

# Comparabilidad internacional de las mediciones de actividad de $^{131}\text{I}$ , $^{201}\text{Tl}$ y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ realizadas en la medicina nuclear cubana.



P.Oropesa, R.A.Serra, A.T.Hernández, C.Varela

Centro de Isótopos (CENTIS)

Centro de Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM)

# Resumen

Para garantizar la protección radiológica del paciente y la comparabilidad internacional de los resultados clínicos en medicina nuclear, es necesario establecer la comparabilidad internacional de las mediciones de la radiactividad del radiofármaco en el activímetro, o sea, demostrar la *trazabilidad* de los resultados de estas mediciones a los patrones internacionales. Entendiendo por: A) **trazabilidad**, la “propiedad del resultado de una medición o el valor de un patrón, por el cual puede ser relacionado con los patrones de referencia, usualmente patrones nacionales o internacionales, a través de una cadena ininterrumpida de comparaciones, teniendo establecidas las *incertidumbres*”; B) **Incetidumbre de medición**, “el parámetro asociado con el resultado de la medición, que caracteriza la dispersión de los valores que razonablemente podría ser atribuido al mensurando. Este parámetro podría ser una desviación estándar u otra parte de un intervalo que indica un cierto intervalo de confianza o de distribución más probable de los valores repetitivos de una medición.” (VIM, 1993).

Este trabajo tuvo como objetivo establecer la comparabilidad internacional de las mediciones realizadas en Cuba de la actividad de  $^{131}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , emisores gamma principales utilizados en nuestra medicina nuclear.

# Resumen

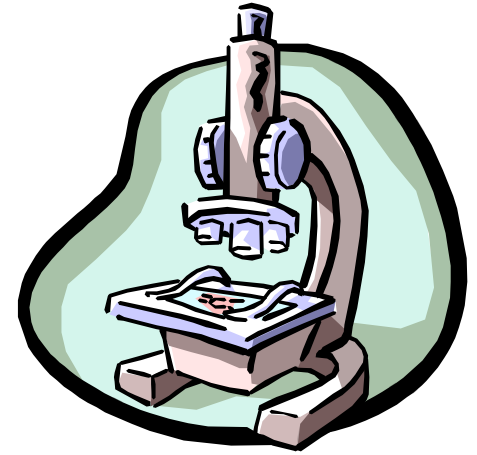
Entre sus aportes fundamentales se destacan:

-desarrollado y validado novedoso método de obtención de fuentes de referencia de  $^{131}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . A partir del reconocimiento internacional alcanzado, las fuentes obtenidas por este método son base para el aseguramiento de la trazabilidad y la comparabilidad internacional de las mediciones de la actividad de estos radionucleidos.

-evaluada la calidad y establecida la comparabilidad internacional de las mediciones cubanas de  $^{131}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  en medicina nuclear, mediante los resultados de un novedoso programa de intercomparaciones que sobrepasa lo hecho tradicionalmente en la temática y emplea las fuentes antes mencionadas.

-los resultados de la investigación, generalizados en el país durante 2004-2005, premiados por la AENTA en 2002 y 2004, y por la Academia de Ciencias en 2005, contribuyen al desarrollo científico-técnico de la metrología en Cuba. ***Presentados en 13 eventos internacionales, están avalados por 8 publicaciones científicas (5 en revistas líderes en la temática).***

El presente trabajo se integra a las acciones cubanas para insertarse en el proceso internacional de homologación de las mediciones.



## **Objetivo del trabajo**

Establecer la comparabilidad internacional de las mediciones realizadas en Cuba de la actividad de  $^{131}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  y contribuir a la mejora de la calidad de las mediciones de actividad de estos radionúclidos en la medicina nuclear cubana

# Obtención de las fuentes de referencia de emisores gamma



El establecimiento de la comparabilidad internacional de las mediciones de los emisores gamma utilizados en nuestra medicina nuclear requiere de fuentes, cuyos valores de referencia para la actividad del radionucleido principal, tengan una trazabilidad demostrada al Sistema Internacional de Referencia establecido por el Buró Internacional de Pesas y Medidas (BIPM). Debido a la corta vida de los radionucleidos empleados en medicina nuclear, fue necesario el desarrollo y validación de un método para la obtención de esas fuentes de referencia en el país. Los métodos desarrollados en otros países con este propósito se basan en la medición directa o en el empleo de cámaras de ionización para medición de corrientes bajas. Estos sistemas permiten realizar determinaciones muy exactas, pero son muy costosos; en el primer caso por su complejidad incluyendo el tipo de instrumentación necesaria, en el segundo caso por la calibración que se requiere. El método desarrollado en este trabajo está basado en la determinación de la concentración de actividad de la solución radiactiva del radionucleido por medio del chequeo cruzado de dos técnicas secundarias: espectrometría gamma y cámara de ionización.

# Reconocimiento nacional e internacional de las fuentes de referencia de emisores gamma



- Publicación de los resultados de la validación del método en revistas internacionales de impacto en la temática. Estos resultados demostraron que los valores de referencia para la actividad de  $^{131}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  en las fuentes y su incertidumbre, son idóneos para establecer la comparabilidad de las mediciones de actividad de estos radionucleidos realizadas en la medicina nuclear cubana con mediciones similares realizadas en otros países.
- Acreditación por parte del Órgano Nacional de Acreditación de la República de Cuba, en 2003, de las calibraciones de las fuentes por el método, en el contexto de un sistema de calidad según norma ISO/IEC 17025.
- Reconocimiento por el BIPM en 2005, de la equivalencia de estos valores de referencia con los establecidos por otros Institutos Nacionales de Metrología, mediante su publicación en la página web del Anexo C de su base de datos KCDB [<http://kcdb.bipm.org/appendixC/>].

# Intercomparaciones nacionales



La calidad y comparabilidad internacional de las mediciones de radiactividad cubanas en medicina nuclear se establece en el trabajo mediante el empleo de las fuentes de referencia calibradas por el método desarrollado, en un programa de intercomparaciones de la medición en el activímetro de la cantidad de actividad del radionucleido presente en el radiofármaco. Este programa sobrepasa lo hecho tradicionalmente en la temática y constituye el primer intento de evaluar de una forma más integral los procedimientos de administración del radiofármaco al paciente.

Específicamente, para las intercomparaciones se emplearon los nucleidos de más amplio uso en la Medicina Nuclear cubana:  $^{131}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ; así como las dos geometrías de medición relevantes: frascos de vidrio y jeringuillas plásticas.

# Elementos novedosos del know-how desarrollado para las intercomparaciones



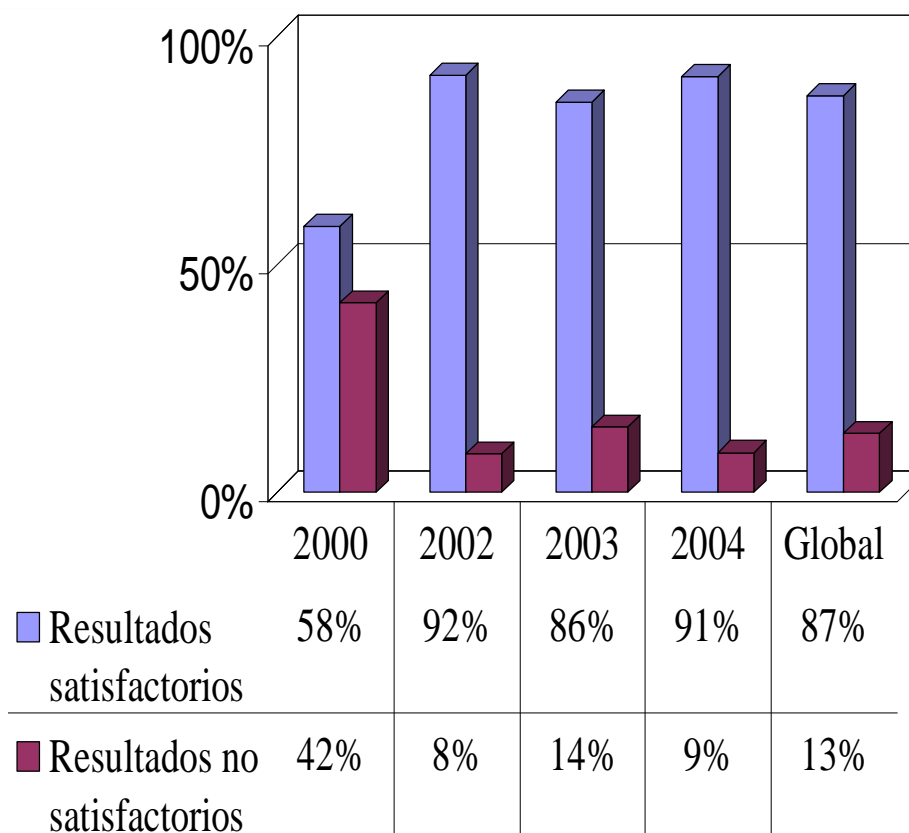
- La simulación de la administración del radiofármaco al paciente, que intenta examinar este procedimiento de administración de una forma más completa, sin limitarse sólo a la medición de la actividad en el instrumento como se hacía hasta el momento en el modelo estándar adoptado en otros países.
- La combinación de capacidades técnicas y regulatorias para la aplicación efectiva de las medidas correctivas resultantes de los problemas detectados en las intercomparaciones.
- La evaluación estadística rigurosa de los datos resultantes de los ejercicios cubanos y otros similares realizados en el mundo, mediante la construcción de las tablas de contingencia correspondientes y el cálculo de estadísticos como  $\chi^2$  y la probabilidad exacta de Fisher  $p$ , como premisa para la declaración de la mejora del desempeño en el tiempo o la mejor ejecución para un nucleido determinado.



# Resultados fundamentales

Un desempeño satisfactorio en la medición de actividad del radiofármaco en medicina nuclear se considera aquel cuando el valor de actividad medido difiere en no más de  $\pm 10\%$  del valor de referencia correspondiente. Los resultados expuestos de aquí en adelante tienen como base esa premisa.

Se estima que el 87 % de las determinaciones cubanas de la actividad de  $^{131}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  en los activímetros, satisfacen el requisito normativo de  $\pm 10\%$  para la incertidumbre expandida, con factor de cobertura  $k=3$ .



# Resultados fundamentales

- La evaluación estadística de la data resultante del programa de comparaciones cubanos, mediante la construcción de las tablas de contingencia correspondientes y el cálculo de un estadístico  $\chi^2$ , permitió establecer el carácter de las asociaciones entre el desempeño de los participantes y otros atributos. En particular resalta la mejora demostrada de este desempeño en el tiempo, la cual corrobora la eficacia de la interrelación CENTIS-CCEEM-hospitales que hizo posible conocer las causas del desempeño no satisfactorio y la aplicación de las medidas correctivas adecuadas. Asimismo, sobre la base de un análisis estadístico similar, se establecieron las regularidades de la data disponible en la bibliografía de programas de intercomparaciones similares aplicados en varios países, como Brasil, el Reino Unido (UK), República Checa, Canadá, Argentina y Alemania.

# Resultados fundamentales. Ejercicio simulado



Esta prueba corroboró los mismos problemas que el procedimiento de intercomparación estándar, pero permitió detectar adicionalmente que en el año 2002 la mayoría de las instituciones de medicina nuclear no disponían de procedimientos escritos para la administración del radiofármaco, y que en ninguno de los procedimientos existentes, estaba claramente definido de acuerdo a lo establecido en las regulaciones cubanas, el criterio para aceptar la actividad medida en el activímetro al compararla con la prescrita por el médico.

Es de resaltar la aleatoriedad obtenida entre el desempeño y atributos tales como el volumen administrado de solución radiactiva ó diferentes características de las jeringuillas usadas como su capacidad y el porcentaje de llenado, resultados de los que se dispone poca información en la bibliografía científica publicada hasta el momento. Las asociaciones aleatorias establecidas se corresponden con los resultados para las mediciones de  $^{131}\text{I}$  y  $^{201}\text{Tl}$  en jeringuillas plásticas, reportados para el activímetro patrón secundario del National Physical Laboratory (NPL) del Reino Unido. Sin embargo, en el caso del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , las mediciones realizadas en el NPL muestran diferencias de hasta 30 % entre los coeficientes de calibración para las jeringuillas de 1 ml en relación a los coeficientes de calibración de las jeringuillas de 5 y 10 ml y los frascos de vidrio. El reporte del NPL reconoce que esas diferencias no son consistentes con los resultados obtenidos para los restantes radionucleidos. Los resultados de nuestra investigación apuntan a que los publicados por el NPL para las mediciones de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  en jeringuillas de 1 ml de capacidad no son lo suficientemente confiables.

# Generalización



El resultado propuesto ha sido introducido durante 2002-2005 en los 11 Departamentos de Medicina Nuclear del país que han tenido activímetros en funcionamiento en el período. Se avala su introducción y su impacto por parte del Centro Nacional de Seguridad Nuclear (CNSN), el Centro de Investigaciones Clínicas (CIC), el Instituto de Oncología y Radiobiología, el Instituto de Nefrología, el Complejo Científico Ortopédico Internacional “Frank País”, el Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau” de Santa Clara, provincia de Villa Clara, el Centro de Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM) y el Centro de Isótopos (CENTIS).

# Generalización



- Inclusión de las intercomparaciones y de las calibraciones periódicas de activímetros en regulación del CCEEM, del 2005 para implantación del protocolo de control de calidad de la instrumentación de medicina nuclear.
- Documento emitido por CCEEM en 2003 para su uso en los departamentos de medicina nuclear, que proporciona instrucciones para la operación de los activímetros y la administración de actividad por inyección, el cual ha servido para la ejecución de las mediciones durante los ejercicios y la práctica rutinaria en los Departamentos de Medicina Nuclear.
- Curso de post-grado del Instituto Superior de Ciencias y Tecnologías Aplicadas “Prácticas de calidad para las mediciones de actividad con activímetros en Medicina Nuclear”, impartido en 2005 con alcance nacional y cuyo programa se elaboró tomando en consideración los principales problemas técnicos detectados durante el programa de intercomparaciones y tiene como objetivo la capacitación del personal técnico responsable de las mediciones en los activímetros. Participaron 17 alumnos.
- Contrato de investigación con el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA), por valor de 8000 USD en el periodo 2005-2006, que contempla la evaluación de las capacidades de medición cubanas para la determinación de la actividad del radiofármaco en activímetros durante su producción y administración al paciente.

# Aporte social



Se señala el impacto social del resultado. La mejora demostrada en el tiempo por los Departamentos de Medicina Nuclear en la ejecución de estas mediciones, apunta a que la introducción a escala nacional de los resultados obtenidos ha contribuido al incremento de la protección radiológica del paciente y por lo tanto al mejoramiento de la calidad del servicio que se presta a la población, que debe ser sometida al diagnóstico o la terapia con nucleidos en los diferentes Departamentos de Medicina Nuclear del país

El trabajo permite a los organismos regulatorios cubanos, a partir de los elementos metodológicos propios desarrollados, incorporar a las regulaciones existentes en Medicina Nuclear, los ejercicios de aptitud de la medición en activímetros como herramienta para la implementación y perfeccionamiento de Sistemas de Gestión de la Calidad en materia de Seguridad Radiológica y prácticas clínicas en Medicina Nuclear.

# Publicaciones

Oropesa P., Hernández A. and Gutiérrez R. (2000). *Technical factors of quality management in gamma-ray spectrometry of environmental samples*, J. Radioan. Nucl. Chem. 243, 809.

Oropesa P., Serra R., Gutierrez S. and Hernández T. (2002). *A Procedure for the Standardization of Gamma Reference Sources for Quality Assurance in Activity Measurements of Radiopharmaceuticals*, Appl. Rad. Isot. 56, 787.

Oropesa, P., García-Toraño, E., (2004). *Bilateral comparison CIEMAT – CENTIS-DMR for radionuclide activity measurements*. Informes Técnicos Ciemat 1036, ISSN 1135-9420, 19pp.

Oropesa, P., Hernández, A.T., Serra, R., Martínez, E., Varela, C., (2003). *Comparación de la Medición de Actividad de  $^{131}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  en activímetros*. Nucleus 34, 12.

Oropesa, P., Hernández, A.T., Serra, R., Martínez, E., Varela, C., (2003). *Comparisons of activity measurements with radionuclide calibrators*. Appl. Radiat. Isot. 59, 383.

Oropesa, P., Hernández, A.T., Serra, R., Varela, C., (2005). *Comparisons of activity measurements with radionuclide calibrators - tool for quality assessment and improvement in nuclear medicine*. Appl. Radiat. Isot. 63, 493.

Oropesa, P., Hernández, A.T., Serra, R., Varela, C., Woods, M.J., (2006). *Some results of a simulated test for administration of activity in nuclear medicine*. Appl. Radiat. Isot. 64, 475.

Oropesa, P., Hernández, A.T., Serra, R., Varela, C., (2005). *A simulated test for administration of activity in nuclear medicine*. Proceedings of X workshop on Nuclear Physics (WONO'2005). Havana, February 7-10, 2005.

# Premios

Mención en la V Jornada de Aseguramiento de la Calidad. Agencia de Energía Nuclear. Ciudad Habana, Noviembre 25-26, 1997. *“Avances en la Implantación del Subsistema de Aseguramiento de la Calidad en las mediciones de la magnitud de actividad en el CENTIS”*.

Tercer lugar en la VI Jornada de la Calidad. Agencia de Energía Nuclear. Ciudad Habana, 24-25 de noviembre, 1998. *“Some Technical Aspects of quality assurance in gamma analysis of environmental samples”*.

Resultado Científico-Técnico Destacado de la Agencia de Energía Nuclear y Tecnologías de Avanzada en 2002. *“Sistema de referencia CENTIS para la medición de actividad de radionúclidos emisores gamma”*. Resolución No 1/2003, AENTA.

Resultado Científico-Técnico Destacado de la Agencia de Energía Nuclear y Tecnologías de Avanzada en 2004. *“Intercomparaciones de la medición de actividad de radionúclidos emisores gamma en activímetros: una herramienta para el mejoramiento de la calidad de las mediciones en medicina nuclear”*. Resolución No 51/2004, AENTA.

Premio Academia de Ciencias de Cuba, 2005. *“Comparabilidad internacional de las mediciones de actividad de  $^{131}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  realizadas en la medicina nuclear cubana”*.

# Conclusiones



En el presente trabajo se ha:

- desarrollado y validado novedoso método de obtención de fuentes de referencia de  $^{131}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , basado en la determinación de la concentración de actividad de la solución radiactiva del radionucleido por medio del chequeo cruzado de dos técnicas: espectrometría gamma y cámara de ionización. Los valores de referencia de la actividad de los radionucleidos en las fuentes, han recibido la aceptación y aval de todos los órganos metrológicos regionales y el consiguiente reconocimiento por el Buró Internacional de Pesas y Medidas, de manera que son base para el aseguramiento de la trazabilidad y la comparabilidad internacional de las mediciones de la actividad de estos radionucleidos realizadas en Cuba.
- desarrollado y aplicado el know-how para la organización en el país de un novedoso programa de intercomparación de la medición de actividad en activímetros y la elaboración de sus resultados empleando métodos estadísticos. Este programa sobrepasa lo hecho tradicionalmente en la temática y constituye el primer intento de evaluar de una forma más integral los procedimientos de administración del radiofármaco, al incluir la simulación de la inyección de una cantidad de radioactividad planificada a priori al paciente.
- evaluada la calidad y establecida la comparabilidad internacional de las mediciones de radiactividad cubanas de  $^{131}\text{I}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  y  $^{201}\text{Tl}$  en medicina nuclear. Se estima que el 87 % de las determinaciones de la actividad de estos radionucleidos realizadas en los activímetros en los departamentos de medicina nuclear cubanos, son satisfactorias.
- incorporadas las intercomparaciones a las regulaciones existentes en Medicina Nuclear. La mejora del desempeño global en el tiempo, demostrada por los participantes durante la aplicación del programa, apunta a la eficacia de la colaboración conjunta CENTIS-CCEEM-hospitales, que ha propiciado mancomunar las capacidades técnicas y regulatorias para obtener el mejoramiento de la calidad del servicio que se presta al paciente.