

PROTECCIÓN RADIOLÓGICA EN MEDICINA NUCLEAR:
EL CONTROL DE CALIDAD

Por

Freddy Alberto Torrealba Anzola

Trabajo de ascenso presentado para optar a la categoría de Titular en el escalafón
del Personal Docente y de Investigación

UNIVERSIDAD CENTROCCIDENTAL “LISANDRO ALVARADO”
BARQUISIMETO, 2016

PROTECCIÓN RADIOLÓGICA EN MEDICINA NUCLEAR: EL CONTROL DE CALIDAD

Freddy Alberto Torrealba Anzola

Resumen

En el presente trabajo se estudia la importancia del control de calidad en la medicina nuclear, específicamente el aporte que éste proporciona para alcanzar los objetivos de la protección radiológica tanto del personal ocupacionalmente expuesto como de los pacientes. Se presenta un breve pasaje por la física de radiaciones ionizantes, las normativas de la protección radiológica. Se presentan las distintas características del Tecnecio radioactivo como material invaluable para el radiodiagnóstico. Finalmente se propone un microdispositivo para la detección del Tecnecio ligado a la molécula marcadora utilizando métodos electroquímicos, en el cual se obtienen resultados esperanzadores de hasta 0,05 micromol por litro.

PROTECCIÓN RADIOLÓGICA EN MEDICINA NUCLEAR:
EL CONTROL DE CALIDAD

Freddy Alberto Torrealba Anzola

UNIVERSIDAD CENTROCCIDENTAL “LISANDRO ALVARADO”

BARQUISIMETO, 2016

A la memoria de mi Padre
Benito Segundo Torrealba Gavidia
Dios lo tenga en la Gloria

AGRADECIMIENTO

Primera mente agradezco a Dios todopoderoso y a la Virgen por permitir realizar todos mis sueños. A mi querida esposa Mailyn por soportarme y apoyarme todos estos años. A mis hijos José Francisco, Simón Ignacio y a mi querida Ana Teresa, lejos geográficamente, pero siempre muy cerca en mi corazón. Mi santa madre Dilia Anzola de Torrealba, quien me indicó que el ir a la escuela era el mejor camino.

A la Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado” por su apoyo durante mi carrera como investigador, al laboratorio de Óptica “P.M. Duffieux” en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Franche-Comté.

A mis colegas franceses, de manera muy especial al Prof. Tijani Gharbi, quien gestionó mi pasantía postdoctoral que dió como fruto el presente trabajo.

Protección Radiológica en Medicina Nuclear: El Control de Calidad

Freddy Torrealba Anzola

10 de Marzo 2016

Índice general

1. La Radiactividad	11
1.1. Introducción	11
1.2. Mecanismos de transformación	12
1.2.1. Emisiones alfa	12
1.3. Transiciones Isobáricas	14
1.3.1. Emisión Beta	14
1.3.2. Emisión de positrones	14
1.3.3. Captura electrónica	16
1.3.4. Decaimiento gamma	16
1.3.5. Conversión interna	17
1.4. Cinética de transformaciones	18
1.4.1. Vida Media	18
1.4.2. Actividad	18
1.5. Interacción de radiación y materia	20
1.5.1. Relación rango-energía	20
2. Protección Radiológica	23
2.1. Introducción	23
2.2. Unidades de medida	23
2.3. Guías de seguridad Radiológica	27
2.3.1. Organismos reguladores	28
2.4. Filosofía de la seguridad radiológica	30
2.5. Límites de dosis	31
2.6. Dosis por ingestión de radioisótopos	32
3. Medicina Nuclear	35
3.1. Introducción	35
3.2. Diagnóstico médico	36

3.2.1. Imagenología	36
3.3. Radioterapia	38
3.4. Investigación médica	38
3.5. Producción del Tecnecio (^{99m}Tc)	39
3.5.1. Propiedades químicas del Tecnecio	39
3.5.2. Características nucleares del Tecnecio	39
3.5.3. Compuestos con Tecnecio	41
3.5.4. Los estudios analíticos	43
4. Control de calidad en medicina nuclear	45
4.1. Introducción	45
4.2. Control de Calidad del ^{99m}Tc por métodos electroquímicos	46
4.3. La radioprotección	47
4.4. Las técnicas voltamperométricas	48
4.5. Voltamperimetría cíclica	49
4.6. Montaje experimental	50
4.6.1. Diseño y construcción del microsistema	50
4.7. Resultados y discusión	54
5. Conclusiones	59

Índice de figuras

1.1.	Esquema de transformación del Radio	13
1.2.	Esquema de transformación del Potasio en Calcio	15
1.3.	Esquema de transformación del Sodio en Neón, por captura electrónica y emisión beta positiva	17
3.1.	Comparación de un estudio radiográfico y un estudio de me- dicina nuclear	37
3.2.	Diagrama de decaimiento del ^{99}Mo	40
4.1.	Esquema de una célula electroquímica	49
4.2.	Ejemplo de un voltagrama cíclico	50
4.3.	Procedimiento litográfico de deposición de microelectrodos	53
4.4.	Concepción del microsistema	54
4.5.	Detalle del microsistema prototipo para las primeras medidas	54
4.6.	Microsistema prototipo para las primeras medidas	55
4.7.	a) Voltamperogramas para diferentes concentraciones, b) Va- riación de la intensidad del pico de corriente en función de la concentración	56
4.8.	Microsistema y las conexiones electrónicas asociadas	56

Índice de cuadros

2.1. Transferencia lineal de energía de algunos rayos ionizantes . . .	26
2.2. Límites de dosis recomendados en situaciones de exposición planificada	32
3.1. Isótopos del tecnecio [1]	40

Introducción

Desde los descubrimientos de los rayos-x en 1895 por Wilhelm Röntgen y de la radioactividad en 1896 por Henri Bequerel, siempre se ha interesado en su posible utilización en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del hombre. En un principio se tenía poco cuidado con los efectos que las nuevas formas de radiación podían tener sobre la salud. Es así como por ejemplo en un principio se utilizaron soluciones de radio que eran vendidos para tratar una infinidad de afecciones, sin ningún tipo de afección.

Con todas las distintas implementaciones, se comenzó a observar quemaduras en piel de los operarios de rayos-X, así como diversas afecciones en los científicos que trabajaban con material radioactivo. Es de esta forma que por necesidad nace la protección radiológica, que en lo sucesivo se encargará estudiar en forma científica los efectos de las radiaciones ionizantes sobre el hombre y las medidas pertinentes a tomar para minimizar sus peligros. El presente trabajo versa sobre el control de calidad en la medicina nuclear y como este control tiene sus aportes para alcanzar los objetivos de la protección radiológica en medicina.

Para una mejor comprensión por parte del público no advertido, el primer capítulo se introduce al mundo de la radioactividad, las propiedades de ésta, las distintas formas en que un átomo radioactivo puede decaer. También se explica la interacción de la radiación y la materia el cual explica en parte los efectos que las radiaciones ionizantes tienen sobre los organismos vivos. En el segundo capítulo versa sobre la protección radiológica en si, las distintas definiciones, los organismos reguladores. Se expone la equivalencia entre la dosis absorbida por una masa cualquiera y su relación con el daño celular, los límites de dosis tanto individuales como colectivos, para las personas.

En el tercer capítulo se aborda la medicina nuclear, su definición, historia e importancia. Se habla sucintamente de la radioterapia y el uso de radioisótopos en la investigación médica. A continuación se hace una exposi-

ción particular sobre el tecnecio radioactivo, que nos conduce naturalmente a comprender el objetivo de la propuesta presentada en el capítulo cuatro, capítulo medular del trabajo, donde se expone específicamente el control de calidad de los compuestos de tecnecio y se propone un método alternativo para cuantificar la cantidad y calidad del radiofármaco utilizando métodos radioquímicos. Se describe el proceso de fabricación del microsistema y se muestran los resultados preliminares, desmotrando la linealidad de la concentración del tecnecio cuando utilizamos el método. Finalmente el último capítulo se exponen las conclusiones del presente trabajo.

Capítulo 1

La Radiactividad

1.1. Introducción

La radioactividad se puede definir como la emisión espontánea de radiación del núcleo de un átomo inestable, en este proceso se tiene que el átomo se transforma en otro, se desintegra o decae en otro estado del mismo átomo. En 1895, Roëntgen descubre los rayos X (por el cual obtendrá el premio novel en 1901). El anuncio de este descubrimiento impulsa a Becquerel a buscar la emisión de estos rayos en componentes fosforescentes. Sus experiencias dan como resultado la puesta en evidencia de una nueva radiación emitida por el uranio, incluso en ausencia de luz. Estos rayos U, si bien son similares a los rayos X de Roentgen no eran del mismo tipo lo que incitará a muchos físicos a intentar descubrir su naturaleza. Entre ellos, Pierre Curie y Marie Curie descubren dos nuevos elementos, el Polonio (nombre dado en homenaje por el origen de Marie) y el Radio. Descubren igualmente que las emisiones radioactivas son de tres tipos: radiación alfa (α), beta (β) y gamma (γ). Posteriores estudios demostraran la existencia de otras emisiones como las partículas de fisión y los neutrones. El elemento radiactivo inicial (nucléido o nuclido) que decae por cualquier modo es llamado *padre* y el producto es llamado *hija*. En la situación mas simple ocurre que la hija es estable. Si tenemos que sucesivas generaciones de hijas son radioactivas, se habla de cadena de decaimiento radioactivo.

1.2. Mecanismos de transformación

Las transformaciones radioactivas las podemos clasificar según las siguientes categorías:

1. Emisión alfa
2. Transiciones isobáricas (Dado el número atómico del núcleo padre Z , tendrá un núcleo hija de de valor $Z + 1$, si emite una partícula beta o $Z - 1$ si emite un positrón. La masa atómica de la hija es la misma que la del padre).
 - a) Emisión beta.
 - b) Emisión de positrones.
 - c) Captura de un electrón orbital.
3. Transiciones isoméricas (El número atómico y la masa atómica de padre y de la hija permanece invariante).
 - a) Emisión de rayos gamma.
 - b) Conversión interna.
4. Transiciones isotópicas: cuando hay emisión de neutrones, el padre y la hija tienen el mismo número atómico.

1.2.1. Emisiones alfa

La partícula alfa, es un núcleo de helio altamente energético que es emitida por un núcleo inestable cuando la razón neutrón-protón es demasiado baja. Esta constituida por dos protones y dos neutrones, con una carga eléctrica +2. Puesto que tanto el número atómico, como la masa atómica se deben conservar en una transición alfa, se tiene que el núcleo hija en debe tener un número atómico disminuido en dos y un número másico disminuido en cuatro con respecto a núcleo padre. En el caso del ^{210}Po , por ejemplo, la reacción es la siguiente:



En este ejemplo, ^{210}Po posee una relación neutrón-protón de 126:84 o 1,5:1. Luego de el decaimiento por la emisión de la partícula alfa, el núcleo

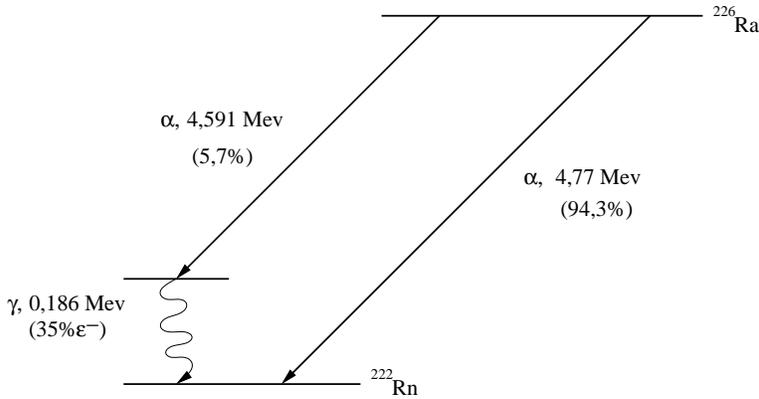


Figura 1.1: Esquema de transformación del Radio

hija estable, ^{208}Pb , esta formado tiene una relación neutrón-protón de 1,51:1. Con excepción, de $^{147}_{62}\text{Sm}$, los elementos que naturalmente emiten radiación alfa son los que poseen un número atómico mayor que 82. Se tiene una doble explicación. La primera es que la fuerza de repulsión electrostática en los núcleos pesados se incrementa mas rápido que la fuerza de cohesión nuclear, llegando a equiparar o a superar a esta última. La segunda explicación, se refiere a hecho de que la partícula emitida debe tener suficiente energía como para superar la alta barrera de potencial en la superficie del núcleo como resultado de la presencia de la carga positiva de los nucleones.

Las partículas alfa tienen un limitado poder de penetración en la materia, Las capas de piel muerta son lo suficientemente gruesa como para absorber toda la radiación alfa que emita la fuente radioactiva. Una de las consecuencias es que cuando la fuente es externa al cuerpo, no existe gran riesgo de exposición. En el caso de que el nucléido alfa emisor se deposite internamente, el efecto de pantalla de las capas muertas de la piel no existe y la energía de la radiación alfa se disipa completamente en el tejido.

Se presenta un esquema que muestra el decaimiento del Radio (^{226}Ra) (ver figura 1.2.1), en Radón (^{222}Rn), en un 94,3 % a su estado base y en un 5,7 % a un estado isomérico.

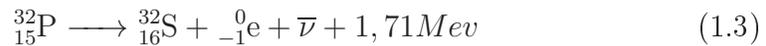
1.3. Transiciones Isobáricas

1.3.1. Emisión Beta

Una partícula beta, es una partícula que es indistinguible del electrón y es expulsada del núcleo de un átomo radioactivo cuya relación neutrón-protón es demasiado alta. La partícula posee una sola carga negativa ($1,602 \times 10^{-19} C$) y también es llamado negatrón, con una masa muy pequeña ($0,00055$ uma). Consideraciones teóricas concluyen la existencia de un electrón intranuclear. Parece como que la partícula beta se formara en el instante mismo de la emisión mediante la transformación de un neutrón en un protón y un electrón de acuerdo a la ecuación:



Esta transformación muestra que el decaimiento beta ocurre en nucleidos que poseen una sobre carga de neutrones. Para que la emisión beta sea energéticamente posible, la masa nuclear exacta del padre debe ser mayor a la suma de las masas del núcleo hija mas la partícula beta. Por ejemplo en el decaimiento radioactivo del fósforo al azufre estable de acuerdo a la ecuación:



En la figura 1.2 se muestra un esquema del decaimiento del potasio en calcio mediante la emisión de un partícula beta.

1.3.2. Emisión de positrones

En instancias donde la razón de neutrones y protones es demasiada baja y la emisión alfa no es energéticamente posible, el núcleo puede, bajo ciertas condiciones, lograr la estabilidad mediante la emisión de un positrón. Un positrón es una partícula beta cuya carga es positiva. En todos los demás aspectos posee los mismos atributos de la partícula beta negativa, su masa es $0,000548$ uma y su carga es $+1,602 \times 10^{-19} C$. Cuando el núcleo emite un positrón se pierde una carga positiva, quiere decir que el núcleo hija posee un número atómico menor que el núcleo padre. El número másico de la hija permanece invariante, como en toda transición nuclear que envuelve electrones. En el caso del ${}^{22}Na$, por ejemplo, tenemos:

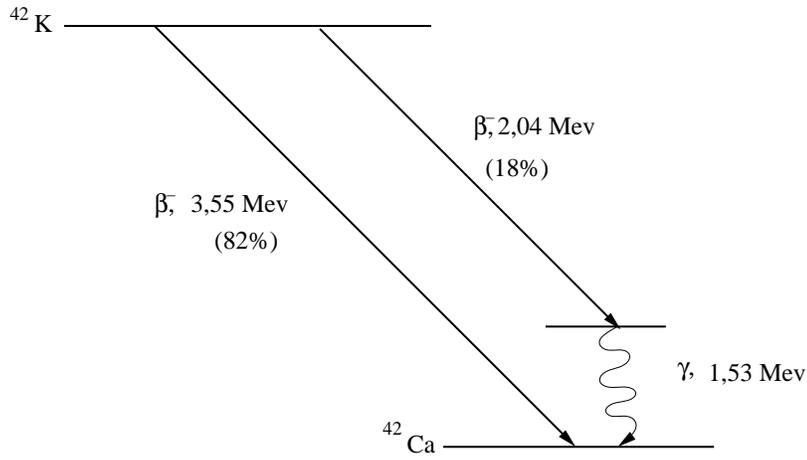


Figura 1.2: Esquema de transformación del Potasio en Calcio



Mientras que el electrón existe libremente en la naturaleza, los positrones tiene una existencia transitoria. La manera como desaparecen es de sumo interés y de gran importancia en la radiofísica sanitaria: El positrón se combina con un electrón y se aniquilan, como resultado emergen dos fotones gamma cuya energía es igual a la masa equivalente del positrón y el electrón.

Para que pueda haber una emisión de positrón, se debe cumplir la siguiente ecuación de conservación:

$$M_p = M_d + M_e + Q \quad (1.5)$$

donde M_p , M_d , M_e , son las masas del núcleo padre, el núcleo hija y el positrón, respectivamente, Q es la masa equivalente de la energía de la reacción. Puesto que el núcleo hija es un número atómico menor al padre, éste debe perder un electrón orbital inmediatamente luego de la transición. En términos de masas atómicas, debemos tener que la ecuación de conservación es:

$$M'_p = M'_d + 2 M_e + Q \quad (1.6)$$

1.3.3. Captura electrónica

La ecuación 1.6 muestra que, si un átomo deficiente en neutrones quiera alcanzar su estabilidad por la emisión de un positrón, su peso debe superar al de su hija en al menos dos masas electrónicas. Si este requerimiento no puede alcanzarse, entonces el mecanismo mediante el cual se compensa la deficiencia de neutrón se conoce como captura electrónica o captura K . En esta transformación radioactiva, uno de los electrones orbitales es capturado por el núcleo. Puesto que los electrones de la capa K son los más próximos al núcleo, que lo de las otras capas, la probabilidad de la captura electrónica de esta capa es mayor a cualquier otra. Como para la emisión de positrones, el número atómico de la hija es uno menor que la del padre, mientras que la masa atómica permanece sin cambios. La ecuación de balance de masa que se debe satisfacer es:

$$M_p + M_e = M_d + \phi + Q \quad (1.7)$$

la sola diferencia que tenemos aquí es el término ϕ que es la energía de enlace del electrón capturado, M_p , M_d , M_e son las masas atómicas exactas de del núcleo padre, hija y del electrón capturado, Q es la energía de la reacción.

En la figura 1.3 mostramos el decaimiento del sodio 22 en el cual se observa un porcentaje por emisión de positrones y otro porcentaje por captura electrónica.

1.3.4. Decaimiento gamma

Los rayos gamma son radiaciones electromagnéticas monocromáticas emitidas desde el núcleo de un átomo en estado excitado después de una transformación radioactiva. Esto provee al núcleo de un mecanismo para liberar los núcleos de su energía de excitación. Debido a que la radiofísica sanitaria se ocupa de toda la radiación que emite de la sustancia radiactiva, y ya que los rayos-X son indistinguibles de los rayos gamma para efectos biológicos, los rayos-X característicos que provienen de la estructura extra nuclear de muchos isótopos deben considerarse a la hora de evaluar el riesgo radiológico. Sin embargo, los rayos-X de baja energía deben ser tomados en cuenta solo en caso de radioisótopos depositados internamente. En el proceso de aniquilación de positrones con electrones se producen dos rayos gamma de $0,511 \text{ Mev}$, estos deben tomarse en cuenta a la hora de calcular los riesgos radiológicos. Por ejemplo cuando se considere el riesgo radiológico del ^{22}Na , los

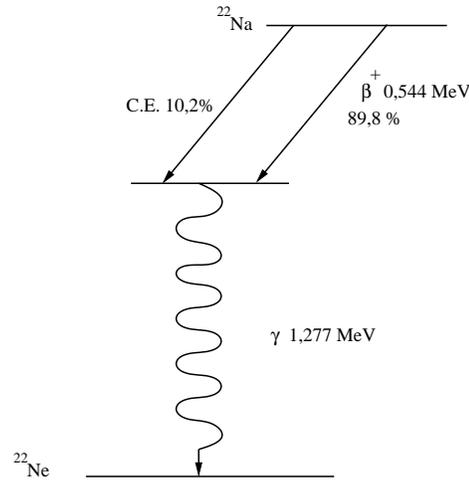
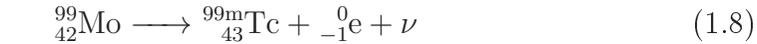


Figura 1.3: Esquema de transformación del Sodio en Neón, por captura electrónica y emisión beta positiva

dos fotones que se producen en el proceso de aniquilación (que no muestran en el esquema 1.3) deben considerarse junto al fotón gamma de 1,277 MeV. Una reacción particularmente interesante es la siguiente:



El molibdeno 99 decae por emisión β en Tecnecio 99 meta estable, que a su vez emite un fotón gamma de 140 KeV, este átomo en particular es muy utilizado en medicina nuclear.

1.3.5. Conversión interna

Se llama conversión interna cuando un rayo gamma de un núcleo excitado interactúa con electrones de las capas K o L del átomo, haciendo que estos electrones sean expulsados y se produzcan Rayos X característicos por efecto de cascadas dentro de las capas atómicas. La energía cinética de los electrones expulsados (o electrones de conversión) se calcula haciendo la diferencia entre la energía del fotón gamma emitido y la energía de enlace del electrón, como consecuencia de la conversión interna en átomos con alto número atómico Z

resultan dos grupos de de electrones que difieren en energía cinética por sus energías de enlace de los niveles K o L .

1.4. Cinética de transformaciones

En el estudio de las transformaciones nucleares, la cinética involucrada es muy importante en la caracterización de los radioisótopos. La rapidez con la que los decaimientos ocurren se establecen a través de estudios empíricos de los distintos radionucleidos y son propios a cada uno de ellos. Para un mismo elemento, dos radioisótopos diferentes, poseen cinéticas diferentes.

1.4.1. Vida Media

El tiempo requerido para que la cantidad de un radioisótopo dado decaiga a la mitad de su valor original se denomina **vida media** y representa una medida de la rapidez con la que el radioisótopo efectúa su transformación, la vida media de un radioisótopo es una propiedad inalterable y no existe ningún mecanismo físico o químico que la cambie. El rango de vida media puede estar entre los microsegundos y los millardo de años.

1.4.2. Actividad

Cuando se ésta en presencia de elementos radioactivos, una de las características de estos es su actividad. La actividad de un radionucleido es el número de desintegraciones radioactivas por unidad de tiempo. La Unidad es el Becquerel (por Henri Becquerel (1852-1908), también se ha utilizado el Ci :

- $1 Bq = 1$ desintegración por segundo
- $1 Ci$ (Curie) = $37 GBq$
- $1 mCi = 37 MBq$
- $1 MBq = 27 \mu Ci$

Decaimiento de un radioisótopo simple

En un experimento básico de un decaimiento radioactivo, todos los núcleos de un nucléido tienen idéntica probabilidad de decaer. Esta probabilidad $P(dt)$ en el intervalo dt es proporcional solo a dt , si dt es suficientemente pequeño de manera que $P(dt) \ll 1$. La constante de proporcionalidad λ , llamada constante de decaimiento, es diferente para diferentes nucléidos, por lo tanto:

$$P(dt) = \lambda dt \quad (1.10)$$

para calcular la probabilidad que un núcleo dado sobreviva en un intervalo de tiempo t , dividimos este en n intervalos iguales de una duración dt . La probabilidad de que sobreviva al primer intervalo es:

$$1 - P(dt)$$

al segundo intervalo es:

$$[1 - P(dt)]^2$$

y al $n - \text{ésimo}$ intervalo:

$$[1 - P(dt)]^n$$

Por lo cual podemos reescribir la ecuación 1.10 como:

$$(1 - \lambda dt)^n = \left(1 - \frac{\lambda t}{n}\right)^n \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{dt \rightarrow 0} e^{-\lambda t} \quad (1.11)$$

Esta es la probabilidad de sobrevivencia de un núcleo. Si N_0 núcleos idénticos estaban presentes inicialmente, el número mas probable de sobrevivientes después de un tiempo t es:

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t} \quad (1.12)$$

Esta ecuación también puede derivarse de un manera muy simple notando que si N son los núcleos presentes, el número probable de decaimientos en un intervalo dt es:

$$-dN = P(dt)N \quad (1.13)$$

$$= \lambda dt N \quad (1.14)$$

puesto que cada decaimiento reduce N . La ecuación 1.12 se obtiene por una simple integración.

1.5. Interacción de radiación y materia

La radiofísica sanitaria (Health Physics) es una rama de la física que se ocupa de sentar las bases en el área de la ingeniería sanitaria con el objetivo de proveer protecciónal individuo y a la población contra los efectos no deseados de las radiaciones ionizantes y las no ionizantes. En función de lo antes expuesto el personal de protección radiológica debe entender los mecanismos por los cuales la radiación interactúa con la materia, de esta forma será competente para medir y/o calcular la dosis absorbida por radiación, como también poder disminuir esta optimizando los procesos o construyendo apantallamientos para las radiaciones.

1.5.1. Relación rango-energía

Dependiendo de la emisión de la radiación de los nucleidos (α, β, γ), los mecanismos de interacción de éstas con la materia difieren. Las partículas alfa y beta, por ser corpusculares y poseer carga interactúan principalmente por las fuerzas eléctricas. Las partículas beta, por ser menos masivas (aprox. $1,3615 \times 10^{-4}$ menor que la partícula alfa) posee un poder de penetración mayor, a su paso pierde su energía por excitación e ionización. La partícula beta interactúa con los electrones orbitales de los átomos constituyentes de la materia, estos pueden ser expulsados, generandose una ionización del átomo interactuante, si ϕ es el potencial de ionización del medio absorbente y E_i la energía perdida por la partícula beta durante la colisión, la energía cinética del electrón expulsado, E_k , es:

$$E_k = E_i - \phi \quad (1.15)$$

En muchos casos, las colisiones generan solo un par de iones, en otros casos los electrones expulsados tienen suficiente energía cinética para producir pequeños grupos cerrados de varias ionizaciones. En menor proporción las colisiones producen electrones cuya energía cinética puede ser del orden de $1KeV$, que pueden viajar largas distancias, éstos son llamados rayos Delta.

La tasa lineal de pérdida de energía por excitación e ionización puede calcularse con la siguiente ecuación [2]:

$$\frac{dE}{dx} = \frac{2\pi q^4 N Z \times (3 \times 10^9)^4}{E_m \beta^2 (1,6 \times 10^{-6})^2} \left\{ \ln \left[\frac{E_m E_k \beta^2}{I^2 (1 - \beta^2)} \right] - \beta^2 \right\} \frac{Mev}{cm} \quad (1.16)$$

Las partículas alfa tienen el doble de carga que un electrón y son mucho más masivas, por ello son menos penetrantes que las partículas beta. En el aire las partículas alfa solo viajan algunos centímetros, mientras que en el tejido, el rango se mide en micrómetros. El mecanismo de pérdida de energía de las partículas alfa es considerado en radiofísica sanitaria por ionización y excitación. Cuando una partícula alfa pasa a través de aire o de un tejido, pierde en promedio 35 eV por par de iones creados. Debido a su carga y su gran masa, la partícula alfa tiene una velocidad relativa muy baja, la cantidad de iones que produce es muy alta, del orden de miles de pares de iones por centímetro recorrido en el aire.

Para los rayos gamma, por ser eléctricamente neutros, se atenúan solo por choques con las partículas, a diferencia de la radiación corpuscular, para los cuales tenemos un rango definido en la materia donde son completamente absorbidos, a la radiación gamma se le puede reducir su intensidad incrementando el ancho del absorbedor, nunca es completamente detenida. La ley que describe esta absorbancia es la ley exponencial.

$$I(t) = I_0 \exp(-\mu t) \quad (1.17)$$

donde μ es el coeficiente de absorción másico del material y t el ancho del material.

Los mecanismos de interacción por los cuales la radiación gamma se atenúa en la materia y que importan para efectos de radioprotección son cuatro. El efecto fotoeléctrico y la dispersión Compton, que predominan para energías que no excedan $1,02 \text{ Mev}$ estas interacciones tienen lugar entre el rayo gamma y los electrones orbitales. Para energías mayores que ésta, puede ocurrir la producción de pares electrón-positrón. Estas tres interacciones de rayos gamma dan como resultado la producción de electrones en el material absorbente. Para fotones gamma cuya energía $E \gg 2m_0c^2$, éste puede ser absorbido por el núcleo e iniciar una reacción en nuclear, produciéndose ulteriormente la emisión de otra radiación.

Capítulo 2

Protección Radiológica

2.1. Introducción

La utilización creciente en medicina de las radiaciones ionizantes (Radiología convencional, TAC, TEP, SPECT, medicina nuclear) para obtener imágenes diagnósticas y para tratamientos terapéuticos, no cesa de aumentar en el mundo. Si bien no podemos negar los beneficios de estos exámenes, debemos también considerar que las radiaciones ionizantes en estas circunstancias también puede acarrear efectos no deseados, por esta razón se impone la optimización de los procesos. Los elementos claves para esta optimización se sitúa en varios niveles, en el presente trabajo se está interesado en los avances tecnológicos que influyen en descender, tanto como sea razonablemente posible, los valores de exposición a las radiaciones ionizantes en la obtención de imágenes por los métodos de la medicina nuclear. En el presente capítulo se esbozan los principios generales de la protección radiológica haciendo énfasis de su utilización en medicina.

2.2. Unidades de medida

A través de la historia para expresar las magnitudes físicas se han utilizado varios sistemas, antiguamente se dividían en el sistema métrico y el sistema inglés, por un acuerdo internacional estos se reemplazan por el sistema internacional o SI. Para describir la longitud (que corresponde a una magnitud), se utiliza el metro (que es un ejemplo de unidad). Las otras unidades son el segundo, el kilogramo, el ampère, el kelvin, la candela y el

mol. Todas las otras unidades son función de esta base. Las magnitudes y unidades utilizadas en radioprotección así como su significado se indican a continuación.

Dosis absorbida D

Cuando se expone un cuerpo cualquiera a radiaciones ionizantes, éstas pueden tener una interacción y dejar energía depositada a su paso, el daño causado depende de la cantidad de radiación absorbida y es aproximadamente proporcional a la concentración de esta energía en el tejido.

La energía depositada por la radiación ionizante por unidad de masa se define como dosis absorbida.

$$D = \frac{\Delta E}{\Delta m} \quad (2.1)$$

Las unidades en la que se mide la dosis absorbida es el Gray[3] (SI) que equivale a $1 J/Kg$, anteriormente la unidad era el rad (radiation absorb dose) y $1 Gy = 100 rad$. Es importante resaltar que esta definición de radiación absorbida es una construcción macroscópica y no es aplicable para la microdosimetría a niveles celulares o subcelulares.

Exposición

Dado cualquier flujo de energía para radiaciones externas, la dosis absorbida dentro de cualquier organismo depende del tipo y la energía de la radiación, la profundidad a la cual la dosis absorbida se requiere y la composición elemental en ese punto. Por ejemplo, los huesos que están constituidos por elementos con un alto número atómico (Ca y el potasio P) absorben mas energía de un haz de rayos-X, por unidad de masa, que el tejido blando (C, O, H y N). Por esta razón, el campo de rayos-X al cual un organismo puede ser expuesto se especifica frecuentemente en unidades de exposición. La unidad de exposición es una medida del flujo de fotones y está definida con la cantidad de energía transferida por un campo de rayos-X a una unidad de masa de aire.

Esta exposición, denotada X en el SI, indica la carga eléctrica de un signo colectada en un volumen de aire irradiado dividido por la masa de este volumen:

$$X = \frac{\text{carga}}{\text{masa}} \quad (2.2)$$

La unidad de exposición[3] $1 X = 1 C/Kg$, anteriormente la unidad de medida era el Röntgen.

$$1 \text{ Röntgen} = 2,58 \times 10^{-4} \text{ C/kg.}$$

KERMA Y TLE

Dos conceptos importantes asociados a la dosis, son el *KERMA* (Kinetic Energy Released per unit MAss) energía cinética liberada por unidad de masa y la transferencia lineal de energía (*TLE*).

El *KERMA* es la suma de todas las energías cinéticas transferidas E_{tr} a partículas secundarias luego de la primera interacción por unidad de masa.

$$KERMA = \frac{E_{tr}}{m} \quad (2.3)$$

El *KERMA* indica cuanta energía por kilogramo de materia ceden a su paso los rayos indirectamente ionizantes (gamma, neutrones) a las partículas directamente ionizantes (electrones, protones, ...). La diferencia con la dosis absorbida, consiste en que esta describe la energía absorbida por la materia, mientras el *KERMA* describe la transferencia a partículas directamente ionizantes, que van a depositar su energía mas profundamente en la materia. Esta diferencia se hace importante solo a energías muy elevadas (radioterapia) o si se decide hacer dosimetría de rayos incidentes sobre la materia (paciente) sin considerar la difusión de los rayos en esta materia, este último caso hablamos de *KERMA* en aire.

La *TLE* es la energía transferida al medio por unidad de longitud de la traza ionizante. La *TLE* se expresa generalmente en $KeV/\mu m$. La definición de ICRU[3] "La transferencia lineal de energía de una partícula cargada en un medio es el cociente dE/dL , donde dE es el promedio de energía localmente impartida al medio por una partícula cargada con una energía específica que atraviesa un distancia dl ".

$$TLE = \frac{dE}{dl} \quad (2.4)$$

Calcular la *TLE* puede complicarse cuando las condiciones de irradiación incluyen partículas con un amplio espectro de energías. La *TLE* es útil para

Co^{60} gamma (660 keV)	0,3 keV/ μm
Rayos-x 250 kVp	2 keV/ μm
Neutrones de 14 Mev	12 keV/ μm
Partículas cargadas pasadas	100-2000 keV/ μm

Cuadro 2.1: Transferencia lineal de energía de algunos rayos ionizantes

indicar la calidad de diferentes tipos de radiación, en el cuadro 2.1 se pueden apreciar la TLE de distintos rayos ionizantes.

Eficacidad biológica relativa: EBR

Como se ha notado existen diferentes tipos de radiación y diferentes condiciones en la cual de puede encontrar un sistema biológico. La respuesta biológica de un tal sistema a una radiación será función de diferentes factores. Para comparar exposiciones en diferentes condiciones con respecto a condiciones de referencia, se ha definido el factor de eficacia biológica relativa EBR.

Es común usar la dosis depositada por los rayos X como estándar para comparar con la dosis dejada por otro tipo de radiación.

$$EBR = \frac{D_x}{D} \quad (2.5)$$

la D_x es la dosis de los rayos X (normalmente rayos X de 250 kVp) y D la dosis de la radiación de prueba que se necesita para producir el mismo efecto biológico. Como regla general radiaciones con una alta TLE son mas efectivas que con bajas TLE , también depende del sistema biológico estudiado, de las condiciones de irradiación, del ambiente, de la oxigenación etc. La EBR es utilizada sobre todo a grandes dosis (radioterapia).

Unidades de radiación ponderada: H

Las unidades de radiación ponderada se utilizan para fines de seguridad, criterios de diseño de ingeniería radiológica y propósitos regulatorios[4] y administrativos. Cuando un humano se expone a las radiaciones ionizantes, dependiendo de la dosis absorbida, podemos dividir la reacción a estas en dos tipos:

- Efectos estocásticos.
- Efectos no estocásticos.

Los efectos no estocásticos, son los efectos que producen altas dosis ($> 250mGy$), para los cuales se observan efectos en la sangre en mas de un 50 % de las personas irradiadas. Generalmente estas dosis son producto de accidentes nucleares o cuando se efectúa radioterapia.

En radioprotección (dominio de bajas dosis), no se esta interesado en factores como los que influyen en la EBR, se está interesado en únicamente en el riesgo a largo término o riesgos estocásticos.

La Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) llama a las unidades de radiación ponderada, la **dosis equivalente**, simbolizada por la letra H . La unidad utilizada se llama el *sievert* (Sv).

Así lugar del EBR, se introduce un factor de calidad de la radiación. Todas los límites de dosis recomendados vienen expresados en sieverts. La dosis equivalente H_T , en Sv, para el tejido u órgano T, es definido por el ICRP[5] como:

$$H_T = \sum_R w_r \times D_{T,R} \quad (2.6)$$

donde $D_{T,R}$ es la dosis absorbida, expresada en Grays, promediada en el tejido u órgano T, debido a la radiación R. En el cuadro se muestran los valores de factor de calidad y ponderación para diferentes radiaciones. De acuerdo a estos datos, la dosis de $1mGy$ de radiación X, beta o gamma corresponde a una dosis equivalente de $1mSv$, mientras que una dosis de $1mGy$ de un haz de neutrones de $5MeV$ proporciona una dosis equivalente de $10mSv$.

Las viejas unidades utilizada era el **rem** (Roentgen equivalent man), para calcularla se multiplicaba la dosis absorbida en rads por el factor de calidad (Q)

2.3. Guías de seguridad Radiológica

Las diversas regulaciones y los estándares de seguridad radiológica han sufrido revisiones y cambios continuos. Estas cambios ocurren principalmente en repuestas a una política basada en las actitudes de la opinión pública y

en la filosofía de una prevención conservador y también debido a la creciente sensibilidad de los instrumentos para medir radiaciones.

Estas regulaciones son administrados por organismos nacionales e internacionales. La primeras medidas de seguridad radiológica se tomaron por la *British Roentgen Society* en el año 1915, cuando se creó el Comité de protección contra el radio y rayos-x, este comité publicó otras recomendaciones en 1921 y 1927[6]. En 1928 las sociedades radiológicas de varios países se encuentran en Londres en el segundo Congreso Internacional de Radiología, donde se estableció un ente denominado: Comité Internacional de Protección del Radio y los Rayos-x que estableció las primeras guías en esta materia. Este continuó evolucionando (con la respectiva interrupción por la segunda guerra mundial) hasta que en 1950 su nombre cambió por el de Comisión Internacional para la Protección Radiológica (ICRP por sus siglas en inglés).

2.3.1. Organismos reguladores

Comisión Internacional para la Protección Radiológica: ICRP

Inicialmente, las recomendaciones del ICRP se basaron en la *dosis de tolerancia*, como la dosis que un cuerpo humano puede tolerar y la adherencia a este límite de dosis debe prevenir efectos observables de radiación perjudiciales. Cuando el daño genético se tomó en cuenta, para efectos de prevención, se asumió una “dosis profunda” máxima equivalente de 5 *rems/año* fue recomendada en el ICRP Publicación 2 del año 1959[6]. Las observaciones continuas de los efectos de la radiación sobre los sobrevivientes a las explosiones nucleares en Japón, incluyendo la ausencia de cualquier efecto genético observable, llevó al ICRP a poner al día las recomendaciones de seguridad radiológica, que fueron publicadas en el ICRP 26[7], basadas en el concepto de riesgo aceptable. Estas nuevas bases de los estándares de seguridad reconocía el cáncer como un efecto biológico posible. El modelo biomatemático de carcinogénesis postula que un único evento inducido por radiación puede cambiar la molécula de ADN e iniciar un proceso oncogénico. De acuerdo a este modelo, no existe una dosis por debajo de la cual no pueda ocurrir un cáncer y significa que cualquier incremento en la radiación recibida conlleva a un riesgo proporcional de un cáncer radiogénico.

En el ICRP 26, también se reconoce que diferentes órganos y tejidos tienen distintas probabilidades de desarrollar cáncer radiogénico. El límite de cuerpo entero del ICRP 26, quedó fijado en una dosis equivalente efectiva de 50

mSv (5000 $mrems$) en un año para el personal ocupacionalmente expuesto, entiéndase que este límite es la suma de dosis por radiación externa como la dosis recibida por contaminación interna. Continuando con su evolución en 1990, se llegó a la conclusión que la probabilidad de un cáncer radiogénico pudo haber sido subestimado por un factor 4 en las recomendaciones previas, de acuerdo a la publicación del ICRP 60[8], la comisión recomienda una dosis efectiva equivalente para el personal ocupacionalmente expuesto de 20 mSv promediado en 5 años con un límite de 50 mSv en cualquiera de esos años.

Agencia Internacional de Energía Atómica: OIEA [9]

La Agencia Internacional de la Energía Atómica (OIEA), es una agencia especializada de las Naciones Unidas que fundada en 1956 con el fin de promover el uso pacífico de la energía nuclear. Las recomendaciones de estándares de seguridad se extienden en la medida de lo posible, a las recomendaciones del ICRP. La publicación de el ICRP 60 en 1990 lleva a la OIEA a hacer una revisión mayor en sus estándares de seguridad para la protección contra las radiaciones ionizantes y fuentes de radiación. Estos estándares de seguridad sirven de base para las regulaciones tanto para las prácticas (cualquier actividad humana que incremente la probabilidad de una dosis adicional a cualquier persona) como de intervención (una acción que mitigue las consecuencias de una exposición accidental o una práctica de se salió de control). Todas estas recomendaciones son publicadas por el OIEA de acuerdo al tema en una colección llamada colección seguridad (safety series).

Comisión Internacional para las Unidades y Medidas Radiológicas: ICRU

El ICRU (originalmente conocido como el Comité Internacional de Unidades de Rayo X y más tarde como el Comité Internacional de Unidades y medidas Radiológicas) fue concebido en el Primer Congreso Internacional de Radiología (ICR) en Londres en 1925 y oficialmente nació en ICR-2 en Estocolmo en 1928[10]. El objetivo primario era proponer un convenio para la unidad internacional de medida de radiación aplicada a la medicina. A partir de 1950 el ICRU amplió su papel considerablemente para abarcar un campo más amplio. Hoy día la ICRU tiene como objetivos principal desarrollar recomendaciones en:

1. Unidades y cuantificación de la radiación y la radioactividad.

2. Procedimientos para la aplicación de estas unidades y medidas en radiología clínica y radiobiología.
3. Provee datos físicos necesarios para la aplicación de estos procedimientos, para buscar la uniformidad en los reportes.

Organismos nacionales

En Venezuela la Dirección General de Energía Atómica del Ministerio del Poder Popular para la Energía Eléctrica, es organismo al cual compete la regulación, vigilancia y control de la importación y exportación de fuentes radiactivas y equipos generadores de radiaciones ionizantes para uso industrial, para las aplicaciones médicas el ente encargado es la Dirección de Salud Radiológica del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), es también competencia del INPSASEL con respecto a la regulación de las condiciones y medio ambiente del trabajo. A nivel nacional la regulación se lleva cabo utilizando las normas COVENIN, sin embargo algunas de estas normas cuya base son las regulaciones internacionales no se han revisado en más de veinte años, mientras que las normas de la ICRP se revisan periódicamente a la luz de datos que alimentan las estadísticas.

2.4. Filosofía de la seguridad radiológica

El sistema de limitación de dosis recomendada por el ICRP se funda en tres principios básicos establecidos en la publicación 26 y reiteradas en las publicaciones 60 y 103 [5]:

1. **Justificación:** Cualquier decisión que altere la situación de exposición a radiación ionizante debería producir un beneficio neto.
2. **Optimización:** La probabilidad de recibir exposiciones, el número de personas expuestas, y la magnitud de las dosis individuales deberían mantenerse tan bajas como sea razonablemente alcanzable, teniendo en cuenta factores económicos y sociales. Principio reflejado en las siglas ALARA (As Low As Reasonably Achievable)
3. **Limitación de dosis:** En situaciones de exposición planificada para fuentes reguladas, que no consistan en exposiciones médicas de pacien-

tes, la dosis total de cualquier individuo no debería exceder los límites pertinentes recomendados por la Comisión.

Con el propósito de establecer los estándares, el ICRP divide las personas en tres categorías:

1. Ocupacionalmente expuesto: Adultos que por la naturaleza de su trabajo están expuestos a las radiaciones ionizantes. Definen esta categoría los trabajadores de centrales nucleares, Laboratorios de investigación, puestos de rayos-x, radioterapia etc. Esta categoría se subdivide en dos grupos:
 - a) Mujeres embarazadas.
 - b) Todos los demás trabajadores ocupacionales.
2. Exposición del público en general.
3. Exposiciones médicas. La exposición a la radiación ionizantes de pacientes ocurre en procedimientos diagnósticos, intervencionistas y terapéuticos. Existen varios aspectos de las prácticas radiológicas en medicina que requieren un enfoque de la protección radiológica diferente al que se aplica en otras situaciones de exposición planificada. La exposición es intencional y para el beneficio directo del paciente.

2.5. Límites de dosis

Los límites publicados en el ICRP 103, se basan en una dosis, que si se excediera, puede traer consecuencias inaceptables, bien sea estocásticas o determinísticos para exposiciones individuales. En el cuadro 2.5 se muestran estos límites que solo son aplicables a situaciones de exposición planificada excepto en las exposiciones médicas de pacientes.

Los límites de dosis efectivas se calculan de la suma de las dosis efectivas de relevancia procedentes de exposiciones externas en el periodo de tiempo especificado y la dosis efectiva comprometida de la incorporación de radionucleidos en el mismo periodo. Para adultos, la dosis efectiva comprometida se calcula para un periodo de 50 años tras la incorporación, mientras que para niños se calcula para el periodo de hasta 70 años de edad. En circunstancias especiales, se puede permitir un nivel superior de dosis efectiva en un único año, a condición de que la media durante 5 años no exceda 1 mSv por año.

Tipo de límite	Ocupacional	Público
Dosis efectiva	20 mSv por año promediada en periodos definidos de 5 años	1 mSv por año
Dosis equiv. anual en:		
Cristalino	150 mSv	15 mSv
Piel	500 mSv	50 mSv
Manos y pies	500 mSv	—

Cuadro 2.2: Límites de dosis recomendados en situaciones de exposición planificada

2.6. Dosis por ingestión de radioisótopos

Un aspecto importante a estudiar para comprender mejor la importancia de limitar la dosis absorbida en medicina nuclear es ver la diferencia entre exponerse a una fuente externa y la de ingerir la fuente. Cuando tenemos una fuente externa, solo la fracción del ángulo sólido que se encuentra en el cono de interacción con el cuerpo de la persona está expuesta a la radiación, además la dosis disminuye con la distancia a la fuente. Cuando ingerimos una fuente, el 100 % de la radiación interacciona con el tejido del cuerpo. Para el cálculo de la dosis utilizamos la definición de gray. Para un medio infinitamente grande que contiene una fuente uniformemente distribuida, la concentración de la energía absorbida es la misma a la energía emitida por el radioisótopo. La energía absorbida por unida de masa por transformación se llama energía específica efectiva (SEE por sus iniciales en inglés). En la práctica para propósitos de radioprotección “Infinitamente grande” puede resumirse a una masa de tejido cuyas dimensiones exceden el rango de la radiación de la distribución del radioisótopo. Para el caso de alfa o beta emisores esta condición se cumple en la práctica con cualquier cantidad de tejido humano. Tenemos entonces que el SSE se simplifica al promedio de energía de radiación dividida por la masa del tejido en el cual esta distribuido [2].

$$SEE(\alpha o \beta) = \frac{\bar{E}(\alpha o \beta)}{m} / kg \quad (2.7)$$

Vida media efectiva

A diferencia de la radiación corpuscular, la radiación gamma tiene un rango mayor en el tejido, para calcular la dosis se debe integrar la tasa en un intervalo de tiempo. para hacer este cálculo, se debe tomar en cuenta dos factores:

1. El decaimiento radioactivo in situ del radioisótopo.
2. La eliminación biológica del radioisótopo.

En la mayoría de los casos la eliminación sigue una cinética de primer orden. La ecuación de la cantidad de material radioactivo dentro de un órgano en cualquier intervalo de tiempo t luego de la deposición de una cantidad Q_0 está dada por:

$$Q = (Q_0 \exp(-\lambda_R t))(\exp(-\lambda_B t)) \quad (2.8)$$

Donde λ_R es la constante de decaimiento radiactivo y λ_B la constante de eliminación biológica. Las dos exponenciales se pueden combinar tomando $\lambda_E + \lambda_R + \lambda_B$, nos queda:

$$Q = Q_0 \exp(-\lambda_E t) \quad (2.9)$$

donde λ_E es la constante de eliminación efectiva. Para el presente trabajo se considera que la constante de eliminación efectiva está acorde con los objetivos planteados, cuando utilizamos tecnecio .

Capítulo 3

Medicina Nuclear

3.1. Introducción

Desde el descubrimiento de la radioactividad, el hombre siempre se estuvo tentado a utilizar los compuestos radioactivos en aplicaciones médicas, muchas de las cuales se llevaron a cabo en un principio sin ningún tipo de supervisión y/o rigurosidad científica. Esto se impulsó aún más con el descubrimiento de la radioactividad artificial en 1934 por Irène y Frédéric Joliot-Curie que conduce a la producción de isótopos radiactivos de elementos químicos constituyentes del ser vivo y a su utilización como trazadores. El elemento radioactivo es químicamente idéntico a su homólogo estable natural, salvo por las propiedades de emisiones electromagnéticas y corpusculares, evocadas en los capítulos precedentes. Cuando lo introducimos en el organismo puede revelar o “trazar” las diferentes fases del proceso dinámico bioquímico en el cual se encuentra inmerso.

Podemos definir que la medicina nuclear consiste en un conjunto de aplicaciones de fuentes radiactivas no selladas en el diagnóstico, la terapia y la investigación biomédica. A veces la medicina nuclear se describe como un triángulo en el que el problema clínico, el radiofármaco y la instrumentación ocupan los tres vértices y el paciente se sitúa en el centro. Esta definición no está universalmente aceptada, en muchos países la terapia no entra dentro de los servicios de medicina nuclear.

Dado que la medicina nuclear implica la exposición a radiaciones ionizantes del paciente y de los trabajadores de la salud involucrados, se deben aplicar los principios generales de protección radiológica para la terapia y el

diagnóstico médico.

En 1936 John H. Lawrence y su hermano Ernest, hacen el primer uso clínico terapéutico de un radionucleido artificial cuando usan el fósforo 32 para tratar la leucemia en el Laboratorio Donner. Esto le ha hecho ser considerado el padre de la medicina nuclear[11]. Rosalyn Yalow y Solomon Berson establecieron el principio de las dosis para el radioinmunoensayo en 1960.

En el mundo entero mas de 10000 hospitales utilizan hoy día radioisótopos en medicina y alrededor del 90 % de los procedimientos son de diagnóstico [12]. El radioisótopo mas utilizado es el Tecnecio 99, con mas de 40 millones de procedimientos al año.

3.2. Diagnóstico médico

Cuando utilizamos un elemento radioactivo para realizar un estudio diagnóstico lo podemos hacer bien sea utilizando la imagenología funcional o en otros dominios donde la imagen esta ausente. Haciendo un poco de historia, en 1925 Hermann Blumgart realizó el primer procedimiento que usa elementos radiactivos sobre las personas con el objetivo de realizar un diagnóstico médico[13]. Para ello le inyectó a los pacientes lo que a la época se conocía como Radio C (una mezcla de $^{214}_{82}\text{Pb}$ y $^{214}_{83}\text{Bi}$) de dudosa pureza, con el objetivo de medir la velocidad de la sangre de brazo a brazo. Inyectaba la solución en uno de los brazos y colocaba el otro en una cámara de Wilson. Encontró que en pacientes con un sistema cardiovascular normal este era de 15 a 21 segundos, y en pacientes con descompensación de 55 a 65 segundos.

Hoy día se continua la exploración de una función fisiológica que se realiza utilizando el radioelemento como un trazador pero la detección es generalmente hecha con imagenología.

También se utiliza en radioinmunoanálisis cuyo principio es sumamente sencillo. Esta técnica se utiliza para detectar y cuantificar sustancias que se encuentran en cantidades muy pequeñas y mezcladas con muchas otras. Utilizando anticuerpos de gran afinidad se pueden detectar hasta picogramos de antígeno. Hoy día ha sido prácticamente reemplazada por el método ELISA.

3.2.1. Imagenología

La naturaleza de la imagen diagnóstica en medicina es fundamentalmente diferente cuando utilizamos una fuente externa de Rayos-X (rayos-X conven-

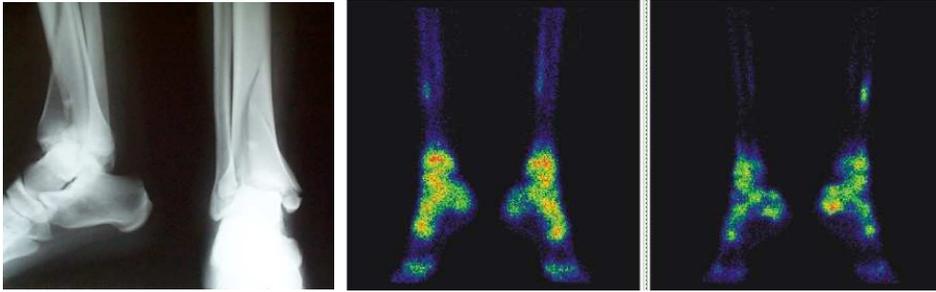


Figura 3.1: Comparación de un estudio radiográfico y un estudio de medicina nuclear

cional, Tomografía helicoidal, axial computarizada etc.) que por una imagen de medicina nuclear obtenida utilizando un radio trazador (gamma o positrón) incorporada a la molécula vector inyectada al paciente. La primera está basada en medidas de densidades de los tejidos que conforman el cuerpo humano a partir de las variaciones del flujo de rayos-X. La segunda tiene un valor funcional de la molécula inyectada en órgano a explorar. El resultado son imágenes características muy diferentes. En la figura 3.1 muestra un ejemplo de un estudio de rayos-X (radiografía) de peroné y un estudio por con ^{99m}Tc en medicina nuclear.

La imagen que se forma a partir de los trazadores nucleares es captada con la ayuda de una cámara de centelleo acoplada a un sistema computacional que permite digitalizar la imagen y mostrarla. Estas imágenes se manipulan con la ayuda de la informática permitiendo mejorar la visibilidad de las estructuras y obtener una información cuantitativa de la distribución del trazador radioactivo además de analizar la secuencia de las imágenes en el tiempo. Hoy día existe la tomocentelleografía, que similarmente que con rayos-X, permite obtener cortes transversales reconstruidos a partir de los datos digitalizados de las proyecciones de múltiples planos obtenidos mediante la rotación de la cámara de centelleo alrededor del órgano a estudiar. Con respecto a la centelleografía plana, la tomocentelleografía evita los problemas de superposición, mejora la detección y la localización espacial de las anomalías de distribución de radio vector. Una modalidad particularmente poderosa es la tomografía por emisión de positrones, basada en la detección de los rayos γ provenientes

de la aniquilación de los positrones emitidos en la desintegración de ciertos elementos radioactivos.

3.3. Radioterapia

La radioterapia es un método de tratamiento del cáncer en el cual se utilizan radiaciones ionizantes, bien sea a partir de fuentes radioactivas o utilizando aceleradores lineales, con el objetivos de destruir las células cancerosas, limitando su capacidad a multiplicarse. Normalmente la radioterapia se toma como una especialidad distinta a la medicina nuclear, sin embargo cuando se utilizan fuentes radioactivas no selladas, en el cual el elemento se utiliza para la eliminar células cancerosas que pueden quedar luego de la extirpación de algún órgano, el tratamiento se encuentra en la frontera de la radioterapia con la medicina nuclear, también denominada radioterapia metabólica. Entre los ejemplos que podemos citar se encuentra el uso de Iodo radioactivo para tratar el cáncer de tiroides.

3.4. Investigación médica

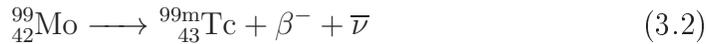
La utilización de radiofármacos en medicina ha sido el final de un camino de investigación continua que se ha llevado a cabo desde el descubrimiento de la radioactividad, que en un principio fue totalmente empírico, como se puede constatar en las múltiples utilizaciones que se le dió al Radio en un principio para diferentes afecciones. Por ejemplo, en el año 1904 el Dr. Howard Kelly utilizó el Radio para tratar el cáncer de su propia tía. Su método de aplicación era el de insertar una cápsula de Radio en la zona afectada lo que lo promueve como el padre de la braquiterapia[14].

Así podemos encontrar como a partir de trabajos de investigación se afinaron procedimientos en el área médica. Hoy día se sigue investigando sobre en la Radioactividad y la la auto-reparación de las células[15], lo que redundo en la comprensión de la interacción de las radiaciones ionizantes con las células.

3.5. Producción del Tecnecio (^{99m}Tc)

Como se aseveró en la introducción del presente capítulo, el tecnecio radioactivo es el radiofármaco mas utilizado en el diagnóstico médico, posee propiedades ideales para su utilización, a continuación mostramos el estado del arte en cuanto a tecnecio, sus isótopos y los distintos compuestos derivados de su utilización.

El tecnecio posee 22 isótopos y 9 isómeros conocidos [16], aquí se expone solo la que se obtiene a partir de la irradiación de molibdeno metálico con neutrones para producir ^{99m}Tc :



En la figura 3.2 se muestra el diagrama de decaimiento.

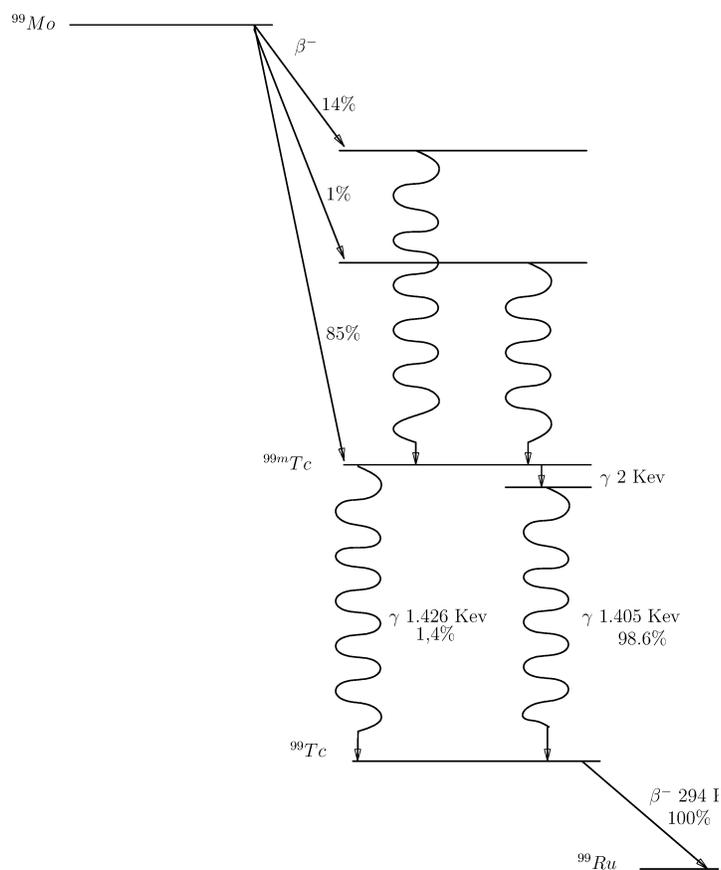
3.5.1. Propiedades químicas del Tecnecio

El tecnecio es un metal de transición y todos sus isótopos son Radioactivos. Reacciona con la mayoría de los oxidantes y se enciende en un ambiente rico en oxígeno [17]. Se le considera un análogo químico del renio [18].

En solución el Tecnecio es estable con grados de oxidación VII, IV, 0, inclusive III. La pareja REDOX VII ó IV juega un rol esencial con respecto a su presencia en la naturaleza. En condiciones oxidantes y con un pH superior a 4, la forma Tc(VII) es mas estable bajo la forma del anion pernectato TcO_4 . En condiciones reductoras (anóxicas) son estables las formas Tc(IV), principalmente TcO_2 y Tc_2S_7 . El tecnecio se encuentra presente bajo la forma de diversos óxidos, hidróxidos y carbonatos [19, 20, 21].

3.5.2. Características nucleares del Tecnecio

El tecnecio posee una treintena de isótopos, todos Radioactivos, con una masa atómica entre 85 y 177 [22], entre los cuales tenemos el ^{99}Tc con un periodo largo y dos isótopos de periodos cortos: ^{99m}Tc y ^{95m}Tc que se utilizan como trazadores.

Figura 3.2: Diagrama de decaimiento del ^{99}Mo

Elem.	Abund. rel. %	$t_{1/2}$	desintegración	Energía (Kev)	Producto
^{99}Tc	sintético	$2,11 \times 10^5$ años	β^-	293.7	^{99}Ru
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	sintético	6.01h	Conv. Int.	142	^{99}Tc
			Conv. Int.	2	
			γ	140.511	-

Cuadro 3.1: Isótopos del tecnecio [1]

El espectro del tecnecio se puede analizar utilizando un detector de centelleo líquido, también con un detector proporcional β con bajo ruido de fondo o por espectroscopía de masas (ICP-MS o AMS) Cuando está asociado a otros emisores β , para su detección se puede necesitar una separación Radioquímica. Los límites de detección son del orden de 2Bq por muestra en centelleo líquido [23] y puede descender a $10\mu Bq$ por muestra utilizando AMS [24] (espectroscopía de masas).

3.5.3. Compuestos con Tecnecio

En medicina nuclear, los radionucleidos del Tecnecio forman complejos que podemos clasificar en dos categorías:

- Un complejo metálico estable en el cual el isótopo, Tecnecio 99m esencialmente, es parte integral de la estructura activa y sin la cual la molécula no sería librada al blanco, en este caso la molécula marcadora se utiliza en general para estudiar las funciones fisiológicas de los órganos (función renal, perfusión cerebral, función cardíaca, etc).
- Un complejo metálico que sirve únicamente de trazador y esta ligado a una molécula biologicamente activa, específicamente de una función o de un receptor. Así seguimos una sola función o una sola vía biológica (estudio de los receptores dopamínicos para estudiar la enfermedad de Parkinson), la fijación del isótopo se hace con la ayuda de un quelate bi-funcional.

De esta forma se deben preparar compuestos que contengan el tecnecio y que a su vez cumplan con las funciones para cualesquiera de las dos categorías anteriormente descritas. Para poder formar complejos, el tecnecio debe reducirse a un grado de oxidación inferiores a VII formados por los huecos en los orbitales “d” con un número de coordinación de 4 a 9. El grado de oxidación dependerá de varios parámetros como lo son la naturaleza del reductor, las condiciones de reacción (pH y temperatura) y sobre todo de la naturaleza de los compuestos a ligar.

La química de los complejos utilizados en medicina nuclear es una química de trazas (10^{-11} a $10^{-12}M$). Se han utilizado dos métodos, el marcado “directo” donde el pernectato se reduce en presencia del ligando y el método

de síntesis “indirecto” cuando el ligando activo es el ligando débil, en este último caso, se realiza en primer lugar un complejo intermedio poco estable y después se efectúa el cambio de ligando. La escogencia del método es función de las propiedades termodinámicas y cinéticas del complejo activo con la condición de obtener el complejo rápidamente a fin de evitar su oxidación por el oxígeno del aire y la interacción con las moléculas de agua.

La fórmula general de los compuestos del tecnecio son: TcX_nL_m con TcX como el corazón del complejo, el elemento X es oxígeno, azufre o nitrógeno y L el ligando, o bien TcX_6 donde X es Br, Cl, CN. Entre los principales compuesto utilizados en la medicina nuclear que contienen el tecnecio como elemento activo se tienen los siguientes[25] (lista no exhaustiva):

- Tilmanocept[®] (til-MAN-oh-sept) utilizado para detectar tumores en nodos linfáticos en pacientes con cáncer de mama o cáncer de piel.
- Mebrofenin (Choletec[®]) está indicada para imágenes del hígado y de la vesícula.
- Pentetato (AN-DTPA[®]) es indicado como un agente para imágenes renales con el fin de evaluar el tamaño de riñón, la posición, la configuración, la función (estudios de perfusión renales) y sobre todo en desórdenes parenquimatosos.
- Pirofosfato (TechneScan[®] PYP[®]) para detectar osteogénesis alteradas y necrosis e isquemia en pacientes con dificultad para establecer el diagnóstico de infarto agudo de miocardio. También en sangrados gastro-intestinales.
- Medronato (Osteolite[®], CIS-MDP[®], HMDP) el tecnecio esta ligado generalmente a alquilodifosfonatos, forman un complejo con un tropismo oseoso que tiende a fijarse en los cristales de hidroxapatita de los huesos en formación.
- El Tc-Sestamibio, Cardiolite[®], compuesto con metoxi-isobutil-isonitrilo se utiliza en centelleo cardíaco, paratiroideo y en la búsqueda de tumores cerebrales.
- Ceretec[®] (HMPAO o PnAO) utilizado en centelleo cerebral o marcajes polinucleares.

- Tc-MAG3 para imágenes diagnósticas en el riñón, se tiene el ligando tripéptido protegido S-benzoilo, cloruro de estaño y ácido tartárico, se utilizan con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ para producir el TcMAG3.

3.5.4. Los estudios analíticos

Las soluciones de radiofármacos utilizadas en medicina nuclear están sumamente diluidas (del orden de menos de micromol por litro), las técnicas analíticas físico-químicas usuales (RMN, ICP, AA) no pueden utilizarse para estudiar los complejos formados. En la actualidad esta prueba se realiza con la ayuda de detectores de Radioactividad de alta sensibilidad. Entre las técnicas utilizadas está la cromatografía de capa fina, con una lectura de placa realizada con un detector de NaI(Tl). La utilización de este método para medir la calidad del radiofármaco a ser inyectado en el paciente (tecnecio asociado al quelate/tecnecio total en la solución) conlleva a múltiples problemas que aumentan el riesgo al personal y un aumento en la dosis administrada al paciente y que no mejora la calidad diagnóstica. Por ejemplo la circulación del producto en dos sitios distintos: donde se toma la solución y se realiza el control de calidad y en el que se le administra al paciente. Otro problema que presenta este método es el tiempo empleado para realizar la medida, que va de un mínimo de 15 minutos y un máximo de 45, como la vida media del tecnecio 99 es de 360 minutos, este tiempo puede llegar a representar hasta un 10 % luego de verificar la calidad del radiofármaco.

Otro sistema utilizado, pero que es sumamente costoso es de un cromatógrafo a líquido de alta presión asociado a un espectrómetro de masa (HPLC-MS por sus iniciales en ingles). Este conjunto está asociado a un método de separación y a un método de identificación, que nos permite estudiar moléculas de algunos nanogramos en la mezcla, su utilización conlleva la contaminación de los canales cada vez que se mide una especie en específico, lo que supone inutilizar el equipo durante un tiempo hasta hacer los cambios necesarios para medir la siguiente especie.

Es de suma importancia que la prueba que determina la pureza radioquímica del radiofármaco que sea rápida, precisa y económica. En algunos casos es mejor desarrollar un procedimiento alternativo para determinar la pureza radioquímica a las descritas por el comerciante del radiofármaco. Esta es la motivación que no lleva a proponer un método alternativo utilizando micro-sistemas, donde se pueda mejorar la rapidez y economía, asegurando que sea tan precisa como las utilizadas hasta ahora, todo esto para mantener los ni-

veles de exposición tan bajos como sean razonablemente alcanzables. En el próximo capítulo se exponen los principios y pruebas de la nueva técnica.

Capítulo 4

Control de calidad en medicina nuclear

4.1. Introducción

La utilización de moléculas marcadas en medicina nuclear, bien sea en su uso terapéutico o diagnóstico ha tenido un repunte inmenso en los dos últimos decenios. Los radionucléidos como el ^{99}Tc y el Renio ^{188}Re presentan un interés primordial, el Tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ metaestable) es un gamma emisor puro, de baja energía (117 KeV), como la dosis que recibe el paciente es relativamente baja, se utiliza comúnmente en medicina nuclear con el objetivo de hacer diagnóstico. El Renio es un emisor beta de alta energía y produce una alta dosis y por lo tanto es utilizado en terapia, en particular para el alivio del dolor[26].

Uno de los objetivos de la radioprotección es el de minimizar, tanto como sea posible, la dosis que reciben tanto los operadores, como el paciente durante el acto médico en el cual se utilizarán radiofármacos, por esta razón el realizar un programa de control de calidad ayuda en gran medida con este principio básico de la radioprotección.

Un programa de control de calidad en medicina nuclear debe:

- Mejorar la calidad de la información diagnóstica.
- Usar la mínima cantidad de actividad del radionucléido para asegurar la producción de la información diagnóstico deseada.
- Usar efectivamente los recursos disponibles.

En este sentido el control de calidad debe abarcar todas las medidas tendientes a hacer que cada radiofármaco utilizado en medicina nuclear cumpla las especificaciones establecidas y reúna la calidad requerida para su administración. El control de calidad en el mantenimiento y calibrado de los aparatos, equipos de detección, limpieza de material, de locales, así como la revisión periódica de los protocolos y el control analítico de los medicamentos radiofármacos. Los controles que se realizan a los radiofármacos comprenden una serie de pruebas cuyo objetivo es asegurar la identidad, pureza, seguridad biológica y eficacia del preparado antes de su administración. El control de calidad se realiza atendiendo a las características del radiofármaco, así como a la vía de administración del mismo. Por sus diversas características se pueden agrupar en:

- **Controles biológicos:** Son fundamentalmente el control de esterilidad y el de pirógenos.
- **Controles fisicoquímicos:** Se realizan el control organoléptico, del tamaño y número de partículas, pH y pureza química.
- **Controles radiactivos:** Son los controles de calidad que los hacen diferenciables al resto de medicamentos. Se basan en la determinación de la pureza radionucleica y radioquímica.

Como en el presente trabajo se focaliza la atención los controles del ^{99m}Tc , a continuación se hace un resumen de las principales propiedades del tecnecio y los compuestos que son utilizados en medicina nuclear.

4.2. Control de Calidad del ^{99m}Tc por métodos electroquímicos

Existen una variedad de métodos sugeridos para el control de calidad de los complejos de tecnecio en la literatura [27], cuando se efectúa una elución y posterior combinación del tecnecio, normalmente debemos chequear el pernectato libre y el tecnecio hidrogenado o coloidal. Se han reportado resultados inaceptables[28] cuando se ha utilizado la cromatografía de capa fina instantánea (ITLC(SG) por sus iniciales en inglés), usando metil-ethylketona como fase móvil, en general la cuantificación de pernectato libre se ha determinado satisfactoriamente usando usando un pretratamiento con una

solución cloruro de sodio antes de utilizar la cromatografía de capa fina. Otros estudios mas recientes llevados a cabo con algunos “kits” comerciales producen buenos resultados cuantitativos, pero con tiempos de colección muy largos (mayor a 30 minutos) [29].

El presente capítulo propone un método electroquímico para el control de la calidad de los radiofármacos con compuestos de tecnecio 99 metaestable como vector trazador.

4.3. La radioprotección

Para mantener los niveles exposición dentro de los límites permitidos para el personal ocupacionalmente expuesto y cumplir con las regulaciones en vigor, los compuestos a ser utilizados se deben manipular en una zona supervisada y en depresión. Por ejemplo el Yodo 125, por ser muy volátil y una vida media de 60.14 días, su manipulación (marcaje y dilución) debe realizarse en una caja de sistema cerrado con guantes, equipado con un sistema de depresión de aire conectado a un filtro de carbón activado. La manipulación del Tecnecio 99 o del Indio 111, se realiza en una campana blindada y en depresión. La manipulación de los productos radioactivos necesitan una gestión de desechos apropiados en función del tipo (líquido, sólido) y del tiempo de vida media del isótopo. Existen desechos que pueden manejarse por decrecimiento ($t_{1/2} < 100d$), se conservan por un período de tiempo que corresponda a 10 veces la vida media del radioelemento para luego eliminarlo de conformidad con las regulaciones.

Todas las medidas anteriores se realizan para garantizar la aplicación de la norma tanto al personal ocupacionalmente expuesto, como al público en general, sin embargo siguiendo la filosofía de minimizar la dosis absorbida y obtener el mayor beneficio de la exposición a la radiación por parte de paciente, se debe garantizar un porcentaje de pureza en el marcaje del compuesto por el tecnecio de al menos un 95 %. Es por ello que los estudios analíticos son sumamente importantes para determinar la razón entre el compuesto asociado al tecnecio con relación al tecnecio libre, en el presente trabajo proponemos una técnica electroquímica para determinar la razón tecnecio libre sobre tecnecio asociado, que permitirá garantizar la pureza del compuesto, minimizar costos al reutilizar el dispositivo, dispositivo que sin embargo ya tiene un costo muy bajo.

4.4. Las técnicas voltamperométricas

Entre los métodos electroquímicos utilizados para determinar especies tenemos la voltamperometría [30], su dominio de aplicación entre otros es el oxido-reducción, la absorción y transferencia de electrones a los electrodos. Para llevar a cabo esta técnica tenemos tres electrodos en la solución a estudiar, a saber: un electrodo de trabajo, un electrodo de referencia y un contra electrodo.

1. **Electrodo de trabajo:** La característica principal del electrodo de trabajo es que se le puede hacer variar su potencial en el tiempo, en consecuencia es fácilmente polarizable, este sirve de sitio para la reacción de transferencia de electrones y representa el corazón del sistema voltamperométrico. Los electrodos de trabajo mas comunes son:
 - Los electrodos de Hg en dos geometrías posibles: electrodo de gota mercurio (MDE: Mercury Drop Electrode, por sus iniciales en ingles) y electrodo de película de mercurio (MFE: Mercury Film Electrode).
 - Los electrodos sólidos, constituidos generalmente de metales nobles como Au, Pt, Ir o de carbono. En el presente trabajo se utilizaron los de platino y oro, para las pruebas.
2. **Electrodo de referencia:** Este segundo componente es de suma importancia en la célula, debiendo tener un potencial constante durante las medidas. El electrodo de referencia permite imponer un potencial al electrodo de trabajo.
3. **Electrodo auxiliar:** Contrariamente al electrodo de referencia cuyo potencia es constante durante las medidas, el contra electrodo o electrodo auxiliar conduce la electricidad hasta el electrodo de trabajo a través de la solución a estudiar. La figura 4.4 muestra un esquema simple del esquema de una célula electroquímica.

Se escogió el método electroquímico en primer lugar por su potencialidad para las medidas de concentración de los compuestos TcO_4 y TcO_2 y por la posibilidad de miniaturizar el sistema de detección, que acarrea la reducción de costos. Hacemos notar que también se incorpora un cuarto electrodo con el fin de monitorear el Ph de la solución. Es bien sabido que el Ph reporta

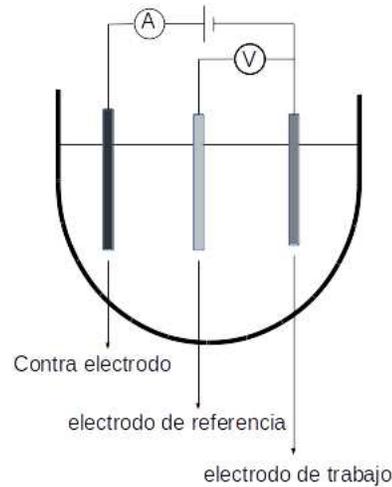


Figura 4.1: Esquema de una célula electroquímica

información valiosa en cuanto a la calidad de las soluciones a inyectar en el torrente sanguíneo, por ello se tiene un sistema ya probado con ese cuarto electrodo recubierto de un material transductor que es capaz de captar los protones y convertir la señal química en una señal eléctrica [31, 32].

4.5. Voltamperimetría cíclica

La voltamperimetría cíclica consiste en variar el potencial de manera cíclica utilizando una señal triangular del voltaje en el electrodo de trabajo, en dirección de ida y vuelta entre dos valores escogidos. La velocidad de subida y bajada debe ser la misma. Esto permite realizar el voltamperograma (corriente en función del voltaje conocido) con las formas de las ondas anódicas (oxidación) y catódicas (reducción).

La corriente medida en el electrodo de trabajo, es la suma de dos contribuciones en la interfase electrodo solución: la corriente capacitiva debido a la existencia de la doble capa eléctrica y la corriente farádica asociada al proceso de oxido-reducción:

$$i = i_c + i_f = \frac{dQ_c}{dt} + \frac{dQ_f}{dt} \quad (4.1)$$

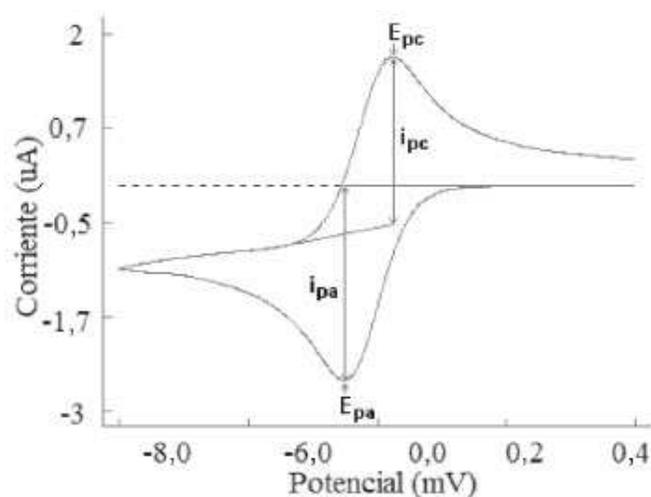


Figura 4.2: Ejemplo de un voltograma cíclico

La corriente farádica se revela con expresiones que son mas o menos complejas según el sistema considerado. En función de la forma del voltograma obtenido, es posible determinar ciertas características de la reacción, como su reversibilidad o la intervención de las especies absorbidas. La corriente farádica varia también en función de la concentración de la especie electroactiva a detectar y el área del electrodo. Para eliminar la influencia de esta última, la corriente usualmente se normaliza con respecto al área del electrodo y se presenta como la densidad de corriente $j = i/A$. La figura 4.5 muestra un voltograma cíclico genérico.

entre los parámetros importantes tenemos la corriente pico en función del Voltaje, tanto para el anódico, como el catódico.

4.6. Montaje experimental

4.6.1. Diseño y construcción del microsistema

A continuación se hace una breve descripción del procedimiento en la fabricación del microsistema, construido en las instalaciones de FEMTO-ST, en la Universidad de Franche-Comté, en la ciudad de Besançon, Francia.

Proceso de litografía

En primer lugar se diseña mediante un software la máscara que servirá de patrón y la que será impresa por fotolitografía sobre el sustrato. Este diseño fue concebido y realizado empleando el software Layout Editor (Hopcroft, 2007). Una vez hecho el diseño, se fabrica la máscara que será impresa sobre el sustrato utilizando un Electromask Optical Pattern Generator. Seguidamente se toma el sustrato (oblea de vidrio) el cual se limpia empleando acetona y etanol. Si se requiere una limpieza más profunda, se puede utilizar una solución de piraña (se baña el sustrato en un mezcla de ácido sulfúrico H_2SO_4 con peróxido de hidrógeno H_2O_2 agitándose durante diez (10) minutos). A continuación se siguen los siguientes pasos:

1. Se le aplica al sustrato limpio una capa de titanio sobre la cual quedará impresa la máscara. Este proceso se inicia con una oblea de vidrio de aproximadamente tres pulgadas (3") que se cubre con una capa de titanio y se somete a una oxidación térmica a $1200\text{ }^\circ\text{C}$ en vapor de agua para producir una capa de óxido de titanio de unos $2\text{ o }3\text{ }\mu\text{m}$ de espesor.
2. Seguidamente, se aplica unas gotas de resina fotoresistiva inversible adecuada para el lift-off, en esta caso TI09XR; el sustrato se coloca en una máquina que realiza el recubrimiento por rotación con una frecuencia angular $\nu = 4000\text{ rev/s}$, y un tiempo de rotación de $t = 30\text{ s}$, hasta obtener una capa de resina de aproximadamente $2,5\text{ }\mu\text{m}$ de espesor.
3. El sustrato se expone a luz ultravioleta ($UV\ 40mJ/cm^2$) y a través de la máscara se transfiere el patrón al sustrato. Luego se expone de nuevo al flujo de UV sin la máscara a $210mJ/cm^2$. Este proceso se realiza con el equipo Aligner Double Face EVG 620.
4. Proceso de *lift-off* (disolver el material fotoresistivo): Después del revelado todo lo afectado por la exposición UV bajo la máscara se eliminan porque la resina utilizada es positiva (se elimina lo contrario si se tiene una resina negativa). El patrón obtenido es la reproducción del mismo patrón grabado en la máscara. Este es el proceso de *lift-off*, es decir, eliminar la superficie expuesta (irradiado o no dependiendo del tipo de la resina fotosensible negativo o positivo) por la radiación UV y mantener el patrón deseado. La eliminación de lo expuesto a UV se realiza

por todo el sustrato en una solución de acetona y el uso de ondas de ultrasonido.

5. Ahora la oblea está lista para la deposición de las capas metálicas deseadas por deposición física en fase gaseosa (*e-beam evaporation*).
6. Luego se termina de disolver el material fotoresistivo restante (*lift-off*), y se obtiene el diseño deseado.

Todo este proceso se ilustra en la Figura 4.3

Preparación del electrotransductor de pH

Todos los productos utilizados en el presente trabajo son de Sigma-Aldrich (Francia) y agua hiper pura (Milli-Q, Millipore). La célula electroquímica es una clásica, de tres electrodos, que usa un potencióstato-galvaostato AUTOLAB PGSTAT 20 (Ecochemie, Holanda). El electrodo de referencia es fabricado en plata (SRE) y todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente.

Con el fin de eliminar impurezas los electrodos de platino se sumergieron en baño ultrasónico por 30 s, luego se enjuagó con agua y etanol, se hace un secado con un flujo de argón hiperpuro. Los electrodos se electro modificaron con voltametría cíclica en un rango de 1,4 V a 1,9 V a $20 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$ durante 10 barridos en una solución de glicina al $0,5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ en agua cargada con NaBF_4 $2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$. Se adicionó NaOH para llevar el pH a 13. Seguidamente el electrodo se enjuaga con agua mas etanol y se sumerge en baño ultrasónico por un minuto, con el fin de remover cualquier especie fisorbida de material no reactante en la superficie. El electrodo de Pt modificado con glicina Pt/Gly se colocó a 303 K durante 4 horas. Los resultados de la eficacia para determinar el pH se reportan en [31].

Una vez verificada la funcionalidad del electrodo utilizado para la medida del pH, se procede a incorporarlo en el prototipo. Este electrodo en conjunto con los tres otros se utilizaron para llevar a cabo las medidas. Las figuras 4.4 y 4.5 muestran tanto la concepción realizada con la ayuda de un programa informático, como el detalle el prototipo fabricado para las primeras medidas:

Fabricado el microsistema, se procede a ensamblar el montaje para realizar las medidas utilizando soluciones de compuestos de ^{99}Tc con distintos grados de oxidación (TcO_4 y TcO_2), de manera verificar la sensibilidad del

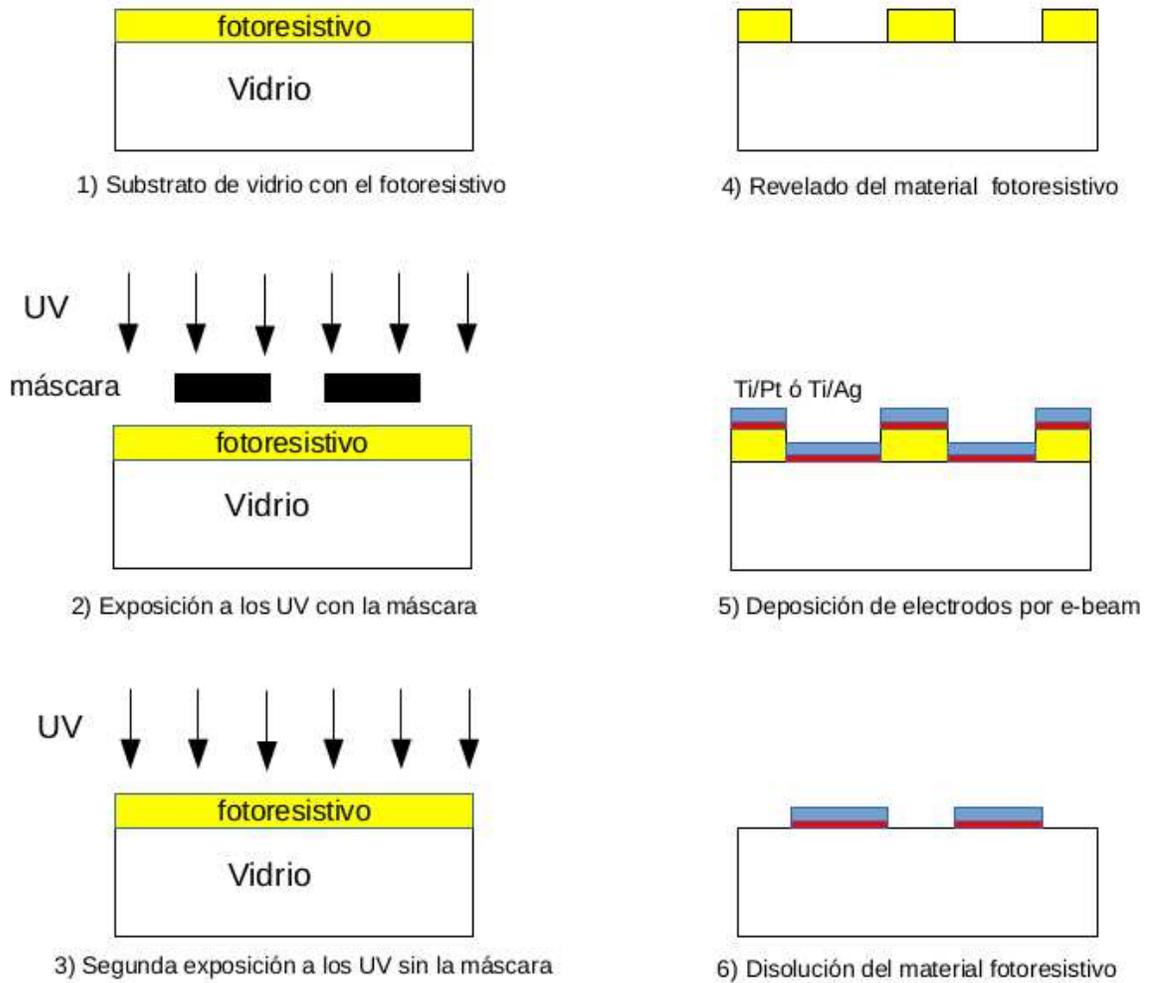


Figura 4.3: Procedimiento litográfico de deposición de microelectrodos

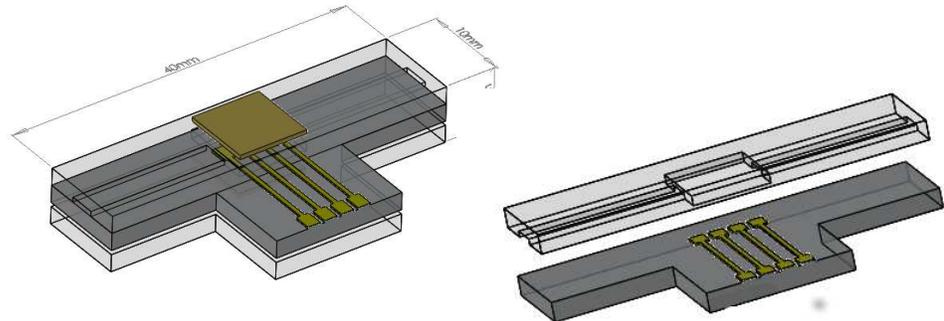


Figura 4.4: Concepción del microsistema

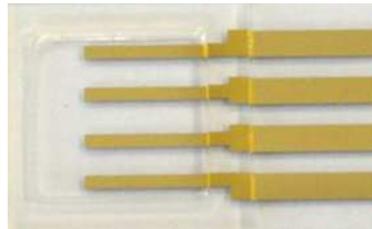


Figura 4.5: Detalle del microsistema prototipo para las primeras medidas

microsistema para medir el Tecnecio ligado y el tecnecio libre en una solución inyectable al paciente, se realiza un ensamblaje del sistema 4.6

4.7. Resultados y discusión

Como se explicó al principio del capítulo, a partir de los voltagrama podemos obtener valiosa información de los compuestos que forman las soluciones que queremos medir. De esta forma, conocemos muchas de las características de la solución de tecnecio, en la cual queremos determinar la proporción de el tecnecio ligado a la molécula portadora que se fijará al tejido a estudiar con respecto al tecnecio libre que no solamente introduce ruido en la gamma cámara, si no, que aporta una dosis de radiación extra al paciente sin contribuir al diagnóstico.

Como el método propuesto es puramente químico, siendo la vida media de

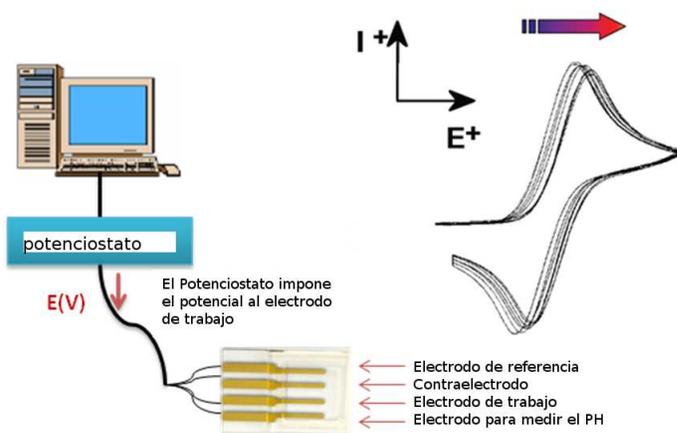


Figura 4.6: Microsistema prototipo para las primeras medidas

^{99m}Tc de 6 horas, se tuvo la ventaja de utilizar soluciones radiactivamente inocuas para la experimentación, las soluciones se dejan decaer con más de 10 vidas medias de manera de que tenemos aproximadamente la milésima parte de la cantidad inicial de tecnecio gamma emisor. Sin embargo todas las pruebas se realizan con material clínico estándar, en ambientes controlados. Se prepararon soluciones con concentraciones desde $0,05 \text{ mmol/L}$ hasta $0,5 \text{ mmol/L}$.

Se realizaron barridos con una frecuencia de 10 Hz en 60 segundos desde $-1,1 \text{ V}$ hasta $0,8 \text{ V}$, en ondas de diente de sierra. El equipo registra los resultados, la figura 4.7 muestra la serie de voltamperogramas de soluciones de Tc con las diferentes concentraciones.

Cuando se realiza la correlación entre los picos de corrientes anódicas y catódicas observamos claramente una variación lineal en función de la concentración. La corriente anódica corresponde al TcO_4 y la catódica al TcO_2 . Se puede observar, en estos voltamperogramas, que se puede discernir entre soluciones que difieren en una concentración de solo unas décimas de mMol/L , entre el tecnecio ligado y el sin ligar a la molécula. Todo esto sin hacer ningún filtrado informático. Este resultado nos conduce a afirmar que la técnica se revela prometedora para determinar la cantidad de tecnecio heptavalente TcO_4 no ligado, que solamente aumenta el ruido en el equipo de diagnóstico y la dosis absorbida, sin ningún beneficio para los pacientes.

Con el fin de presentar un dispositivo que pueda ser reutilizado, se realiza

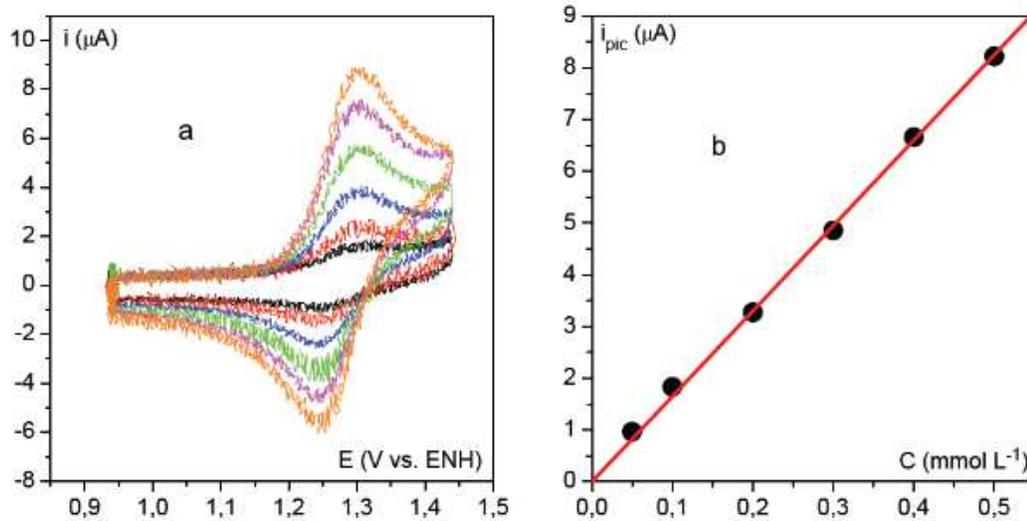


Figura 4.7: a) Voltamperogramas para diferentes concentraciones, b) Variación de la intensidad del pico de corriente en función de la concentración

un nuevo diseño de manera que el microdispositivo pueda colocarse y retirarse fácilmente de la interfase con el potencióstato-galvaostato con el objetivo de hacerlo más portable (recordemos que se le debe hacer una limpieza profunda antes de reutilizarlo). El dispositivo se le reconfiguró las conexiones, con el fin de reducir el ruido. En la figura 4.8 se muestra una fotografía del dispositivo.

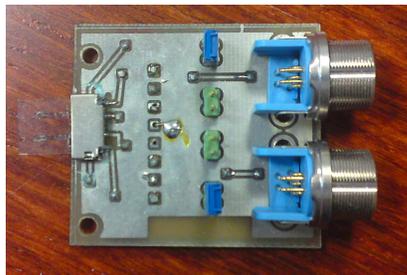


Figura 4.8: Microsistema y las conexiones electrónicas asociadas

Hacemos notar que para llevar a cabo estas pruebas clínicas definitivas se necesitan la aprobación de la autoridad competente del protocolo de pruebas

4. Control de calidad en medicina nuclear

a realizar en los hospitales y es solamente al verificar contra los otros métodos y con estadísticas comprobadas que el dispositivo puede ser comercializado. Este método en conjunto con el dispositivo está siendo objeto de una patente.

Capítulo 5

Conclusiones

Entre las conclusiones del presente trabajo, donde se muestran las bases físicas de la protección contra las radiaciones ionizantes, se reafirma la importancia del control de calidad en todo el proceso de dosificación, administración y medición de los radiofármacos en medicina nuclear. Partiendo de las características químicas de ^{99m}Tc , se propuso un método alternativo a los utilizados de manera estándar en la determinación de la cantidad de tecnecio ligado, basado en las propiedades electroquímicas. Se comprueba la capacidad del método, encontrándose una relación lineal entre la concentración de radiofármaco y el corriente de salida. Se verifica que puede discernir con una precisión de $0,05 \text{ mmol/L}$, los compuestos ligados a las moléculas marcadoras y los no ligados. Se realizó la miniaturización de los dispositivos de medida, que conlleva una disminución sensible de los costos con relación a otros métodos utilizados hasta el momento, todo esto sin menoscabo de la eficiencia de detección. Para finalizar se propone llevar a cabo un protocolo de verificación supervisado por la autoridad competente.

Bibliografía

- [1] Ekström L.P. ; Firestone R.B. Table of radioactive isotopes. <http://ie.lbl.gov/toi/index.htm>, 2 99.
- [2] Thomas E. Jhonson. Herman Cember. *Introduction to Health Physics*. Mac Graw Hill, Medical, New York (U.S.A., 4 edition, 2009).
- [3] *Quantities and Units in Radiation Protection Dosimetry*. Intl Commission on Radiation Units, June 1994.
- [4] A. S. Pradhan. Evolution of dosimetric quantities of international commission on radiological protection (ICRP): impact of the forthcoming recommendations. *Journal of Medical Physics / Association of Medical Physicists of India*, 32(3):89–91, 2007.
- [5] ICRP. *ICRP Publication 103: Recommendations of the ICRP: Annals of the ICRP Volume 37/2-4, 1e (International Commission on Radiological Protection)*. Elsevier, 1 edition, April 2008.
- [6] H. Smith. La comisión internacional de protección radiológica: Reseña histórica. *OIEA Boletín*, 3:42–44, 1998.
- [7] *ICRP Publication 26: Recommendations of the ICRP*:. National Radiological Protection Board (NRPB), December 1977.
- [8] ICRP. *ICRP Publication 60: 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Elsevier, 1 edition, April 1991.
- [9] Estatuto del organismo internacional de energía atómica (o.i.e.a.). http://www.iaea.org/About/statute_sp.pdf, 2013. visitada: 2014-10-30.

-
- [10] D. T. Jones. The w-value in air for proton therapy beams. http://www.icru.org/images/pdf/icru_poster.pdf, 2012. visitada: 2014-10-30.
- [11] J. Kahn. From radioisotopes to medical imaging, history of nuclear medicine written at berkeley, 1996. visitada: 2014-10-30.
- [12] Radioisotopes in medicine. <http://www.world-nuclear.org/info/non-power-nuclear-applications/radioisotopes/radioisotopes-in-medicine/>, 02 2014.
- [13] Dennis Patton. The birth of nuclear medicine instrumentation: Blumgart and yens. *Journal of Nuclear Medicine*, 1925.
- [14] Dastur A. E.; Tank P. D. Howard atwood kelly: much beyond the stitch. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 60:392–394, 2010.
- [15] Hassan Nassour; Cristina Gareau; Jérôme Lang; Robert Tanguay; Rachid Mazroui; Edouard Khandjian Mohamed Taha Moutaoufik; Rachid El Fatimy. Uvc-induced stress granules in mammalian cells. *PLoS ONE*, 9(11):e112742, 11 2014.
- [16] Klaus Schwochau. *Technetium: Chemistry and Radiopharmaceutical Applications*. Wiley VCH, Weinheim Germany., 1 edition, 2000.
- [17] Lide D. *Handbook of Chemistry and Physics*. CRC press, Florida (U.S.A.), 79 edition, 1999.
- [18] Kim E.; Benedetti M.F.; Boulegue J. “removal of dissolved rhenium by sorption onto organic polymers: study of rhenium as an analogue of radioactive technetium”. *Water Res.*, 38(2):448–454, 2004.
- [19] Zoubov N.; Pourbaix M. *Atlas of electrochemical equilibria in aqueous solutions*, pages 249–299. Pergamon Press, London, 1974.
- [20] Fattahi M.; Musikas C.; Abbe J.C.; Ben Said K.; Delorme A. Chimie du technetium. Technical report, SUBATECH Laboratoire de Physique Subatomique et des Technologies Associées, GUTBROD, Nantes, 1994-1996.

- [21] Jensen B.S. The geochemistry of radionuclides with long half life. their expected migration behavior. Technical report, RISO National Laboratory, Denmark, 1980.
- [22] Sakanoue M. Historical survey of technetium studies. *Radiochem.*, 39(3):191–197, 1997.
- [23] Wigley F. ; Warwick P.E. ; Croudace I.W. ; Caborn J. Sanchez A.L. Optimised method for the routine determination of technetium-99 in environmental samples by liquid scintillation counting. *Anal Chim Acta*, 380(1):73–82, 1999.
- [24] Bergquist B.A. ; Marchetti A.A. ; Martinelli R.E. ; McAninch J.E. ; Nimz G.J. ; Proctor I.D. ; Southon J.R. ; Vogel J.S. Technetium measurements by accelerator mass spectrometry at llnl. *Nucl. Instr. Method. B*, 172:328–332, 2000.
- [25] Drug information online. <http://www.drugs.com>, 11 2013.
- [26] S. Culleton, S. Kwok, and E. Chow. Radiotherapy for pain. *Clinical Oncology*, 23(6):399–406, August 2011.
- [27] Billingham M. W.; Eckert Kellie; Mang'era Kennedy. Alternative quality control for technetium-99m ida complexes. 61:1151–1155, 2004.
- [28] G.L. Zucchini; M. Marinelli; R. Pozzato; P. Garuti. Comparison of different chromatographic quality-control procedures to determine the radiochemical purity of common 99mTc-diagnostic agents. 38:283–288, 1987.
- [29] Kennedy Mang'eraa; Derek Wonga; David Douglasb; Kellie Franza; Tadese Birua. Evaluation of alternative rapid thin layer chromatography systems for quality control of technetium-99m radiopharmaceuticals. 86:57–62, 2014.
- [30] Robert Rosset. Voltampérométrie cyclique. *Encyclopædia Universalis*.
- [31] Guillaume Herlem; Raba Zeggari; Jean Yves Rauche; Tijani Gharbi; Sandrine Monney; Freddy Torrealba Anzola; Yves Guillaume; Claire André. One-pot electrosynthesis of polyglycine-like thin film on platinum electrodes as transducer for solid state ph measurements. *Talanta*, 82:417–421, 2010.

- [32] Guillaume Herlem; Hatem Boulhadour; Alexandros Antoniou; Freddy Torrealba Anzola; Tijani Gharbi. *Glycine: Biosynthesis, Physiological Functions and Commercial Uses*, chapter OnePot Electrosynthesis of Polypeptides on Surfaces in Concentrated Amino Acid Based Electrolytes: Study of Concentrated Glycine Based Electrolytes and Application to Solid pH Sensor, pages 33–60. NOVA, 2013.