancia y aplicar el criterio de Chauvenet [23]) y que una parte de los datos se consideren estables los parámetros $\bar{\bar{x}}$ y $\bar{\bar{S}}$ son establecidos.

Mejoramiento y control: Asumiendo normalidad e invocando el teorema de límite central, en el que la suma de las medidas tiende a la normalidad, se construyen las cartas \bar{x} y S, para las que se calcula y gráfica, la media y las desviaciones estándar para cada subgrupo n de los datos, dentro de un intervalo de confianza de 3σ . Los límites que definen el estado de control son calculados así[24]:

$$LCS = \bar{\bar{x}} + \frac{3\bar{\bar{S}}}{C_4\sqrt{n}} \quad (3-5)$$

$$\bar{\bar{x}} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \bar{x}_i \quad (3-6)$$

$$LCI = \bar{\bar{x}} - \frac{3\bar{\bar{S}}}{C_4\sqrt{n}} \quad (3-7)$$

donde $C_4 = \sqrt{\frac{2}{n-1} \frac{\Gamma(n/2)}{\Gamma((n-1)/2)}}$ y m en el número total de subgrupos. Los límites para la carta S son calculados así:

$$LCS = \bar{S} + \frac{3\bar{S}}{C_4} \sqrt{1 - C_4^2} \quad (3-8)$$

$$\bar{S} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m s_i \quad (3-9)$$

$$LCI = \bar{S} - \frac{3\bar{S}}{C_4} \sqrt{1 - C_4^2} \quad (3-10)$$

El método para determinar el estado de control estadístico con las reglas de WECO (Western Electric Rules) son:

1. Puntos fuera de los límites de control
2. Dos de tres puntos consecutivos fuera de 2 sigma
3. Cuatro de cinco puntos consecutivos más allá de 1 sigma
4. 8 puntos consecutivos en un lado del centro

-Prueba de precisión: Permite establecer la estabilidad de la cámara a corto y largo plazo, cuando se emplea el mismo procedimiento, operador, sistema de medición y ubicación. Las mediciones son realizadas con dos metodologías: la primera sin extraer la fuente (continuo) y la segunda retirando la fuente (intermitente) entre cada medición.

- La estabilidad a corto plazo es evaluada en la prueba anual del activímetro con las fuentes radiactivas de chequeo, al tomar la desviación estándar de los datos como un porcentaje del promedio Ecuación 5-1.

$$\% = \frac{\sigma \times 100}{\bar{x}} \quad (3-11)$$

En la Ecuación 5-1, σ es la desviación estándar y \bar{x} el promedio.

- la estabilidad a largo plazo o reproducibilidad de la cámara. Se estima empleando los datos de la fuente radiactiva de chequeo de la prueba diaria, con el mismo cálculo del ítem anterior Ecuación 5-1.

Los gráficos de la prueba son realizados sobre la razón entre la actividad medida y esperada. El valor objetivo corresponde a 1. El criterio de aceptación de esta prueba es de $\pm 2\%$.

-Prueba linealidad: Ajuste por mínimos cuadrados de los datos de decaimiento de una fuente radiactiva (con una actividad inicial igual a la máxima del radionucleido en la práctica clínica hasta alcanzar una actividad igual a diez veces el fondo) que debe cumplir con la relación Ec 2-2, con la que se estima la vida media τ y su incertidumbre [9]. La contribución porcentual a la incertidumbre en esta prueba puede ser estimada, así:

- el máximo error relativo porcentual entre actividad medida y calculada (por el equipo o convencional). Caso conservativo. Esta no debe ser mayor a 2%.
- Si el valor es mayor a 2%, es conveniente realizar el gráfico de linealidad y estimar el período de semidesintegración. Para saber si esta se debe a la presencia de impurezas en el radionucleido o a que el activímetro no está funcionando correctamente.



(a) Contenedor de fuente. (b) Fuente radiactiva sólida tipo gotero.

Figura 3-3.: Fuentes radiactivas de chequeo (Eckert and Ziegler).

Los cálculos realizados sobre los datos pueden ser consultados en el repositorio de Github del usuario andreapy, link aquí <https://github.com/andreapy/University>.

-Calibración subsidiaria-Prueba Geométrica:

La prueba geométrica fue realizada siguiendo el protocolo en el Anexo A. Para las geometrías y radionucleidos de interés clínico la estabilidad a corto plazo de los activímetros puede ser evaluada experimentalmente de forma equivalente a la Ecuación 5-1; siempre y cuando el decaimiento de la fuente no sea significativo durante el tiempo de medición (usualmente 1 minuto). Diez medidas repetidas fueron realizadas para investigar la repetibilidad.

Fijando un mismo tiempo de referencia por radionucleido se corrigen las mediciones de actividad de las diluciones por decaimiento. La incertidumbre ($k=2$) para las n medidas repetidas es calculada como:

$$U_{medida} = k \times \frac{\text{Desviación estándar}}{\sqrt{n}} \quad (3-12)$$

Las mediciones de actividad de los radiofármacos en las geometrías de interés clínico para Lu-177, I-131 y Tc-99m, son comparadas entre los diferentes activímetros. Para cuantificar la variabilidad de las mediciones entre diferentes activímetros se emplea la Ecuación 5-1. Para diferentes geometrías, con un mismo volumen de llenado, se realiza la división directa entre la geometría seleccionada como referencia y las otras geometrías.

Para estimar el factor de corrección por volumen, para un tipo de radionucleido, contenedor y activímetro, se calcula ese factor como:

$$A_m^i = K_i \cdot A_i \quad (3-13)$$

en el que A_m^i es la actividad medida, A_i la actividad esperada y K_i el factor de corrección por volumen para el contenedor i .

Se emplearon dos metodologías para la realización de la prueba experimental: la primera consistió en agregar diferentes porciones de dilución radiactiva en volumen creciente de la misma solución madre en diferentes contenedores y la segunda en dispensar actividades radiactivas conocidas, en un mismo contenedor al que se le añade solución no-radiactiva, en volumen creciente para un mismo contenedor.

En la primera metodología, la concentración de actividad es constante A_c , de la Ecuación 3-13 se tiene entonces:

$$A_m^i = K_i \cdot A_i = K_i \cdot A_c^i \cdot V_i \quad (3-14)$$

en el que $A_c^i = \frac{A_o^i}{V_o^i}$, para la actividad y volumen de referencia en ese contenedor. El factor de corrección para la primera metodología es:

$$K_i = \frac{A_m^i}{A_o^i} \cdot \frac{V_o^i}{V_i} \quad (3-15)$$

En la segunda metodología, la actividad es constante, es decir, que la actividad esperada coincide con la referencia. De la Ecuación 3-13 se obtiene la siguiente expresión para el factor de corrección

$$K_i = \frac{A_m^i}{A_i} = \frac{A_m^i}{A_o^i} \quad (3-16)$$

Las razones entre actividades, en la Ecuación 3-16 en función del volumen de llenado en un mismo contenedor es ajustada a un polinomio de segundo orden como:

$$\frac{A_m^i}{A_o^i} = aV^2 + bV + c \quad (3-17)$$

Los coeficientes a, b y c en el ajuste de segundo orden, permiten estimar los factores de corrección para un mismo radionucleido, activímetro y tipo de contenedor, con diferente volumen de llenado.

3.2.1. Incertidumbre total

Se implementa una hoja de cálculo que permite visualizar y cuantificar la contribución de diferentes fuentes de incertidumbre a la incertidumbre total. La tabla tiene los siguientes componentes:

i	Fuente de incertidumbre	Valor(%)	Explicación
1	Estadística		
2	Factor de calibración		
3	Efecto del volumen		
4	Variabilidad contenedor		
5	Efecto del volumen		
6	Reproducibilidad de la cámara		
5	Linealidad		
6	Etc...		
		Incertidumbre estándar combinada $u_c(y)$	
		Incertidumbre Expandida $U = ku_c(y)$	

Tabla 3-2.: Tabla para estimación de incertidumbre

La aproximación en la tabla **3-2** es valida porque la distribución de probabilidad subyacente es principalmente normal. Proporcionando una estimación conservativa de la incertidumbre. La incertidumbre estándar combinada se calcula con la relación:

$$u_c(y) = \sqrt{u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 + \dots} \quad (3-18)$$

Incertidumbre es calculada en cuadratura, asumiendo independencia de cada contribución a la incertidumbre.

3.2.2. Control de calidad de radiofármacos

El detector de NaI(Tl) tipo pozo de 5.08 x5.08 cm², del sistema captus 3000. Es calibrado con fuentes de calibración de Eckert and Ziegler (trazable NIST±5%), tipo barra de: Na-22, Mn-54, Co-60, Co-57, Cs- 137, Cd-109, Eu-152 y Ba-133. Con un tiempo vivo de medición de 1000 segundos. Los fotopicos se ajustan a gaussianas, determinando el centroide y sigma, para realizar el ajuste canal-energía, determinar el FWHM y la eficiencia del contador de pozo.

4. Práctica actual en procedimientos de medicina nuclear

Los procedimientos realizados en medicina nuclear respaldan la identificación y el tratamiento de diversas condiciones clínicas, como: hipertiroidismo y cáncer de tiroides, etc. Para su realización se emplean fármacos marcados con fracciones radiactivas. Durante el 2019, los datos de los despachos de la radiofarmacia local hacia el servicio de medicina nuclear fueron recolectados por el personal encargado y puestos a disposición para el desarrollo de este trabajo. De los 8128 radiofármacos despachados, el 95 % corresponde a radiofármacos para procedimientos diagnósticos y el 5 % para procedimientos terapéuticos.

Los datos clínicamente relevantes son todos aquellos que se corresponden con la práctica diaria en medicina nuclear. Es decir, la actividad prescrita, la actividad dosificada, el volumen y el tipo de jeringa empleada, por radionucleido y por procedimiento. Estos datos se deben tener en cuenta para realizar las pruebas de geometría y volumen, en las mismas condiciones clínicas en las que se emplean. Adicionalmente, la evaluación de estos datos permiten conocer los niveles de referencia diagnósticos PET de la práctica en medicina nuclear.

4.1. Radionucleidos en procedimientos diagnósticos y terapéuticos

4.1.1. Radiofármacos para diagnóstico

Las actividades prescritas son estimadas por procedimiento, para radiofármacos marcados con Tc-99m para la mayoría de los pacientes, exceptuando pacientes pediátricos o con sobrepeso. Para los radiofármacos emisores β^+ , empleados en los escaneos PET, la actividad prescrita es calculada según el peso del paciente. Como se encuentra establecido en los protocolos de la institución.

Tc-99m

El Tc-99m tiene un período de semidesintegración de $T_{1/2} = 6$ h. La actividad prescrita para estudios óseos es para el $^{99m}\text{Tc-MDP}$ de 20.0 ± 1.6 mCi [rango 3 -

25 mCi]. La actividad prescrita para estudios renales es para el ^{99m}Tc -DTPA de 3.0 ± 1.4 mCi [rango 1 - 20 mCi].

^{18}F - FDG

El F-18 tiene un período de semidesintegración de $T_{1/2} = 110$ min. Para F-18 Fluoro-desoxiglucosa, datos de 1180 actividades prescritas a pacientes por médicos nucleares durante el 2019 fueron consideradas. En promedio, se prescribe una actividad de 9.62 ± 0.13 mCi con un intervalo de confianza del 95 % [rango 2.4 - 15 mCi] para ^{18}F -FDG 4-3a. Los datos indican que el paciente promedio para estudios con FDG tienen un peso de 64 kg.

Los estudios diagnósticos con ^{18}F - FDG tienen el objetivo de estudiar el metabolismo de la glucosa en el cuerpo del paciente, donde el médico nuclear con la imagen de apoyo diagnóstico reconoce procesos convencionales de captación, procesos inflamatorios y patológicos; pues algunos tumores tienen alta afinidad por la glucosa.

Ga-68

El Ga-68 tiene un período de semidesintegración de $T_{1/2} = 67.7$ min.

^{68}Ga - Dotanoc El ^{68}Ga - Dotanoc en PET, permite al médico nuclear localizar, estadificar y evaluar posible consecución de tratamiento, para pacientes que evidencien la sobreexpresión de receptores de somatostatina en tumores neuroendocrinos [19].

^{68}Ga - PSMA El ^{68}Ga - PSMA en PET, permite al médico nuclear evaluar el cáncer de próstata con la sobreexpresión del antígeno específico de membrana (prostate-specific membrane antigen, PSMA) y posibles lesiones metastásicas derivadas[2].

Radionucleido	Actividad Prescrita [mCi]	Actividad Dosificada [mCi]	Volumen [ml]	Concentración Actividad [mCi ml ⁻¹]	Jeringa
Tc-99m	20.0 [15-25]	22.42±2.44 [15.0-32.6]	0.35 [0.15-1.00]	67±17 [23-134]	1 ml,3 ml
F-18	9.63± 2.24 [2.4-15.0]	23.43±13.62 [3.06-89.0]	1.8 [1.0-4.0]	15±9 [1.53-64.6]	3 ml, 5 ml
Ga-68	[2.5-5.5]	5.8±2.0 [2.6-14.0]	7.2±1.3[3.0-10.0]	0.84±0.35 [0.33-2.33]	10 ml

Tabla 4-1.: Datos de interés clínico para radiofármacos de uso diagnóstico

4.1.2. Radiofármacos Terapia

Cada paciente es estudiado por una junta médica multidisciplinaria para definir el procedimiento terapéutico en medicina nuclear más adecuado para su condición clínica particular.

Radionucleido	Actividad	Volumen[ml]	Jeringa	Cápsula
I-131	100 [5-200] mCi	-	-	X
Lu-177	200 mCi	60	60	-
Ra-223	55 kBq kg ⁻¹	4	5	-

Tabla 4-2.: Datos de interés clínico por radiofármaco de uso terapéutico

La administración del I-131 es generalmente oral en forma de cápsula, para varias afecciones relacionadas con la glándula tiroidea. La actividad prescrita del dicloruro de radio-223, para el tratamiento de metástasis óseas derivadas de un cáncer de próstata sin progresión a vísceras es calculada a partir del peso del paciente. Finalmente el ¹⁷⁷Lu - Dotatoc, es administrado a pacientes con tumores principalmente neuroendocrinos.

Las mediciones de actividad en el servicio por activímetro según radionucleido es ilustrado en la Tabla 4-3.

Activímetro	Capintec CRC-55 tR	Capintec CRC-25PET	Capintec CRC-15R	Capintec CRC-55tR	Capintec CRC-25PET	Mec Murphil	Comecer A	Comecer B
Radiofarmacia			X	X	X	X	X	X
Medicina Nuclear	X	X						
Tc-99m	X		X	X				
F-18		X			X		X	X
Ga-68		X			X			
I-131	X			X		X		
Lu-177	X			X				
Ra-223				X				

Tabla 4-3.: Medición de radionucleidos por Activímetro

El 80 % de los radiofármacos para procedimientos diagnósticos corresponden a los fármacos marcados con Tc-99m y el 20 % restante a radiofármacos para procedimientos diagnósticos PET (F-18 y Ga-68) Fig 4-1a. Esto debido al tiempo por procedimiento en equipo (duración estimada de procedimiento PET 45 minutos), su disponibilidad, período de semidesintegración, capacidad de marcación con diversas fracciones farmacológicas y que el servicio de medicina nuclear cuenta con dos cámaras gamma (SPECT-Single Photon Emission Computed Tomography) que permiten tomar las imágenes de apoyo diagnóstico.

En el ámbito terapéutico, en cambio el I-131 Fig 4-1b fue empleado en el 88 % de los procedimientos para tratamiento. En la figura 4-2 se detalla el número de pacientes por fracción farmacológica o procedimiento en el servicio, donde se puede observar que durante el 2019 los procedimientos de mayor frecuencia fueron, para Tc-99 m: la gammagrafía ósea (MDP), la ventriculografía y los estudios renales (DTPA); para PET: fluorodesoxiglucosa (F-18 FDG), Galio Dotanoc (Ga-68) y Galio PSMA (Ga-68).

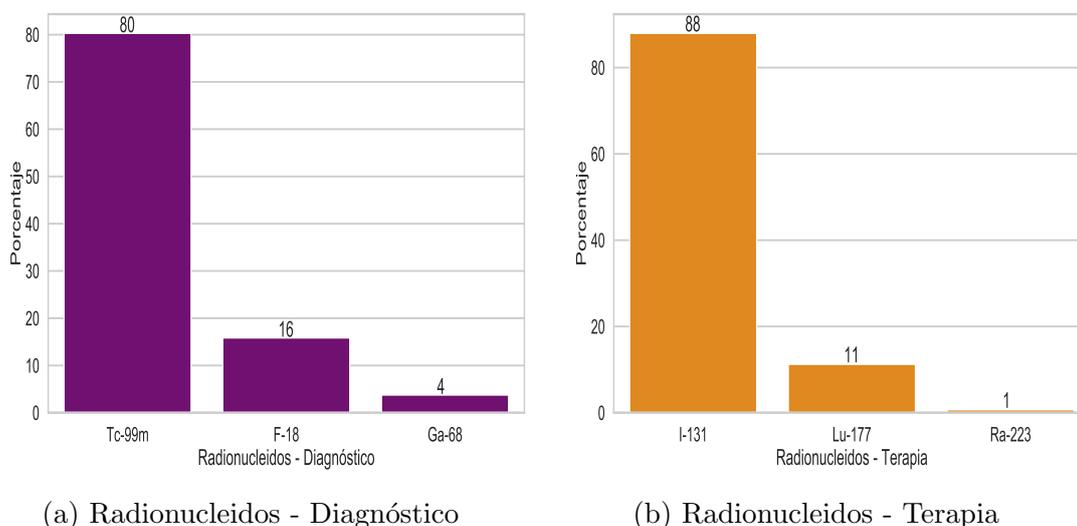


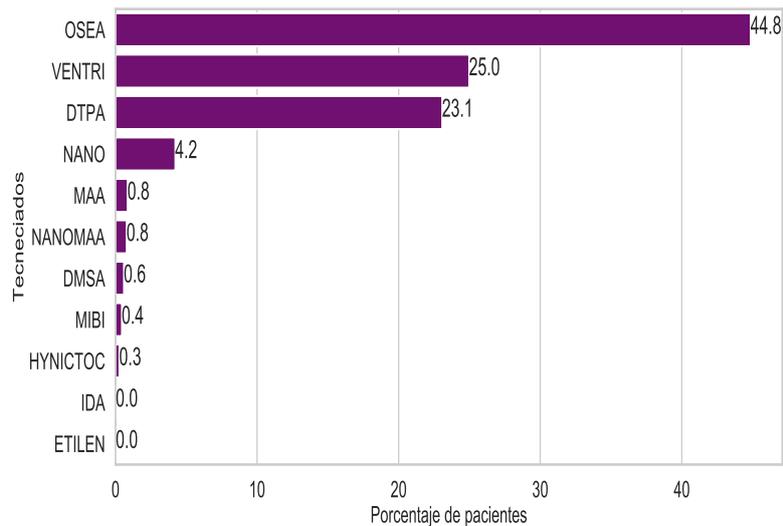
Figura 4-1.: Porcentaje de pacientes por radionucleido en Medicina Nuclear durante el 2019

Con los datos consignados por los funcionarios del Instituto, como son: actividad prescrita, actividad de dosificación y volumen; es posible obtener información de los volúmenes, las actividades e indirectamente geometrías clínicamente relevantes por radionucleido.

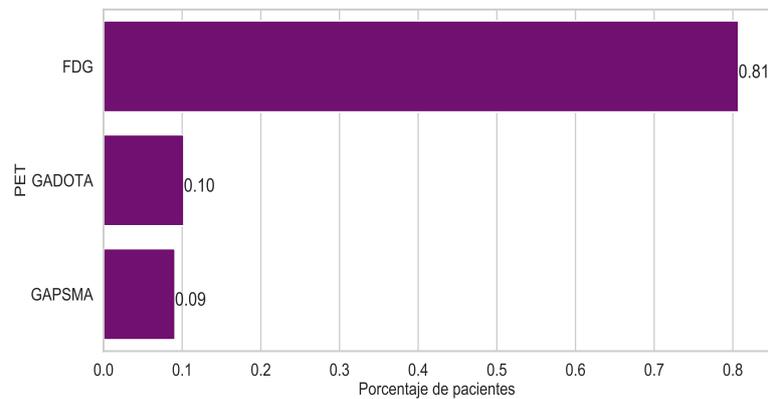
4.2. Niveles de referencia en PET

Una guía de evaluación de la actividad administrada por procedimiento en prácticas clínicas son los niveles de referencia diagnósticos o DRL (Diagnostic reference level, por sus siglas en inglés). Estos permiten evaluar la cantidad de radiación utilizada para realizar una tarea clínica con magnitudes fácilmente medibles. Los DRL no son límites de actividad, deben ser revisados y actualizados frecuentemente (modificaciones en el equipo y en los protocolos). Los DRL no son para un individuo, son para un grupo de pacientes promedio. Estos valores representan una primera etapa hacia el proceso de optimización de actividad inyectada vs calidad de imagen.

Estos niveles de referencia de actividad en cantidades traza de radiofármacos empleados para procedimientos diagnósticos en medicina nuclear no son actualmente solicitados por el órgano regulador y por tanto no son requeridos para la habilitación de un servicio. Al ser considerado únicamente los datos de un solo servicio, no se puede determinar un DRL local (indicador cuando se tienen en cuenta más de 10 servicios), sino un valor típico determinado por la mediana (percentil 50).



(a) Porcentaje de Pacientes - Tecnecio



(b) Porcentaje de pacientes por radiofármaco en PET

Figura 4-2.: Porcentaje de pacientes por radiofármaco en Medicina Nuclear durante el 2019

4.2.1. Actividad inyectada en la práctica clínica en PET

La actividad prescrita para los pacientes a los que se les va a realizar imágenes de apoyo diagnóstico PET, es calculada a partir del peso del paciente por el médico nuclear. La variación entre la actividad prescrita y la actividad inyectada depende de múltiples factores como: la estabilidad del instrumento de medida, las propiedades de la fuente, el entorno de medición, los procesos propios de producción y dispensación de radiofármacos.

Las actividades inyectadas sin corrección por actividad residual en la jeringa fueron tomados en cuenta para estimar los niveles de referencia diagnósticos para F-18 FDG, Ga-68 Dotanoc y Ga-68 PSMA.

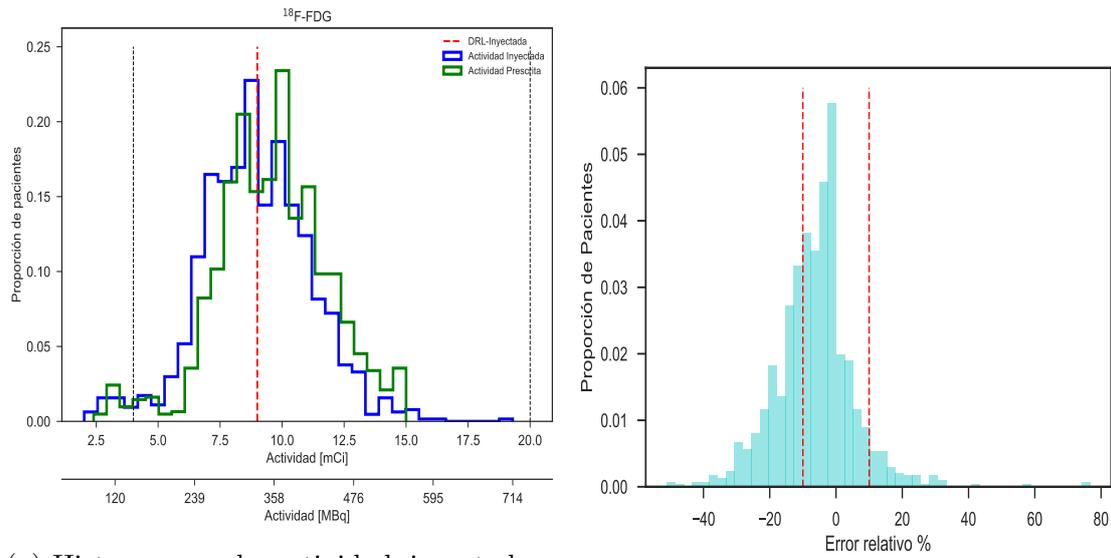
Datos de 1180 actividades inyectadas de F-18 FDG durante el 2019 a pacientes fueron recolectadas por el personal del instituto y compartidos como insumo para el análisis presentado a continuación. En promedio, se inyecta una actividad de 8.97 ± 0.13 mCi en un intervalo de confianza de 95 %. El DRL para el radiofarmaco F-18 FDG, es de 9.0 mCi en un rango de 2.02 a 19.3 mCi, como se ilustra en la Figura 4-3a. Por otra parte la actividad prescrita promedio en el servicio es de 9.62 ± 0.13 mCi en un intervalo de confianza de 95 % [rango 2.4 -15.0 mCi]. Indicando un peso promedio para el paciente de 64 kg y una actividad inyectada promedio 0.65 mCi menor a la prescrita. Con respecto a los límites de actividad de la guía europea se pone de manifiesto que nuestros pacientes son de menor talla y de menor peso.

El error relativo porcentual entre la actividad inyectada y prescrita es ilustrada en la 4-3b. Donde el 60 % de los procedimientos del año 2019 se encuentran entre ± 10 %.

La actividad de Galio-68 disponible para marcación con las fracciones farmacológicas: Dotanoc y PSMA, es altamente dependiente del tiempo de elución del generador de Ge-Ga 68, a partir del primer uso. Datos de 148 actividades inyectadas de Ga-68 Dotanoc durante el 2019 a pacientes fueron recolectadas. En promedio, se inyecta una actividad de 3.98 ± 0.17 mCi en un intervalo de confianza de 95 % . El DRL para el radiofarmaco Ga-68 Dotanoc, es de 3.88 mCi en un rango de 1.7 a 6.7 mCi como se ilustra en la Figura 4-4a .

El error relativo porcentual entre la actividad inyectada y prescrita es ilustrada en la 4-4b. Donde el 36 % de los procedimientos del año 2019 se encuentran entre ± 10 %.

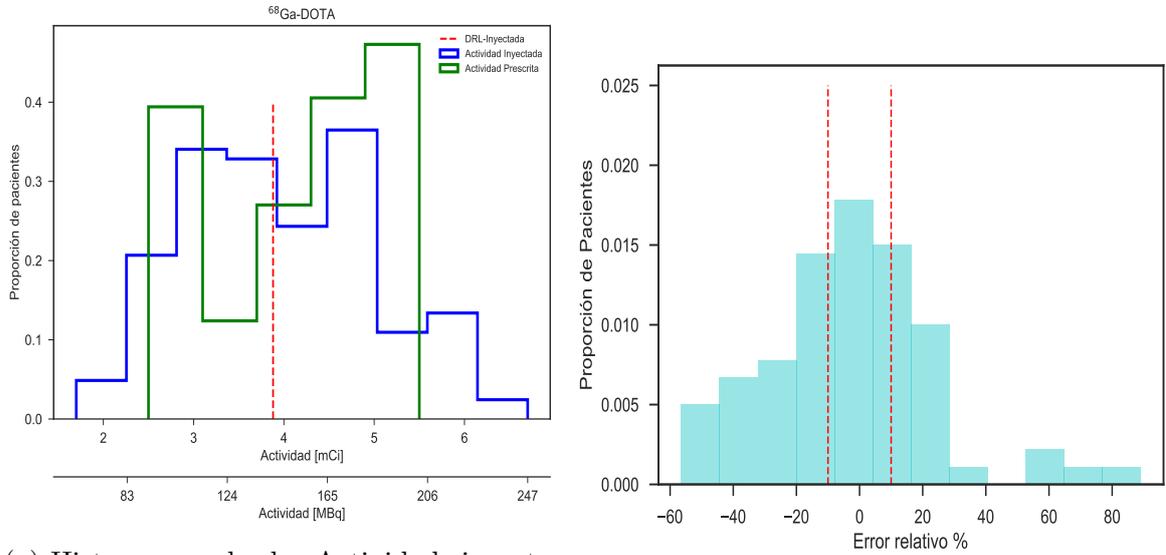
Datos de 82 actividades inyectadas de Ga-68 PSMA durante el 2019 a pacientes fueron recolectadas. En promedio, se inyecta una actividad de 5.38 ± 0.56 mCi en un intervalo de confianza de 95 %. El DRL para el radiofarmaco Ga-68 PSMA, es de 4.46 mCi en un rango de 2.3 a 13.5 mCi como se ilustra en la Figura 4-5a. El error relativo porcentual entre la actividad inyectada y prescrita es ilustrada en



(a) Histogramas de actividad inyectada y prescrita. Límites de actividad recomendando por SNMMI [4] y percentil 50 de la inyectada (b) Error relativo porcentual entre actividad inyectada y prescrita con límites $\pm 10\%$

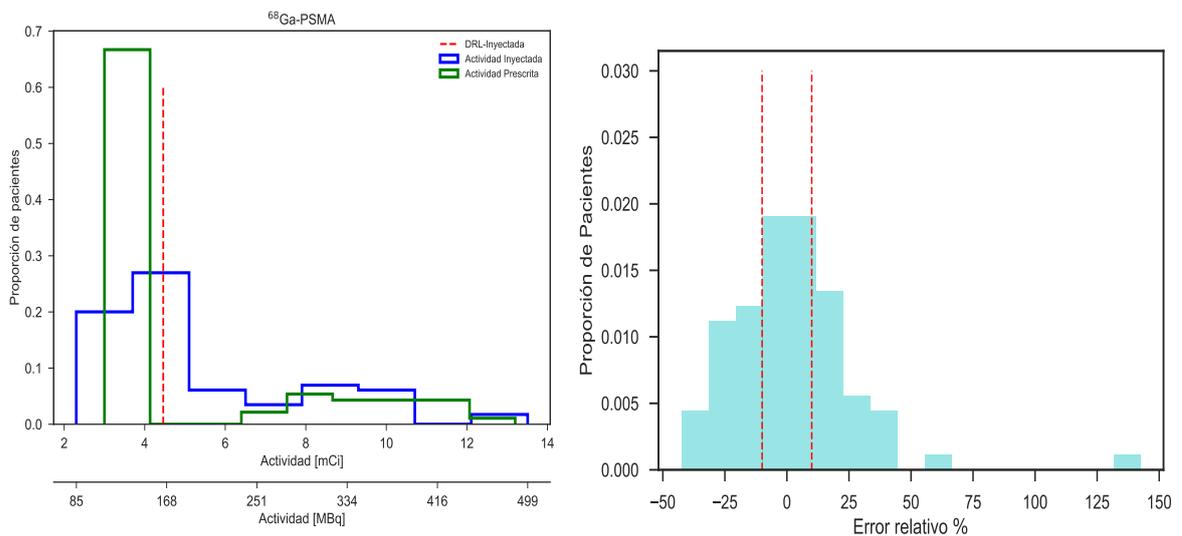
Figura 4-3.: Histograma de actividad inyectada y prescrita para pacientes de ^{18}F -FDG. Con un percentil 50 ó DRL= 9 mCi

la 4-5b. Donde el 38 % de los procedimientos del año 2019 se encuentran entre $\pm 10\%$.



(a) Histograma de la Actividad inyectada y prescrita para pacientes de $^{68}\text{Ga-DOTA}$. La línea roja representa el percentil 50 de la actividad inyectada
 (b) Error relativo porcentual entre actividad inyectada y prescrita con límites $\pm 10\%$

Figura 4-4.: Histograma de actividad inyectada y prescrita para pacientes de $^{68}\text{Ga-DOTA}$. Con un percentil 50 ó DRL=3.88 mCi



(a) Histogramas de la Actividad inyectada y prescrita para pacientes de $^{68}\text{Ga-PSMA}$. La línea roja representa el percentil 50
 (b) Error relativo porcentual entre actividad inyectada y prescrita con límites $\pm 10\%$

Figura 4-5.: Histograma de actividad inyectada y prescrita para pacientes de $^{68}\text{Ga-PSMA}$. Con un percentil 50 ó DRL=4.46 mCi

5. Resultados y análisis

Los datos retrospectivos de las pruebas de control de calidad en los activímetros fueron recopilados para verificar el desempeño de los equipos, de acuerdo a los criterios de aceptación según especificaciones del fabricante, servicio y legales.

En este capítulo se exploran los resultados de las pruebas de control de calidad de los activímetros, las cartas de control, la reproducibilidad, linealidad y calibraciones subsidiarias o pruebas geométricas aplicando dos metodologías experimentales. Adicionalmente, una estimación básica de la incertidumbre y la calibración del detector de NaI(Tl) tipo pozo.

5.1. Prueba diaria

Un análisis preliminar de los datos crudos con gráficos de visualización y estadística descriptiva permitió identificar una fuente de variación determinista en los datos de los activímetros de la radiofarmacia debido a que el operador cruzo los resultados de la prueba en el diligenciamiento. Estos datos fueron eliminados. Los gráficos de las pruebas de control de calidad de siete activímetros, pueden ser visualizados en el Anexo C (CRC-25 PET (MN y RF), CRC-55tR RF, CRC-15R RF, MecMurphill, Theodorico A y Theodorico B).

A continuación, se grafican los resultados de la prueba diaria en uno de los activímetros representativos del servicio de medicina nuclear, que incluye: el ajuste a cero, el cambio de ajuste a cero desde la última medición (Ecuación 3-1), el alto voltaje, el fondo, la medición de la actividad radiactiva en fuente de chequeo y la desviación con respecto al valor esperado (Ecuación 3-2).

Los resultados de la prueba diaria se ilustran en la Figura 5-1. En el que el ajuste a cero (A y B) y la diferencia (C), entre el último ajuste y el obtenido, no exceden el criterio establecido por el fabricante ± 0.3 mV (Tabla 2-1). Sin embargo, este no muestra un comportamiento constante. El voltaje en el activímetro (D) muestra un comportamiento estable, que además se encuentra dentro del rango de aceptación establecido por el fabricante (Tabla 2-1).

El fondo (E y F) muestra una variación significativa (Figura 5-1), que si bien se encuentra dentro de los límites de especificación del fabricante y de la práctica (<15 μ Ci). Algunas de las causas asignables a esta variación son: la presencia de fuentes alrededor de la cámara (unidosis y otras fuentes de chequeo), contaminación de la

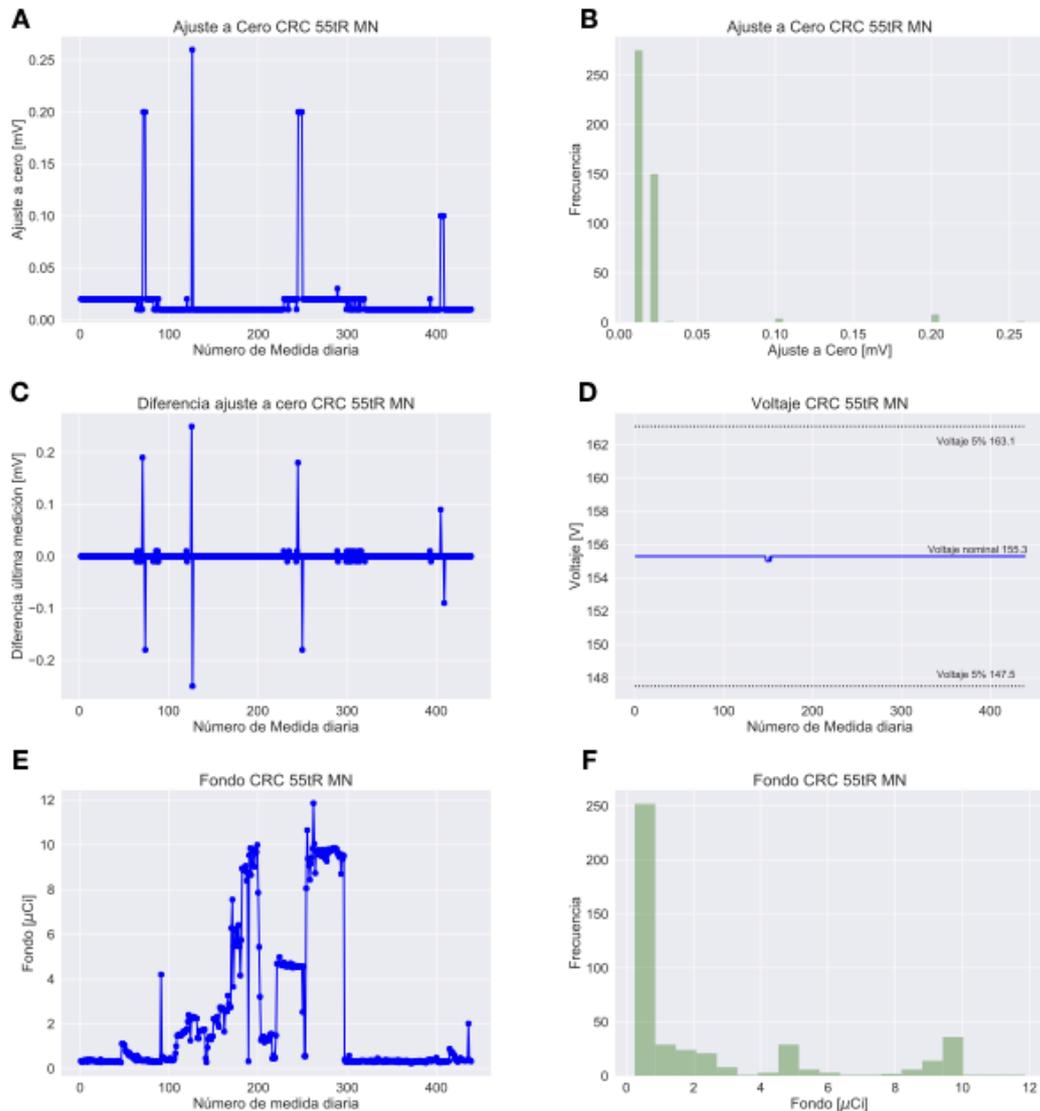


Figura 5-1.: Prueba diaria CRC 55tR de medicina nuclear, datos de Enero 2018- Noviembre 2019. Incertidumbres no son incluidas durante la prueba. Fuentes de incertidumbre son iguales en magnitud en cada fase, en lo referente a la escala.

cámara (con I-131, Lu-177 ó Tc-99m). Se recomienda realizar test de contaminación al activímetro o limpieza de la funda protectora con solución descontaminante.

El resultado de la prueba diaria con la fuente radiactiva de chequeo de Co-57 (Tabla 3-1), se ilustra en la Figura 5-2 para el activímetro CRC 55 tR de medicina nuclear (MN). En (A) se encuentra el decaimiento de la fuente en un período de tiempo comprendido entre Enero de 2018 y Noviembre de 2019, las líneas punteadas son los límites de aceptación de $\pm 5\%$ de acuerdo con el instituto.

Las desviaciones en la prueba diaria con la fuente radiactiva de chequeo, re-

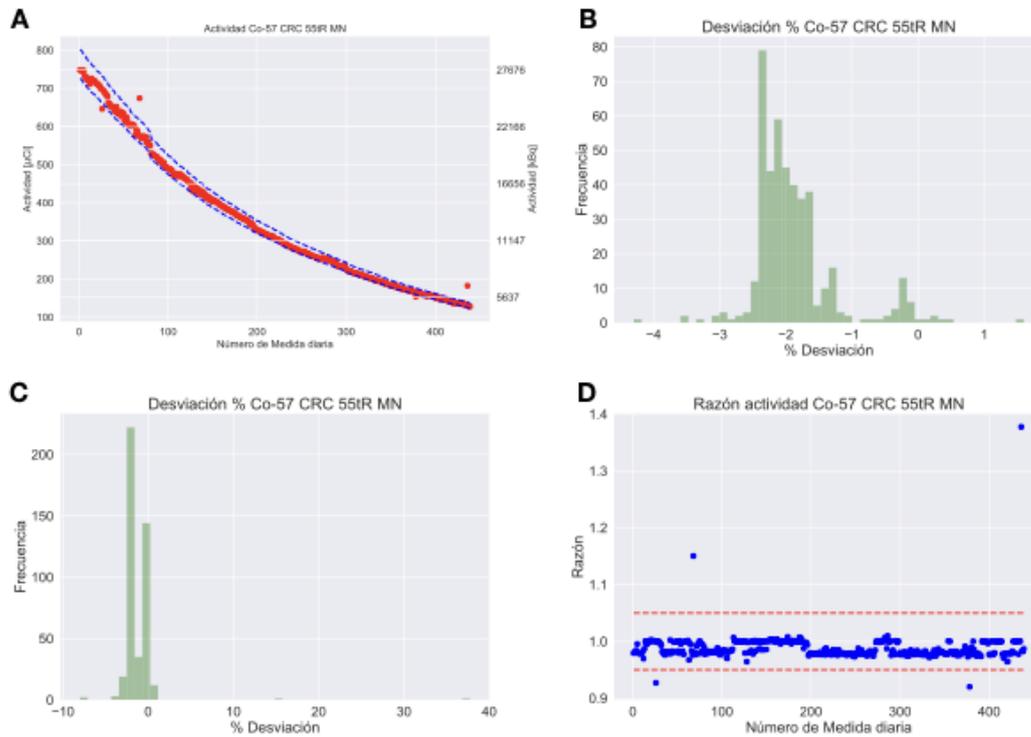


Figura 5-2.: Prueba diaria CRC 55tR con fuente de chequeo ^{60}Co (datos de Enero 2018-Noviembre 2019). Se ilustra actividad en el tiempo (A), desviaciones reportadas por el equipo (B), calculadas (C) y razón entre actividad medida y actividad calculada (D)

portadas por el equipo (B) y calculadas (C), son ilustradas en la Figura 5-2. La desviación calculada esta en concordancia con el número de datos fuera de los límites de aceptación en (A) y (D). Los cuatro puntos por fuera de los límites de aceptación, son más evidentes en (D), donde se gráfico la razón entre la actividad medida y la actividad esperada (calculada). Los cuatro datos no consecutivos que se encontraron por fuera de los límites de aceptación pueden deberse a: falsas alarmas (aleatorio), contaminación del activímetro, medición de fuente de chequeo equivocada, fondo alto y fecha equivocada en el activímetro. Se recomienda mayor adhesión al protocolo de la prueba diaria e incluir el signo de la desviación y del ajuste a cero en el formato de diligenciamiento.

Se realiza una prueba de normalidad sobre el resultado de cada una de las verificaciones que hacen parte de la prueba diaria (Ecuaciones 3-3 y 3-4). Adicionalmente, se remueven los resultados fuera de tolerancia y que no cumplan con el criterio de Chauvenet [23]. Con los datos restantes se construye las cartas \bar{x} (Figura 5-3) y \bar{S} (Figura 5-4). Los datos para cada verificación de la prueba, son divididos en m subgrupos de tamaño n. Donde \bar{x} , \bar{S} y los límites son calculados con las Ecuaciones 3-5,3-8.

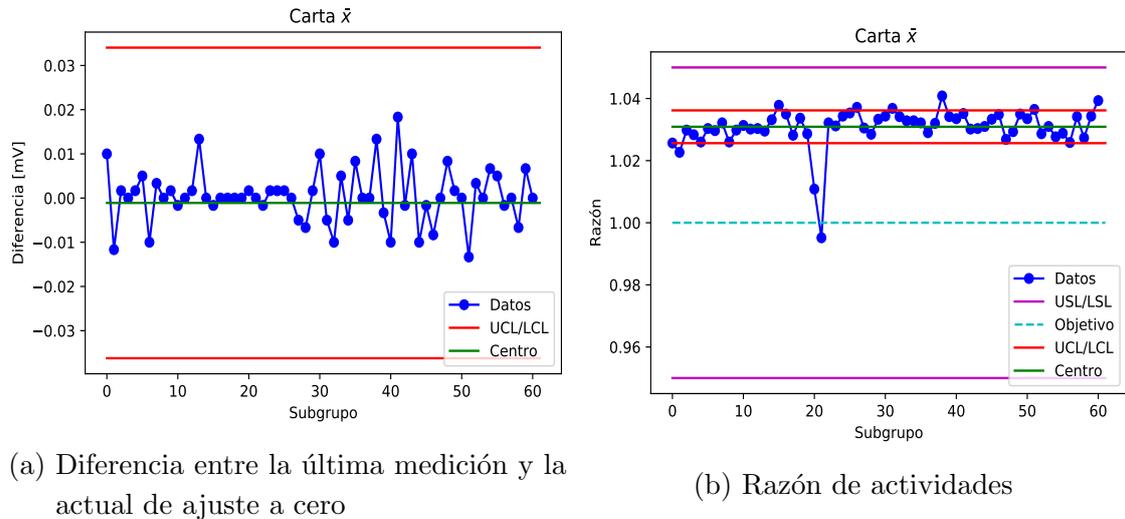


Figura 5-3.: Cartas \bar{x} para la prueba diaria del Capintec 25 PET de Medicina Nuclear

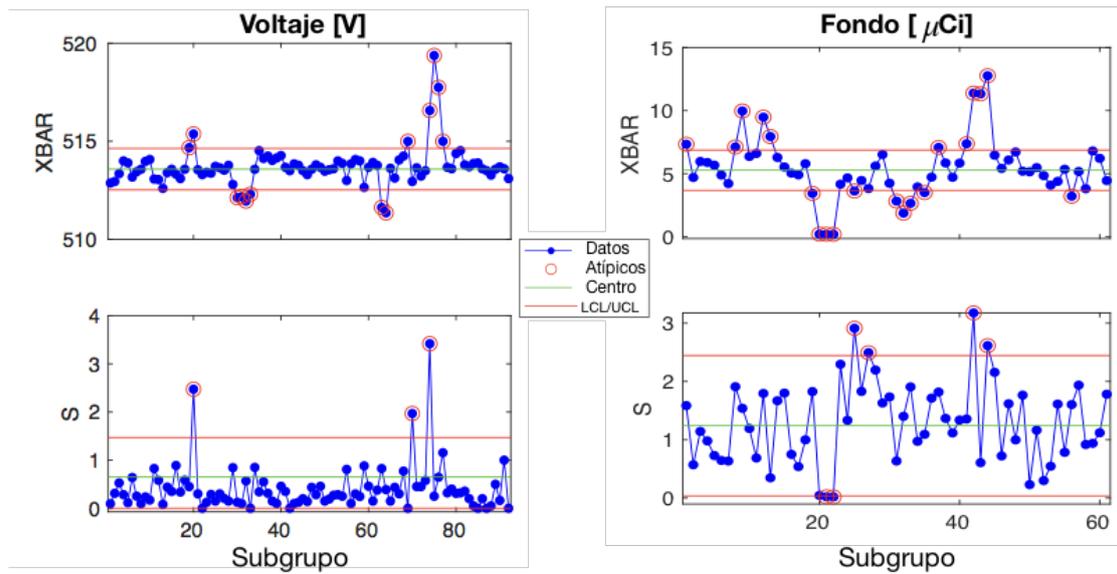


Figura 5-4.: Cartas \bar{x} para la prueba diaria del Capintec 25 PET de Medicina Nuclear

La constancia del ajuste a cero y de los datos por cada subgrupo no superan la tolerancia de especificada por el servicio y los fabricantes (Figura 5-3 y Figura 5-4). Sin embargo, de acuerdo a las reglas WECO (Ver metodología), el equipo mostró encontrarse fuera de control estadístico, no solo al superar los límites de control, sino también la evidente tendencia de al menos ocho datos a un lado del centro.

Los gráficos de las pruebas de calidad en los otros siete actívimetros, pueden ser consultados en el Anexo C. Donde se visualizan datos que cumplen en la mayoría

de los casos con las especificaciones, algunos más constantes y precisos, que otros. Es necesario mencionar que los actívimetros CRC-25 PET de MN y CRC- 15 R de RF, presentaron una medición de actividad superior en un 3% a la esperada, la causa probable es el blindaje de plomo alrededor de estos actívimetros. El actívimetro CRC 25 PET de RF, muestra en su prueba de alto voltaje un comportamiento no estable, ni exacto; sin embargo las otras verificaciones que incluyen la prueba muestran un comportamiento aceptable. Se recomienda revisar la conexión eléctrica del mismo y el estado de los cables de alimentación.

Las cartas de control ayudan a determinar si el instrumento (y el proceso de medición) esta en control estadístico, o si el equipo está bien calibrado. Las cartas de control son implementadas aquí, únicamente para las pruebas diarias de los actívimetros. La carta de control construida en la Figura 5-3b para el actívimetro CRC-25 PET de MN con la fuente de Cs-137, ilustra una medición de actividad superior en un 3% al objetivo, cuya causa probable es que el coeficiente de calibración no esta corregido por el blindaje de plomo en el actívimetro. Poniendo de manifiesto la necesidad de verificar, modificar y calibrar en el lugar de uso diario los actívimetros (bajo las mismas condiciones de blindaje y entorno).

5.2. Estabilidad a corto plazo-Prueba Anual

La razón entre la actividad medida y la actividad esperada (calculada), para la fuente de Co-57 en el CRC-55tRMN, para 10 medidas realizadas retirando la fuente entre cada medición (intermitente) y sin extraer la fuente (continua). Encontrando una variabilidad menor al 0.5% en ambos casos, calculada con

$$\% = \frac{\sigma \times 100}{\bar{x}} \quad (5-1)$$

en el que \bar{x} es el valor medio y σ la desviación estándar. En la Figura 5-5 se ilustra el resultado de la prueba.

5.3. Reproducibilidad de la cámara-estabilidad a largo plazo

Empleando los datos de la prueba diaria tomados durante un mes, se realiza la prueba sobre la razón entre la actividad medida y esperada (calculada). Encontrando la desviación estándar de los datos como un porcentaje del promedio.

Las mediciones mostraron una variación entre $\pm 2\%$ del valor objetivo 1.0, como se ilustra en la Figura 5-6. La desviación estándar como un porcentaje del promedio arrojó un valor de 0.8 %.

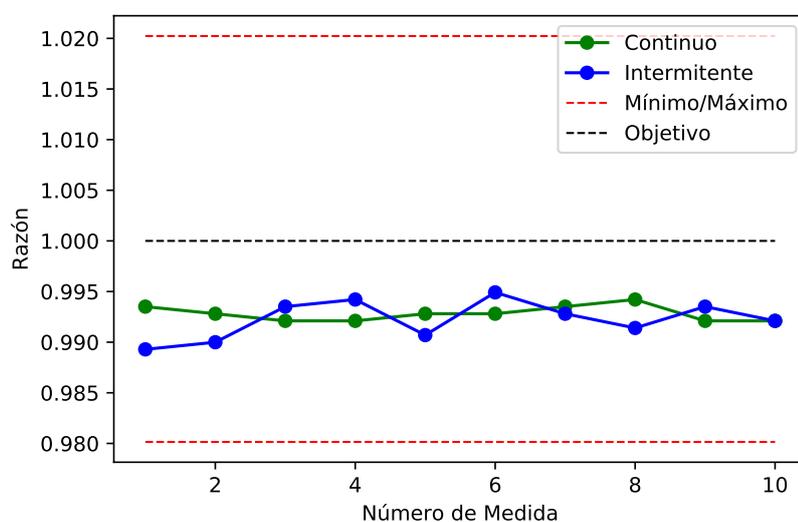


Figura 5-5.: Prueba de estabilidad a corto plazo realizada con la fuente de Co-57 en el activímetro CRC-55tR. La razón corresponde con la actividad medida y esperada de la fuente

5.4. Linealidad

El rango de actividades por radionucleido en las que un activímetro particular puede ser empleado, al permanecer su respuesta lineal, es evaluada tomando en consideración las actividades máximas y mínimas en la práctica clínica. Graficar los datos de decaimiento de las fuentes en la prueba de linealidad permite identificar la existencia de impurezas en el radiofármaco, como indica [8].

Radionucleido	Actividad máxima dosificación [mCi]	Actividad máxima inyección [mCi]	Actividad mínima inyección [mCi]	Rango de Volúmenes [mL]
Tc-99m	32.6	25	0.25	0.1-1.5
F-18	99.1	19.3	2.02	0.5-2
Ga-68	84.6	13.5	1.7	1.2-7.5

Tabla 5-1.: Rango de actividades y volúmenes en la práctica clínica 2019. Prueba QC anual Linealidad.

Las fuentes radiactivas: Tc-99m, C-11 y F-18, fueron empleadas para evaluar la linealidad de los activímetros de la radiofarmacia.

El rango de actividad en la que un instrumento puede ser empleado, es hasta

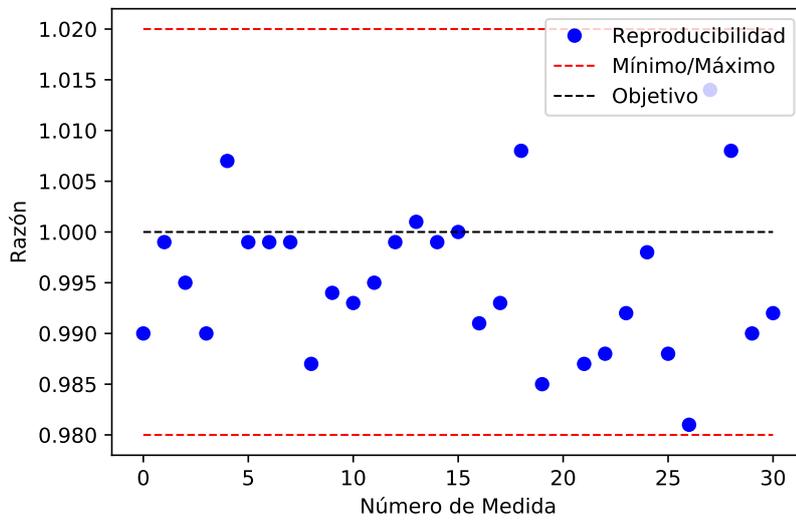


Figura 5-6.: Prueba de estabilidad a largo plazo (reproducibilidad) realizada con la fuente de Co-57 en el activímetro CRC-55tR. La razón corresponde con la actividad medida y esperada de la fuente

que el error relativo porcentual entre la actividad medida y la actividad esperada (calculada) sea de $\pm 5\%$.

Para el CRC 25PET en la Figura D-2a con C-11 se estima un período de semidesintegración de:

$$T_{1/2} = 20.3 \pm 0.3 \text{ min} \quad \text{CRC 25 PET} \quad (5-2)$$

El rango de actividades en la que el instrumento CRC 25PET puede ser empleado es de 30.3 mCi a incluso valores menores a 0.07 mCi para el C-11, alcanzando un error relativo porcentual de 4%, para el CRC 25 PET.

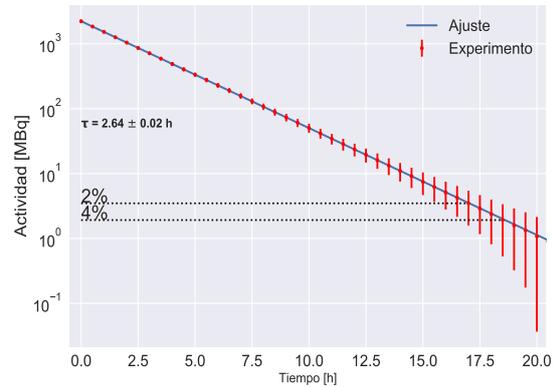
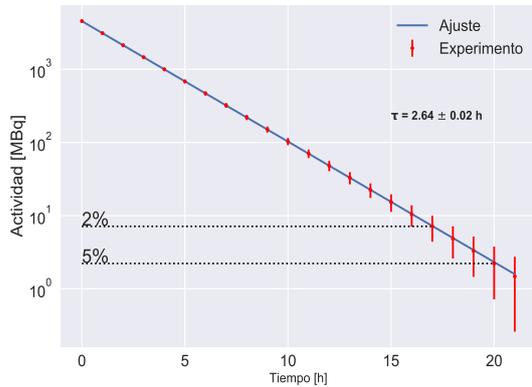
Para el MecMurphill, Theodorico A y Theodorico B en las Figuras D-2b, 5-7a y 5-7b, con F-18 se estimaron los períodos de semidesintegración de acuerdo a los datos:

$$T_{1/2} = 110.10 \pm 1.12 \text{ min} \quad \text{MecMurphill} \quad (5-3)$$

$$T_{1/2} = 109.69 \pm 0.93 \text{ min} \quad \text{Theodorico A} \quad (5-4)$$

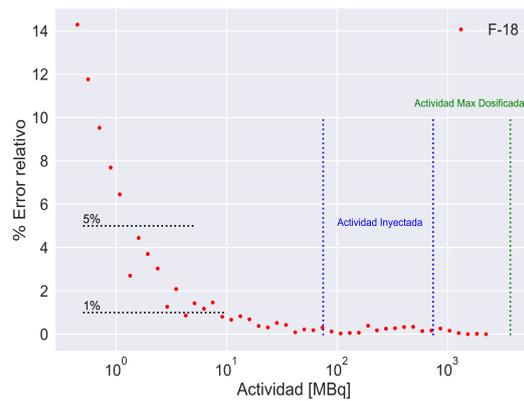
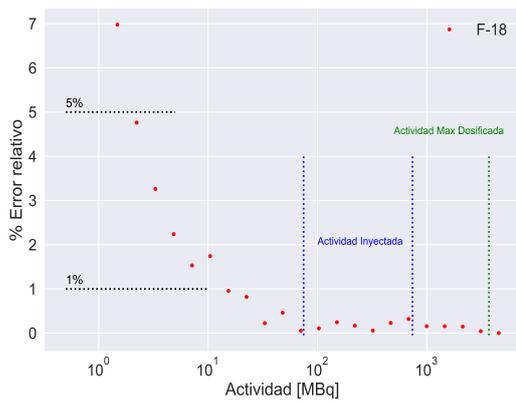
$$T_{1/2} = 109.65 \pm 0.97 \text{ min} \quad \text{Theodorico B} \quad (5-5)$$

El rango de actividades en la que los instrumentos pueden ser empleados es de: 30.3 mCi a incluso valores menores a 0.014 mCi para el F-18, alcanzando un error relativo porcentual de 2.3%, para el MecMurphill; 123 mCi a 0.06 mCi para el F-18 con Theodorico A; 60.2 mCi a 0.043 mCi, para el F-18 con Theodorico B. Cubriendo el rango de actividades empleadas en la práctica clínica con F-18 FDG.



(a) Linealidad Theodorico A. Con fuente de F-18, en un rango de actividad entre 123.043 mCi y 0.04 mCi

(b) Linealidad CRC Theodorico B. Con fuente de F-18, en un rango de actividad entre 60.2 mCi y 0.012 mCi



(c) Error relativo vs Actividad [MBq], de la prueba de linealidad con el Theodorico A

(d) Error relativo vs Actividad [MBq], de la prueba de linealidad con el Theodorico B

Figura 5-7.: Pruebas de linealidad por el método de decaimiento de una fuente de F-18

La línea punteada azul y verde en las figuras 5-7c y 5-7d, representan los rangos de actividad de F-18 relevantes en la práctica clínica correspondiente de: inyección (MN) y dosificación (RF).

5.5. Calibraciones subsidiarias

Los factores o coeficientes de calibración son estimados por los fabricantes, sin blindaje alrededor de la cámara de ionización. Se requiere por tanto conocer los contenedores y volúmenes por radionucleido, que son empleados en la práctica clínica (Tabla 5-2) para determinar experimentalmente si el dial actual es válido o requiere correcciones.

Radionucleido	Tc-99m	F-18	Ga-68	I-131	Lu-177	Ra-223
Jeringa Problema [mL]	1, 3	3, 5	10	-	50	3
Disolución	Solución salina	Solución salina	Solución salina	Tiosulfato	Solución salina	Solución salina
Volumen 1 [mL]	0.1	0.5	1.2	0.5	5.0	0.5
Volumen 2 [mL]	0.3	1.5	6.0	1.5	10	1.5
Volumen 3 [mL]	1.5	2.0	7.5	2.0	20	2.0
Concentración de actividad [mCi/mL]	2.1	0.6-4.0	0.24-0.83	0.3-1.0	0.15-0.2	0.0032
Volumen Solución Madre [mL]	8.8	13	19.7	9	40	9
Actividad en solución	18.48	7.8-52.0	4.73-16.3	2.7-9.0	6.0-8.0	0.029

Tabla 5-2.: Disolución de radiofármacos para QC anual -geométrica. Los volúmenes 1, 2 y 3 son seleccionados teniendo en cuenta el percentil 25, 50 y 75; de los datos de la práctica clínica para radiofármacos de uso diagnóstico. Para los radiofármacos de terapia se considero la disponibilidad de material radiactivo sobrante de la dosificación de los pacientes

Los protocolos para las calibraciones subsidiarias de: la práctica en frío (manejo básico y calibración de micropipeta), cambio de contenedor y cambio de volumen, para testear el efecto del cambio de geometría de la fuente y el cambio de volumen en un mismo contenedor son descritos en el anexo A.

5.5.1. Factor de variación- Repetibilidad radiofármacos

Lecturas de 5 activímetros de los servicios de medicina nuclear y radiofarmacia, para diferentes radionucleidos y geometrías fueron tomados para la prueba geométrica. El porcentaje de variación % CV (Ecuación 5-1) fue estimado para cada activímetro empleando los diales presentados en la Tabla 5-3, independientemente del tipo de contenedor utilizado.

El porcentaje de variación CV en función del radionucleido y el tipo de contenedor es esquematizado en la Figura 5-8.

Casi todos los % CV estimados en la Figura 5-8 caen dentro del 1 % de tolerancia recomendada para todos los activímetros. Únicamente para el vial de vidrio con una dilución de Lutecio-177, se obtuvo un % CV mayor a la tolerancia recomendada.

Activímetro	Dial		
	Tc-99m	I-131	Lu-177
CRC-15R	080	149	370x10
CRC-55TR RF	080	150	395x10
CRC-55TR MN	080	151	456x10
CRC-25PET	090	165	010
MECMurphill	-	2306.46	-

Tabla 5-3.: Diales en los activímetros por radionucleido

Los valores máximos de % CV son de 4.4 % y 4.3 % para el vial de vidrio de 1 ml con una dilución de Lutecio-177, para el activímetro CRC-25PET y CRC-15R, respectivamente.

Cuando todos los activímetros se consideran colectivamente % CV (promedio \pm DS) = 0.13 ± 0.1 , 0.06 ± 0.05 , 0.06 ± 0.04 , 0.10 ± 0.12 , 0.18 ± 0.11 , 0.29 ± 0.25 , 0.25 ± 0.18 y 1.07 ± 1.4 para ^{99m}Tc Jeringa, ^{99m}Tc JeringaR, ^{99m}Tc Vial, ^{131}I JeringaR, ^{131}I Vial, ^{177}Lu Jeringa, ^{177}Lu JeringaR y ^{177}Lu Vial, respectivamente (Figura 5-8). La variación de %CV para yodo y lutecio, fue mayor para los viales de vidrio que para las jeringas de plástico.

Cuando los activímetros son considerados individualmente por radionucleido y tipo de contenedor como en las Figuras 5-9 y 5-10, es notable que el % CV para los radionucleidos tecnecio y yodo, no supera el valor de 0.45 % mientras que para el lutecio se alcanza hasta un % CV de 4.4 %. Adicionalmente el activímetro 25PET muestra mayor variación en las medidas repetidas de yodo y lutecio en vial, mientras el activímetro 15R tiene mayor variación para tecnecio en jeringa y lutecio en vial, finalmente el activímetro Mecmurphill muestra un %CV comparable con el promedio en 25PET para el yodo.

5.5.2. Mediciones por Activímetro, contenedor y radionucleido

Las mediciones de actividad de las diluciones fueron corregidas por decaimiento para fijar un mismo tiempo de referencia.

Las mediciones de actividad por: activímetro, tipo de contenedor y volumen de llenado para el Tc-99m, es ilustrada en la Figura 5-11. De esta figura se infiere que la medición de actividad entre los activímetros difiere entre (0.26 %-4.1 %) cuyo valor máximo corresponde a la jeringa de 1 ml con un volumen de llenado de 1.0 ml, para el tecnecio 99m. Las mediciones de actividad por: activímetro, tipo de contenedor y volumen de llenado para el Lu-177, es ilustrada en la Figura 5-12.

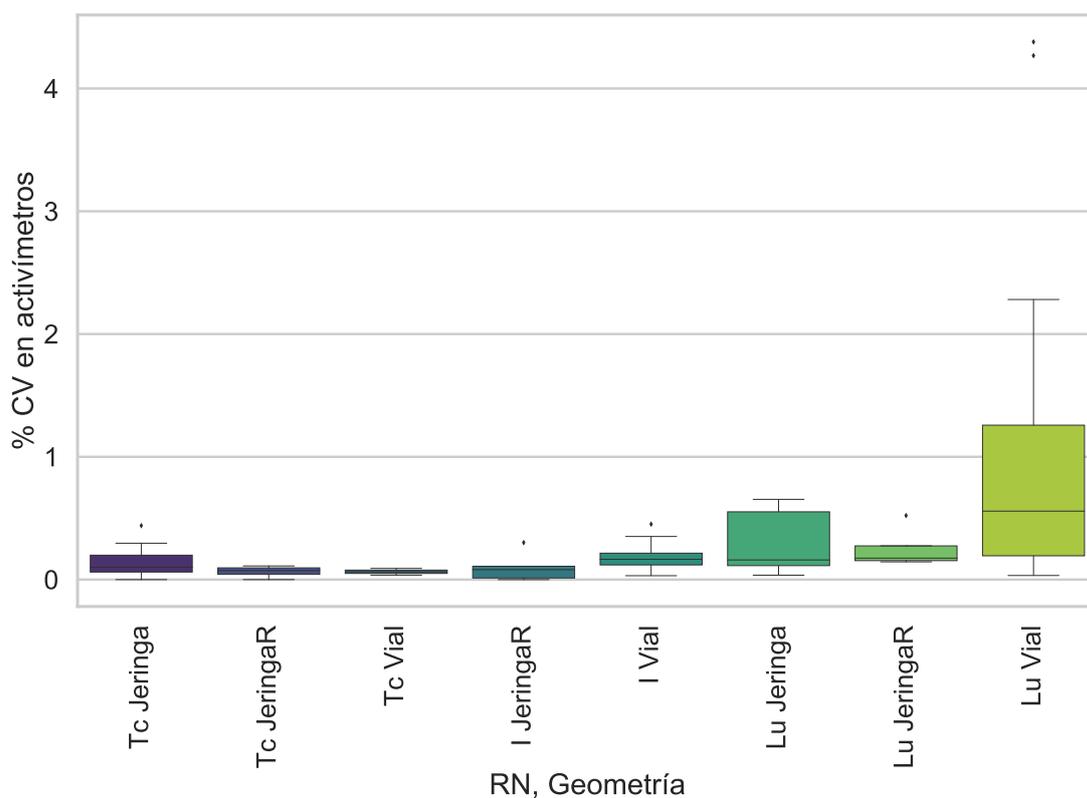


Figura 5-8.: Factor de variación CV en función del radionucleido y geometría, para evaluar la repetibilidad de las mediciones en los activímetros.

La medición de actividad entre los activímetros difiere entre (13.1 %-24.8 %) cuyo valor máximo corresponde al Vial de 1 ml con un volumen de llenado de 0.1 ml, para el lutecio 177 (Figura 5-12). Las mediciones de actividad por: activímetro, tipo de contenedor y volumen de llenado para el I-131, es ilustrada en la Figura 5-13. De esta figura se desprende que la medición de actividad entre los activímetros difiere entre (3.7 %-33 %) cuyo valor máximo corresponde al Vial de 15 ml con un volumen de llenado de 1.5 ml, para el yodo 131.

5.5.3. Pruebas por geometría y por radionucleido

Las soluciones madre fueron preparadas por radionucleido a partir de la transferencia inicial de material radiactivo concentrado y posteriormente diluido con soluciones frías de similar composición química a la del material radiactivo. Los volúmenes en contenedores de diferentes geometrías, de uso clínico fueron dispuestos con una micropipeta a partir de la misma solución madre.

Tc-99m

Para la primera metodología, se agregaron diferentes porciones de dilución radiactiva en volumen creciente de la misma solución madre en diferentes contene-

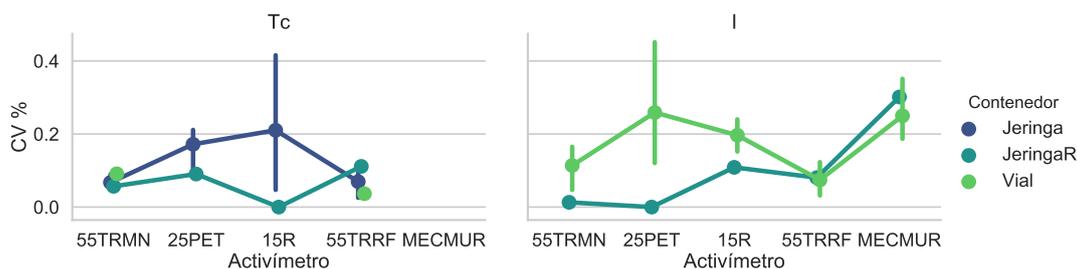


Figura 5-9.: Porcentaje de variación en medidas repetidas por activímetro y por contenedor de los radionucleidos Tecnecio-99m (Tc) y Yodo-131 (I).

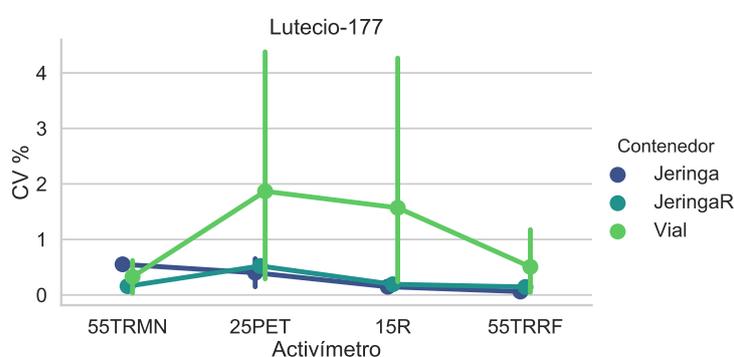


Figura 5-10.: Porcentaje de variación en medidas repetidas por activímetro y por contenedor del radionucleido Lu-177.

dores. Los datos que se muestran en la Figura 5-14 se recopilaron para el Tc-99m en cuatro activímetros.

La Figura 5-14 muestra una relación directamente proporcional entre el volumen y la actividad medida en los activímetros. Es notorio que al aumentar el volumen, la medición de actividad parece tener una leve variación entre los cuatro activímetros.

Diferente geometría, mismo volumen Tc-99m

La prueba inicial consiste en la variación del contenedor para el mismo volumen de Tc-99m, proveniente de la misma solución madre. El mismo volumen obtenido con micropipeta para tres diferentes geometrías (jeringa de 1 ml, vial de 1 ml y jeringa de 3 ml). Con volúmenes de llenado de 0.1 y 0.3 ml.

Las actividades A_o por volumen de normalización V_o correspondientes, para la jeringa de 3 ml se empleó como denominador en la razón entre la actividad medida A_m y A_o por volumen V individual para la jeringa de 1 ml y el vial de 1 ml en la Figura 5-15a.

La tolerancia del 5% de desviación en la Figura 5-15b para la razón entre la

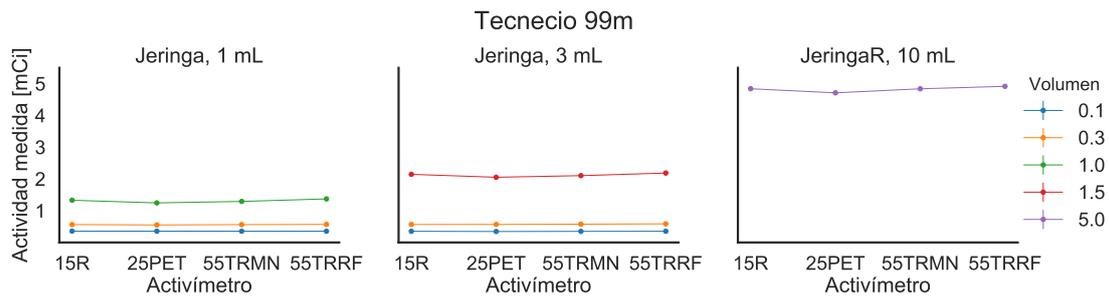


Figura 5-11.: Variación de la medición de actividad de soluciones de Tc-99m con activímetros para diferentes jeringas plásticas y volúmenes de llenado.

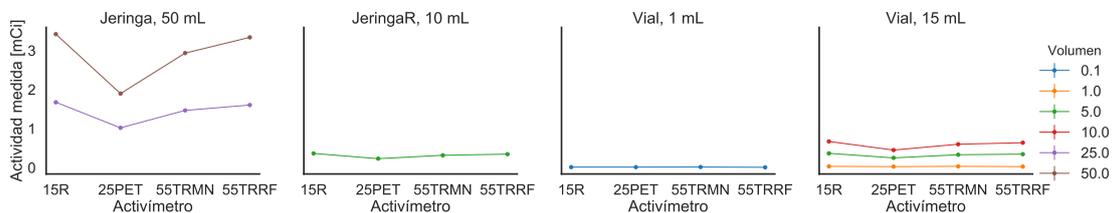


Figura 5-12.: Variación de la medición de actividad de soluciones de Lu-177 con activímetros para diferentes jeringas plásticas y volúmenes de llenado.

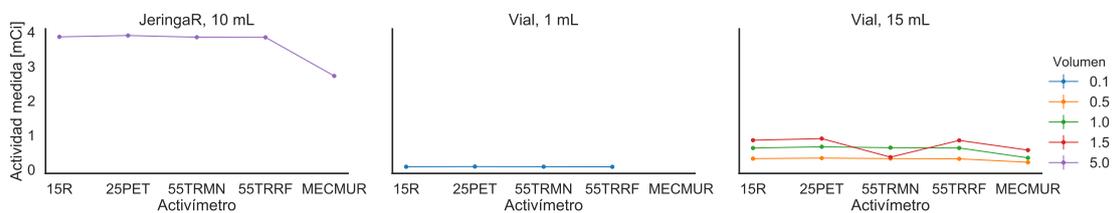


Figura 5-13.: Variación de la medición de actividad de soluciones de I-131 con activímetros para diferentes jeringas plásticas y volúmenes de llenado

actividad medida y A_o , por volumen no es excedida para los contenedores: jeringa de 1 ml, vial de 1 ml y jeringa de 3 ml (referencia). Factores de corrección debidos a la variación en el contenedor no deben ser aplicadas para el Tc-99m, en estos contenedores.

Misma geometría, diferente volumen Tc-99m

Para la misma geometría, en este caso las jeringas de 1 ml y de 3 ml, consideradas individualmente. Se realiza la prueba de la misma geometría y diferente volumen de Tc-99m.

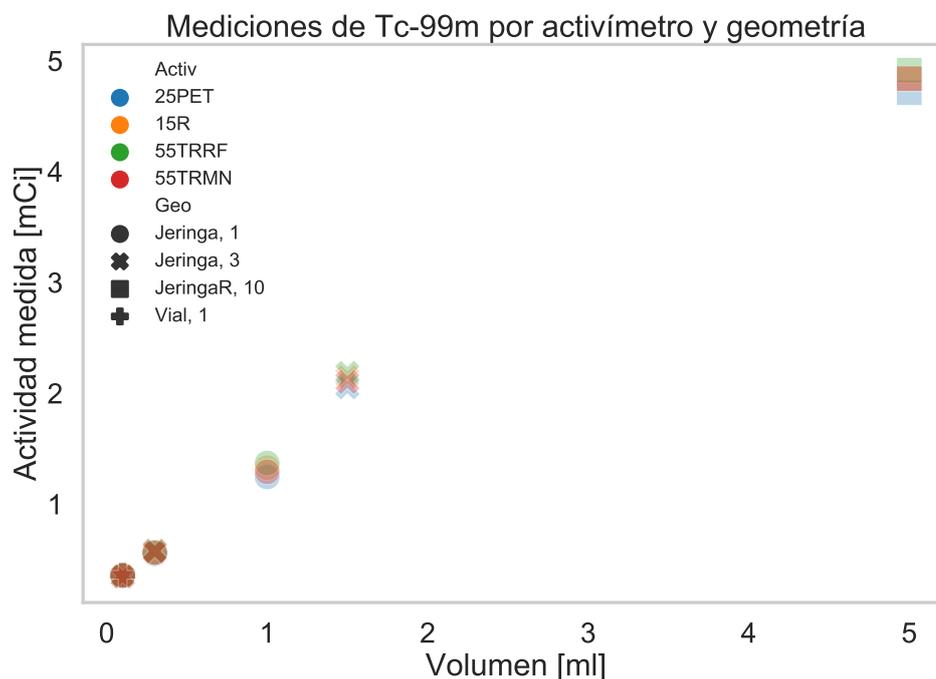


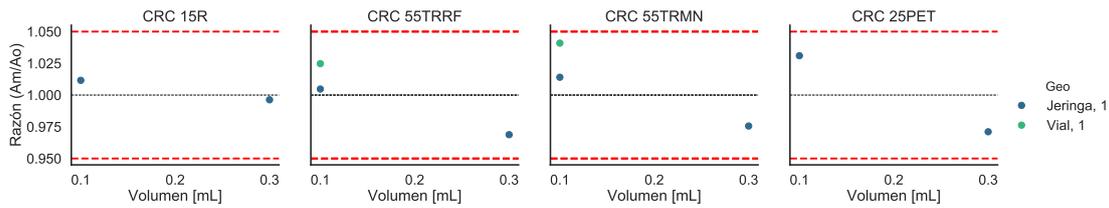
Figura 5-14.: Mediciones de actividad de una solución de Tc-99m con activímetros en función de la variación de volumen y tipo de contenedor.

La concentración (actividad/volumen) de referencia para calcular el factor K_i en la Ecuación 3-15, por la primera metodología, es la medida obtenida para un volumen de 0.3 ml en el contenedor correspondiente. La razón entre concentraciones medidas y de referencia conduce a desviaciones de hasta el 75 % para los activímetros empleados. Debido a la dependencia entre la actividad y el volumen, se introducen discrepancias significativas entre las medidas. A continuación, se presenta un ajuste para vincular la actividad en función del volumen para una misma geometría.

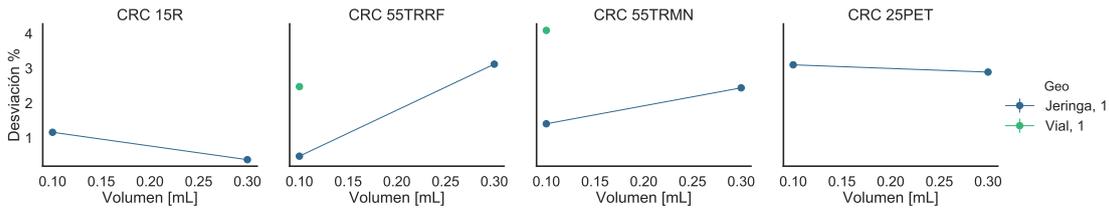
Ajustando por tipo de contenedor

Una vez obtenidos los ajustes por tipo de contenedor y por activímetro en la Figura 5-16a. Se hace notorio que para volúmenes mayores a 1.0 ml, las mediciones de actividad empiezan a desviarse entre las jeringas de 1 ml y 3 ml. La actividad obtenida por ajuste es la de referencia (denominador) y la actividad medida por activímetro (numerador), en la razón de actividades vs volumen en la Figura 5-16b. Donde la razón entre estas actividades muestra mayor variación en el ajuste para la jeringa de 3 ml.

En la Figura 5-16b, es notorio que para el activímetro CRC-15R, la jeringa de 3 ml con un volumen de llenado de 0.1 ml, tiene una desviación superior al 5 % (Figura 5-16c). El único factor de corrección requerido para el activímetro CRC-



(a) Razón entre actividad medida y de referencia por volumen y activímetro. La línea punteada roja representa el 5% de tolerancia y la negra la unidad.



(b) Desviación entre la actividad medida y la de referencia para el volumen correspondiente.

Figura 5-15.: Efecto del cambio de la geometría en la medición de actividad para el Tc-99m. Las actividades de referencia son las mediciones realizadas con la jeringa de 3 ml .

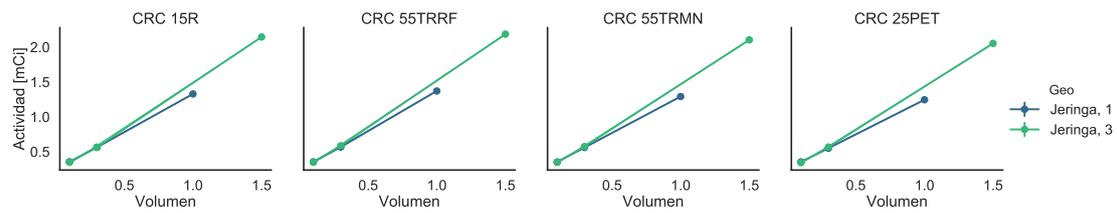
15R, para el volumen de 0.1 ml en la jeringa de 3 ml es de 0.94. Todas las otras razones se encuentran en tolerancia.

Segunda metodología

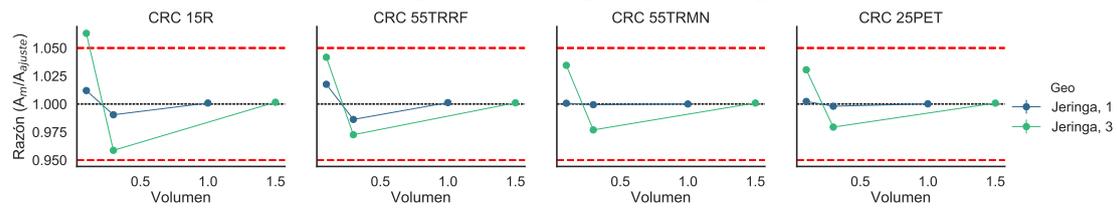
Se dispone una actividad radiactiva inicial de Tc-99 m en solución en los contenedores: jeringa de 1 ml, jeringa de 3 ml y vial de 10 ml; que fue medida en los dos activímetros de medicina nuclear. Posteriormente, se realizan adiciones sucesivas de material no-radiactivo hasta alcanzar volúmenes de llenado similares a la capacidad de cada contenedor. Los datos corregidos por decaimiento de actividad versus volumen se muestran en la Figura 5-17.

En la Figura 5-17, se pone de manifiesto la constancia de la actividad inicial depositada por contenedor. La medición de actividad entre los dos activímetros difiere entre (0.6%-3.3%). Los datos fueron utilizados para obtener el factor de corrección en la Ecuación 3-16 entre A_m/A_o en función del volumen, donde A_o es la actividad radiactiva inicial depositada en la jeringa sin agregar la solución no radiactiva. La razón entre actividades es visualizada en la Figura 5-18a.

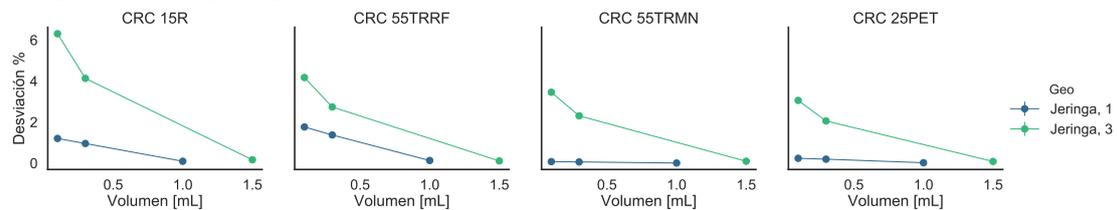
La razón entre actividades muestra una desviación de hasta el 7% para la jeringa de 1 ml en el activímetro CRC-25PET en la Figura 5-18b. La razón entre actividades en la Figura 5-18a, es ajustada a un polinomio de segundo orden para determinar los factores de corrección por volumen, por activímetro y tipo contenedor como:



(a) Ajustes de actividad por volumen para las jeringa de 1 ml y de 3 ml .



(b) Razón entre la actividad medida y la actividad según ajuste por jeringa. La línea punteada roja representa el 5% de tolerancia.



(c) Error relativo porcentual entre actividad medida y actividad según ajuste.

Figura 5-16.: Efecto del cambio de volumen en la medición de actividad para el Tc-99m, en el mismo contenedor. La actividad de referencia corresponde a la actividad de acuerdo al ajuste por tipo de contenedor. Corrección por volumen aplica a medidas fuera de tolerancia

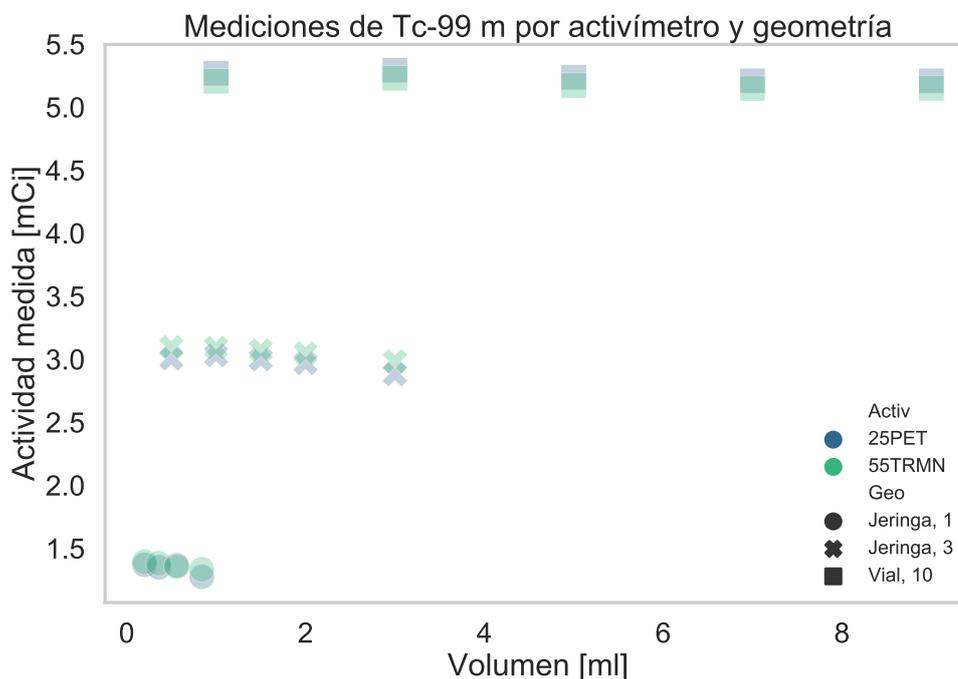


Figura 5-17.: Mediciones de actividad de una solución de Tc-99m con activímetros en función de la variación de volumen y tipo de contenedor.

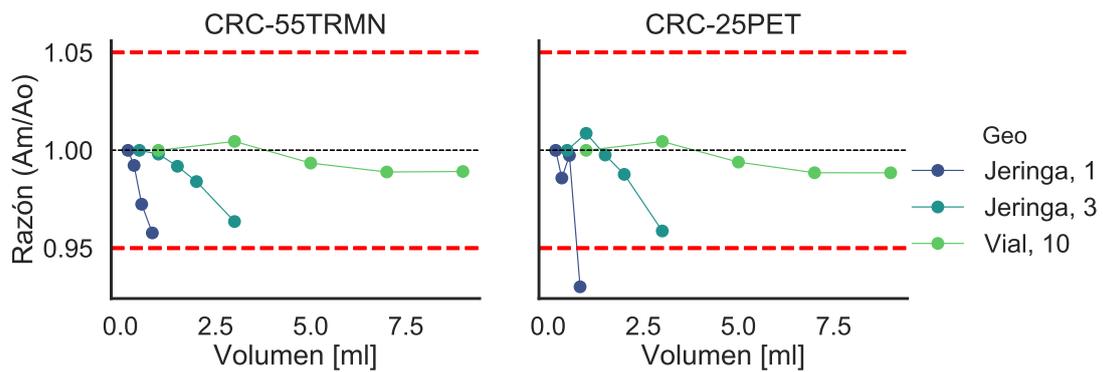
$$\frac{A_m}{A_o} = aV^2 + bV + c \quad (5-6)$$

Los coeficientes representan los valores requeridos para estimar el factor de corrección por volumen para obtener la actividad correcta por tipo de contenedor, a medida que se varía el volumen de llenado por tipo de contenedor y activímetro. Los coeficientes para la Ecuación 5-6 para el Tc-99m son ilustrados en la Figura 5-19.

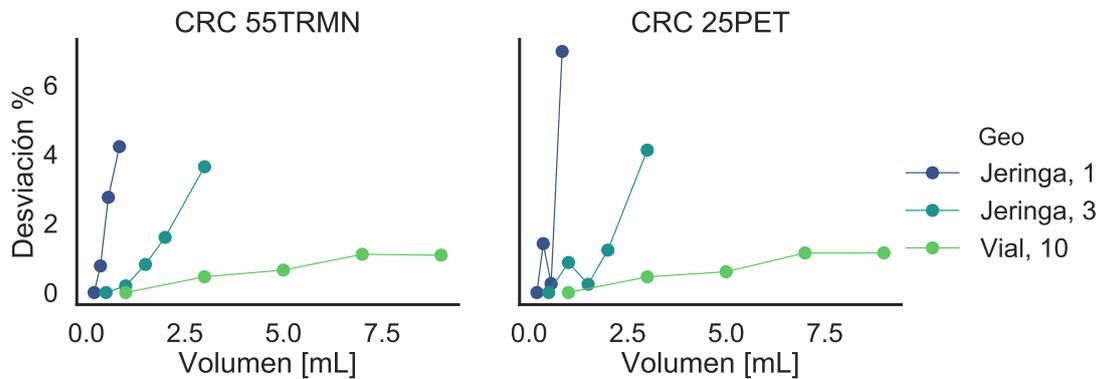
Lu-177

Se agregaron diferentes porciones de dilución radiactiva en volumen creciente de la misma solución madre en diferentes contenedores. Los datos que se muestran en la Figura 5-20 se recopilieron para el Lu-177 en cuatro activímetros.

La Figura 5-20 muestra una relación directamente proporcional entre el volumen y la actividad medida en los activímetros. Es notorio que al aumentar el volumen, la medición de actividad parece tener una variación considerable entre los cuatro activímetros. El que presenta mayor desviación en la actividad medida de Lu-177 con respecto a los otros activímetros es el CRC-25PET del servicio de medicina nuclear.



(a) Razón entre las lecturas de actividad y la de referencia (inicial) de Tc-99m en función del volumen y el tipo de contenedor. La línea punteada roja representa el 5% de tolerancia.



(b) Error relativo porcentual entre la lectura de actividad y la actividad de referencia (inicial).

Figura 5-18.: Efecto del cambio de volumen en la medición de actividad para el Tc-99m, en el mismo contenedor. La actividad de referencia corresponde a la actividad inicial depositada en el contenedor.

Jeringa de 1 mL				
Activímetro	a	b	c	R ²
CRC-25PET	-0.370674	0.253728	1.326207	0.893905
CRC-55TR	0.022323	-0.119342	1.418578	0.983243
Jeringa de 3 mL				
Activímetro	a	b	c	R ²
CRC-25PET	-0.028439	0.045770	2.998011	0.969493
CRC-55TR	-0.012987	-0.000397	3.103154	0.998641
Vial de 10 mL				
Activímetro	a	b	c	R ²
CRC-25PET	-0.000376	-0.006507	5.289419	0.762127
CRC-55TR	-0.000198	-0.007723	5.226394	0.736097

Figura 5-19.: Coeficientes del polinomio de segundo orden para calcular el factor de corrección volumétrica para Tc-99m.

Diferente geometría, mismo volumen Lu-177

La prueba inicial consiste en la variación del contenedor para el mismo volumen de Lu-177, proveniente de la misma solución madre. El mismo volumen obtenido con micropipeta para dos diferentes geometrías: jeringa de 10 ml y vial de 15 ml. Para un volumen de 5.0 ml.

La actividad A_o por volumen de normalización V_o correspondiente, para la jeringa de 10 ml se empleó como denominador en la razón entre la actividad medida A_m y A_o por volumen V individual para el vial de 15 ml en la Figura 5-21a.

La tolerancia del 5% de desviación en la Figura 5-21b para la razón entre la actividad medida y A_o (jeringa 10 ml), por volumen es excedida para el vial de 15 ml en el activímetro 25 PET. Factor de corrección debe ser aplicado para el Lu-177, en ese activímetro por valor de 0.92 para el volumen de 5 ml.

Misma geometría, diferente volumen Lu-177

La concentración (actividad/volumen) de referencia para calcular el factor K_i en la Ecuación 3-15, por la primera metodología, es la medida obtenida para un volumen de 5.0 ml en el contenedor correspondiente. La razón entre concentraciones medidas y de referencia conduce a desviaciones de hasta el 60% para los activímetros empleados.

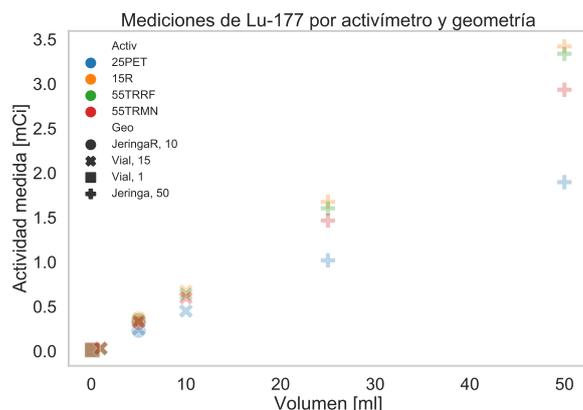


Figura 5-20.: Mediciones de actividad de una solución de Lu-177 con activímetros en función de la variación de volumen y tipo de contenedor.

I-131

Para la primera metodología, se agregaron diferentes porciones de dilución radiactiva en volumen creciente de la misma solución madre en diferentes contenedores. Los datos que se muestran en la Figura 5-22 se recopilaron para el I-131 en cinco activímetros.

La Figura 5-22 muestra una relación directamente proporcional entre el volumen y la actividad medida en los activímetros. Es notorio que al aumentar el volumen, la medición de actividad parece tener una variación considerable entre los cinco activímetros. El que presenta mayor desviación en la actividad medida de I-131 con respecto a los otros activímetros es el MecMurphill del servicio de radiofarmacia.

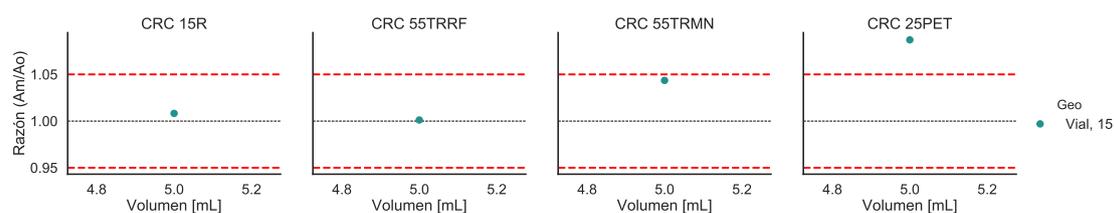
Misma geometría, diferente volumen I-131

Para la misma geometría, en este caso el vial de 15 ml. Se realiza la prueba en la misma geometría y diferente volumen de I-131.

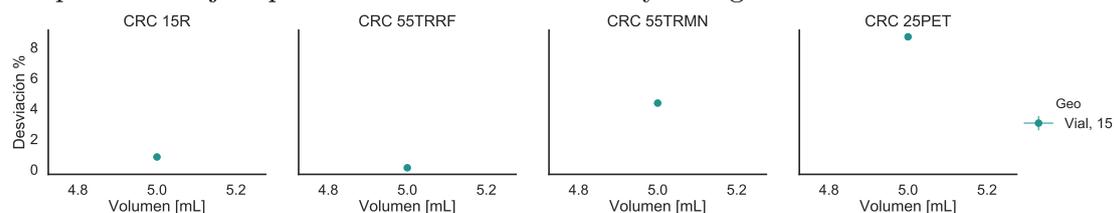
La concentración (actividad/volumen) de referencia para calcular el factor K_i en la Ecuación 3-15, es la medida obtenida para un volumen de 1.0 ml en el contenedor correspondiente. La razón entre concentraciones medidas y de referencia conduce a desviaciones de hasta el 20 % para los activímetros empleados. Debido a la dependencia entre la actividad y el volumen, se introducen discrepancias significativas entre las medidas. A continuación, se presenta un ajuste para vincular la actividad en función del volumen para un mismo contenedor.

Ajustando por tipo de contenedor

Una vez obtenidos los ajustes por tipo de contenedor y por activímetro en la Figura 5-23a. Se hace notorio que las mediciones de actividad difieren significativamente en el vial de 15 ml por activímetro. La actividad obtenida por ajuste es la



(a) Razón entre actividad medida y de referencia por volumen y activímetro. La línea punteada roja representa el 5% de tolerancia y la negra la unidad.



(b) Desviación entre la actividad medida y la de referencia para el volumen correspondiente.

Figura 5-21.: Efecto del cambio de la geometría en la medición de actividad para el Lu-177. Las actividades de referencia son las mediciones realizadas con la jeringa de 10 ml con un volumen de llenado de 5 ml

de referencia (denominador) y la actividad medida por activímetro (numerador), en la razón de actividades vs volumen en la Figura 5-23b. La razón entre estas actividades muestra divergencias importantes en el ajuste para el vial de 15 ml en el activímetro CRC-55tR de medicina nuclear.

Segunda metodología

Se dispone una actividad radiactiva inicial de I-131 en solución en el Vial de 10 ml; que fue medida en los dos activímetros de medicina nuclear. Posteriormente, se realizan adiciones sucesivas de material no-radiactivo hasta alcanzar volúmenes de llenado similares a la capacidad del contenedor. Los datos corregidos por decaimiento de actividad versus volumen se muestran en la Figura 5-24.

En la Figura 5-24, se pone de manifiesto la constancia de la actividad inicial depositada en el vial de 10 ml. La medición de actividad entre los dos activímetros difiere entre (2.2 %-3.7 %). Los datos fueron utilizados para obtener la razón entre A_m/A_o en función del volumen, donde A_o es la actividad radiactiva inicial depositada en el vial sin agregar la solución no radiactiva. La razón entre actividades es visualizada en la Figura 5-25a.

La razón entre actividades muestra una desviación de hasta el 3.5 % para el vial de 10 ml en el activímetro CRC-55TRMN en la Figura 5-25b. La razón entre actividades en la Figura 5-25a, es ajustada a un polinomio de segundo orden para determinar los factores de corrección por volumen, por activímetro y tipo

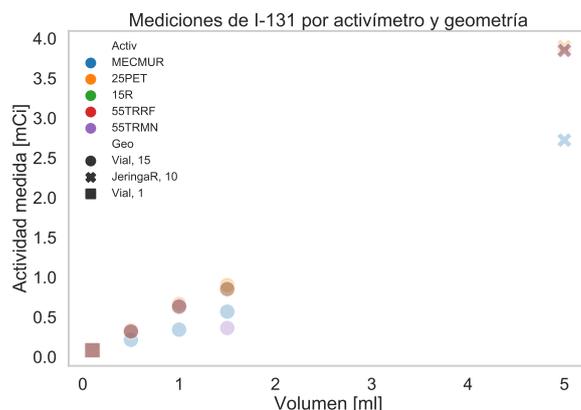


Figura 5-22.: Mediciones de actividad de una solución de I-131 con activímetros en función de la variación de volumen y tipo de contenedor.

contenedor como en la Ecuación 5-6.

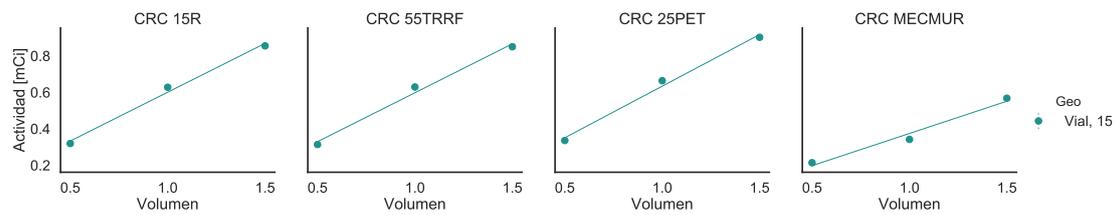
Los coeficientes representan el factor de corrección por volumen para obtener la actividad correcta, a medida que se varía el volumen de la solución radiactiva contenida por tipo de contenedor y activímetro. Los coeficientes para la ecuación 5-6, para I-131 son ilustrados en la Figura 5-26.

La menor discrepancia para las correcciones por volumen en un mismo contenedor por radionucleido y activímetro, fue obtenida para la segunda metodología, con Tc-99m y I-131.

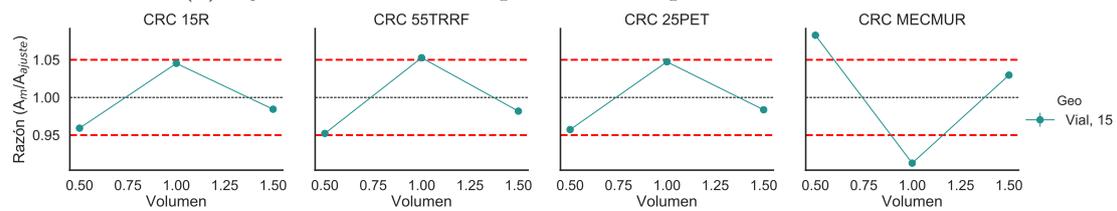
Potenciales variaciones entre diferentes contenedores y mismo volumen, puede deberse al diferente posicionamiento del contenedor en el activímetro (Diferencia en posicionamiento del vial y la jeringa). La primera metodología (concentración de actividad constante), es considerada inadecuada al introducir una dependencia entre la actividad y el volumen dispensado. Con la segunda metodología, en cambio, no se introducen dependencias entre actividades y volúmenes, y los factores de corrección por volumen pueden evaluarse más fácilmente. Se recomienda entonces, evaluar los factores de corrección por volumen para cada contenedor con la segunda metodología.

5.6. Control de calidad radiofármacos

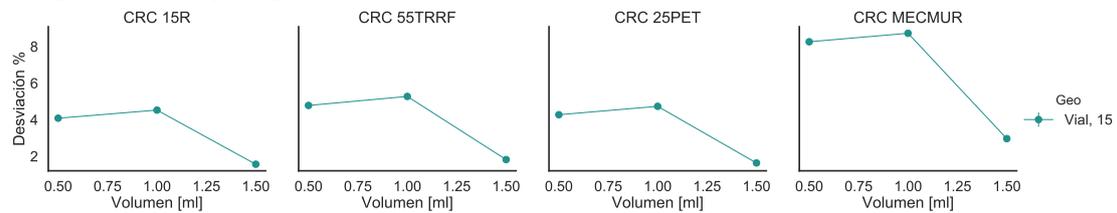
El detector de NaI(Tl) tipo pozo de $5.08 \times 5.08 \text{ cm}^2$, del sistema captus 3000. Para ser empleado para pruebas de contaminación superficial y de pureza radionucleida, antes es necesario calibrar el contador de pozo con fuentes de chequeo Eckert and Ziegler (trazable NIST $\pm 5\%$), tipo barra como: Na-22, Mn-54, Co-60, Co-57, Cs-137, Cd-109, Eu-152 y Ba-133. Con un tiempo vivo de medición de 1000 segundos.



(a) Ajustes de actividad por volumen para el vial de 15 ml .



(b) Razón entre la actividad medida y la actividad según ajuste por jeringa. La línea punteada roja representa el 5% de tolerancia.



(c) Error relativo porcentual entre actividad medida y actividad según ajuste.

Figura 5-23.: Efecto del cambio de volumen en la medición de actividad para el I-131, en el mismo contenedor. La actividad de referencia corresponde a la actividad de acuerdo al ajuste por tipo de contenedor. Corrección por volumen aplica a medidas fuera de tolerancia

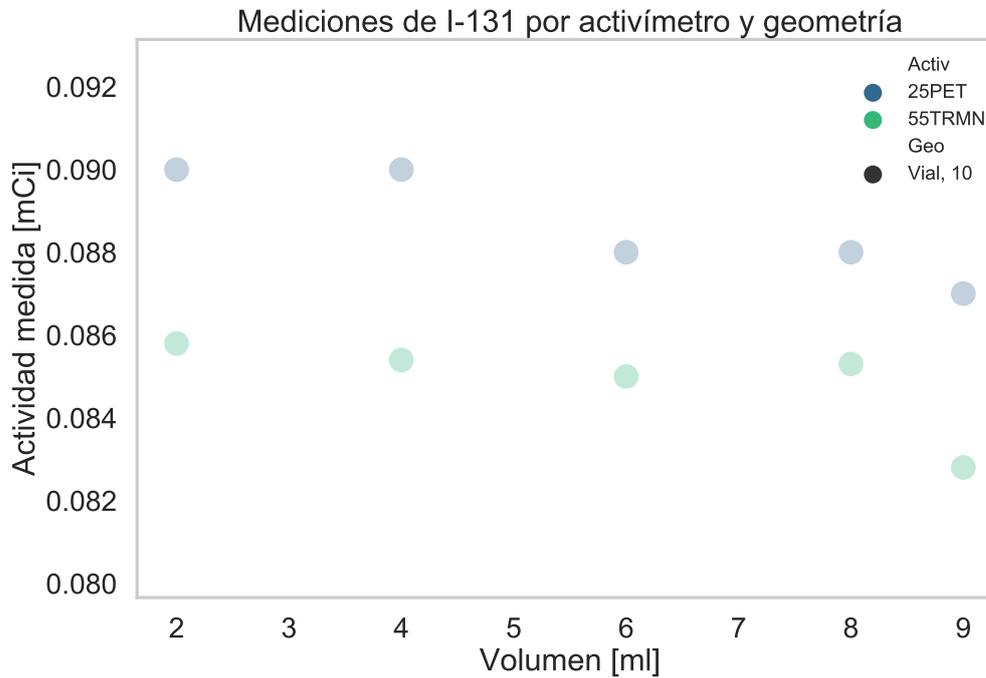


Figura 5-24.: Mediciones de actividad de una solución de I-131 con activímetros en función de la variación de volumen para el vial 10 ml .

Los fotopicos se ajustan a gaussianas, determinando el centroide y sigma, para realizar el ajuste canal-energía y determinar el FWHM y la eficiencia del contador de pozo. El ajuste entre la energía y el canal, en el Figura 5-27 es un polinomio de primer orden de la forma:

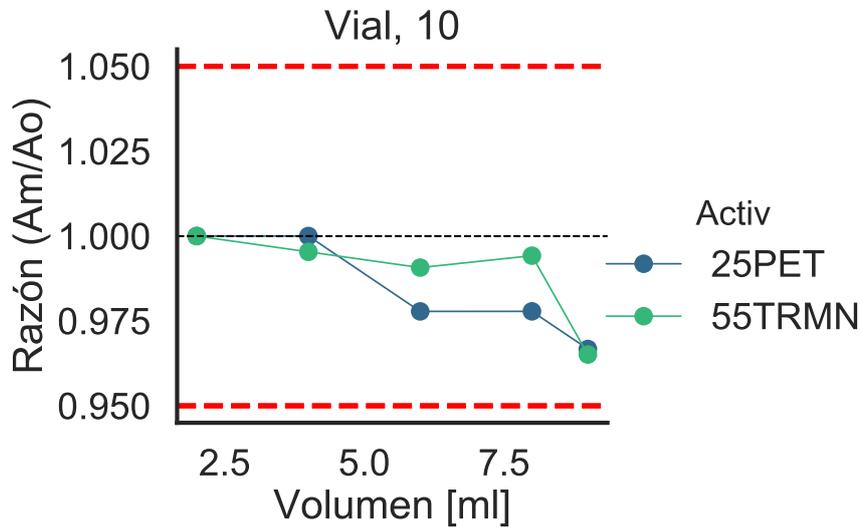
$$E_{\gamma} = 2.0457 \times \text{Canal} - 8.6993 \quad (5-7)$$

$$R^2 = 0.9996 \quad (5-8)$$

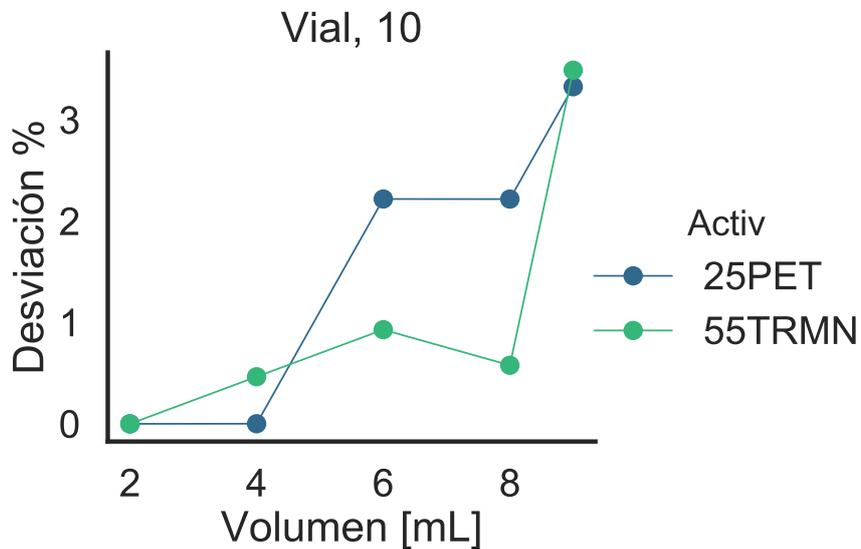
El FWHM vs Energía se ajusta a la función esperada con el resultado: $\text{FWHM (keV)} = 2.4 (4) E_{\gamma} + 0.002 (4) E_{\gamma} - 10 (5)$, como se muestra en la Figura 5-28. El comportamiento de la eficiencia es el esperado.

5.7. Incertidumbre total

La incertidumbre total es calculada en la aproximación más sencilla y es presentada en la Tabla 5-4 para el activímetro CRC-55 tR como ejemplo.



(a) Razón entre las lecturas de actividad y la de referencia (inicial) de I-131 en función del volumen y el tipo de contenedor. La línea punteada roja representa el 5% de tolerancia.



(b) Error relativo porcentual entre la lectura de actividad y la actividad de referencia (inicial).

Figura 5-25.: Efecto del cambio de volumen en la medición de actividad para el I-131, en el mismo contenedor. La actividad de referencia corresponde a la actividad inicial depositada en el contenedor.

Activímetro	Vial de 10 mL			R ²
	a	b	c	
CRC-25PET	-0.000017	-0.000245	0.090726	0.883044
CRC-55TR	-0.000073	0.000499	0.084899	0.672110

Figura 5-26.: Coeficientes del polinomio de segundo orden para calcular el factor de corrección volumétrica para I-131.

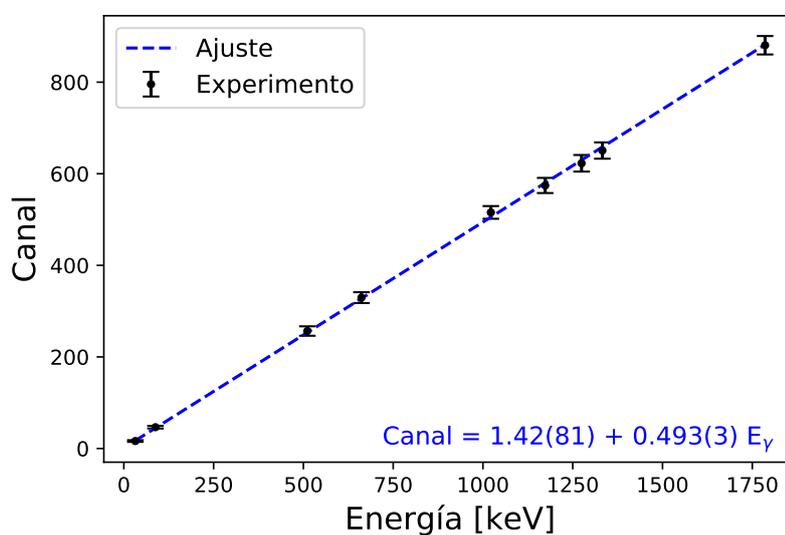


Figura 5-27.: Ajuste canal energía para el contador de pozo Captus 3000.

i	Fuente de incertidumbre	Valor (%)	Explicación
1	Estadística	0.1	Valores medidos repetidos
2	Factor de calibración	-	Servicio de calibración no disponible
3	Efecto del volumen	0.3	Del ajuste por tipo de contenedor
4	Variabilidad contenedor	0.1	test de reproducibilidad
5	Blindaje	-	No blindaje extra utilizado
6	Reproducibilidad de la cámara	0.8	Prueba anual fuente de chequeo
5	Linealidad	1	Prueba de control de calidad anual
6	Etc...		
		Incertidumbre estándar combinada $u_c(y)$	1.3
		Incertidumbre Expandida $U = k u_c(y)$	2.7

Tabla 5-4.: Tabla para estimación de incertidumbre CRC-55 tR de Radiofarmacia, Tc-99m. Jeringa de 1 ml.

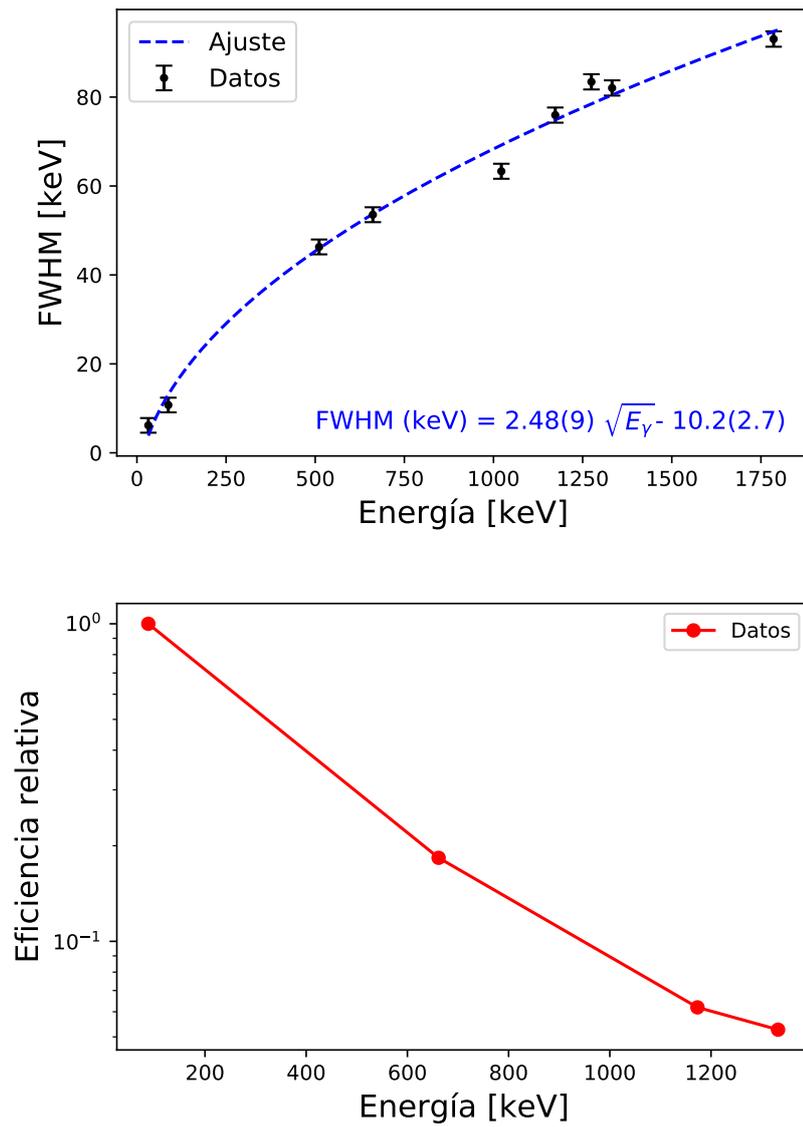


Figura 5-28.: FWHM en función de la Energía y ajuste a los datos. Eficiencia relativa en función de la Energía para el contador de pozo.

6. Conclusiones y perspectivas

Los niveles de referencia diagnósticos para radiofármacos, PET según datos 2019, son: F-18 FDG 9 mCi, Ga-68 Dotanoc 3.88 mCi y Ga-68 PSMA 4.46 mCi. Con esto, se estimó que, el paciente promedio para F-18 FDG es de 64 kg, con una actividad promedio inyectada de 8.97 ± 0.13 mCi. El 60 % de la actividad de F-18-FDG inyectado a los pacientes durante el 2019, cumple con tener una desviación máxima de ± 10 % de la actividad prescrita. Adicionalmente, se estima que se está inyectando una actividad 0.65 mCi menor a la prescrita. Para los radiofármacos marcados con Galio 68 en 2019, sin embargo, solo un poco más del 30 % cumple con tener una desviación máxima de ± 10 % de la actividad prescrita. Actualmente se encuentra en curso un estudio para encontrar las causas de estas variaciones mayores al ± 10 con respecto a la actividad prescrita por el médico nuclear.

La medición de actividad de la fuente de chequeo durante la prueba diaria, al monitorearse con la razón entre la actividad medida y la actividad esperada, mostró una diferencia promedio constante (en una sola dirección) del 3 % en los activímetros CRC-25 PET de medicina nuclear y el CRC-15R de la radiofarmacia. Sobre-estimando la medición de actividad en todos los casos. Estos activímetros tienen la particularidad de encontrarse en el interior de un castillo de plomo. Poniendo de manifiesto la necesidad de verificar, modificar y ajustar en el sitio de uso de los activímetros.

El monitoreo de la razón entre la actividad medida y la actividad esperada, de los demás activímetros de los servicios de medicina nuclear y radiofarmacia: CRC-55 tR (MN y RF), CRC 25 PET (RF), MecMurphill, Theodorico A y Theodorico B. Presentan una desviación promedio menor o igual al 1 % en la razón de actividad medida de la fuente de chequeo en la prueba diaria.

Basados en los resultados de las pruebas de control de calidad diarias y anuales, se encontró que el activímetro Theodorico B, podría emplearse como instrumento de referencia para radiofármacos PET en la institución.

Se confirmó la dependencia de la medición con el volumen, tipo de contenedor y activímetro utilizado. Donde los factores de corrección deben de ser determinados para cada activímetro y radionucleido, en una geometría particular.

El porcentaje de variación CV o repetibilidad con los activímetros, para Tc-99m y I-131, en todas las geometrías fue menor al 0.5 %. Para el Lu-177, un porcentaje de variación de hasta el 4 % fue encontrado.

La comparación entre dos metodologías, en las calibraciones subsidiarias o pruebas geométricas, para Tc-99m y I-131, permite concluir que la metodología en la cual se dispensaba una actividad radiactiva conocida, en un mismo contenedor al que se le añaden volúmenes crecientes de solución no radiactiva, es el mejor método a implementar para evaluar factores de corrección por volumen en la medición con activímetros.

Se recomienda implementar la evaluación del % de incertidumbre, derivado de la variabilidad en valores medidos repetidos en cada medida. Tomando la desviación estándar de los datos como un porcentaje del promedio. Suceptible de ser implementado para Tc-99m, Lu-177, I-131 y F-18.

Se recomienda incluir en el formato de inyección a pacientes PET una casilla para incluir la medida de actividad en la jeringa, post inyección (actividad residual).

Se recomienda la limpieza de la funda de los activímetros una vez terminada la jornada de trabajo ó la realización del test de contaminación. Para mayor estabilidad y prolongación de la vida útil del instrumento.

A. Anexo: Protocolo Calibraciones Subsidiarias

A.1. Cambio de Contenedor

De vial a jeringa

Las calibraciones subsidiarias son aquellas que se relacionan con contenedores (viales y jeringas) y volúmenes para los cuales los coeficientes de calibración no son suministrados por el fabricante.

Objetivos:

Testear el efecto del cambio de la geometría de la fuente (radiofármacos) por contenedor: de vial a jeringa en la medición de actividad.

Materiales

- Jeringas: 1 ml, 3 ml, 5 ml y 10 ml.
- Tapón para jeringa.
- Guantes.
- Pinzas.
- Toallas absorbentes.
- Micropipeta de 5 ml.
- Puntas para micropipeta de 5 ml.
- Nylon.
- Base para jeringas.
- Soporte tubos de ensayo.
- Vial.
- Gafas.
- Geiger Muller.

- Reloj: celular.
- Tijeras.

Radionucleido	Proveedor	Forma activa	Período semidesintegración	Jeringa-Problema
Tc-99m	Generador Mo-99/Tc-99m	Pertechnetato de Sodio (Tc-99m)	6 h	1 ml
F-18	Ciclotrón Siemens Local	Fluoruro de Sodio	110 min	3 ml, 5ml
Ga-68	Generador Ge-68/Ga-68	Cloruro de Galio	68 min	10 ml
I-131	Capsion GMS	Yoduro de Sodio	8 días	-
Lu-177	ITG GmbH, GE	Cloruro de Lutecio	6.6 días	3 ml, 5 ml
Ra-223	Bayer	Dicloruro de Radio	11.4 días	3 ml

Figura A-1.: Soluciones clínicas de radionucleidos para ser testeada.

Procedimiento:

1. Use los dosímetros de cuerpo y de anillo antes de iniciar la práctica.
2. Realice el lavado de manos de forma adecuada y emplee guantes, tapabocas y gafas.
3. Realizar los controles diarios del activímetro, incluyendo la corrección de fondo antes de iniciar cualquier procedimiento de medición.
4. Mida el fondo y las superficies con un detector Geiger Müller.
5. Cubra las superficies donde va a realizar la preparación con toallas absorbentes.
6. Corte aproximadamente 10 cm de nylon con las tijeras.
7. Tome la jeringa sin aguja del empaque y remueva el émbolo.
8. En la punta de la jeringa coloque un tapón para jeringa y asegúrese de que está correctamente posicionada (mayor parte jeringas - luer lock tip [tipo tornillo]).
9. Preparar la disolución radiactiva madre en el vial. De acuerdo a la Figura [A-1](#).
10. Seleccione el dial del radionucleido que se va a medir en el activímetro.

11. Posicione el vial en el porta muestras del activímetro e introduzcala en el pozo del activímetro.
12. Mida la actividad en el vial madre con el activímetro. Registre en el formato la fecha y la hora del celular en la que se realiza la medición. Para comprobar que el valor de actividad indicado es estable, retire el porta muestra y vuelva a introducirlo. Si el valor coincide con el inicial registre este en el formato.
13. Posicione la jeringa problema con el tapón en el soporte para tubos de ensayo.
14. Tome la micropipeta: ajuste, fije un volumen y coloque la punta de plástico correspondiente.
15. Transferir actividad-volumen al contenedor-jeringa problema . Para transferirlo empleé la micro-pipeta:, cargue en el vial madre y descargue en la jeringa problema, coloque el nylon en la jeringa y empiece a cerrar la jeringa con el embolo y el caucho, liberando la presión jalando suavemente el nylon. Como se ilustra en la Figura A-2.

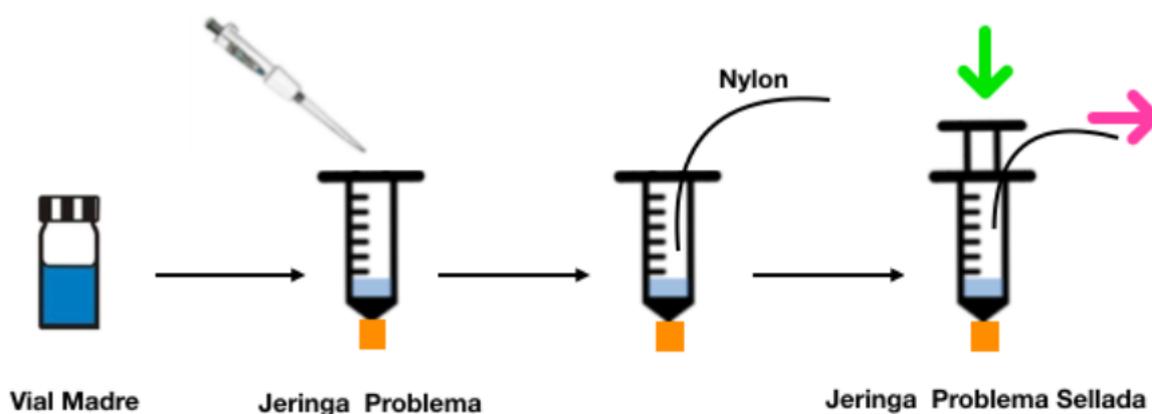


Figura A-2.: Procedimiento de dosificación de jeringas.

16. Deposite el nylon y la punta de plástico de la micropipeta en el recipiente destinado para tal fin.
17. Con la pinza tome la jeringa sellada del soporte para tubos de ensayo y posicione la en el porta muestras del activímetro.
18. Mida la actividad en la jeringa y la actividad restante en el vial. Registre en el formato la fecha y la hora del celular en la que se realiza cada medición (chequee estabilidad de la medida).
19. Una vez terminadas la prueba. Mida el fondo y las superficies con un detector Geiger Müller.

20. Calcular la lectura esperada para la actividad en la jeringa

$$\text{Actividad esperada}_{\text{jeringa}} = \text{Actividad antes}_{\text{vial}} - \text{Actividad después}_{\text{vial}} \quad (\text{A-1})$$

21. Calcule el porcentaje de error

$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{Actividad esperada} - \text{Actividad medida}|}{\text{Actividad esperada}} \times 100 \% \quad (\text{A-2})$$

22. Si el test geométrico excede la tolerancia de la práctica, un factor de ajuste debe ser aplicado a cualquier subsecuente actividad o geometría particular.

Como calcular un factor de corrección

$$\text{Factor de Corrección} = \frac{\text{Actividad esperada}}{\text{Actividad actual}} \quad (\text{A-3})$$

Como aplicar un factor de corrección Cuando una actividad es calibrada, se multiplica por el factor de corrección apropiado para obtener la lectura precisa de la actividad.

$$\text{Actividad Real} = (\text{Actividad actual})(\text{Factor de corrección}) \quad (\text{A-4})$$

A.2. Cambio de Volumen

Diferente Volumen- Mismo contenedor

Objetivo:

Testear el efecto del cambio de volumen de la fuente (radiofármacos) en el mismo contenedor.

Procedimiento:

1. Use los dosímetros de cuerpo y de anillo antes de iniciar la práctica.
2. Realice el lavado de manos de forma adecuada y emplee guantes, tapabocas y gafas.
3. Realizar los controles diarios del activímetro, incluyendo la corrección de fondo antes de iniciar cualquier procedimiento de medición.
4. Mida el fondo y las superficies con un detector Geiger Müller.
5. Cubra las superficies donde va a realizar la preparación con toallas absorbentes.
6. Ponga una actividad de material radiactivo a testear en un volumen igual o menor al 20 % del volumen del contenedor (Vial ó Jeringa).

7. Medir la fuente radiactiva en el contenedor de interés, siguiendo el procedimiento general de medición en el activímetro.
8. Añada una cantidad igual al 20 % del volumen del contenedor (Vial ó Jeringa) de solución no-radiactiva (debe ser de la misma forma química y densidad) extraída con la micropipeta. Agite para mezclar y mida la actividad.
9. Continúe añadiendo solución no-radiactiva (debe ser de la misma forma química y densidad) en incrementos del 20 % empleando una micropipeta. Agite para mezclar y mida la actividad después de cada adición.
10. Registre entre 4 y 5 medidas.
11. Una vez terminadas la prueba. Mida el fondo y las superficies con un detector Geiger Müller.
12. Puede realizar las adiciones de material no radiactivo a el contenedor de interés (Jeringa) empleando el nylon y el soporte para tubos de ensayos. Mencionado en la prueba anterior en el ítem 15 y 17.
13. Graficar Actividad vs Volumen, por contenedor.
14. Realizar ajuste polinomial de segundo orden para derivar una ecuación para el factor de corrección de volumen en función del volumen.

A.3. Práctica en frío

Manejo básico y calibración de micropipeta

Manejo básico micropipeta ¹:

Para absorber el líquido, el pistón es presionado hasta la primera posición, con la punta puesta en contacto con el líquido y luego, lentamente, se permite que el pistón vuelva a su posición original. Este paso permite el llenado de la punta con el volumen correspondiente. La punta de plástico no se seca por fuera ya que se considera que su superficie no absorbe líquido.

1. Aspiración: apretar el botón pulsador hasta el primer tope (Figura A-3A).
2. Con la pipeta en posición vertical, sumergir la punta entre 1 y 3 mm en la muestra.
3. Lentamente se aspira el líquido al relajar la presión del dedo sobre el botón pulsador (Figura A-3B). Si este paso no se realiza con atención, puede entrar aire en la punta y la cantidad de muestra aspirada no es la adecuada.

¹Tomado todo de: [http://sdf.webcindario.com/MANEJO %20DE %20LA %20MICROPIPETA.pdf](http://sdf.webcindario.com/MANEJO%20DE%20LA%20MICROPIPETA.pdf)

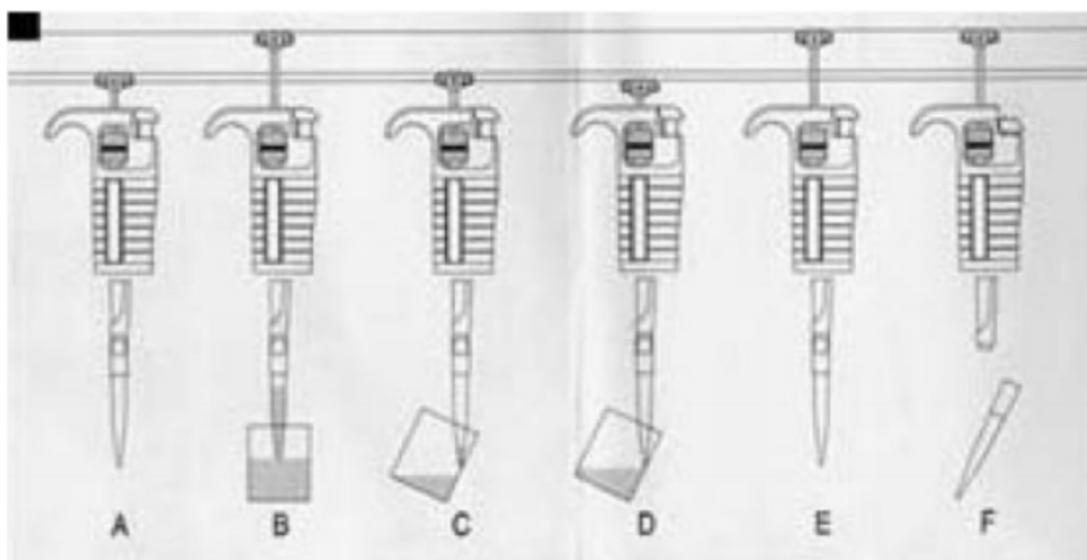


Figura A-3.: Posiciones de la micropipeta a la hora de medir un volumen específico. A: Botón pulsador en el primer tope, B: la punta de la micropipeta es sumergida entre 1 mm y 3 mm en la muestra para luego liberar el botón pulsador suavemente hasta su posición original, C: Forma correcta de dispensar el líquido medido en el recipiente correspondiente, D: Posición de la micropipeta al apretar el botón pulsador hasta el segundo tope, E: Vuelta a la posición inicial, F: Expulsión de la punta, la cual debe ser descartada en un recipiente apropiado

4. Esperar un segundo y retirar la punta del líquido.
5. Dosificación: colocar la parte inferior de la punta contra la pared interior del recipiente donde se depositará el líquido, con un ángulo entre 10° y 40° .
6. Apretar el botón pulsador suavemente hasta el primer tope (Figura A-3C) y esperar un segundo.
7. Apretar el botón pulsador hasta el segundo tope para vaciar el resto del líquido (Figura A-3D).
8. Manteniendo apretado el botón pulsador en el segundo tope, retirar la pipeta deslizando la punta por la pared del recipiente. Soltar luego el botón pulsador.
9. Expulsar la punta apretando el botón del expulsor (Figura A-3D, E y F).

Procedimiento de calibración de la micropipeta ²

Cuando la pipeta es de volumen variable, seleccionar para la calibración el volumen mínimo, el volumen máximo y un volumen intermedio, y para cada uno de ellos proceder como sigue:

- Antes de realizar la calibración debe llevarse a cabo una inspección visual de la balanza, comprobar que esté adecuadamente calibrada y llevar a cabo su limpieza, si es oportuno.
- Colocar el recipiente de pesada en el plato de la balanza, pesarlo y anotar el valor de la tara (que se tendrá en cuenta para seleccionar la incertidumbre expandida correspondiente al punto de calibración de la balanza más cercano a la masa total que se mide). Realizar un ajuste a 0 de la tara.
- Dispensar el volumen de agua destilada correspondiente al volumen nominal de la pipeta en el recipiente y anotar el valor de la pesada.
- Repetir el apartado C 10 veces consecutivas.

²Tomado de: http://www.seqc.es/download/revista/109/352/718168/1024/cms/QC_2006_104-110.pdf/

B. Tablas con especificaciones de activímetros y jeringas

Característica	Activímetro	Capintec CRC-15R	Capintec CRC-55tR	Capintec CRC-25PET
Voltaje Operación [V]			155.3	512-515
Gas		Argón	Argón Ultrapuro	Argón Ultrapuro
Blindaje adicional		X		X
Fuente chequeo		¹³⁷ Cs	¹³⁷ Cs	¹³⁷ Cs
Presión [atm]		12	12	5
Diámetro del pozo [cm]		6.1	6.1	6.1
Profundidad del pozo [cm]		25.4	25.4	25.4
Rango de Medición		0.01 μ Ci - 6.5 Ci	0.01 μ Ci - 6 Ci	
Resolución		0.01 μ Ci	0.01 μ Ci	
Blindaje Plomo [mm]			3.2	
Linealidad del sistema		$\pm 2\%$	$\pm 2\%$	$\pm 2\%$
Fondo alto pero aceptable		27 μ Ci < B < 500 μ Ci	16.9 μ Ci < B < 500 μ Ci	191.7 μ Ci < B < 6.12 mCi
Fondo demasiado alto		500 μ Ci	500 μ Ci	6.12 mCi
Autocero			± 0.3 mV desde la última medición	± 0.3 mV desde la última medición
Voltaje Nominal [V]			156.0 ($\pm 5\%$)	
Voltaje Mínimo [V]			148.2	
Voltaje Máximo [V]			163.8	

Tabla B-1.: Especificaciones Activímetros Radiofarmacia

Jeringa	Marca	Resolución [ml]	Longitud total [mm]	Longitud cilindro [mm]	Diametro externo [mm]	Diametro interno [mm]	Material	Espesor [mm]
1 ml	Alfa safe	0.02	94.8	84.7	6.40	4.69	Polipropileno	0.86
3 ml	Medispo	0.1	74.9	65.1	10.80	9.65	Polipropileno	0.58
5 ml	Medispo	0.2	87.0	73.8	13.70	12.45	Polipropileno	0.63
10 ml	Well	0.2	98.5	85.3	17.30	15.90	Polipropileno	0.70
20 ml	Alfa safe	1	115.1	102.4	21.55	20.05	Polipropileno	0.75
60 ml	BD	1	162.1	147	29.5	26.3	Polipropileno	3.2

Tabla B-2.: Especificaciones jeringas de uso clínico

C. Gráficos de pruebas de control de calidad en Activímetros

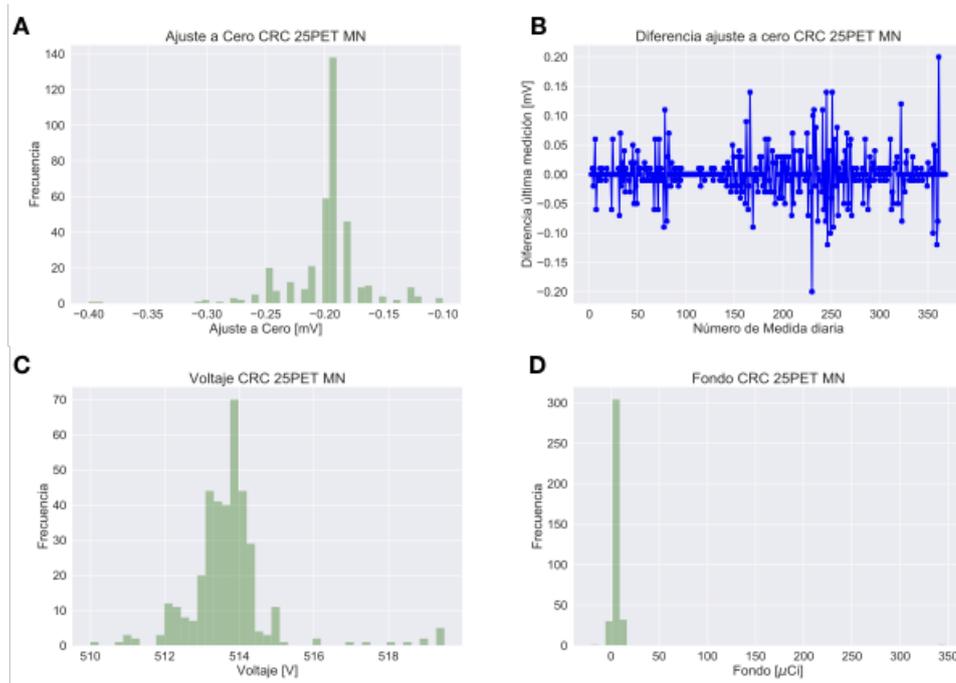


Figura C-1.: Prueba diaria CRC 25PET de medicina nuclear. Incertidumbres no son incluidas durante la prueba. Fuentes de incertidumbre son iguales en magnitud en cada fase, en lo referente a la escala.

Para el CRC 15R y CRC 55 tR en las Fig C-10a y C-10b, con Tc-99m se estimaron los períodos de semidesintegración de acuerdo a los datos:

$$T_{1/2} = 6.02 \pm 0.06 \text{ h} \quad \text{CRC-15R} \quad (\text{C-1})$$

$$T_{1/2} = 6.00 \pm 0.05 \text{ h} \quad \text{CRC-55tR} \quad (\text{C-2})$$

Entonces, para el CRC-15 R el rango es de 63.7 mCi a 0.105 mCi para el Tc-99m; y para el CRC-55 tR entre 72.1 mCi y 0.09 mCi para el Tc-99m. Así, todo el rango de actividades empleadas en la práctica clínica con Tc-99m es cubierto.

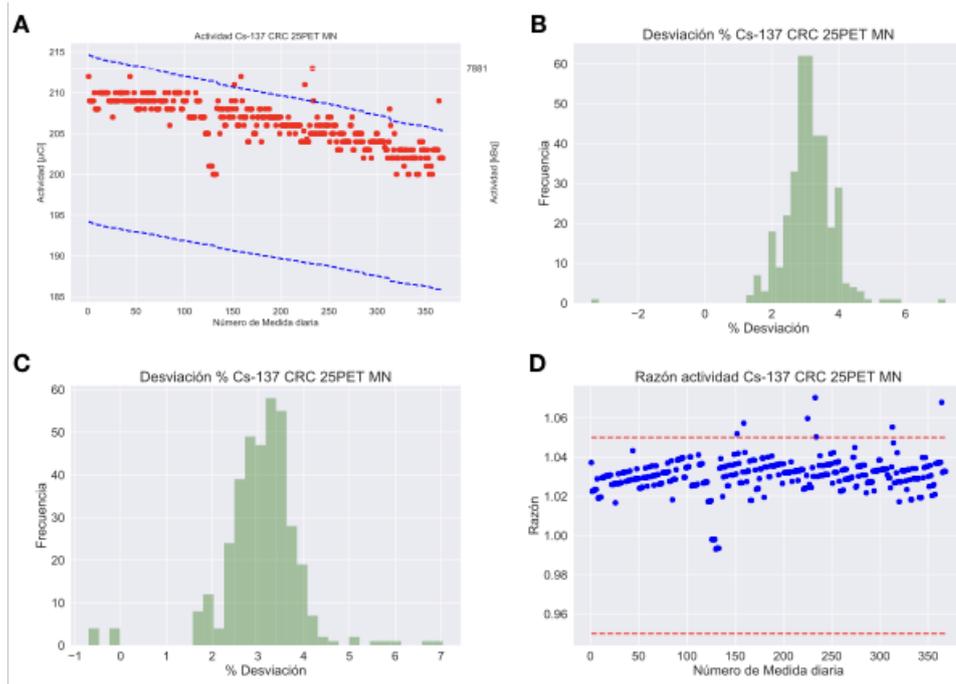


Figura C-2.: Prueba diaria CRC 25 PET con fuente de chequeo ^{137}Cs . Se ilustra actividad en el tiempo (A), desviaciones reportadas por el equipo (B), calculadas (C) y razón entre actividad medida y actividad calculada (D).

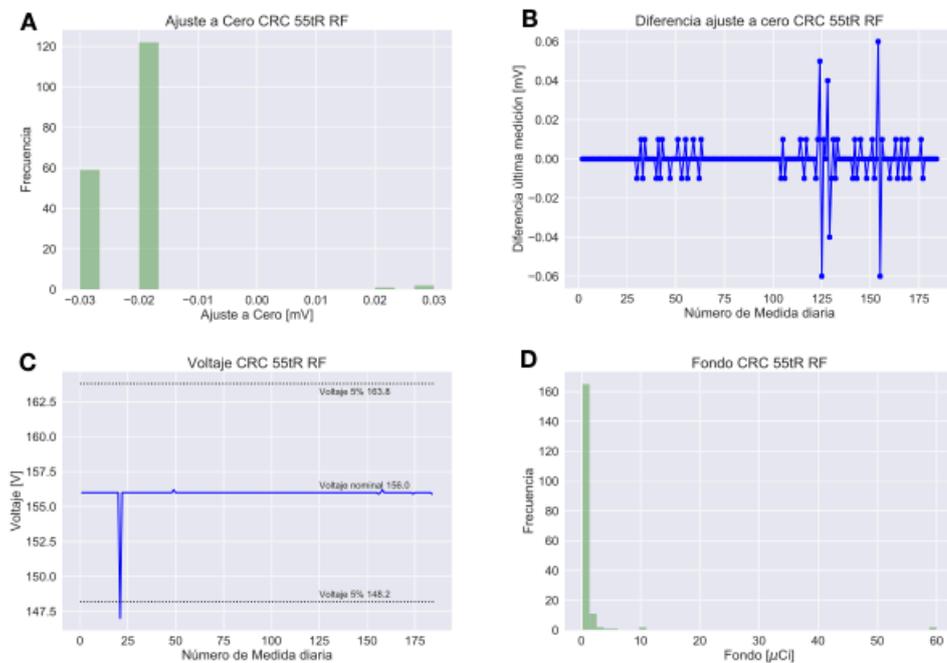


Figura C-3.: Prueba diaria CRC 55tR de la radiofarmacia. Incertidumbres no son incluidas durante la prueba. Fuentes de incertidumbre son iguales en magnitud en cada fase, en lo referente a la escala.

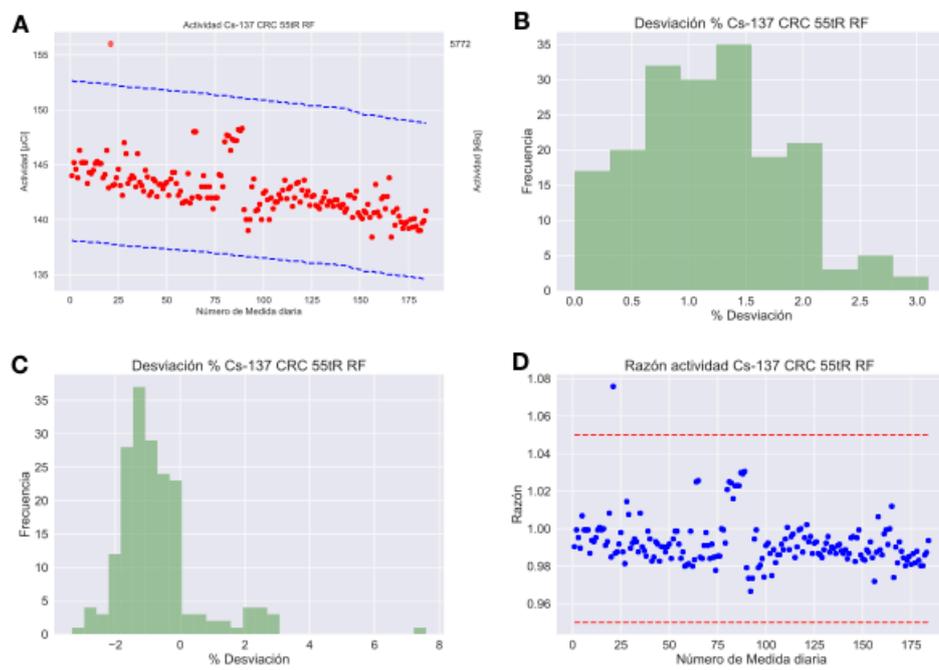


Figura C-4.: Prueba diaria CRC 55tR con fuente de chequeo ^{137}Cs . Se ilustra actividad en el tiempo (A), desviaciones reportadas por el equipo (B), calculadas (C) y razón entre actividad medida y actividad calculada (D).

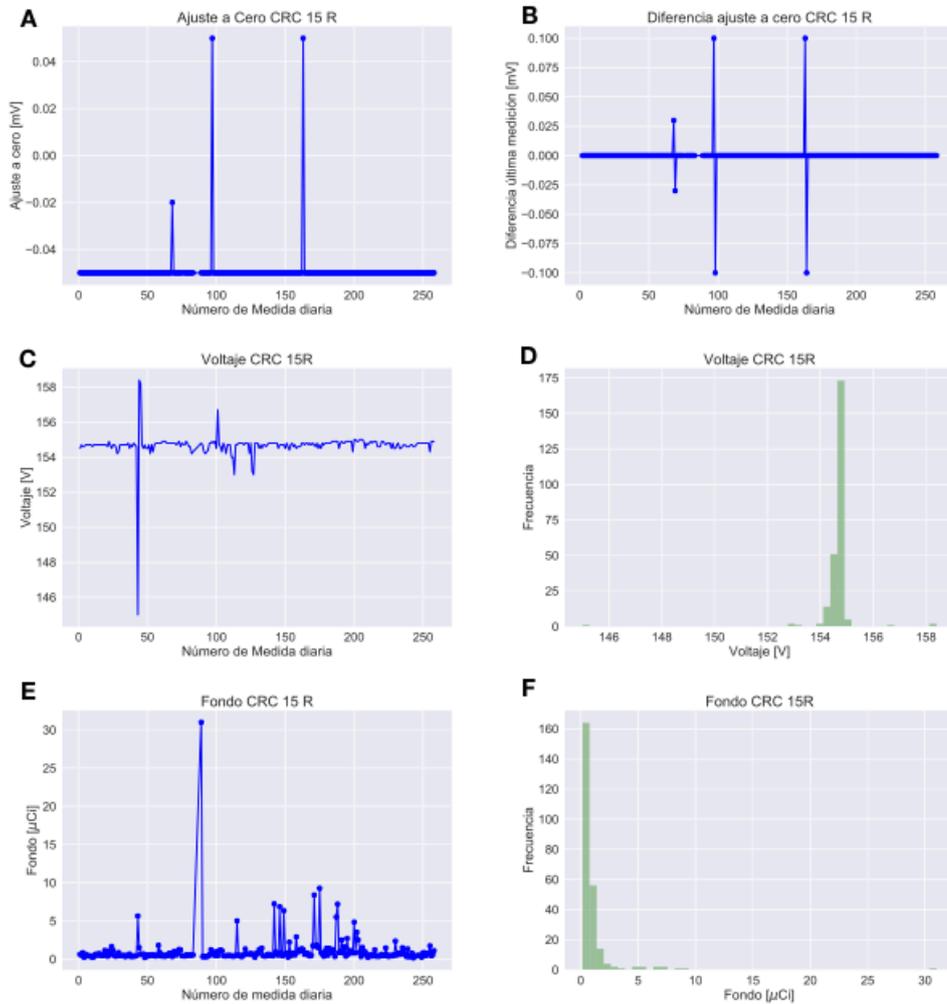


Figura C-5.: Prueba diaria CRC 15 R de la radiofarmacia. Incertidumbres no son incluidas durante la prueba. Fuentes de incertidumbre son iguales en magnitud en cada fase, en lo referente a la escala.

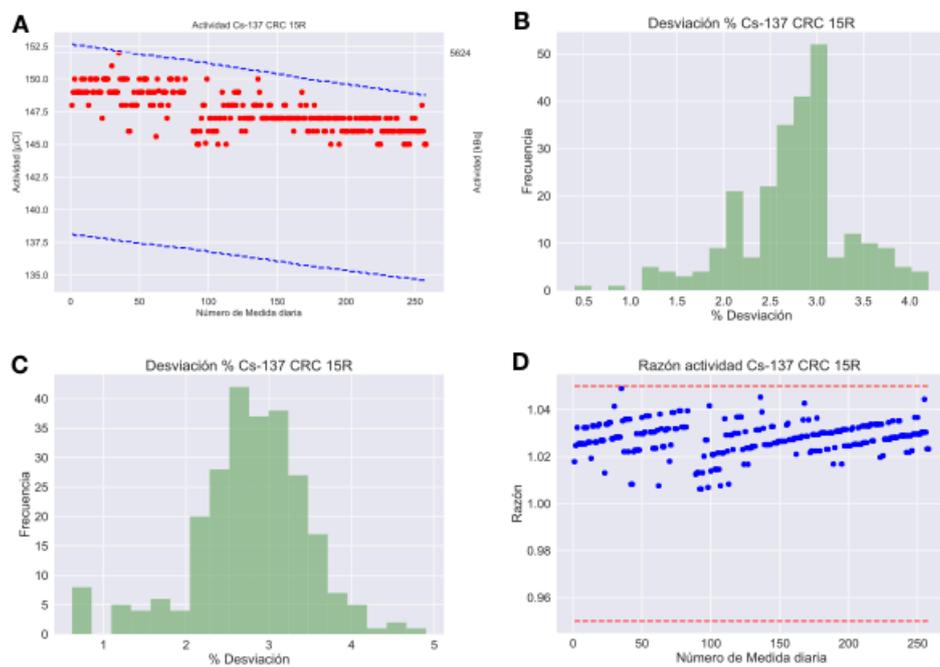


Figura C-6.: Prueba diaria CRC 15 R con fuente de chequeo ^{137}Cs . Se ilustra actividad en el tiempo (A), desviaciones reportadas por el equipo (B), calculadas (C) y razón entre actividad medida y actividad calculada (D).

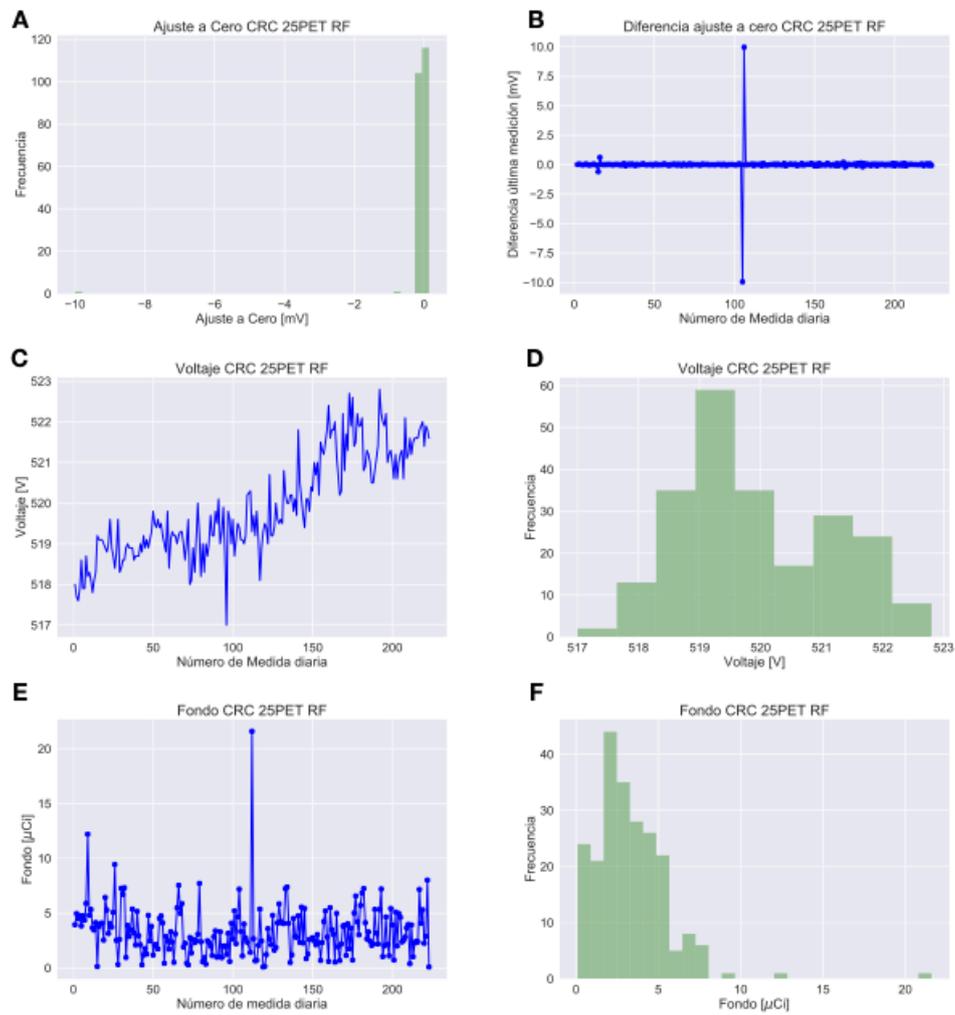


Figura C-7.: Prueba diaria CRC 25 PET de la radiofarmacia. Incertidumbres no son incluidas durante la prueba. Fuentes de incertidumbre son iguales en magnitud en cada fase, en lo referente a la escala.

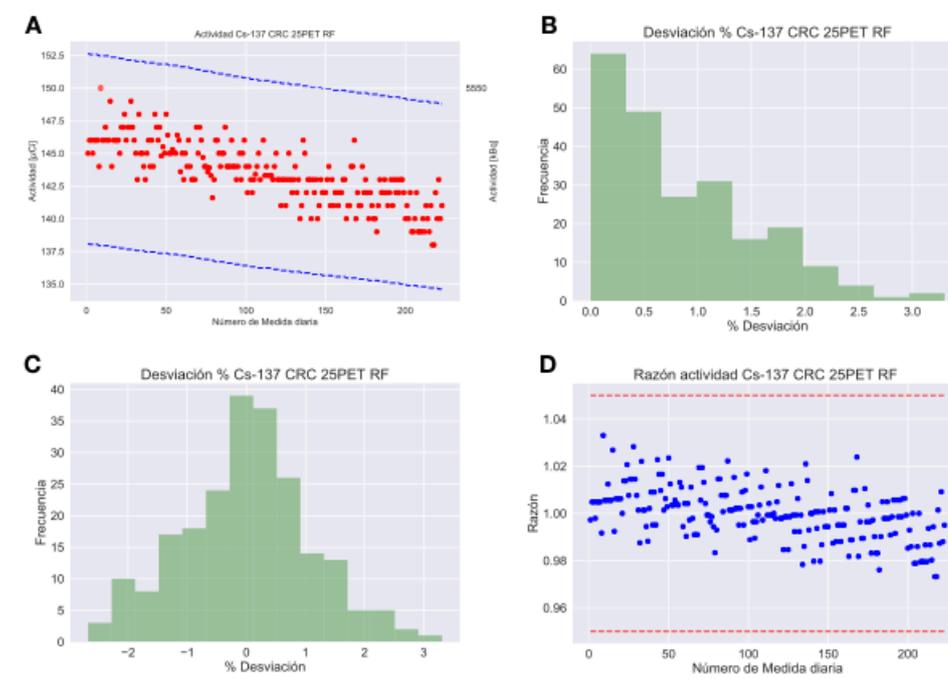
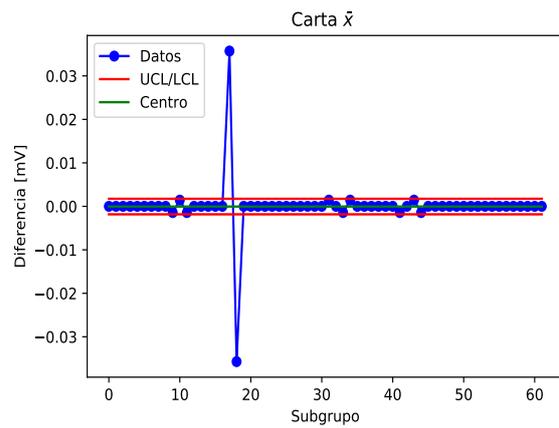
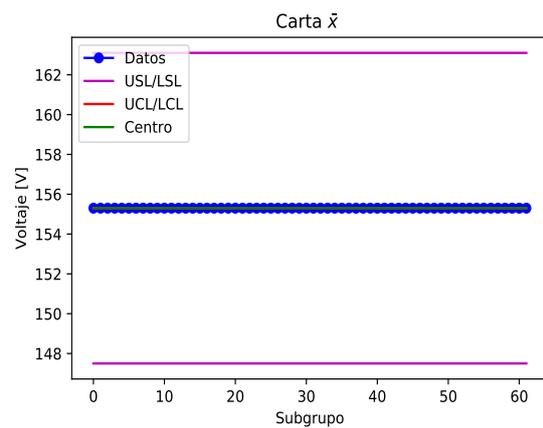


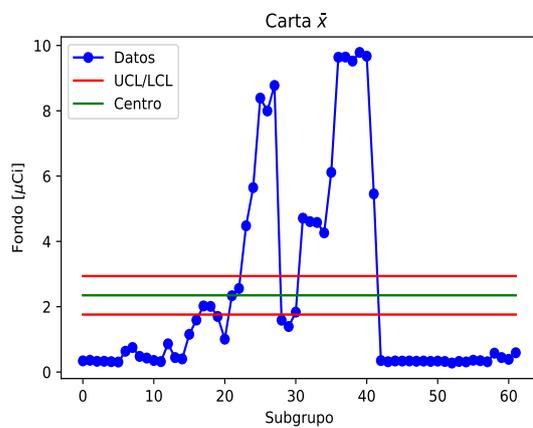
Figura C-8.: Prueba diaria CRC 25 PET con fuente de chequeo ^{137}Cs . Se ilustra actividad en el tiempo (A), desviaciones reportadas por el equipo (B), calculadas (C) y razón entre actividad medida y actividad calculada (D).



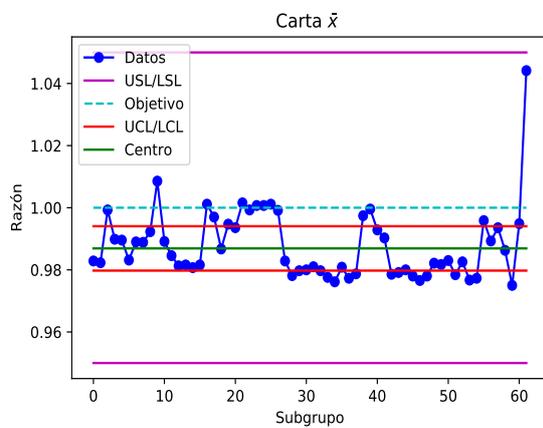
(a) Diferencia entre la última medición y la actual de ajuste a cero.



(b) Prueba alto Voltaje [V].

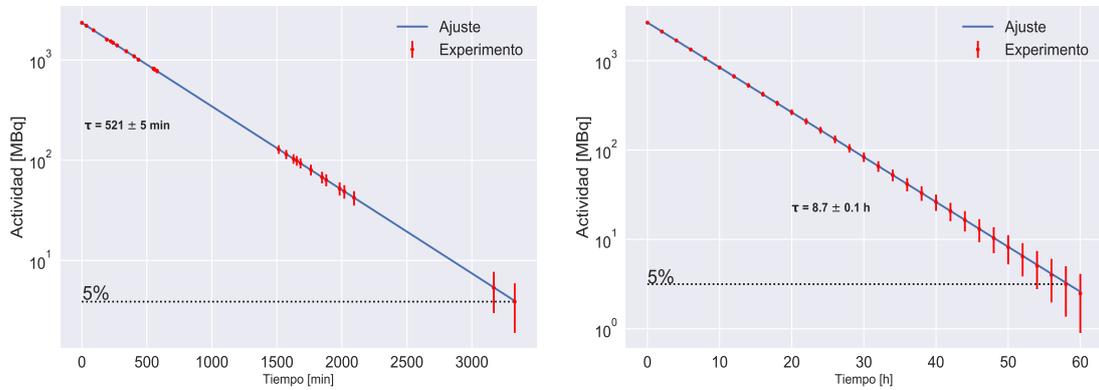


(c) Fondo [μCi].



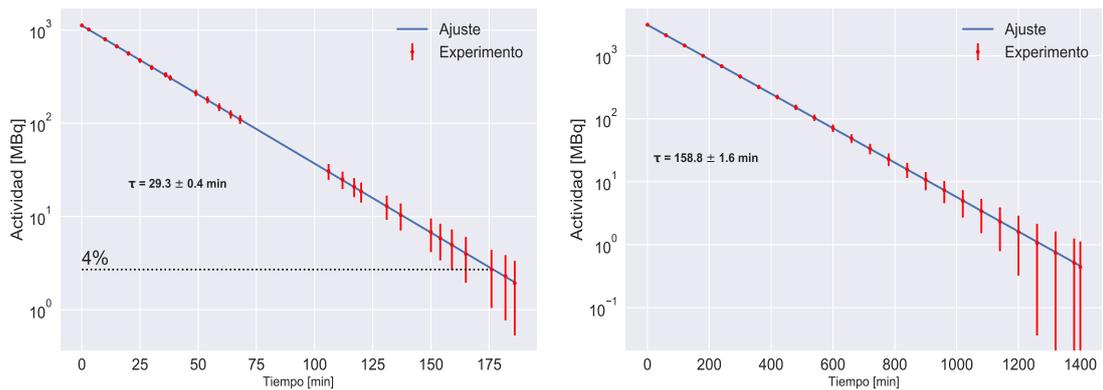
(d) Razón de actividades.

Figura C-9.: Cartas \bar{x} para la prueba diaria del Capintec 55 tR de Medicina Nuclear.



- (a) Linealidad CRC 15 R. Con fuente de Tc-99m, con un rango de actividad entre 63.7 mCi y 0.105 mCi.
- (b) Linealidad CRC 55 tR. Con fuente de Tc-99m, con un rango de actividad entre 72.1 mCi y 0.067 mCi.

Figura C-10.: Pruebas de linealidad por el método de decaimiento de una fuente de Tc-99m.



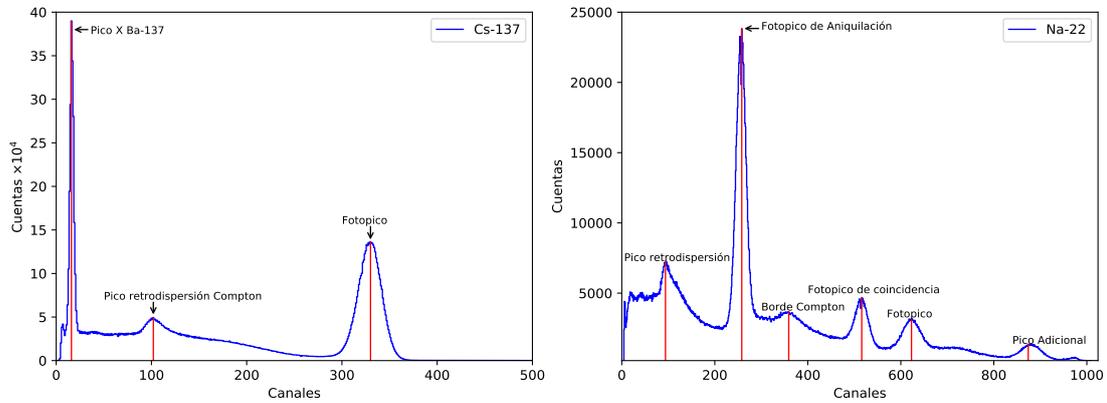
- (a) Linealidad CRC 25PET. Con fuente de C-11, en un rango de actividad entre 30.3 mCi y 0.052 mCi.
- (b) Linealidad MecMurphill. Con fuente de F-18, en un rango de actividad entre 83.9 mCi y 0.012 mCi.

Figura C-11.: Pruebas de linealidad por el método de decaimiento de una fuente de F-18 ó C-11.

D. Anexo: Estándares y gráficos empleados para calibración del detector NaI(Tl) tipo pozo de la Captus 3000

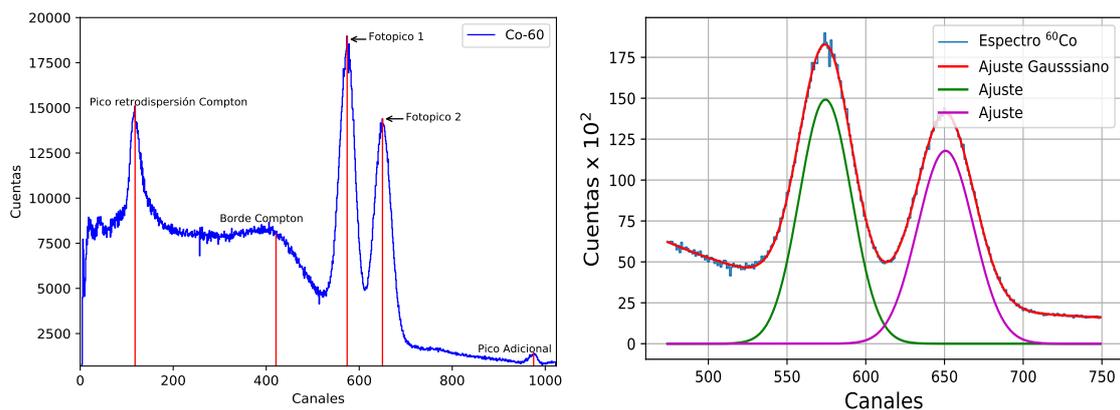
Nucleido	$T_{1/2}$	E_γ (keV)	b_γ [%]	Actividad $\pm 5\%$ (kBq)	Fecha
Na-22	2.6018 años	1274.537(7)	99.940 (14)	38.26	1 Marzo 2011
Mn-54	312.2 días	834.848(3)	99.976 (1)	37.26	
Co-57	271.74 (6) días	14.4	9.16 (15)	37.04	
		122.06065(12)	85.60(17)		
Co-60	5.2714 años	136.47356(29)	10.68(8)	38.74	
		1173.228(3)	99.85(3)		
Cd-109	461.9(4) días	1332.492(4)	99.983(6)	37.07	
		22.1 $K\alpha$	55.1 (15)		
		24.9	16.4		
Ba-133	10.52 años	88.0336(10)	3.644(16)	37.04	
		80.9979(11)	32.9(3)		
		302.8508(5)	18.34(13)		
Cs-137	30.08 años	356.0129(7)	62.05(19)	38.37	
		661.657(3)	85.1(2)		
		32.0 $K\alpha$	5.8		
Eu-152	13.517 años	36.4 $K\beta$	1.3	18.50	
		40.1 Sm $K\alpha$	58.0		
		121.78	28.53		
		344.28	26.59		
		1408.01	20.87		1 Marzo 2007

Tabla D-1.: Fuentes gamma tipo barra (Eckert Ziegler) para la Captus 3000. Vida media, energía y b_γ , tomado de Isotope Browser IAEA Nuclear Data Section



(a) Espectro de ^{137}Cs , con señalización de picos representativos. (b) Espectro de ^{22}Na , con señalización de picos representativos.

Figura D-1.: Espectro de la radiación emitida por ^{137}Cs y ^{22}Na , con número de cuentas en función del canal.



(a) Espectro de ^{60}Co , con señalización de picos representativos. (b) Ajustes gaussianos para los espectros de la fuente de ^{60}Co .

Figura D-2.: Pruebas de linealidad por el método de decaimiento de una fuente de F-18 ó C-11.

Bibliografía

- [1] Report 90. En: *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* 14 (2016), 10, Nr. 1. – ISSN 1473–6691
- [2] La PET/TC con 68Ga-PSMA en el cáncer de próstata. En: *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* 37 (2018), p. 130–138
- [3] AGENCY, International Atomic E.: *Quality Assurance for Radioactivity Measurement in Nuclear Medicine*. International Atomic Energy Agency, 2006. – ISBN 920–105306–1
- [4] ALESSIO, Adam M. ; FARRELL, Mary B. ; FAHEY, Frederic H.: Role of Reference Levels in Nuclear Medicine: A Report of the SNMMI Dose Optimization Task Force. En: *Journal of Nuclear Medicine* 56 (2015), Nr. 12, p. 1960–1964. – ISSN 0161–5505
- [5] ANDREO, P. ; BURNS, D.T. ; NAHUM, A.E. ; SEUNTJENS, J. ; ATTIX, F.H.: *Fundamentals of Ionizing Radiation Dosimetry*. Wiley, 2017. – ISBN 9783527409211
- [6] BERGER, M.J. ; HUBBELL, J.H. ; SELTZER, S.M. ; CHANG, J. ; COURSEY, J.S. ; SUKUMAR, R. ; ZUCKER, D.S. ; OLSEN, K. *XCOM: Photon Cross Section Database (version 1.5)*. National Institute of Standards and Technology. (2010)
- [7] CHERRY, S.R. ; SORENSON, J.A. ; PHELPS, M.E.: *Physics in Nuclear Medicine*. Saunders, 2003. – ISBN 9780721683416
- [8] CHU, R.Y.L. ; SIMON, W.E: Quality Control Testing of Dose Calibrators. En: *Journal of Nuclear Medicine Technology* 24 (1996), p. 124–128
- [9] CRISTANCHO, F. ; FAJARDO, F. *Física Experimental II (Mecánica e introducción a la física térmica)*, Notas de Clase. Agosto 2003
- [10] CRISTANCHO, L. *Instrumentación Nuclear, Notas de Clase*. Agosto 2013
- [11] INSTITUTE, American National S.: *Calibration and usage of “dose calibrator” ionization chambers for the assay of radionuclides*. American National Standards Institute, 2004
- [12] JACKSON, John D.: *Classical electrodynamics*. John Wiley & Son, 1999. – ISBN 0–471–30932

-
- [13] KNOLL, Glenn F.: *Radiation detection and measurement*. John Wiley & Son, 2010. – ISBN 978-0-470-13148-0
- [14] LABORATORY, National P. *Course: Radionuclide calibrator, Module 1: How a radionuclide calibrator works*
- [15] LABORATORY, National P. *Course: Understanding Uncertainty Budgets, Module 1: Creating a simple uncertainty budget*
- [16] LEO, William R.: *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1994. – ISBN 978-3-540-57280-0
- [17] MARKETS ; MARKETS. *Nuclear Medicine/Radiopharmaceuticals Market*
- [18] MARQUEZ MIRANDA, P.: *Diseño de protocolos en control de calidad de medicina nuclear en una IPS de alta complejidad de Bogotá*, Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá Facultad de Ciencias Departamento de Física, Tesis de Grado, 2019
- [19] MARTÍ, A.: Tumor neuroendocrino estadificado con galio68-tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada. En: *Revista Colombiana de Cancerología* 18 (2014), p. 46–49
- [20] USE OF BYPRODUCT MATERIAL, Medical: *U.S. Nuclear Regulatory Commission*. Medical use of byproduct material, 2007 (Title 10 Code of Federal Regulations Part 35)
- [21] OF PHYSICISTS IN MEDICINE, American A.: *The Selection, Use, Calibration, and Quality Assurance of Radionuclide Calibrators Used in Nuclear Medicine*. American Association of Physicists in Medicine, 2012 (Report of AAPM Task Group 181). – ISBN 978-1-936366-18-7
- [22] P.MALTBY: *Radiopharmacy quality control*. 2009. Berlin: Liverpool (UK), 2009 (consultado Diciembre 7, 2020)
- [23] TAYLOR, J.R.: *An introduction to error analysis*. University Science Book, 1997. – ISBN 0-935702-42-3
- [24] VARGAS, J.A.: *Control Estadístico de Calidad*. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias, 2006. – ISBN 958-701-725-0