

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE FARMACIA



**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA EN FARMACIA**

Título de la investigación:

**“Análisis técnico de la producción del radiofármaco ^{18}F -FDOPA y su implementación
para uso clínico en Costa Rica”.**

Nombre del estudiante:

Ana María Guzmán Jiménez

Tutora:

Dra. Karen Kenton Paniagua

Sede Central

Agosto, 2025

Resumen

Los radiofármacos son productos medicamentosos que contemplan un componente radiactivo, utilizados principalmente con fines diagnósticos y terapéuticos. El 6-[^{18}F]fluoro-L-dopa (^{18}F -FDOPA) es un radiofármaco que se ha implementado en la detección de tumores neuroendocrinos y en trastornos dopaminérgicos presinápticos, como la enfermedad de Parkinson.

En este trabajo final de graduación se analizan las consideraciones técnicas para la producción del radiofármaco ^{18}F -FDOPA en Costa Rica, estableciendo su viabilidad como una herramienta en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos y en la actividad dopaminérgica presináptica. Se realizó una revisión sistemática bibliográfica, que se basó en una metodología descriptiva en donde se analizan las investigaciones que se han realizado acerca del desarrollo de la síntesis del radiofármaco.

La investigación se realiza a partir de fuentes primarias y secundarias con el objetivo de obtener información original y directa sobre el tema a desarrollar. El nivel de evidencia de los documentos consultados se delimitó al 4 y 5 que se ubicaron en buscadores como *Google Scholar*, *Science Direct*, *ACS publications* y *PubMed* bajo criterios de inclusión y exclusión previamente delimitados.

En el desarrollo de la investigación, se identificaron los principales mecanismos de radiosíntesis que se utilizan en la producción del ^{18}F -FDOPA, la electrofílica y la nucleofílica, procesos que fueron descritos de manera teórica y metodológica.

El proceso de producción del radiofármaco a través de módulos de síntesis automatizados se detalla en los resultados de esta investigación, procedimiento que permite un mejor manejo de manufactura. Por otro lado, se detallan las pruebas de control de calidad que se le aplican al medicamento para garantizar la seguridad y eficacia, destacando los estándares regulatorios.

Se especifican los requerimientos técnicos para la implementación del ^{18}F -FDOPA en Costa Rica. Para esto se describe los requisitos básicos que necesita una instalación de ciclotrón para la producción del medicamento, además de analizar las condiciones actuales del país, el cual presentó antecedentes en la manufactura de radiofármacos.

Se concluye que la vía nucleofílica es la que más se ha desarrollado en los últimos años, ya que presenta una mejor facilidad en la elaboración y manipulación del $^{18}\text{F}^-$, además de ser un proceso con mejor rendimiento radioquímico y actividad molar. Se resaltan las nuevas metodologías que se han desarrollado, en la producción del ^{18}F -FDOPA, siendo la mediación de complejos de cobre utilizados como catalizadores en la síntesis nucleofílica de moléculas aromáticas, uno de los mecanismos más estudiados en los últimos años.

Se destaca que la automatización de este proceso de manufactura es beneficioso para evitar errores humanos, así como garantizar la protección radiológica al profesional encargado de la síntesis y que las pruebas de control de calidad del producto terminado se encuentran en la Farmacopea Europea y Británica.

Con el marco normativo que rige a los medicamentos nacionales se concluye que no existe una legislación que se destine a la fabricación de radiofármacos en Costa Rica, sin embargo, se deben basar en el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11. Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso Humano, por lo que el país cuenta con deficiencias para legislar este tipo de producto, además de no unificar esta reglamentación junto con el de protección radiológica.

Se concluye que el país cuenta con las bases necesarias para la elaboración de radiofármacos, por lo que se determina que Costa Rica presenta las capacidades principales para la elaboración del producto en estudio, tras revisar los requerimientos técnicos necesarios para la elaboración del ^{18}F -FDOPA.

Como recomendaciones, se insta a adoptar la síntesis nucleofílica como la vía de producción del ^{18}F -FDOPA, además de que la síntesis automatizada es la opción más adecuada para la producción, pues permite facilitar la manufactura al personal al permitir procesos más estandarizados.

También, establecer una regulación específica y diferenciada para los radiofármacos en el país, que pueda contemplar sus particularidades en cuanto a tiempos de vida media cortos, protección radiológica, entre otras. Realizar estudios de farmacoeconomía y epidemiológicos para establecer el costo-beneficio para el uso del ^{18}F -FDOPA en la población costarricense y

fomentar la investigación en Costa Rica sobre el desarrollo de radiofármacos con el objetivo de mejorar el acceso a país con estas herramientas diagnósticas.

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Erick Mora Ramírez, por la flexibilidad y comprensión brindada para poder estudiar y trabajar. A mis compañeros de trabajo por la guía, el apoyo y la paciencia durante todo este proceso.

A la Dra. Karen Kenton por aceptar llevar a cabo este proyecto de investigación y por la guía y disposición brindada en la escritura y desarrollo de este documento.

A Alonso Uribe que siempre ha estado apoyándome, escuchándome, y valorándome, inclusive cuando yo misma no era capaz de motivarme.

A mis compañeros de la universidad, que hicieron que el proceso la licenciatura fuera más llevadero y por los ratos de risas, frustraciones y aprendizajes.

Finalmente, a mis amigos, que siempre me escucharon y apoyaron durante los momentos más difíciles por los que pasé en estos años de estudio.

Dedicatoria

A mis padres y hermanos por ser el pilar de mi vida

A mi pareja, Alonso Uribe Mora que siempre ha dicho que si a todas las ideas que se me ocurren y que ha aportado tanta luz a mi vida.

Tabla de contenidos

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Introducción.....	2
1.2 Planteamiento del Problema.....	4
1.3 Objetivos.....	5
1.4 Justificación.....	6
1.5 Antecedentes.....	9
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO	18
2.1. Propiedades fisicoquímicas y radiactivas del Flúor-18.....	19
2.2. Definición y estructura química del ¹⁸ F-FDOPA.....	22
2.3. Mecanismo de acción y metabolismo.....	23
2.4. Uso clínico del ¹⁸ F-FDOPA.....	26
2.5. Funcionamiento en imágenes PET/CT.....	31
2.6. Principios de producción de radionucleidos y radiofármacos.....	33
2.7. Principios de la radiosíntesis del ¹⁸ F-FDOPA	36
2.8. Equipos de producción de radiofármacos.....	38
2.9. Pruebas de control de calidad.....	42
2.10. Legislación de los radiofármacos.....	44
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO.....	49
3.1. Enfoque metodológico.....	50
3.2. Tipo de Investigación.....	51
3.3. Fuentes de investigación.....	51
3.4. Criterios de búsqueda.....	52
3.5. Criterio de inclusión y exclusión.....	55
3.6. Algoritmo.....	56

3.7.	Clasificación según el nivel de evidencia.....	58
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS		50
4.1.	Mecanismos de radiosíntesis utilizados en la producción del ^{18}F -FDOPA.....	61
4.1.1.	Síntesis electrofílica.....	61
4.1.2.	Síntesis nucleofílica aromática	64
4.2.	Avances en la síntesis nucleofílica radioquímica del ^{18}F -FDOPA.....	68
4.3	Síntesis automatizada del ^{18}F -FDOPA	73
4.4.	Control de calidad del radiofármaco del ^{18}F -FDOPA	80
4.5.	Estado actual de la regulación de radiofármacos en Costa Rica	87
4.6.	Requerimientos técnicos para la producción del ^{18}F -FDOPA.....	92
4.6.1.	Equipos claves para la síntesis del ^{18}F -FDOPA	92
4.6.2.	Requerimientos para las instalaciones en la producción de radiofármacos..	98
4.6.3.	Control administrativo y de personal.....	102
4.5.	Viabilidad de producción del ^{18}F -FDOPA en Costa Rica	104
4.8.	Viabilidad del ^{18}F -FDOPA como herramienta para el diagnóstico de enfermedades como el Parkinson, tumores endocrinos, entre otros.	108
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		110
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		115
CAPÍTULO VII- ANEXOS		129

Lista de figuras

Figura 1. Radiotrazadores clínicos del ^{18}F disponibles y sus respectivas aplicaciones médicas.	21
Figura 2. Estructura química del ^{18}F -FDOPA ($-\text{NH}_2=$ grupo amina, $-\text{COOH}=\text{ grupo carboxilo}$).....	22
Figura 3. Metabolismo del ^{18}F -FDOPA.	24
Figura 4. Distribución fisiológica del ^{18}F -FDOPA en el cuerpo de un paciente masculino..	25
Figura 5. Imágenes de la captación máxima de la biodistribución normal de ^{18}F -FDOPA a los 5 y 60 minutos, respectivamente.....	26
Figura 6. A). Imagen obtenida de paciente de 66 años para el diagnóstico del feocromocitoma con ^{68}Ga -DOTATOC, el cual no se observa captación versus B) Imagen del mismo paciente con ^{18}F -FDOPA donde se encuentra la captación de la masas suprarrenal izquierda. Ambas imágenes son de PET/CT. El paciente se le confirma el diagnóstico del feocromocitoma después de cirugía (47).	27
Figura 7. Estado postcraneotomía frontal izquierda. Se observa un realce moderado del material de contraste, no homogéneo, principalmente central, en las imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1 postcontraste. La lesión en el hemisferio izquierdo está rodeada de edema (C, D). Se detecta una acumulación focal, intensa e irregular de ^{18}F -FDOPA en el hemisferio izquierdo frontalmente, por encima del nivel de los ventrículos laterales (A, B). Línea rosa: GTV, línea verde: BTV 1.7 (A, C), línea verde: BTV 2.0 (B, D), línea roja: PTV y línea amarilla: recurrencia.	29
Figura 8. Captación del putamanen del ^{18}F -FOPA en diferentes etapas de la enfermedad del Parkinson, vs la captación de un cerebro en estado normal.	30
Figura 9. Principio en que se basa las imágenes PET.	31
Figura 10. A) Información anatómica CT, B) Información funcional del PET. C)	33
Figura 11. Reacción nuclear en donde el blanco A es bombardeado con una partícula de haz, produciendo el núcleo B.	34
Figura 12. Radiosíntesis con trazador añadido por la ruta electrofílica.	37
Figura 13. La sustitución electrofílica de la molécula tirosina produce isómeros no regio selectivos.	38
Figura 14. Esquema de aceleración de una partícula en un ciclotrón.....	39

Figura 15. a) módulo marca GE [®] , b) módulo marca Neptis [®] , módulo de marca Trasis [®] ...	41
Figura 16. Cronología de los radiofármacos fluorados ¹⁸ F aprobados por la FDA.....	45
Figura 17. Comparación de las líneas de desarrollo de fármacos y radiofármacos.....	47
Figura 18. Algoritmo de búsqueda.	57
Figura 19. Síntesis electrofílica del ¹⁸ F-FDOPA.	62
Figura 20. Esquema general de la elaboración del ¹⁸ F-FDOPA a través de la síntesis electrofílica. GP (Grupo protector), GS (Grupo saliente)	63
Figura 21. Ruta general de la síntesis asimétrica del ¹⁸ F-FDOPA por sustitución nucleofílica aromática, PGO (grupo protector), LG (grupo saliente), Hal (Br, I), A (auxiliar quiral).....	65
Figura 22. Radiosíntesis del ¹⁸ F-FDOPA a través de la radiofluoronación mediada por cobre del 3,4-OMOM-6-.(BPin)DOPA(Boc)2-OtBu.....	69
Figura 23. Digrama de síntesis automatizada en módulo NEPTIS	76
Figura 24. Reacción de la síntesis automatizada en un módulo FASTLab2 [®] y kit de síntesis	77

Lista de tablas

Tabla 1. Reacción nuclear para la producción del ^{18}F	20
Tabla 2. Radioisótopos más comunes en estudios PET, con información relevante de decaimiento.....	35
Tabla 3. Ciclotrones disponibles a nivel comercial desarrollados para la producción de radionucleidos PET.	40
Tabla 4. Criterios de búsqueda.	52
Tabla 5. Criterio de inclusión y exclusión.	55
Tabla 6. Clasificación de los artículos utilizados en esta investigación según el nivel de evidencia y tipo de estudio.	59
Tabla 7. Síntesis de ^{18}F -FDOPA utilizando diferentes precursores y catalizadores.....	66
Tabla 8. Componentes que conforman en el kit de síntesis del ^{18}F -FDOPA de la marca ABX®.....	75
Tabla 9. Análisis comparativo de los módulos de síntesis de radiofármacos en la producción del ^{18}F -FDDOPA.	77
Tabla 10. Pruebas de control de calidad establecidos para la Farmacopea Europea en la 10ma edición y su criterio de aceptación.....	81
Tabla 11. Pruebas de control de calidad extras que se reporta en la edición 9.7 para la farmacopea europea.....	83
Tabla 12. Parámetros de la guía ICH Q2(R1) adaptados a radiofármacos.....	85
Tabla 13. Comparación entre los principios regulatorios recomendados por Korda y otros versus la normativa nacional.	90
Tabla 14. Distribución de módulos de síntesis en Latinoamérica por distintos fabricantes.	94
Tabla 15. Equipos de detección analítica para las pruebas de control de calidad de producto terminado del ^{18}F -FDOPA.....	97
Tabla 16. Propiedades físicas de atenuación de diferentes materiales para rayos gamma de 1 Mega electrón voltios (MeV).	100
Tabla 17. Clasificación de partículas de aire correspondientes a los diferentes grados....	101
Tabla 18. Aspectos claves sobre el personal y su capacitación en la producción de radiofármacos.	103

Tabla 19. Evaluación de los requerimientos técnicos y viabilidad de desarrollo del ^{18}F -FDOPA en Costa Rica.....	105
---	-----

Lista de ecuaciones

Ecuación 1. Porcentaje de Pureza Radioquímica.	42
Ecuación 2. Periodo de semidesintegración	43

Lista de abreviaturas

BPM: Buenas Prácticas de Manufacturas

Bq: Bequerel

Ci: Curie

CT: Tomografía Computarizada

DMSO: Desoximetil sulfóxido

EMA: Agencia Europea de Medicamentos, siglas en inglés

EANMA: Asociación Europea de Medicina Nuclear, siglas en inglés)

^{18}F -FDG: ^{18}F -Fluorodesoxiglucosa

^{18}F -FDOPA: ^{18}F -FluorDOPA

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos, siglas en inglés

GC: Cromatografía de Gases, siglas en inglés

HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Eficacia, siglas en inglés

ICH: Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, siglas en inglés

KeV: Kilo electrón voltios

LAT: Transportadores L-aminoácido, siglas en inglés

OIEA: Organismo Internacional de Energía Atómica

OMS: Organización Mundial de la Salud

PET: Tomografía de emisión de positrones, siglas en inglés

POE: Personal ocupacionalmente expuesta

RTCA: Reglamento Técnico Centroamericano

SNMMI: Sociedad de Medicina Nuclear e Imágenes Moleculares, por sus siglas en inglés

TBA: Tetrabutilamonio

TLC: Cromatografía de capa fina, siglas en inglés

TNE: Tumores Neuroendocrinos

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

Los radiofármacos son compuestos o moléculas bioactivas marcadas con un radionucleido, cuya selección depende de su aplicación clínica. Se clasifican en agentes terapéuticos o diagnósticos, y su acción se basa en procesos bioquímicos que permiten que el compuesto marcado se dirija específicamente al objetivo biológico deseado. Estos productos ofrecen un mecanismo no invasivo para administrar radiación terapéutica con mínimos efectos secundarios, así como para realizar estudios diagnósticos, proporcionando información valiosa sobre la estructura y función de órganos y tejidos enfermos (1,2).

Dado su doble carácter, como productos farmacéuticos y sustancias radiactivas, los radiofármacos están sujetos a una regulación compleja. Deben cumplir tanto con la legislación en materia de protección radiológica, como en la normativa aplicable a los medicamentos de uso humano (3). Estos marcos regulatorios tienen como objetivo garantizar la calidad y seguridad de los radiofármacos en su uso clínico, además de asegurar la protección del personal ocupacionalmente expuesta (POE) y al medio ambiente.

Entre los radiofármacos disponibles el ^{18}F -FDOPA (6-[^{18}F]fluoro-L-dopa) se ha consolidado como una herramienta diagnóstica que tiene indicación en múltiples patologías neurológicas así, como en la detección de tumores neuroendocrinos desde hace más de 40 años, expandiéndose su uso con el paso del tiempo (4).

Este radiofármaco es un análogo del 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina (L-DOPA) que inicialmente fue utilizado para la visualización de dopamina a nivel intracerebral, y que actualmente se utiliza para realizar estudios a nivel clínico de imágenes mediante la Tomografía de Emisión de Positrones y la Tomografía Computarizada (PET/CT por sus siglas en inglés), abarcando diferentes padecimientos, desde desordenes dopaminérgicos como dolor crónico, síndrome de Tourette y trastornos del sistema nervioso central relacionados con alteraciones en la síntesis y metabolismo de la dopamina que puedan evolucionar a ciertas formas de cáncer y enfermedades como el Parkinson (5).

El radioisótopo utilizado en la marcación del FDOPA es el Flúor-18 (^{18}F) es un radionucleido de emisión positrónica con un semiperiodo de desintegración de 109,7 minutos, lo que representa una duración relativamente larga dentro del contexto de la medicina nuclear (6).

Esta característica lo convierte en un radionucleido versátil, ampliamente empleado en la producción de diversos radiofármacos PET.

Para el ^{18}F -FDOPA uno de los métodos iniciales que se utilizó para la síntesis ha sido radiofluoración electrofílica utilizando el $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}_2$, que corresponde a la forma molecular del flúor radiactivo. Este enfoque permite incorporar el radionucleido ^{18}F en estructuras aromáticas activadas (7). Sin embargo, se pretende ondear en las investigaciones más recientes para evaluar su situación actual de uso.

La producción de radiofármacos como el ^{18}F -FDOPA se lleva a cabo mediante equipos controlados electrónicamente, ya sea a través de módulos automatizados, utilizando kits preformulados o a mediante el desarrollo experimental con materias primas específicas para cada producto (8). Estos procesos deben ejecutarse en condiciones controladas que aseguren tanto la integridad del producto como la seguridad radiológica del proceso.

Los avances en la tecnología han permitido nuevos métodos de síntesis que son más robustos, eficientes y que sean compatibles con las normativas regulatorias actuales, lo que ha mejorado el rendimiento, la reproducibilidad y trazabilidad de la manufactura de estos compuestos.

Pese a que el ^{18}F -FDOPA presenta gran potencial clínico, la producción en diferentes países ha mostrado retos técnicos que ha limitado la disponibilidad del radiofármaco, lo que ha motivado el desarrollo de diferentes metodologías que permitan la síntesis local en diferentes centros donde se lleve a cabo la fabricación de radiofármacos, con el fin de acceder al diagnóstico especializado.

Este estudio tiene como objetivo abordar los procesos de radiosíntesis farmacéutica que se han desarrollado en los últimos cinco años, tanto desde una perspectiva metodológica como desde el punto de vista teórico, incluyendo los mecanismos que han consolidado su aplicabilidad con el pasar del tiempo. Además, se busca evaluar la capacidad técnica que presenta el país para la producción del radiofármaco ^{18}F -FDOPA, para considerar su implementación a nivel nacional, considerando los requerimientos regulatorios y técnicos.

1.2 Planteamiento del Problema

La medicina nuclear y la radiofarmacia ha experimentado un crecimiento notorio en los últimos años, lo que ha hecho posibles avances importantes en el diagnóstico y el tratamiento de diversas enfermedades. Los radiofármacos han sido herramientas esenciales para la evaluación de las funciones biológicas y detección temprana de patologías (1). Sin embargo, la disponibilidad en Costa Rica sigue siendo limitada, lo que repercute en la falta de acceso que puedan tener los pacientes para un diagnóstico oportuno y preciso.

El Ministerio de Salud registra 19 radiofármacos en el país los cuales representan apenas 7 radioisótopos, 3 de uso diagnóstico, 4 son terapéuticos y solo uno de fabricación nacional (9), lo que hace que la dependencia de las importaciones sea mayor y que radiofármacos con semiperiodo de vida media más corta se vean limitados ya que sería imposible traerlos a Costa Rica desde países que no estén cercanos en la región.

El ^{18}F -FDOPA es un radiofármaco que ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) en el 2019 (10), y que ha generado grandes ventajas desde los años 80's, sin embargo, la complejidad de los métodos actuales de síntesis, y la necesidad de contar con módulos especializados y automatizados ha impedido que se haya adoptado en muchos países el uso de este radiofármaco (11).

El radionucleido ^{18}F ha ganado importancia en su uso en la medicina nuclear, ya que presenta un periodo de semidesintegración de 109,7 minutos que brinda ventajas para síntesis, distribución y metabolismo del paciente, así como imágenes de alta resolución (12). El periodo de semidesintegración requiere que su producción sea local, debido a las dificultades de almacenamiento y transporte.

En Costa Rica se elabora un radiofármaco que se encuentra registrado en el Ministerio de Salud, sin embargo, es vital determinar si en el país se contemplan las bases necesarias para la implementación del ^{18}F -FDOPA, por lo que en términos técnicos se busca establecer la viabilidad del desarrollo de esta radiofármaco, tomando en cuenta que estos productos también están regulados por normativas nacionales e internacionales.

Es fundamental realizar un análisis detallado de la capacidad técnica para la producción del ^{18}F -FDOPA para uso clínico en Costa Rica, lo que lleva a plantear en este estudio la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las consideraciones técnicas clave para la producción del radiofármaco ^{18}F -FDOPA en Costa Rica, en función de su uso clínico en tumores neuroendocrino y trastornos relacionados con la actividad dopaminérgica presináptica?

1.3 Objetivos

Objetivo General:

Analizar las consideraciones técnicas para la producción del radiofármaco ^{18}F -FDOPA en Costa Rica, estableciendo su viabilidad como herramienta en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos y la actividad dopaminérgica presináptica.

Objetivos específicos:

- Identificar los principales mecanismos de radiosíntesis y sus fundamentos teóricos y metodológicos en la producción del radiofármaco ^{18}F -FDOPA.
- Describir los procesos de producción automatizada, las pruebas de control de calidad y estándares regulatorios aplicables que garantizan la seguridad y eficacia del ^{18}F -FDOPA.
- Detallar los requerimientos técnicos para la implementación del radiofármaco ^{18}F -FDOPA en Costa Rica para su uso en tumores neuroendocrino y la actividad dopaminérgica presináptica.

1.4 Justificación

Los trastornos dopaminérgicos, como la enfermedad del Parkinson, constituyen un problema de salud pública y representa la segunda enfermedad neurodegenerativa más común a nivel mundial. Esta patología es más frecuente en personas mayores de 50 años, y a pesar de los avances tecnológicos, su detección temprana sigue siendo un desafío para los profesionales de la salud (13).

En Costa Rica, la mortalidad por esta enfermedad ha mostrado un crecimiento en los últimos años. Según registros, entre el año 2016 y 2022 el número de personas fallecidas aumentó; en el 2016, se reportaron 89 defunciones con una tasa de 2,2 por cada 100.000 habitantes, mientras que para el año 2022, la cifra ascendió a los 178 fallecimientos, con una tasa de 3,4 por cada cien mil habitantes (14).

Los tumores neuroendocrinos surgen del sistema difuso de células neuroendocrinas, que tienen características tanto nerviosas como endocrinas. Según datos en los Estados Unidos, la mayoría de estos tumores se desarrollan en el tracto gastrointestinal (55%), de este porcentaje un 45 % se producen en el intestino delgado, 20% en el recto, 16% en el apéndice, 11% en el colon y un 7% a nivel estomacal (15).

El diagnóstico en medicina nuclear ofrece información fisiológica, temporal y espacial única gracias a la biodistribución de los radiofármacos, visualizada mediante imágenes PET de alta resolución. Esta técnica resulta especialmente valiosa en el campo oncológico, pero también aporta beneficios significativos en el estudio de enfermedades cardiovasculares, infecciosas, en el momento de dolor, entre otras. Su principal ventaja radica en la capacidad de proporcionar información biodinámica que no puede obtenerse mediante otros métodos de diagnóstico o estudio (1).

Las imágenes que se evalúan con radiotrazadores como lo son el ^{18}F son de gran utilidad para el diagnóstico, estadificación y seguimiento de enfermedades a través de la interpretación de imágenes PET/CT, permitiendo además, mejorar la caracterización molecular, siendo de gran utilidad para la planificación de la terapia dirigida de los pacientes (16).

El ^{18}F -FDOPA ha sido comparado con radiofármacos como el ^{68}Ga -DOTA en la detección de tumores neuroendocrinos intestinales, confirmando que la detección de lesiones de este padecimiento a través de la generación de imágenes PET/CT tiene una ventaja no despreciable a favor del ^{18}F -FDOPA (17). Existe más evidencia científica para justificar que el radiofármaco en estudio presenta mayores ventajas para la detección de otras patologías de carácter neuroendocrino y de trastornos dopaminérgicos a través del diagnóstico por imágenes PET/CT (18).

La estandarización del ^{18}F -FDOPA para la captación de imágenes PET/CT se han establecido a nivel internacional, un ejemplo es la EANM y la Sociedad de Medicina Nuclear e Imágenes Moleculares (SNMMI, por sus siglas en inglés) que han establecido procedimientos estándares para la captación de imágenes dopaminérgicas en síndromes parkinsonianos (19), debido al aumento de su uso en el campo de la medicina nuclear.

La implementación de este radiofármaco a nivel internacional ha significado un mejor manejo clínico, una reducción del tiempo que se tarda en el diagnóstico de las patologías indicadas para el ^{18}F -FDOPA, además de colaborar con la optimización de tratamiento para los pacientes y por ende mejorar su calidad de vida (20).

El estudio sobre la producción del ^{18}F -FDOPA y su implementación clínica en Costa Rica es fundamental para asegurar el acceso al diagnóstico médico de alta precisión. En el contexto de la medicina nuclear este es un radiofármaco que ha expandido su aplicación en los últimos años, siendo incluido en las exploraciones PET/CT de las guías internacionales en trastornos degenerativos, neurooncología, hiperinsulinismo congénito, feocromocitoma neuroendocrino y en el cáncer medular de tiroides (4).

El acceso a radiofármacos PET en el país se encuentra limitado por factores como la infraestructura para su producción, la disponibilidad de materias primas y las regulaciones nacionales vigentes. Actualmente en Costa Rica solo se encuentran registrados dos radiofármacos PET basados en el mismo radionucleido, el ^{18}F -FDG; de los cuales uno es importado y el otro de producción nacional (9), por lo que la continuidad del desarrollo de este tipo de medicamentos va a significar una autonomía, asegurando una mayor disponibilidad y optimización en los tiempos de diagnóstico.

Panamá es el país más cercano con capacidad instalada para la fabricación de radiofármacos, desde donde se importa el radiofármaco ^{18}F -Fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG) al sector privado del país (9). Sin embargo, debido a la corta vida media de estos medicamentos y a los tiempos prolongados del proceso de importación, su adquisición resulta crítica tanto en términos económicos como logísticos. Por ello, la producción nacional garantizaría un suministro más estable y una aplicación más eficiente para los pacientes.

La implementación del radiofármaco en estudio, en términos del impacto a la salud pública beneficiaría directamente a las personas con enfermedades neurodegenerativas y tumores neuroendocrinos, ya que brindaría herramientas a las personas profesionales de la salud en el área de medicina nuclear, oncología y neurología para el diagnóstico más temprano y preciso, además de un direccionamiento terapéutico más individualizado.

Desde la perspectiva técnica y científica, el presente estudio permitirá analizar los mecanismos de radiosíntesis empleados en la producción del ^{18}F -FDOPA proporcionando un marco teórico que va a generar un primer paso para la implementación del producto en el contexto costarricense. La necesidad de un ciclotrón capaz de generar el radioisótopo ^{18}F , así como un sistema que garantice la síntesis del radiofármaco asegurando la calidad y eficacia final, que sea automatizados, son requerimientos mínimos para poder desarrollar dicho producto farmacéutico, por lo que es importante evaluar si la capacidad técnica nacional es suficiente o de lo contrario se requiere ajustes adicionales, con el fin de implementar un procedimiento que sea ajustable a la realidad de Costa Rica desde un punto de vista de la producción del radiofármaco.

Se pretende contribuir con el conocimiento de las metodologías que permitan asegurar la calidad del radiofármaco a través de los procesos de control de calidad, que se establecen por entidades internacionales. Costa Rica debe seguir los lineamientos farmacopeicos de otros países y regiones como, Estados Unidos y la Unión Europea, con el fin de asegurar los requisitos finales que se deben cumplir a nivel regulatorio y clínico.

La legislación nacional debe ser considerada para la implementación de este radiofármaco. Por ello, evaluar el contexto costarricense en cuanto a la producción servirá para comprender las regulaciones aplicables al uso del ^{18}F -FDOPA, tanto en lo referente a la protección radiológica como a su clasificación y uso como producto médico a nivel nacional.

En el ámbito académico y de investigación se aportará información relevante como punto de partida para el uso clínico y el desarrollo de otras metodologías de producción del ^{18}F -FDOPA, así como para la creación e implementación de otro tipo de radiofármacos, aportando datos a la comunidad científica en Costa Rica y en la región. La producción de radiofármacos en el país no solo mejora la capacidad en la medicina nuclear, sino que permite mayores oportunidades para estudios de investigación a nivel oncológico y de neurociencias.

En conclusión, la investigación sobre el análisis de las consideraciones técnicas para el desarrollo e implementación clínico en Costa Rica del ^{18}F -FDOPA es de gran relevancia, pues a va a sentar bases que impactará de manera positiva la salud pública nacional y de la región, además del conocimiento científico que aporta a la comunidad. La viabilidad técnica de la implementación representa un cambio significativo en el acceso a diagnósticos avanzados y precisos, así como la dirección de las terapias de manera personalizada, colocando al país como referente en la producción de radiofármacos en la región.

1.5. Antecedentes

Internacionales

Krasikva (2020) (6), en un estudio realizado en San Peterburgo, Rusia publica el artículo “*Nucleophilic Synthesis of 6-l-[18F]FDOPA. Is CopperMediated Radiofluorination the Answer?*”, la investigación tuvo como objetivo realizar una revisión corta para establecer el uso del cobre para la síntesis nucleofílica del ^{18}F -FDOPA con un enfoque en la automatización.

La metodología aplicada se basó en un análisis bibliográfico, en donde se aclaran los principales conceptos de la síntesis nucleofílica, la fluoración en etapa tardía, con el fin de automatizar el procedimiento, para finalmente establecer un criterio sobre al análisis que se realiza. El estudio concluye la ventaja del acceso rápido a los sustratos marcado que se pueden preparar de forma sencilla a partir de precursores disponibles comercialmente.

Este primer antecedente es importante, ya que muestra una nueva forma de síntesis nucleofílicas que se están desarrollando para producir el ^{18}F -FDOPA, de manera más

eficiente. Este artículo aporta información sobre diferentes procesos de síntesis que se están evaluando a nivel mundial, y ayuda a desarrollar el estado actual de la producción de este radiofármaco.

Los autores Adersen y otros, (5) en el año 2021 desarrollaron un artículo científico en Dinamarca que se titula “*GMP production of 6-[18F]Fluoro-L-DOPA for PET/CT imaging by different synthetic routes: a three center experience*”, que tiene como fin evaluar diferentes rutas de síntesis del ^{18}F -FDOPA en tres instalaciones diferentes.

Esta investigación recopila datos y se hace una comparación de cuatro años de producción del ^{18}F -FDOPA en tres instalaciones clínicas diferentes, los cuales incluyen al Hospital Universitario de Aarhus, el Hospital Universitario de Odense y el Hospital Universitario de Herlev y se compara una tasa de falla de las producciones, rendimientos y actividades molares en los tres centros. El trabajo concluye que la elección entre los métodos nucleofílicos depende de un equilibrio entre el alto rendimiento y la facilidad de uso.

Este documento aporta al objetivo de la investigación ya que muestra un panorama de cómo en un país como Dinamarca llevan a cabo el proceso de síntesis de manera automatizada, además de sus procesos control de calidad, aportando una guía de cómo se podría producir en Costa Rica.

Nic Gillings y otros(3) (2021), en Dinamarca publican el documento que se titula “*Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals*”, cuyo objetivo es generar una guía de la aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura en la preparación de radiofármaco.

La metodología aplicada se basa en la revisión bibliográfica para generar información sobre todos los parámetros importantes que tienen que ver con las cCRPP, sin resultados concluyentes ya que solo aporta información de manera objetiva.

El artículo también aporta información sobre los principios de las pruebas de control de calidad que se realizan a los radiofármacos, de manera general, por lo que brinda información importante para esclarecer dichos procesos, además del manejo documental y de las pautas legislativas para la implementación de una radiofarmacia, por lo que estudio aportó al desarrollo de los últimos dos objetivos de la presente investigación.

Los autores Jiang, Jain y Hancheng(21) en el año 2021, Estados Unidos, publicaron el artículo titulado “*HPLC-free and cassette-based nucleophilic production of [18F]FDOPA for clinical use*”. El objetivo del estudio fue demostrar la síntesis automatizada del radiofármaco sin la necesidad de usar un HPLC, utilizando en su lugar un cartucho para la extracción de fase sólida, con la intención de demostrar que el proceso cumple con las Buenas Prácticas de Manufactura.

La metodología se basó en el diseño experimental de la síntesis del ^{18}F -FDOPA con un módulo automatizado, sin la utilización de un HPLC, a los cuales se le realizaron las respectivas pruebas de control de calidad y se validaron, esto para tres producciones diferentes. Tres validaciones consecutivas con resultados de control de calidad demostraron la eficacia de la producción basada en casete de ^{18}F -FDOPA para uso clínico de rutina.

El documento aporta información sobre una diferente forma de sintetizar el radiofármaco, por lo que es importante en la recopilación de datos de las variantes en la producción actual, e inclusive brinda información sobre el control de calidad y la eficiencia de la síntesis como tal, brinda opciones de implementación a nivel nacional.

El artículo publicado por Xuedan y otros (22), es los Estados Unidos se titula “*Manufacturing 6-[18F]Fluoro-L-DOPA via Flow Chemistry-Enhanced Photoredox Radiofluorination*” y se propuso determinar la producción de ^{18}F -FDOPA a través de una radiofluoración fotoredox.

La metodología utilizada fue la síntesis del ^{18}F -FDOPA a través del proceso de radiofluoración fotoredox y la combinación de química de flujo continuo, el experimento no se desarrolló con módulos automatizados, sino que se hizo a partir de métodos manuales para llevar a cabo la síntesis. El método de fotomarcado mejorado mediante química de flujo proporciona una solución eficiente y versátil para la síntesis del ^{18}F -FDOPA y para el desarrollo de más trazadores PET.

El artículo anterior presentó información detallada de nuevas tendencias de radiosíntesis que se están realizando para mejorar la eficiencia de la reacción del ^{18}F -FDOPA, por lo que aporta en el objetivo de brindar información sobre nuevas investigaciones que se están llevando a cabo y de sus propiedades químicas.

Wasniowski y otros (23) en el año 2023 publicaron en Polonia el artículo “*Automatic Production of [18F]F-DOPA Using the Raytest SynChrom R&D Module*”, el objetivo fue adaptar la radiosíntesis del ^{18}F -FDOPA a través del método Baeyer-Villiger con el precursor 1336 ABX en el módulo de marca Raytest SynChrom R&D.

La metodología se llevó a cabo a través del método de Baeyer-Villiger, se realizaron diferentes modificaciones y la síntesis se realizó mediante el uso del módulo de síntesis de marca Raytest SynChrom R&D. Al radiofármaco se le realizó pruebas de control de calidad para corroborar un resultado seguro del medicamento. La síntesis nucleofílica del ^{18}F -FDOPA se realizó con éxito en 120 minutos, utilizando el precursor ABX 1336 en el módulo Raytest SynChrom R&D, con un rendimiento radioquímico del 15%, una pureza radioquímica (RCP) $\geq 97\%$ y una pureza enantiomérica $\geq 96\%$.

Este documento también aporta información sobre las pruebas de control de calidad en el radiofármaco, pero también aporta datos sobre nuevos dispositivos de módulos de síntesis que existen en el mercado para la producción de ^{18}F -FDOPA, que pueden ser tomados en cuenta para el desarrollo del medicamento.

Los autores Neves y otros (24) en el año 2021 publicaron en Portugal, el artículo cuyo nombre es “*Advances in the automated synthesis of 6-[18F]Fluoro-L-DOPA*”, y se propusieron realizar un resumen de los más recientes desarrollos en la radiosíntesis del ^{18}F -FDOPA y analizar las cuestiones claves relativas a la automatización para el uso clínico de manera rutinaria.

La metodología aplicada se basó en el análisis bibliográfico, realizando un análisis de los procesos que han existido a través de la historia y los más actuales, además de las síntesis que se realiza de manera automatizada, concluyendo que los hallazgos más recientes de los procesos de radiomarcaje para la producción de 6-[^{18}F]FDOPA podrían automatizarse y ciertamente representarán una buena alternativa a los procesos automatizados de múltiples pasos ya existentes.

Este artículo aporta información de los procesos pasados y actuales de la radiosíntesis del radiofármaco de interés, además de los procesos automatizados que se han realizado a nivel

internacional, brindando datos importantes para los dos primeros objetivos de la investigación que se pretende llevar a cabo.

El artículo publicado por Ya-You en el 2020 (25) en Taiwan cuyo título es “*Three-step two-pot automated production of NCA [¹⁸F]FDOPA with FlexLab module*” pretendió realizar la implementación de la producción automatizada del ¹⁸F-FDOPA a través del módulo GE FASTLAB® en dos etapas de síntesis.

El método utilizado se basa en la modificación del módulo de síntesis FAST LAB a través del método de Martin, se realizaron las pruebas de control de calidad respectivas para el radiofármaco que fue sintetizado. El artículo concluye que este método se pudo implementar en el módulo FLEXLAB de manera exitosa.

El documento anterior impacta la presente investigación ya que muestra una nueva manera de producir el radiofármaco en un módulo de síntesis que proviene de una marca que tiene un gran recorrido en el mercado de la producción de radiofármacos a nivel mundial, aumentando el alcance del resultado de la investigación.

Los autores Hoffmann y otros (26) en el presente año en Alemania publicaron el artículo titulado “*Next Generation Copper Mediators for the Efficient Production of ¹⁸F-Labeled Aromatics*”, en el trabajo se pretendía evaluar sistemáticamente una serie de complejos e identificar mediadores de aplicación general en la radiofluorescencia con el fin de mejorar los rendimientos en la síntesis del ¹⁸F-FDOPA.

La metodología se llevó a cabo de manera experimental, incluyendo estudios de cristalografía, análisis elementales y espectroscopía infrarroja (IR). En el ámbito radioquímico, se presentaron descripciones detalladas del radiofármaco, junto con evaluaciones estadísticas, controles analíticos y pruebas de calidad de los experimentos. Como resultado, se logró la detección de varios mediadores con alta eficiencia.

El documento aporta información de posibles mecanismos para la radiosíntesis del ¹⁸F-FDOPA con el fin de mejorar la eficiencia en la producción de dicho radiofármaco, generando bases sólidas sobre opciones de síntesis con el fin de contribuir con datos sobre los trabajos de investigación que se están desarrollando actualmente.

Los autores Halvorsen y Kvernenes (27) en el año 2020 publican en Noruega el documento “*A Fast and Simple Method for the Determination of TBA in ^{18}F -Labeled Radiopharmaceuticals*”, cuya pretensión fue establecer una metodología para determinar el residuo de tetrabutilamonio (TBA) de manera simplificada.

La metodología se realizó de manera experimental utilizando placas de cromatografía de capa fina de sílica gel con la saturación de yodoplatinato que se mancharon inicialmente con el radionucleido ^{18}F que se va a analizar y TBA y luego con agua desionizada o peróxido de hidrógeno. Teniendo como resultados la visualización y determinación del TBA por este método.

Este documento es importante como un antecedente ya que brinda información sobre la determinación del TBA que puede llegar a ser un residual que se deba analizar como parte de los criterios de control de calidad del radiofármaco, así que la determinación de manera rápida arroja ventajas ya que en este tipo de productos el tiempo es vital.

Los autores Tanzey y otros en el año 2020 (28) en Estados Unidos publicaron el artículo titulado “*A spot test for determination of residual TBA levels in ^{18}F -radiotracers for human use using Dragendorff reagent*” el proyecto tenía como objetivo la determinación del TBA a partir de la utilización del reactivo de Dragendorff en radiofármacos en los que sea necesario su determinación como lo es el ^{18}F -FDOPA.

La metodología fue experimental, se realizó utilizando la cromatografía de capa fina (TLC, por sus siglas en inglés), se preparó el reactivo de Dragendorff y se preparó estándares de TBA. Se aplicaron 2 mL de los estándares o de las dosis formuladas en las placas de gel de sílica que fueron reveladas con una solución yodoplatinada, las placas con la tinción de Dragendorff se sumergieron durante 10-20s, cuando se retiraron las placas se analizaron visualmente, como conclusión se pudo desarrollar un método rápido para la determinación del TBA.

El trabajo que se quiere desarrollar con la presente investigación aporta información, al igual que el artículo anterior, para desarrollar metodologías que ayuden a determinar el reactivo TBA que forma parte de las pruebas de control de calidad para asegurar la seguridad y

eficacia del ^{18}F -FDOPA, por lo que brinda datos para establecer una metodología de resultados rápidos.

Los autores Avila-Rodriguez y otros (29) en el año 2022, publicaron el trabajo que lleva como título “*Current status on cyclotron facilities and related infrastructure supporting PET applications in Latin America and the Caribbean*” el documento pretendía realizar un estado del arte de las instalaciones a nivel latinoamericano sobre la infraestructura que existe y que tiene capacidad para las aplicaciones PET.

La metodología empleada se basó en el análisis documental obtenida de la base de datos del Organismo Internacional de Energía Atómica, se establecieron las características de los ciclotrones que existen en los diferentes países, así como la producción de radioisótopos y el estado actual de la radiofarmacia de productos PET en Latinoamérica. El documento concluye que en la región Centroamericana solo Costa Rica y Panamá cuentan un ciclotrón, y en el caribe solo cinco países tienen la capacidad de crear radioisótopos, además menciona la importancia de que el recurso humano sea calificado para asegurar un resultado final óptimo.

Este artículo es muy importante, pues brinda una perspectiva latinoamericana de las condiciones estructurales para la producción de radiofármacos, incluyendo información sobre el país, aportando datos para evaluar la viabilidad de la producción del ^{18}F -FDOPA en Costa Rica.

Marengo y otros(30) publicaron en el año 2023 el trabajo que lleva como título: “*State of the Art in Cyclotrons for Radionuclide Production in Biomedicine*” el cual tenía como objeto presentar a los principales fabricantes y modelos de ciclotrones que se encuentran en la actualidad.

El trabajo se realizó bajo la modalidad de revisión bibliográfica, aportando datos sobre las principales empresas que desarrollan este tipo de tecnología nivel internacional. El documento concluye que el mercado de ciclotrones para la producción de radionucleidos es un sector mucho más consolidado, con una gran cantidad variedad en sistemas con el fin de satisfacer las diferentes necesidades de los clientes.

Este documento aporta un estado del arte de la tecnología actual de los ciclotrones, así como sus ventajas y desventajas de cada uno de ellos, por lo que brinda información para el desarrollo de último capítulo de esta investigación, donde se pretende evaluar la capacidad instalada en el país para producir el radiofármaco de interés ya que se puede evaluar las características del ciclotrón que se encuentra en el país con la información acotada en el artículo.

El artículo publicado por Baarsgaard y Bender (31) en el año 2021 en Dinamarca se titula “*Advancement in Production of Radiotracers*” el trabajo pretendió generar un estado del arte de los avances en el desarrollo de radiotrazadores desde tiempos antiguos hasta la actualidad.

El trabajo utilizó una metodología de revisión bibliográfica en donde repasa la historia de los radiotrazadores, su producción, los avances que se han realizado y las perspectivas futuras del desarrollo de estos, la investigación concluye que el ^{18}F y el ^{68}Ga son los que se están utilizando en mayor demanda en los últimos años.

El documento aporta datos sobre el uso del ^{18}F en general y el ^{18}F -FDOPA, además aporta una visualización del estado actual de su uso, con el fin de ser utilizado como fuente para desarrollar el primer objetivo de esta investigación, ya que brinda datos de la caracterización molecular del ^{18}F -FDOPA y para el desarrollo del último objetivo de la presente investigación, arrojando datos de la producción del ^{18}F .

La investigación realizada por Józszai y otros(32) en el año 2021 en Hungría, titulada “*A generic gas chromatography method for determination of residual solvents in PET radiopharmaceuticals*”, permitió establecer una metodología aplicable para las determinación de solventes en los radiofármacos PET.

La metodología fue experimental y se basó en la preparación de disoluciones de solventes orgánicos en agua con concentraciones apropiadas, utilizando los que son más comunes en la producción de radiofármacos PET, la metodología se validó para determinar parámetros como el límite de cuantificación y de detección, precisión, linealidad, entre otros. El trabajo concluye que la validación del método cumplió todos los criterios de aceptación y que se puede utilizar para determinar de manera exitosa la determinación de residuos de solventes en radiofármacos.

La investigación aporta una metodología genérica que es aplicable a múltiples solventes, por lo que contribuye con información relevante sobre como establecer esta prueba de control de calidad que, de acuerdo con el documento, aplica para el ^{18}F -FDOPA, siendo de importancia para el desarrollo del capítulo dos del presente trabajo.

Nacionales

Mora-Ramón y otros (33) publicaron en el año 2021 el artículo que se tituló “Radiopharmaceuticals: a mini review of applications and innovations on nuclear medicine”, el cual tiene como propósito crear una revisión para establecer el estado actual y de innovación de los radiofármacos, procesos de fabricación y de regulación.

El artículo hace una revisión bibliográfica para establecer un análisis de la situación actual de los radiofármacos, los de uso común, como la regulación aplicable en el país. Concluyendo que el uso en Costa Rica ha venido en aumento, por lo que es importante mantener estrictos protocolos de seguridad.

El documento brinda información sobre las pruebas de control de calidad y la regulación que es aplicable en el país, por lo que ayuda a desarrollar los objetivos dos y tres de esta investigación. El artículo, aunque es generalizado para todos los radiofármacos brinda una visión de la situación actual del país.

En el país solo se encuentra una referencia en los últimos cinco años, aunque no se enfoca específicamente del ^{18}F -FDOPA, aporta información sobre el uso en general de los radiofármacos, lo que refleja la innovación del tema de investigación que se está proponiendo y el impacto que podría generar a nivel de salud pública y científica en Costa Rica.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

El análisis técnico para la elaboración y uso clínico del ^{18}F -FDOPA representa un avance importante en el campo de la medicina nuclear y la radiofarmacia, particularmente en diagnóstico de tumores neuroendocrinos y los trastornos presinápticos dopaminérgicos a nivel mundial y nacional.

La producción de este radiofármaco implica procesos de desarrollo complejos que requieren equipos especializados, además rigurosos controles de calidad para asegurar la eficacia y seguridad en su uso clínico, por lo que la implementación en Costa Rica representa un desafío técnico, pero también una oportunidad para mejorar el diagnóstico de personas con enfermedades neurológicas. En este marco teórico se desarrollan aspectos fundamentales de mecanismos de acción, producción y uso en imágenes PET/CT, con el fin de esclarecer conceptos que son útiles para el entendimiento de dicho trabajo.

2.1. Propiedades fisicoquímicas y radiactivas del Flúor-18

El flúor existe en la naturaleza solo como un isótopo estable (^{19}F) 100 %, el isótopo radiactivo ^{18}F es accesible desde la producción de un ciclotrón a partir de un precursor como el agua enriquecida (H_2O^{18}), presenta propiedades físicas tales como un decaimiento puro de emisión de positrones de energía baja, lo que significa un alto rendimiento de positrones, un recorrido libre medio y por lo tanto una buena resolución y relación señal/ruido (34).

El ^{18}F es uno de los radioisótopos más estables, por lo que ha sido una opción ampliamente utilizada en la producción de radiofármacos, presenta un periodo de semidesintegración de 110 minutos, y debido a su alta electronegatividad comparado con el átomo hidrógeno, el ^{18}F presenta un gran impacto a las propiedades de las moléculas que actúan como vehículo, los enlaces C-F son más estables y fuertes que los C-H. Esto implica que la inclusión de Flúor en las estructuras de las moléculas biológicas necesita una extensión de sus vidas medias dentro del organismo, afectando la metabolización, biodistribución y cinética de unión a proteínas de las moléculas (35).

El flúor se considera un pseudohidrógeno debido a su similitud en el radio atómico, lo que facilita el intercambio con hidrógeno en una amplia gama de moléculas bioactivas gracias a

sus propiedades nucleofílicas y electronegativas. Sin embargo, la sustitución del ^{18}F resulta difícil en la sustitución por un hidrógeno o cualquier grupo saliente halógeno, generando menos cantidad de moléculas marcadas con ^{18}F , por lo que la elección de las moléculas precursoras con grupos salientes es vital (12).

En la mayoría de los casos se busca una sustitución nucleofílica, utilizando la molécula de agua como diana (H_2O^{18}) para genera el ^{18}F , su principal ventaja es que desintegra en un 97% por emisión de positrones, con una energía máxima de 653 keV y con un rango lineal bajo (menor a 0,3 mm de recorrido de tejido vivo) (12).

Otro método de obtención del ^{18}F es mediante el gas $^{18}\text{F F}_2$ producido por el ciclotrón, siendo este el principal reactivo para las reacciones electrofílicas y radicalarias para formar enlaces C- ^{18}F . Este proceso requiere la adición de un gas portador de F_2 , por lo que el $^{18}\text{FF}_2$ produce moléculas marcadas con una actividad molar menor al que se obtiene por ciclotrón con un blanco líquido (36). En la Tabla 1 se observan las reacciones nucleares para la producción del ^{18}F .

Tabla 1. Reacción nuclear para la producción del ^{18}F .

Nuclear	$^{20}\text{Ne}(\text{d}, \alpha) ^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n}) ^{18}\text{F}$	$^{16}\text{O}(^3\text{He}, \text{p}) ^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n}) ^{18}\text{F}$
Blancos	^{20}Ne	$^{19}\text{O}_2, ^{36}\text{Kr}$	H_2^{16}O	H_2^{18}O
Partícula	$14 \rightarrow 0$	$16 \rightarrow 3$	$36 \rightarrow 0$	$14 \rightarrow 0$
Producto	$[^{18}\text{F}]\text{F}_2$	$[^{18}\text{F}]\text{F}_2$	$[^{18}\text{F}]\text{F}^-$	$[^{18}\text{F}]\text{F}^-$
Actividad Molar	004-0.40 ¹¹	0.35-2.00 ¹²	48.83 ¹³	4×10^4 ^[14]

Fuente: Zhang K, Feng W, Mou Z, Chen J, Tang X, Li Z (37).

El ^{18}F puede ser producido en grandes proporciones de actividad, pudiendo llegar hasta los 15 Ci aproximadamente en instalaciones que contemplen un ciclotrón y tienen la capacidad de ser incluidos en radiofármacos con una gran actividad molar, este ronda valores superiores a los 20 Ci/umol (38).

Debido a las características que presenta el ^{18}F y como se menciona en este apartado, este radioisótopo es uno de los más utilizados en el campo de la medicina nuclear, a partir de eso numerosos radiotrazadores y su respectiva aplicación clínica han sido desarrollados con el paso del tiempo (39), esto no significa que hayan sido aprobados por entidades regulatorias como la FDA. En la figura 1 se observan las principales radiotrazadores y sus respectivas aplicaciones clínicas.

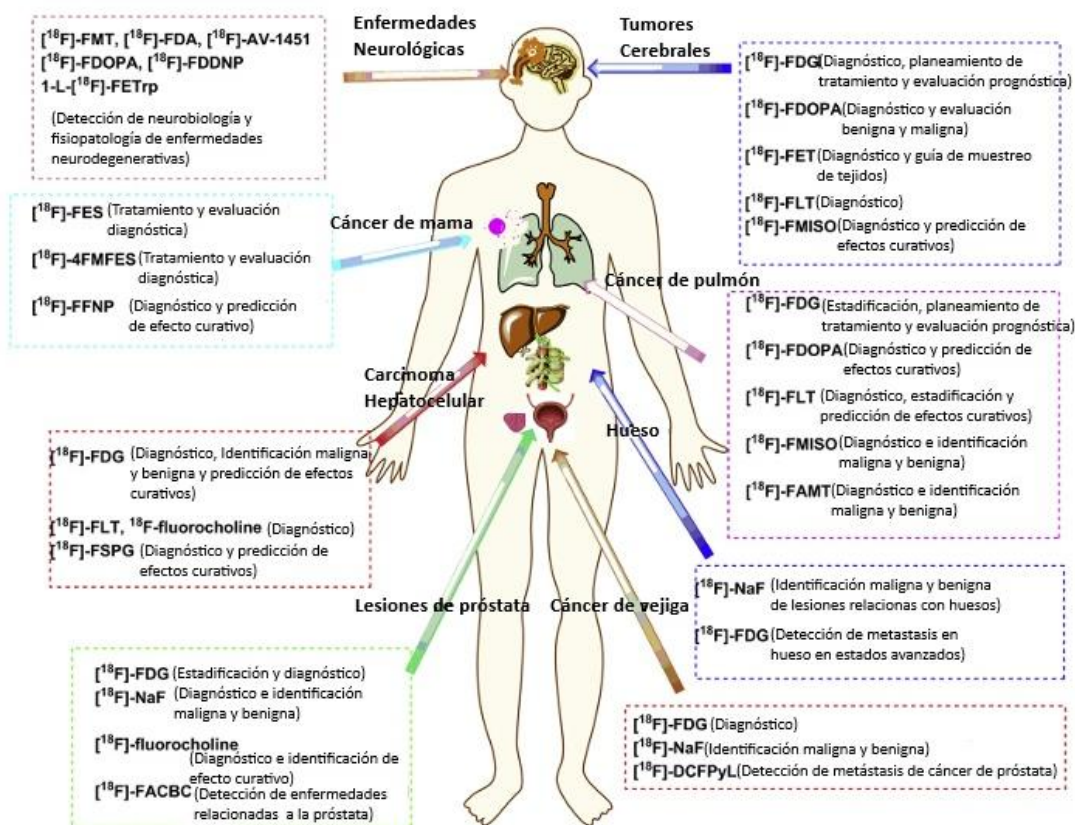


Figura 1. Radiotrazadores clínicos del ^{18}F disponibles y sus respectivas aplicaciones médicas.

Fuente: Zhang M, Li S, Zhang H, Xu H. (39).

2.2. Definición y estructura química del ^{18}F -FDOPA.

El ^{18}F -FDOPA es un análogo de aminoácido radiomarcado que se usa en la obtención de imágenes PET, proveyendo información valiosa sobre la actividad metabólica de diferentes tumores neuroendocrinos. Este radiofármaco es captado por transportadores de aminoácidos que normalmente se encuentran sobre expresados en las células de los tumores, permitiendo la visualización y cuantificación del metabolismo del tumor (40).

El ^{18}F -FDOPA presenta una farmacodinámica y farmacocinética similar al L-DOPA, en el cerebro se transporta a través de la barrera hematoencefálica mediante transportadores L-aminoácidos (LAT, por sus siglas en inglés) y es convertido en ^{18}F -Fluorodopamina por la enzima L-aminoácido descarboxilasa en las neuronas dopaminérgicas (41). En la figura 2 se observa la estructura del ^{18}F -FDOPA.

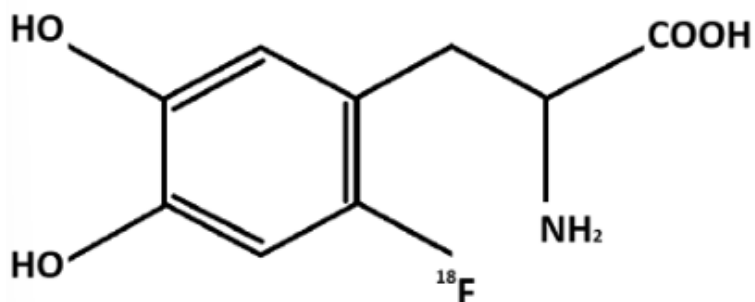


Figura 2. Estructura química del ^{18}F -FDOPA (- NH_2 = grupo amina, - COOH = grupo carboxilo).

Fuente: Roach JR, Plaha P, McGowan DR, Higgins GS (42).

El compuesto presenta dos enantiómeros diferentes, los cuales se establecen una configuración D o L. El isómero D presenta una menor afinidad por los transportadores de aminoácidos que traspasan la barrera hematoencefálica, por lo que lo ideal es que la forma isómera L sea la que se debe sintetizar en mayor cantidad para generar una mejor imagen PET (24).

2.3. Mecanismo de acción y metabolismo.

L-tirosina es un aminoácido que se convierte en dihidroxifenilamina (DOPA) y luego en dopamina, siendo este un proceso de dos pasos. El primer paso se lleva por medio de la catálisis de la tirosina hidroxilasa y en la segunda etapa se cataliza por medio del L-DOPA descarboxilasa para convertirse en dopamina. Las neuronas dopaminérgicas que liberan dopaminas como neurotransmisor se almacenan en vesículas en las terminales nerviosas presinápticas. El ^{18}F -FDOPA es un análogo radiomarcado del L-DOPA que se utiliza en la evaluación de la función dopaminérgica central de las neuronas presinápticas a través de la obtención de imágenes PET (43).

Los autores Roach y otros (42) mencionan que, cuando se administra vía intravenosa, el 1% del ^{18}F -FDOPA atravesará la barrera hematoencefálica por medio del transportador LAT 1 y el resto viaja a la periferia donde será convertido en 3-O-metil-6-fluoro-LDOPA (OMFD), por la catecolamina O-metil-transferasa (COMT), o en ^{18}F -FDOPA por el aminoácido aromático descarboxilasa (AAAD, por sus siglas en inglés), cuando cruza la barrera hematoencefálica se convierte en ^{18}F -FDOPA por la misma enzima. La fluorodopamina se comporta como una dopamina *in vivo* que se guarda en las vesículas presinápticas en el cuerpo estriado o se metaboliza en ^{18}F -FDOPAC por la mono aminoxidasa (MAO) y luego hacia el ácido [^{18}F] 6-Fluorohomovanílico (FHVA) (42). Este proceso se observa en la figura 3.

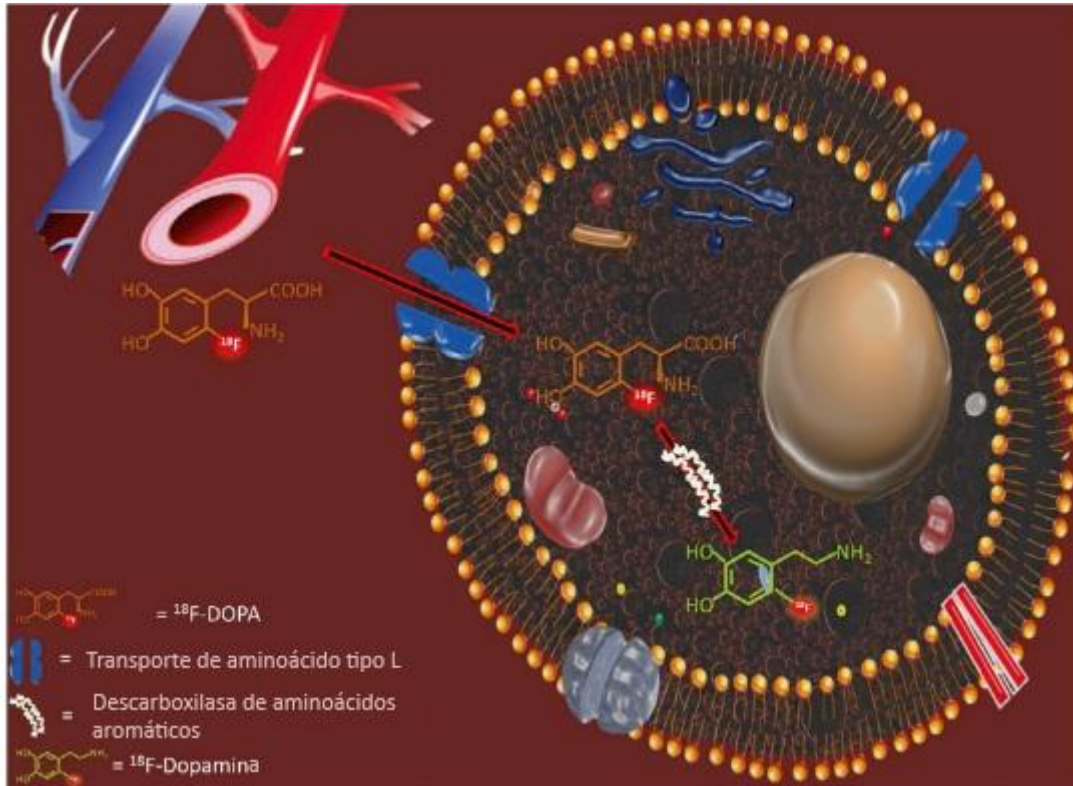


Figura 3. Metabolismo del ^{18}F -FDOPA.

Fuente: Calabria F, Leporace M, Schillaci O (44).

La distribución fisiológica del ^{18}F -FDOPA se ubican en las glándulas exocrinas como el páncreas, hígado y la vesícula biliar. Otros órganos que presentan una captación moderada son el bazo, las glándulas salivales y las lagrimales. En el cerebro la distribución es despreciable con excepción de los ganglios basales, como se muestra en la figura 4. Tomando en cuenta el pico rápido de captación las imágenes por PET deben obtenerse a los 20 minutos de la inyección esto para pacientes con tumores cerebrales, mientras que una exploración tardía de 70-90 minutos asegura una mejor visualización de los ganglios basales, siendo adecuado para pacientes con trastornos de movimiento (44).

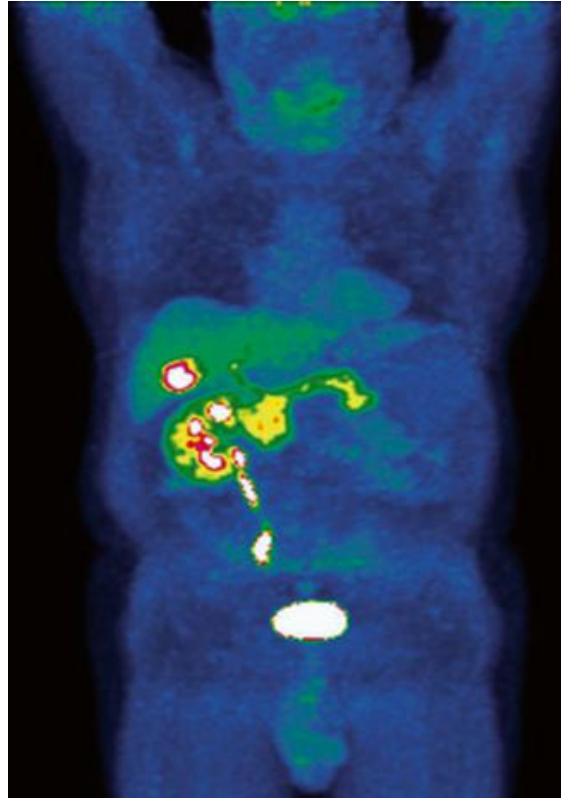


Figura 4. Distribución fisiológica del ^{18}F -FDOPA en el cuerpo de un paciente masculino.

Fuente: Calabria F, Leporace M, Schillaci O (44).

La captación fisiológica del radiofármaco varía por diferentes situaciones como el momento en que se administra, la premedicación, alimentación entre otros que requiere ser tomados en cuenta y que requiere una interpretación cuidadosa. Por ejemplo, la premedicación con carbidopa puede reducir la captación debido a que este presenta una excreción por la vía biliar, haciendo que la captación varíe en la vesícula biliar según el momento en que se tome la imagen. El ^{18}F -FDOPA se excreta principalmente a través de la vía urinaria y en menor cantidad se lleva una eliminación vía hepatobiliar (45). En la figura 5 se observa la biodistribución del radiofármaco a través del tiempo.

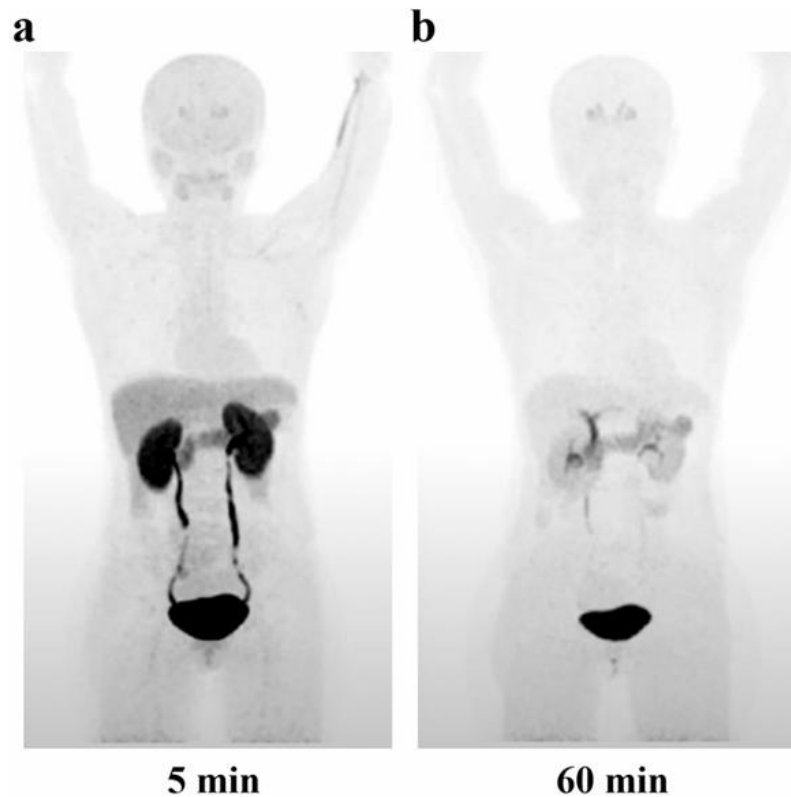


Figura 5. Imágenes de la captación máxima de la biodistribución normal de ^{18}F -FDOPA a los 5 y 60 minutos, respectivamente.

Fuente: Park YJ, Choi JH, Lee H, Moon SH, Lee I, Lee J, y otros. (45).

2.4. Uso clínico del ^{18}F -FDOPA

El radiofármaco a nivel clínico tiene la facultad de diagnosticar de manera precisa y temprana un amplio espectro de enfermedades, principalmente las relacionadas con tumores neuroendocrinos y con trastornos dopaminérgicos presinápticos, por lo que se usa como medio para medir la respuesta y dirección al tratamiento del paciente (4).

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo de neoplasias que pueden aparecer en diferentes órganos del cuerpo. La sensibilidad de la detección de estos tumores con el ^{18}F -FDOPA depende de donde se origine, en el caso del intestino medio tiene una

mayor exactitud en el diagnóstico, mientras que en intestino anterior es menor. Además, las experiencias en los TNE en la zona pulmonar son desfavorables (15).

El feocromocitoma es un tipo de TNE que se origina en células cromafines que se encuentran en células suprarrenales o en los ganglios simpáticos y parasimpáticos. El uso ^{18}F -FDOPA para el diagnóstico por PET/CT de tumores como el feocromocitoma se prefiere debido a la alta sensibilidad y especificidad, además de la relativa baja captación del trazador fisiológico en la glándula suprarrenal normal (18). Según Carrasquillo y otros (46) la sensibilidad y especificidad de combinar el PET/CT con el ^{18}F -FDOPA para detectar feocromocitomas fue del 91% por paciente y del 95% por lesión. En la figura 6 se observan casos de imágenes comparativas del diagnóstico con dos radiofármacos.

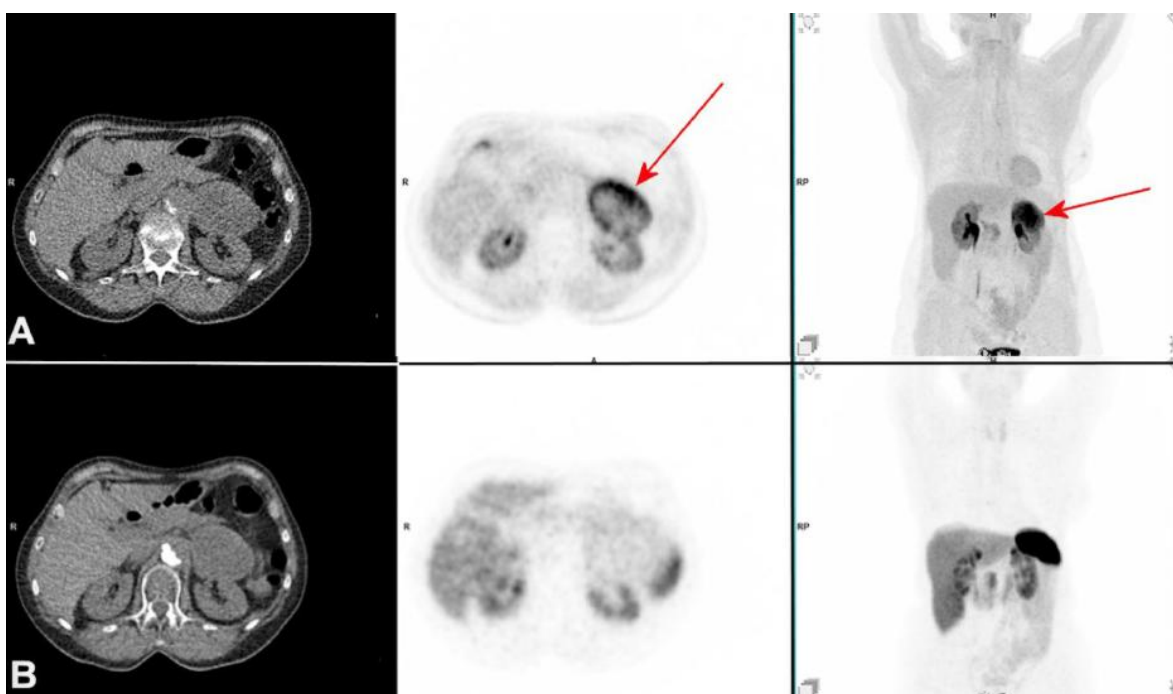


Figura 6. A). Imagen obtenida de paciente de 66 años para el diagnóstico del feocromocitoma con ^{68}Ga -DOTATOC, el cual no se observa captación versus B) Imagen del mismo paciente con ^{18}F -FDOPA donde se encuentra la captación de la masas suprarrenal izquierda. Ambas imágenes son de PET/CT. El paciente se le confirma el diagnóstico del feocromocitoma después de cirugía (47).

Fuente: Stormezand GN, de Meyer E, Koopmans KP, Brouwers AH, Luurtsema G, Dierckx RAJO (47).

El uso del ^{18}F -FDOPA se ha consolidado como una herramienta diagnóstica eficaz para el paraganglioma, cuyo origen es similar al de los feocromocitomas. La literatura científica respalda la precisión, especialmente cuando se combina con la tecnología PET/CT, permitiendo la detección tanto funcional como morfológica de la enfermedad en cualquier etapa en la que se encuentre en el paciente (48).

La asociación Americana de Tiroides en el 2019, recomendó el uso de ^{18}F -FDOPA en combinación con el PET/CT en el diagnóstico del carcinoma medular de tiroides para paciente persistentes o recurrentes que presentan calcitonina sérica >150 pg/mL. Por otro lado, el uso de radiofármaco en estudio se considera el mejor para la detección de esta patología según metaanálisis que se basan tanto en paciente como en las lesiones (49).

El glioblastoma es una de las formas más agresivos y letales de cáncer de cerebro que existen y se caracteriza por la proliferación e infiltración difusa del tejido que rodea el cerebro. La exactitud del diagnóstico del glioblastoma ha sido evaluado de manera extensa con el ^{18}F -FDOPA, proveyendo un alto contraste en las imágenes que permite distinguir entre el tejido del tumor del tejido normal en el parénquima, diferentes estudios han reportado una sensibilidad de en la detección del 80% al 90% y una especificidad que ronda del 70% al 85% (40).

La eficacia del ^{18}F -FDOPA para monitorizar la respuesta a nivel tumoral a la radioterapia en pacientes con glioblastoma ha demostrado ser elevada. Los estudios PET con este radiofármaco presenta una sensibilidad del 81 % al 96 % y una especificidad que ronda del 77% al 100% para distinguir entre el tumor y la necrosis por el tratamiento a través de la radiación. Además, el ^{18}F -FDOPA permite evaluar la respuesta metabólica a la radioterapia recibida por el paciente a lo largo del tiempo, lo que permite brindar información pronóstica y guía para evaluar los planes de tratamiento, la figura 7 se observa la captación de la lesión con el ^{18}F -FDOPA y una imagen obtenida por resonancia magnética (40).

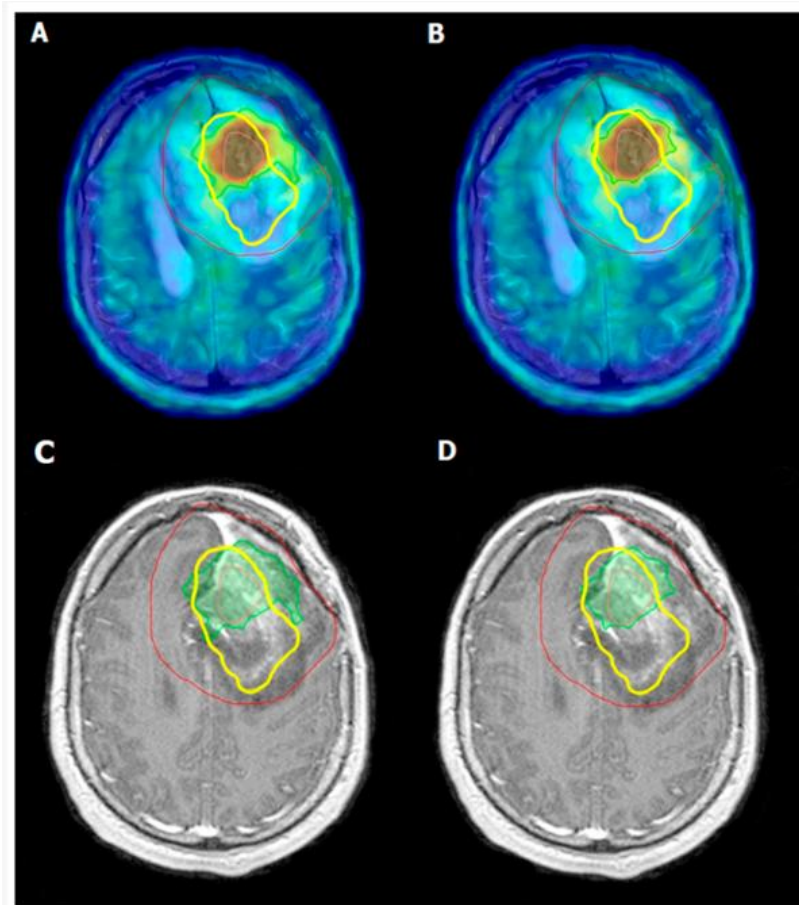


Figura 7. Estado postcraneotomía frontal izquierda. Se observa un realce moderado del material de contraste, no homogéneo, principalmente central, en las imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1 postcontraste. La lesión en el hemisferio izquierdo está rodeada de edema (C, D). Se detecta una acumulación focal, intensa e irregular de ^{18}F -FDOPA en el hemisferio izquierdo frontalmente, por encima del nivel de los ventrículos laterales (A, B). Línea rosa: GTV, línea verde: BTV 1.7 (A, C), línea verde: BTV 2.0 (B, D), línea roja: PTV y línea amarilla: recurrencia.

Fuente: Sipos D, László Z, Tóth Z, Kovács P, Tollár J, Gulybán A, et al (50).

El diagnóstico preciso y temprano de la enfermedad del Parkinson es importante para el inicio de una terapia anticipada, así como para evitar tratamientos de diagnósticos errados del Parkinson. El ^{18}F -FDOPA se prefiere debido a la calidad de imágenes, los tiempos cortos de obtención de la imagen, que generan un mejor confort para el paciente además se ha demostrado una alta correlación entre las constantes de tasas de captación del radiofármaco con los recuentos de células de dopamina (51). En la figura 8 se observan la una imagen PET de diferentes etapas de la enfermedad de Parkinson.

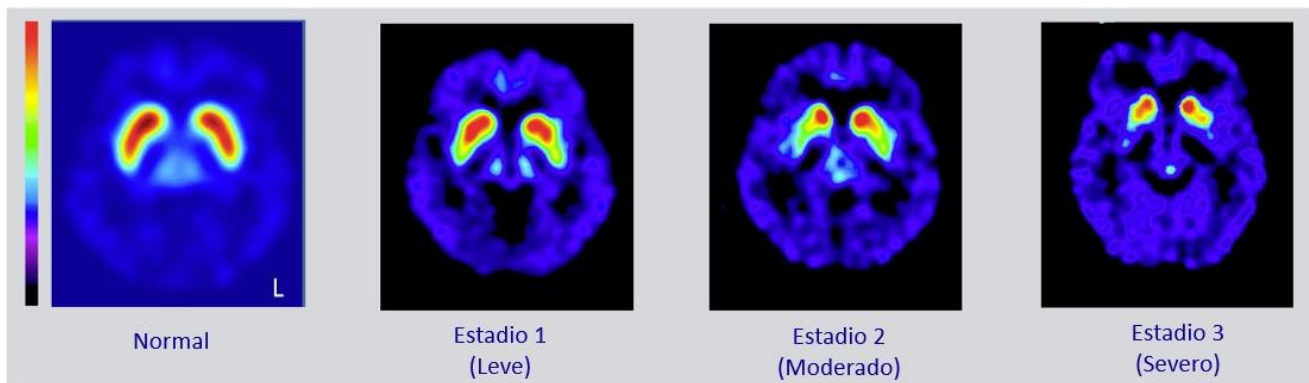


Figura 8. Captación del putamen del ^{18}F -FDOPA en diferentes etapas de la enfermedad del Parkinson, vs la captación de un cerebro en estado normal.

Fuente: Dhawan V, Niethammer MH, Lesser ML, Pappas KN, Hellman M, Fitzpatrick TM, et al (51).

El uso del ^{18}F -FDOPA no se limita a las patologías antes mencionadas, es importante indicar que este radiofármaco tiene su aplicación en enfermedades como el hiperinsulinismo, tumores neuroendocrinos que se desarrollan a nivel estomacal, parkinsonismos atípicos, meduloblastomas, en otras (47).

El protocolo para la obtención de imágenes PET con el ^{18}F -FDOPA los pacientes se basa en guardar ayuno por al menos 6 o 4 horas para minimizar la interferencia con los aminoácidos de la dieta, el cual puede afectar la captación. La dosis de la inyección se calcula con base en el peso y se puede decir que la dosis estándar es de 5 a 10 mCi. Después de la inyección se

debe tomar un periodo de descanso de 60 minutos para asegurar la biodistribución adecuada del trazador (40).

2.5. Funcionamiento en imágenes PET/CT

El PET se desarrolló al inicio de la década de los 80's, cuando las aplicaciones se basaban en la obtención de imágenes a nivel cardiaco y cerebral utilizando radioisótopos de periodos de semidesintegración cortos como el H_2^{15}O , el ^{11}C -acetato y el ^{82}Rb (52). El principio del funcionamiento del PET radica en la liberación de un positrón que es redimido por los radioisótopos como parte del proceso de desintegración β^+ (ver figura 9), el positrón pierde energía cuando interactúa con el tejido una vez haya recorrido una distancia corta, posteriormente se desintegrará en dos fotones rayos gamma, en donde cada uno tiene una energía de 511 keV, como resultado los fotones seguirán un trayectoria en direcciones iguales opuestas, que son detectados por cristales centelladores (53).

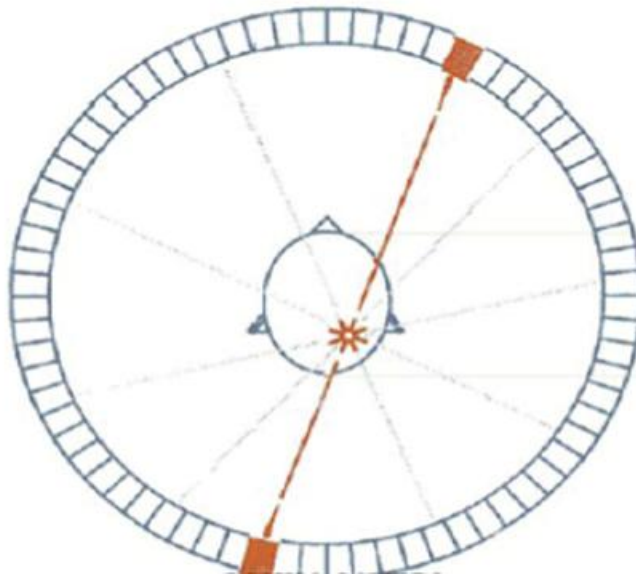


Figura 9. Principio en que se basa las imágenes PET.

Fuente: Alqahtani FF (53).

Comparado con otras tecnologías que generan imágenes, el PET presenta muchas ventajas, como una mejor capacidad para detectar lesiones y completar el diagnóstico de anomalías metabólicas tisulares, tiene la capacidad de generar una imagen de diversas partes del cuerpo a través de una sola prueba, es de 10 a 100 veces mucho más sensibles que otros métodos de generación de imágenes como los son la resonancia magnética y la tomografía computarizada por emisión monotónica y en comparación con esta última técnica permite realizar un análisis cuantitativo más preciso de la distribución tridimensional del radionucleido positrónico, con la consideración de que el la posición y profundidad no tiene efectos significativos en la obtención de la imagen, ya que la alta energía del fotón gamma no se absorbe fácilmente (39)

La cromatografía computarizada (CT) es uno de los dispositivos médicos más utilizados para la obtención de imágenes médicas, el CT utiliza la diferencia de densidad en los tejidos humanos para la obtención de imágenes y su resolución especial puede llegar a ser milimétrica (54). Para adquirir una imagen por CT se coloca un objeto sobre una mesa, una fuente de rayos X gira alrededor del objeto, los rayos X que sobrepasan son detectados en el lado opuesto. Estas detecciones son adquiridas en diferentes ángulos que se envían al sistema de adquisición de datos, los cuales proporcionan datos para la proyección de imágenes tomográficas (55).

El uso de estas dos tecnologías de generación de imágenes para la aplicación de radiofármacos ha significado un avance en diagnósticos de enfermedades oncológicas, inflamatorias, trastornos neurológicos entre otros, ya que la imagen CT proporciona información atómica y la imagen PET información biológica. Los médicos e investigadores tienen herramientas para el conocimiento profundo de dichas patologías, además el PET/CT respalda la investigación y evaluación de los mecanismos biológicos para los procesos fisiológicos en sujetos o modelos que estén sano o enfermos (56). En la figura 10 se observa una imanen PET, CT y PET/CT.

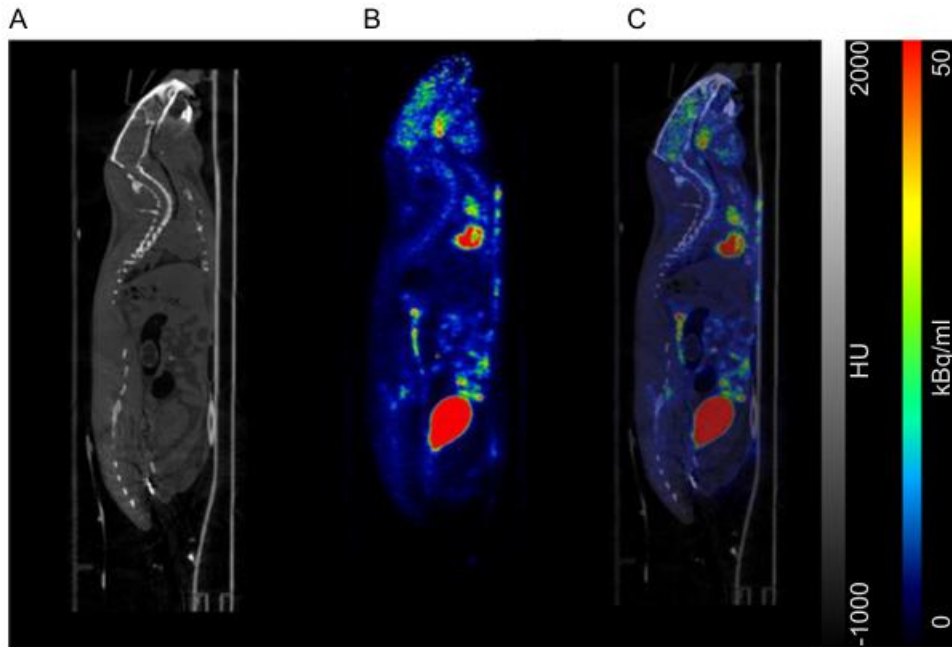


Figura 10. A) Información anatómica CT, B) Información funcional del PET. C) Información de las imágenes fusionadas.

Fuente: McDougald WA, Mannheim JG (56).

2.6. Principios de producción de radionucleidos y radiofármacos.

El uso de radionucleidos es importante en la medicina nuclear, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de enfermedades, siendo el cáncer el principal padecimiento. Los investigadores están en constante búsqueda para desarrollar nuevos compuestos que mejoren la calidad de vida de los pacientes y para esto se enfocan en el desarrollo de transportadores que puedan llevar a los radionucleidos hacia la molécula diana.

Los radionucleidos artificiales deben ser producidos a partir de una reacción nuclear, en donde el núcleo blanco de algún elemento es bombardeado con un proyectil nuclear como se observa en la figura 11. En general después de esta reacción se generan dos productos de diferente peso, en donde el producto más pesado normalmente es el producto de interés. El

proyector es una partícula que es cargada de un acelerador, y esta puede ser un protón, deuterón, o neutrón que provenga de un reactor nuclear (31).



Figura 11. Reacción nuclear en donde el blanco A es bombardeado con una partícula de haz, produciendo el núcleo B.

Fuente: Hansen SB, Bender D, (31).

Los radionucleidos se pueden seleccionar dependiendo de sus características como lo es la molécula transportadora, su vida media y la naturaleza de su desintegración, como ejemplo se puede utilizar el ^{68}Ga (vida media: 68 minutos) que se utiliza para transportadores con una vida corta como lo es el FAPI, mientras que radionucleidos como el $^{44/43}\text{Sc}$ (vida media: 4 horas) se utiliza para obtener imágenes de tiempo tardío (57). En la table 2 se observa una lista de los radionucleidos más utilizado en estudios PET.

Tabla 2. Radioisótopos más comunes en estudios PET, con información relevante de decaimiento.

Nucleido	Vida media	Energía Max de positrón (MeV)	Decaimiento β^+ (%)	Producción
^{11}C	20.4 min	0.96	99	Ciclotrón
^{13}N	9.96 min	1.19	100	Ciclotrón
^{15}O	2.04 min	1.72	100	Ciclotrón
^{18}F	110 min	0.635	97	Ciclotrón
^{68}Ga	67.7 min	1.90	89	Ciclotrón, generador
^{64}Cu	12.7 horas	0.653	17.6	Ciclotrón
^{89}Zr	78.4 horas	0.902	22.7	Ciclotrón

Fuente: Hansen SB, Bender D, (31).

La elaboración de los radiofármacos consiste en el radiomarcage de una molécula, una vez que se analiza el ligando y el diseño de este. Para la elección del radioisótopo y su respectivo transportador se deben tener en cuenta diferentes consideraciones, esto porque los radioisótopos presentan desigualdades en sus características como, periodos de semidesintegración, rango de positrones y reactividad química, entre otros (58).

Entre los aspecto más importante que se deben considerar se encuentran el rango del positrón, que se define como la distancia que recorre en el tejido el positrón antes de encontrar al electrón y causar la aniquilación, esta distancia recorrida es proporcional a la energía del positrón, causando incertidumbre en la determinación de su origen, por lo que se prefiere radioisótopos con rangos bajos (58).

Otros aspectos que se deben tomar en cuenta para la producción del radiofármaco es, la vida media, ya que debe de aproximarse a la vida media del transportador o medio biológico y ser

capaz de adaptarse a los tiempos logísticos. Finalmente, características como la actividad molar, que ayuda a competir contra especies no marcadas durante la captación, la facilidad de marcado, ya que es un proceso que debe ocurrir lo más rápido posible por las características del producto y la disponibilidad del radioisótopos que dependerán de la infraestructura, ya que estos provienen de la producción a través de ciclotrones, aceleradores, reactores y generadores (58).

2.7. Principios de la radiosíntesis del ^{18}F -FDOPA

La radiofluoración nucleofílica $\text{S}_{\text{N}}2$ ha sido aplicada por décadas para la síntesis de varios radiotrazadores PET, en el caso de la sustitución nucleofílica aromática ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) esta ha sido limitada a la introducción del ^{18}F dentro de estructuras aromáticas que contiene grupos aceptores de electrones en la posición para u orto con un grupo saliente adecuado (7).

Sin embargo, este intento de introducir el $^{18}\text{F}\text{-F}_2$ en núcleos aromáticos de aminoácidos a través de la ruta nucleofílica tienden a fallar, ya que los grupos fenilo tienden a carecer de grupos atractores de electrones, por lo que se recomienda una síntesis de múltiples pasos y estrategias sintéticas asimétricas que se basan en la aniquilación de glicina ácida C-H activos que se incorporan en las estructuras voluminosas que poseen impedimento estérico que se relacionan con los dos posibles ataques nucleofílicos (6).

Por otro lado, la síntesis radioquímica a través de la vía electrofílica con un trazador añadido se ha utilizado desde los años 80's, además de las reacciones con radiometales y las síntesis electrofílica de dos pasos (ver figura 12), estas técnicas han sido otra forma de acercamiento en la producción del ^{18}F -FDOPA (25).

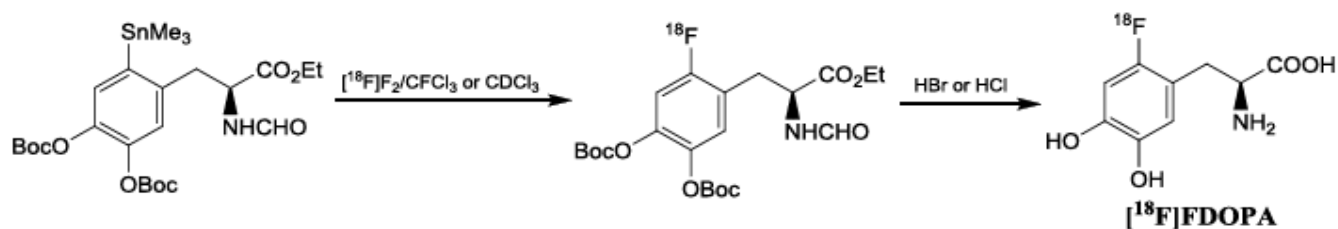


Figura 12. Radiosíntesis con trazador añadido por la ruta electrofílica.

Obtenido de: Huang YY, Poniger S, Tsai CL, Tochon-Danguy HJ, Ackermann U, Yen RF

(25).

La reacción electrofílica de radiofluoración se da principalmente por arenos, alquenos y metilenos activos, utilizando el $^{18}\text{F}\text{-F}_2$ o el derivado ^{18}F -acetil hipofluorito, siendo el $^{18}\text{F}\text{-F}_2$ el más utilizado. El mecanismo involucra dos pasos, primero el bombardeo del O_2 enriquecido en un blanco metálico irradiado con protones de 10 MeV que se adhiere a las paredes metálicas del blanco, seguidamente el blanco se enriquece con una mezcla de gas noble de F_2 , cuando la irradiación inicia se producen reacciones de intercambio isotópico entre el F_2 y el ^{18}F absorbido. Como segundo paso se utiliza una mezcla de gas noble y la molécula F_2 por lo que el ^{18}F se libera como $^{18}\text{F}\text{-F}_2$, este proceso presenta una baja radio selectividad como se muestra en la figura 13 (12).

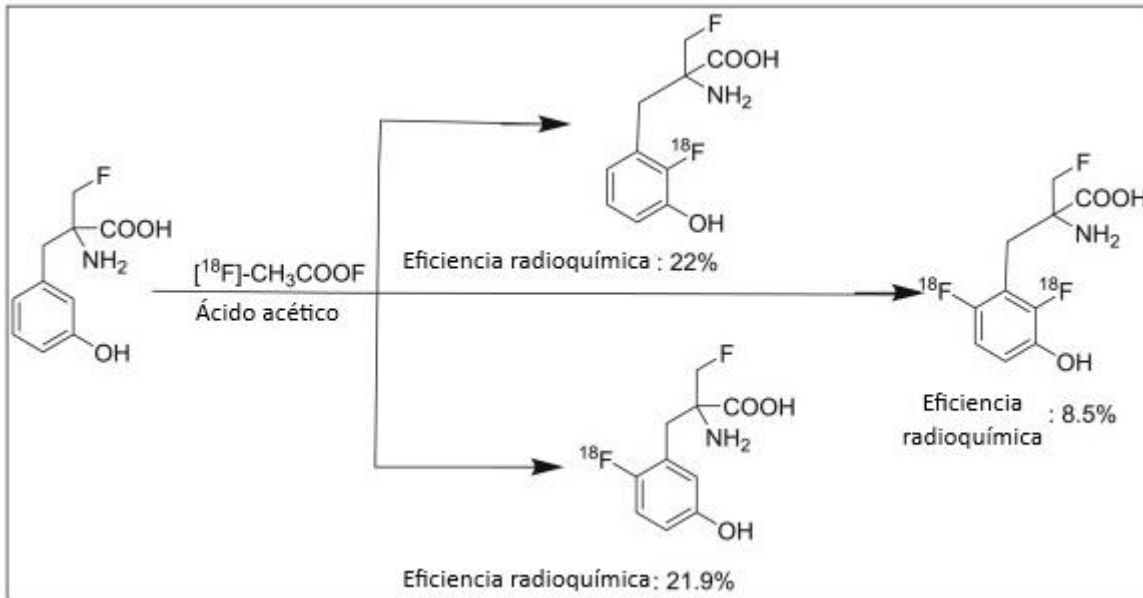


Figura 13. La sustitución electrofílica de la molécula tirosina produce isómeros no regio selectivos.

Fuente: Goud NS, Joshi RK, Bharath RD, Kumar P. (12).

La radiofluoración electrofílica con $^{18}\text{FF}_2$ es una reacción limitada, ya que el rendimiento radioquímico es del 50 % aproximadamente debido a la dilución del fluor 19, fugas o contaminación. Este rendimiento es común debido a que el $^{18}\text{FF}_2$ llega en forma de gas desde el ciclotrón, alcanzando una actividad molar mínima (0,05-0,5 GBq/umol) y es un agente electrofílico no selectivo para reacciones regioespecíficas (59).

2.8. Equipos de producción de radiofármacos.

Para producir radioisótopos se utilizan aceleradores de partículas llamado ciclotrones. El funcionamiento de este equipo se basa en cuatro principios: el uso de un campo magnético de una simetría magnética para mantener a los iones en su trayectoria, un confinamiento transversal de haz que se obtiene mediante disminución radial lente del campo magnética, una aceleración por sincronización de un voltaje y la aceleración de frecuencia fija en el tiempo de revolución cuasi-constante y por último el uso de un voltaje alto que mitiga el

efecto de deslizamiento entre vuelta a través de una radiofrecuencia (60), en la figura 14 se muestran un esquema de movimiento de aceleración resonante.

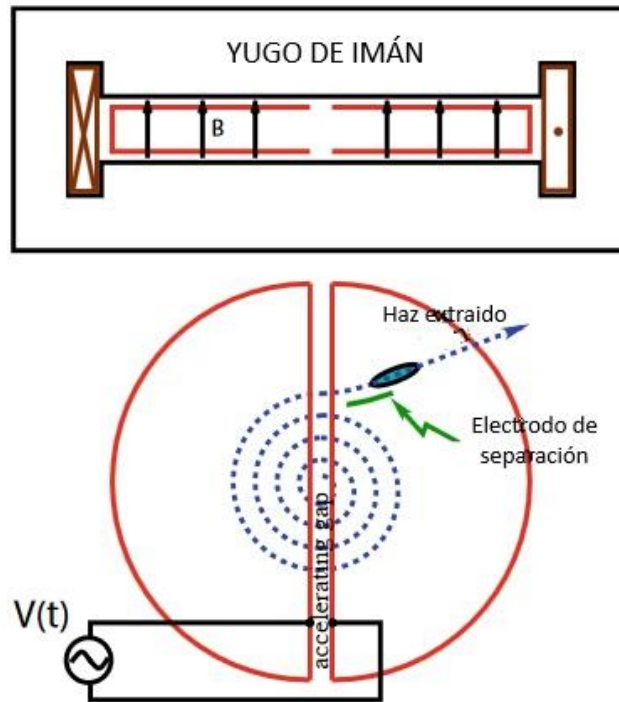


Figura 14. Esquema de aceleración de una partícula en un ciclotrón.

Fuente: Méot F (60).

El avance tecnológico en el campo de los ciclotrones se ha fundamentado en la automatización, la mejora de la fiabilidad y en acrecentar la corriente máxima del haz, que genera una capacidad de producción mayor, es por esto que la principal diferencia que existe en la industria radica en especificaciones como, el rendimiento del haz de iones, la capacidad de bombardear de manera simultánea múltiples objetivos y las diferencias entre los niveles de procesamiento integrado de precursores químicos (31). En la tabla 3 se observan las principales casas comerciales de ciclotrones que se encuentran disponibles a nivel mundial.

Tabla 3. Ciclotrones disponibles a nivel comercial desarrollados para la producción de radionucleidos PET.

Fabricante	Modelo	Haz	Haz doble	Protones		Número de blancos
				E (MeV)	I _{max} (μA)	
GE Healthcare	GEBtrace	p	No	7.8	35	1
	MINItrace	p	No	9.6	70	5
	PETtrace 800	p,d	Si	16.5	160	6
Advanced Cyclotron System	TR19	p,d	Si	14-19	300	8
Ion Beam Applications	Cyclobe Kiube	p	Si	18	300	8
Best Cyclotron systems	Best 15p	p	Si	15	400	4
	Best 6-15p	p	Si	6-15	1000	4
Best ABT Molecular Imaging	BG-75	p	No	7.5	5	3
Nucleotron MIT	Ionetix ION-12SC	p	No	12	25	1
PMB	iMiTRACE	p	No	12	50	4

Fuente: Hansen SB, Bender D, (31).

La síntesis de radiofármacos ha evolucionado su proceso desde la formulación manual hasta la automatizada, esto debido a las altas actividades radiactivas a las que se pueden exponer los operadores, así como para estandarizar la síntesis de radiofármacos. Es por esto que se han desarrollado los módulos de síntesis de radiofármacos, el uso de estos equipos se lleva cabo dentro de celdas calientes (celdas plomadas para protegerse contra la radiación) y son controlados por computadoras desde el exterior, ya sea por una secuencia programada y totalmente automatizada o a través del control manual computarizado (61).

Los primeros módulos automatizados se utilizaron con el $^{18}\text{FF}_2$ como un agente fluorante y fue alrededor de la década de 1980, debido a los avances que se estaban realizando en el desarrollo del ^{18}F -FDG. En 1981 se desarrolla el primer paso para la automatización, siempre

en el campo de estudio del radiofármaco antes mencionado, mientras que en 1983 se lleva a cabo la primera síntesis automatizada que fue gestionada a través de un ordenador, dando paso a la comercialización de este tipo de dispositivos por casas comerciales especializadas en radiofármacos (62).

El módulo automático de síntesis se define como un dispositivo que cuenta con componentes mecánicos y químicos que pueden realizar de manera automática una secuencia de operación. El componente mecánico consta de dispositivos electrónicos y/o neumáticos y sensores de monitorización, que son indispensables para controlar los componentes químicos, por otro lado, la estructura química consta de contenedores que se encuentran interconectados en donde se colocan reactivos y se ocurren todas las transformaciones en el proceso de producción (62).

Los módulos de síntesis deben poder administrar dosis a un ritmo adecuado, por lo general debe ser rápido y al mismo tiempo tener la capacidad de mantener los requisitos de seguridad radiológica, especialmente cuando se expone a grandes cantidades de radiación como sucede en muchas instalaciones donde se preparan radiofármacos. Estos equipos han evolucionado con el tiempo, en este momento existen marcas como Trasis[®], GE[®], IBA[®] y basan sus producciones en casetes en donde los reactivos y precursores se estandarizan, a temperaturas y presiones establecidas con el fin de cumplir las Buenas Prácticas de Manufactura de radiofármacos (61). En la figura 15 se observan diferentes tipos de módulos de síntesis que existen en la industria.

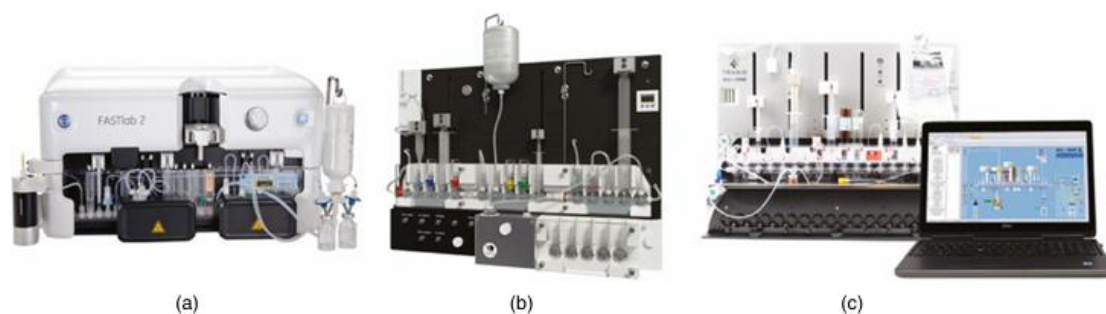


Figura 15. a) módulo marca GE[®], b) módulo marca Neptis[®], c) módulo de marca Trasis[®].

Fuente: Bruton L, Scott PJH (61).

2.9. Pruebas de control de calidad.

Las pruebas de control de calidad son necesarias para mantener la seguridad, eficacia y reproducibilidad del radiofármaco antes de la administración al usuario final. Debido a la naturaleza radiactiva y las regulaciones existentes es necesario verificar aspectos como la pureza radioquímica, pureza radionucleídica, esterilidad, entre otros. Esto resalta la importancia del control de calidad en los radiofármacos por lo que se aclararán las pruebas generales que se realizan a los radiofármacos incluyendo el ^{18}F -FDOPA.

La prueba de esterilidad y de endotoxinas tiene como objetivo asegurar que la producción del radiofármaco resultó en un producto estéril que no ocasionará reacciones febriles en el paciente, la prueba interna de esterilidad se recomienda a radiofármacos con un periodo de semidesintegración mayor a 7 horas. El producto puede ser liberado sin esta prueba, sin embargo se debe realizar para monitorear el proceso de producción (3). La esterilización por filtro final es el método que se utiliza para asegurar este parámetro en los radiofármacos.

La pureza radioquímica en radiofármacos se define como la proporción de actividad radiactiva presente en una forma química. Esta pureza se expresa como un porcentaje relativo de la especie radiactiva total de la muestra; tomando en cuenta que la forma radioquímica de un radiofármaco determina el comportamiento bioquímico, es importante controlar estas impurezas porque pueden alterar la biodistribución deseada y modificar la captación específica, para determinar este parámetro se utiliza la ecuación de la pureza radioquímica (63):

$$\% \text{ Pureza radioquímica} = \frac{\text{Actividad presenta en la forma química}}{\text{Especie radiactiva total}} * 100$$

Ecuación 1. Porcentaje de Pureza Radioquímica.

La pureza química se realiza con el objetivo de determinar o cuantificar las impurezas químicas que pueden afectar la calidad del radio marcado o que genere efectos adversos en los pacientes, estos son compuestos no radiactivos que se generan como subproductos de la síntesis radioquímica, residuos de un precursor o disolventes residuales que se usan como materias primas auxiliares, o inclusive productos que se agregan intencionalmente para evitar

procesos como la radiólisis, este tipo de pruebas se determinan con diferentes metodologías como la cromatografía líquida, gaseosa o de capa fina (63).

La identidad radionucleídica se realiza tomando espectros gamma del radionucleido, el cual se realiza a través de una cámara de ionización, el objetivo de esta prueba es determinar el semiperiodo de desintegración ($t_{1/2}$) del radiofármaco y confirmar que el radionucleido es el que se sintetizó fue el de interés de la síntesis (64). La siguiente fórmula expresa la forma de determinar el periodo de semidesintegración del radioisótopo (64):

$$T_{1/2} = \frac{\ln(2)}{\lambda}$$

Ecuación 2. Periodo de semidesintegración

En donde,

$T_{1/2}$ = Semiperiodo de desintegración del radionucleido

λ = Constante de desintegración (en unidades de tiempo⁻¹)

La pureza radionucleídica determina la presencia de radionucleidos de semiperiodo de desintegración corta, con el objetivo de compararlos con el radionucleido principal. Para los radionucleidos de semiperiodo de desintegración corta se espera que la cantidad presente sea apenas detectada en el momento de la implementación del radiofármaco en el usuario final. Comúnmente el pico principal obstaculiza la detección de otras pequeñas impurezas, por lo que se requieren pruebas posteriores a la desintegración del pico principal (65).

La determinación del pH es un procedimiento sencillo en la que utiliza un pHmetro o tiras indicadoras de pH, se deben de utilizar equipos calibrados y metodologías validadas para la determinación de este parámetro, en el rango de pH de trabajo con soluciones estándar (65), este parámetro se debe vigilar ya que la administración intravenosa se debe administrar a un pH fisiológico para evitar irritación o daños en los vasos sanguíneos además de la inestabilidad que puede ocasionar al radiofármaco.

2.10. Legislación de los radiofármacos.

La legislación de los productos farmacéuticos está ampliamente regulada y estandarizada en la mayoría de los países donde se desarrollan medicamentos, tanto a través de organismos internacionales como mediante normativas nacionales. No obstante, los radiofármacos frecuentemente carecen de esta misma estandarización, lo que genera vacíos regulatorios y desafíos en su producción, distribución y uso clínico.

Los radiofármacos se pueden clasificar como preparaciones magistrales que se adecuan a las necesidades de cada paciente. Sin embargo, las características de vida media que presentan los radiofármacos lleva a que no se pueda realizar una cadena de suministros como se está acostumbrado en la industria convencional (66).

No todos los radiofármacos pueden ser producidos de forma industrial; en muchos casos, deben prepararse localmente en instalaciones autorizadas. Esta situación contribuye a la falta de homogeneidad en las normas regulatorias y a la existencia de vacíos legales en torno a este tipo de preparaciones. Además, frecuentemente se evidencia deficiencias en la formación científica del personal autorizado para llevar a cabo estas actividades (66).

Las diferencias que existen entre los medicamentos que emiten radiaciones ionizantes y los medicamentos no radiactivos así como el desarrollo de nuevos fármacos radioterapéuticos han requerido que se dé una cierta flexibilidad a nivel regulatorio, por ejemplo: en países como los Estados Unidos esta flexibilidad se logra mediante la combinación de regulaciones federales, documentos que son emitidos por la FDA y las vías de comunicación directa de la FDA (66).

La legislación europea también hace diferenciación de los radiofármacos sobre los fármacos no radiactivos, en este caso una autorización es obligatoria, tanto para los radiofármacos listos para usar, así como para los materiales de partida como lo son los generadores de radionucleidos, precursores y kits. Estos materiales de partida que presentan una autorización de comercialización se les denomina “autorizados” (67).

A nivel mundial existen 67 radiofármacos que han sido aprobados para el uso con pacientes, de estos 54 se utilizan para el diagnóstico de enfermedades y 13 para el tratamiento. De los

radiofármacos utilizados para el diagnóstico 34, aplican en estudios SPECT (Tomografía computarizada de emisión de fotón único, por sus siglas en inglés) y 20 para estudios PET. Para los estudios PET el 65% corresponde a radiofármacos fluorados (^{18}F), debido a sus características de periodo de semidesintegración (110 min), la flexibilidad para ser producido por ciclotrón y avance en su método de marcado (68). En a figura 16 se observa la cronología de aprobación por parte de la FDA de los radiofármacos fluorados.

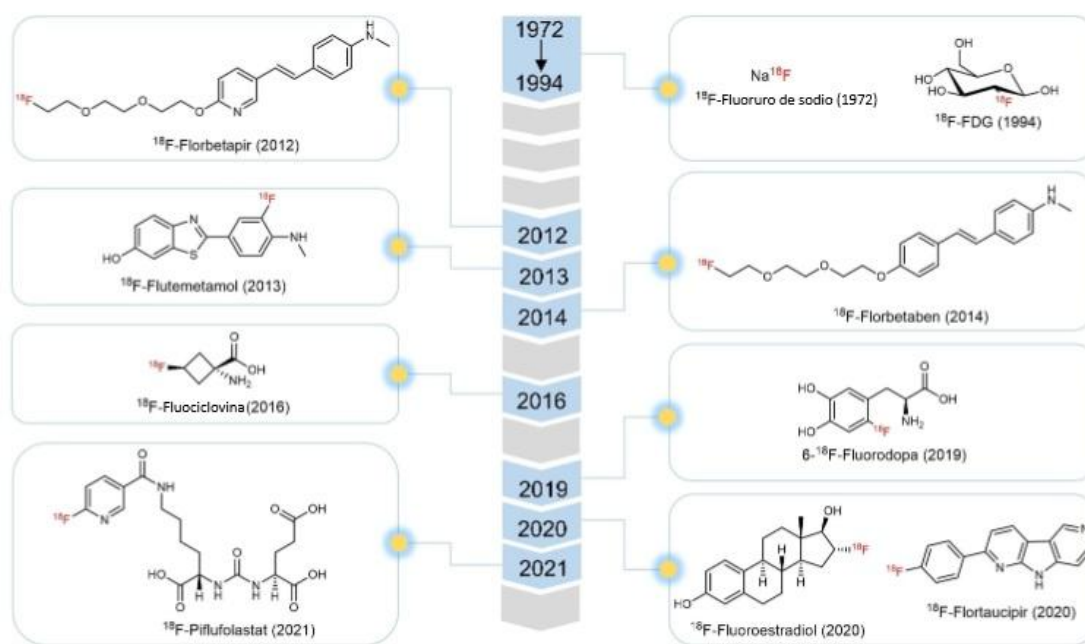


Figura 16. Cronología de los radiofármacos fluorados ^{18}F aprobados por la FDA.

Fuente: Zhang K, Feng W, Mou Z, Chen J, Tang X, Li Z. (37)

Las farmacopeas son libros legales y oficiales utilizados por las autoridades regionales y nacionales de colección de estándares y especificaciones de calidad para los medicamentos en el país o región en donde aplique. Este documento contiene indicaciones sobre diferentes temas como es la preparación de medicamentos compuestos y la identificación de muestras. Por lo tanto, las farmacopeas legislan las normas e indicadores de calidad que tiene un país

sobre medicamentos y materias primas utilizadas para la fabricación de dichos productos (69).

A nivel internacional farmacopeas como la Farmacopea Europea, la Farmacopea Estadounidense, la Farmacopea Británica, entre otras, contienen monografías e indicaciones generales sobre las características legales y de calidad que deben ser tomados en cuenta para la producción de radiofármacos, así como en la evaluación de la calidad del producto terminado.

La farmacopea británica presenta monografías para alrededor de 79 preparaciones radiofarmacéuticas, las cuales se encuentran también disponibles en las farmacopea europea, algunos ejemplos de esta monografías son radiofármacos como el ^{99m}Tc Tecnecio, ^{111}In Indio, ^{131}I Yoduro de sodio, entre otras. La farmacopea europea contiene alrededor de 80 monografías de radiofármacos y la farmacopea estadounidense alrededor de 39 monografías para este tipo de producto (70).

La armonización de los estándares para los radiofármacos es una disposición que a medida de lo posible es un requisito, esto con el objetivo de evitar la duplicidad de pruebas y el ahorro de los recursos de diferente índole que se vean involucrados en la producción de este tipo de producto. Autoridades como la Organización Mundial de la Salud trabaja en estos temas a través de grupos de discusión de farmacopeas (70).

La legislación de los radiofármacos en el contexto del desarrollo de nuevas moléculas también difiere si se compara con un fármaco común. Los radiofármacos presentan en general una ruta más rápida, segura y rentable en el avance para el estudio en humanos, dentro de las principales diferencias se encuentra la dosis administrada, que generalmente es menor a la que se aplica en un fármaco normal y nunca debe presentar una respuesta biológica (71), los que utilizados para el diagnóstico.

Los radiofármacos solo requieren una evaluación a nivel toxicológica básica antes de continuar con estudio en humanos, (fase 0/1), generando una reducción en el tiempo y en el costo de desarrollo. Los efectos secundarios son muy poco comunes, minimizando la toxicidad fuera de lo establecido; por otro lado, las propiedades fundamentales como la biodisponibilidad y la ventana terapéutica no se aplican en el campo del desarrollo de

radiofármacos (71). En la figura 17 se observan las diferencia estructurales que conlleva el descubrimiento de este tipo de sustancias.

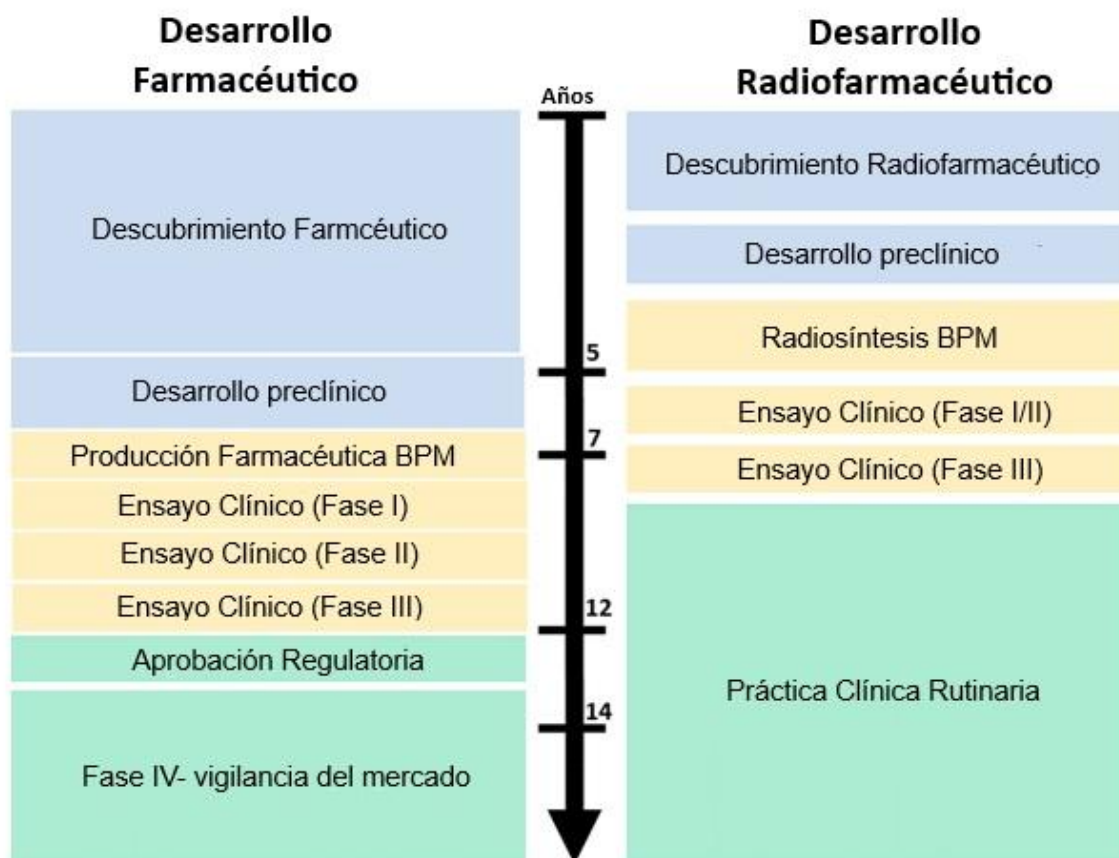


Figura 17. Comparación de las líneas de desarrollo de fármacos y radiofármacos.

Fuente: Allott L, Aboagye EO (71).

Durante la fase de evaluación no clínica de los radiofármacos, la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), presenta sus guías oficiales para los estudios preclínicos, presenta un proceso más flexible en comparación con los fármacos no radiactivos, en particular para las modificaciones mínimas de radiofármacos o fármacos conocidos, la cual se define como la “sustitución de un radionucleido en un radiofármacos

conocido, adición de un radionucleido en un fármaco conocido o cambio mínimo en la parte no radiactiva de un radiofármaco”(58).

Estos estudios deben ser realizados bajo las normativas establecidas por las Buenas Prácticas de Laboratorio, aunque se aceptan en casos específicos métodos de análisis alternativos a los que detallan esta guía y siempre se busca apegarse a estos procedimientos, lo cual debe discutirse siempre ante los organismos reguladores que son los encargados de garantizar que el proceso del diseño y del estudio planificado cumpla los estándares requeridos para asegurar seguridad y eficacia del radiofármaco (58).

En Costa Rica, la normativa para la producción de medicamentos se basa en el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.42:07 Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano (72), el cual establece los requisitos mínimos que deben cumplir las empresas que fabrican medicamentos en el país y Centroamérica.

Este reglamento establece los lineamientos sobre las buenas prácticas de manufactura que son aplicables a los medicamentos convencionales de uso humano, por ejemplo, productos alopáticos, genéricos y biológicos que presentan una formulación tradicional. Sin embargo, este reglamento deja por fuera a los radiofármacos, ya que no contempla la particularidad de su vida media, condiciones de manufactura, control de calidad y protección radiológica requieren un marco normativo específico que responda a las características únicas, desde el punto de vista técnico como regulatorio.

En Costa Rica el Ministerio de Salud contempla requisitos para el registro de radiofármacos (9), el cual establece los requerimientos documentales para poder inscribir cualquier radiofármaco, ya sea de diagnóstico o tratamiento, los cuales a su vez se basan en el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11. Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario. Sin embargo, estos requerimientos están dirigidos a la importación de estos medicamentos y no a lo que se producen en el país, generando un vacío para la industria nacional, este tema se contemplará dentro del desarrollo de los objetivos de este trabajo de investigación.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

Este capítulo muestra el enfoque metodológico que tiene la investigación, el cual se trata de una revisión sistemática. La revisión de literatura es un método común en el ambiente académico, el cual se utiliza para poder establecer bases para las investigaciones, ya que brindan información descriptiva y evalúa diferentes argumentos, teorías, evidencia relevante, combinación de hallazgos en diferentes estudios, con el fin de dar respuesta a problemas investigativos y de hipótesis (73).

Las revisiones bibliográficas tienen la capacidad de abordar una amplia gama de preguntas de investigación, por lo que al igual que las investigaciones primarias, hay muchas maneras de enfocar y diferentes metodologías que se pueden aplicar. Las opciones se dictan por las preguntas de investigación que se plantean (74)

Para garantizar la rigurosidad del proceso, se establecieron criterios específicos para la selección de fuentes en la que se considera la relevancia, actualidad y fiabilidad. A través de la metodología propuesta, se construye una base sólida para el respaldo de los hallazgos y conclusiones de la investigación, con el fin de abordar de manera sistémica y fundamentada el objetivo de la investigación. En este apartado se muestra la metodología que se establece en el trabajo final de investigación propuesto.

3.1. Enfoque metodológico.

El enfoque metodológico de este trabajo final de investigación se basa en la revisión sistemática bibliográfica, el objetivo de este enfoque es realizar una revisión de las investigaciones que se han elaborado acerca del desarrollo de la síntesis del radiofármaco ^{18}F -FDOPA, con el fin de sintetizar la información que existe en la actualidad, por lo que se basa en una investigación de características cualitativas.

La investigación cualitativa se define según Busseto como “*El estudio de la naturaleza de los fenómenos, incluyendo su calidad, sus diferentes manifestaciones, el contexto en el que aparecen o las perspectivas desde las que pueden ser percibidas y excluyendo su alcance, frecuencia y efecto determinada objetivamente*” (75) y que en términos más sencillos este tipo de investigación principalmente incluye datos en forma de palabras en lugar de números.

El fin de este método cualitativo se basa en analizar todo tipo de material escrito con el objetivo de proporcionar respuestas a la pregunta de investigación planteada, el cual se pretende abordar como una medida de los fenómenos físicos con el fin de proporcionar información importante para las investigaciones futuras y crear conceptos (76).

3.2. Tipo de Investigación.

La investigación desarrolla una metodología descriptiva, la cual se basa en mencionar a los individuos, eventos o condiciones, estudiándolos en su forma natural. La persona investigadora no manipula las variables, sino que se limita a describir la muestra y/o las variables, aunque el estudio descriptivo puede explorar múltiples variables, es el único diseño que puede explorar una sola variable (77).

El objetivo de este tipo de investigación es llegar a conocer situaciones, costumbres y actitudes que predominan, los que son evidenciadas a través de la descripción de las actividades, objetos y procesos. Este tipo de investigación se caracteriza por dar información de características que son verificables (78).

La investigación descriptiva de tipo cualitativa se basa en el análisis de fuentes relevantes, se identifican patrones, relaciones y tendencias con el objetivo de facilitar la comprensión del objeto de estudio que permite presentar un panorama claro que se realiza a través de datos fundamentados sin modificar las variables analizadas (77), el cual es la metodología que se aplica en este trabajo de investigación.

3.3. Fuentes de investigación.

Las fuentes utilizadas en este trabajo de investigación se delimitan a fuentes primarias y secundarias, con el objeto de establecer la bibliografía con información original y directa sobre el tema establecido en la actual investigación, garantizando información fidedigna y confiable para el desarrollo del trabajo final de graduación.

Las fuentes primarias son resultados que se obtienen de investigaciones de observación sistemática que nunca han sido reportados anteriormente y por lo general son novedosas, originales y que han sido publicadas por primera vez, por lo que se define como el resultado de una investigación o actividad creativa; dentro de este tipo de fuentes primarias se van a destacar los artículos originales o de investigación, reporte breve o comunicado corto, así como casos clínico o reporte de casos (79).

Las fuentes secundarias son el resultado del análisis de las investigaciones primarias, generan información resumida y organizada, que tienen como objetivo maximizar y facilitar el acceso a las fuentes primarias cuando no se tiene acceso a ellas ya sea porque los recursos son limitados o porque no existen fuentes confiables. Los documentos que forman parte de las fuentes secundaria son las revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías clínicas y cartas al editor (79).

3.4. Criterios de búsqueda.

Tabla 4. Criterios de búsqueda.

Objetivo	Descriptor	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Identificar los principales mecanismos de radiosíntesis utilizados en la producción del radiofármaco ^{18}F -FDOPA, estableciendo sus	Síntesis ^{18}F -FDOPA, producción ^{18}F -FDOPA.	<i>Science Direct</i> <i>y google scholar, ACS publication y PubMed.</i>	2020-2025	Español/inglés/portugués

Objetivo	Descriptor	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
fundamentos teóricos y metodológicos.				
Describir los procesos de producción automatizados y las pruebas de control de calidad que garantizan la seguridad y eficacia del ¹⁸ F-FDOPA, destacando los estándares regulatorios aplicables	Síntesis automatizada ¹⁸ F-FDOPA, Control de calidad ¹⁸ F-FDOPA, regulación radiofármacos.	<i>Science Direct y google scholar, ACS publication y PubMed.</i>	2020-2025	Español/inglés/portugués

Objetivo	Descriptor	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
<p>Evaluar la factibilidad técnica para la implementación del radiofármaco ¹⁸F-FDOPA en Costa Rica, contrastando las condiciones locales con los requerimientos de producción.</p>	<p>¹⁸F-FDOPA Costa Rica, radiofármacos Costa Rica, Regulación de radiofármacos Europa, Estados Unidos, Latinoamérica y Costa Rica</p>	<p><i>Science Direct</i> <i>y google scholar, ACS publication y PubMed.</i></p>	<p>2020-2025</p>	<p>Español/inglés/portugués</p>

Fuente: Elaboración propia.

3.5. Criterio de inclusión y exclusión.

Con el objetivo de garantizar una metodología rigurosa en la presente revisión sistemática, se establecieron criterios concisos de inclusión y de exclusión para los artículos que se utilizaron en este trabajo de investigación. Los criterios establecidos permitieron delimitar la búsqueda y discriminación de estudios con relevancia, ayudando a responder la pregunta de investigación, además de aportar la calidad necesaria para realizar dicho proyecto.

Los criterios de inclusión consideraron aspectos como el tiempo de publicación, que no podía ser mayor a 5 años, el idioma, entre otras. Por otra parte, los criterios de exclusión permitieron descartar fuentes terciarias, casos clínicos o ensayo, publicaciones duplicadas entre otras. En la tabla 5 se encuentra de forma resumida los criterios aplicados en este proceso de discriminación de artículos científicos.

Tabla 5. Criterio de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión	Criterios de exclusión
Artículos con una vigencia no mayor a 5 años	Artículos mayores a 5 años de antigüedad
Artículos en idioma inglés, español y portugués.	Artículo que estén en idiomas diferentes al español, inglés y portugués
Fuentes primarias y secundarias	Se excluyen fuentes terciarias
Artículos donde indique el uso del radiofármaco ^{18}F - FDOPA, síntesis, control de calidad.	Artículos de países donde no se produzcan

	radiofármacos.
Artículos sobre la legislación de radiofármacos en Europa, Estados Unidos y Latinoamérica	Casos clínico o ensayos clínicos
Que aparezcan los descriptores en el título	Texto no completo

Fuente: Elaboración propia.

3.6. Algoritmo.

El método que se utiliza en esta investigación se basa en el método PRISMA, por sus siglas en inglés, que se define como una redacción de revisiones sistemáticas de Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y meta análisis, cuyas directrices fueron publicadas desde el año 2009 (80).

Con el fin de delimitar los artículos científicos que se encuentran en la web, se realizó la búsqueda exclusivamente en los buscadores de *Google Scholar*, *Science Direct*, *ACS publications* y *PubMed*. En cada una de estas bases de datos se fue delimitando la búsqueda en un primer paso por el periodo de publicación, y posteriormente se utilizaron los descriptores para poder reducir el número artículos que incluyan todos los criterios de inclusión y exclusión para facilitar la investigación.

Finalmente, los artículos seleccionados fueron analizados a profundidad con el fin de establecer los documentos que se utilizaron en este trabajo final de investigación, de los cuales se obtuvieron 31 artículos que cumplieron los criterios establecidos con el fin de asegurar la calidad y facilitar la búsqueda.

En la figura 18 presenta el algoritmo aplicado para el desarrollo metodológico de este documento. Esta herramienta visual permite comprender de manera estructurada como se

llevó a cabo la revisión y selección de la literatura utilizada. Este algoritmo se diseñó con el propósito de garantizar un proceso sistémico y reproducible en la búsqueda de información científica.

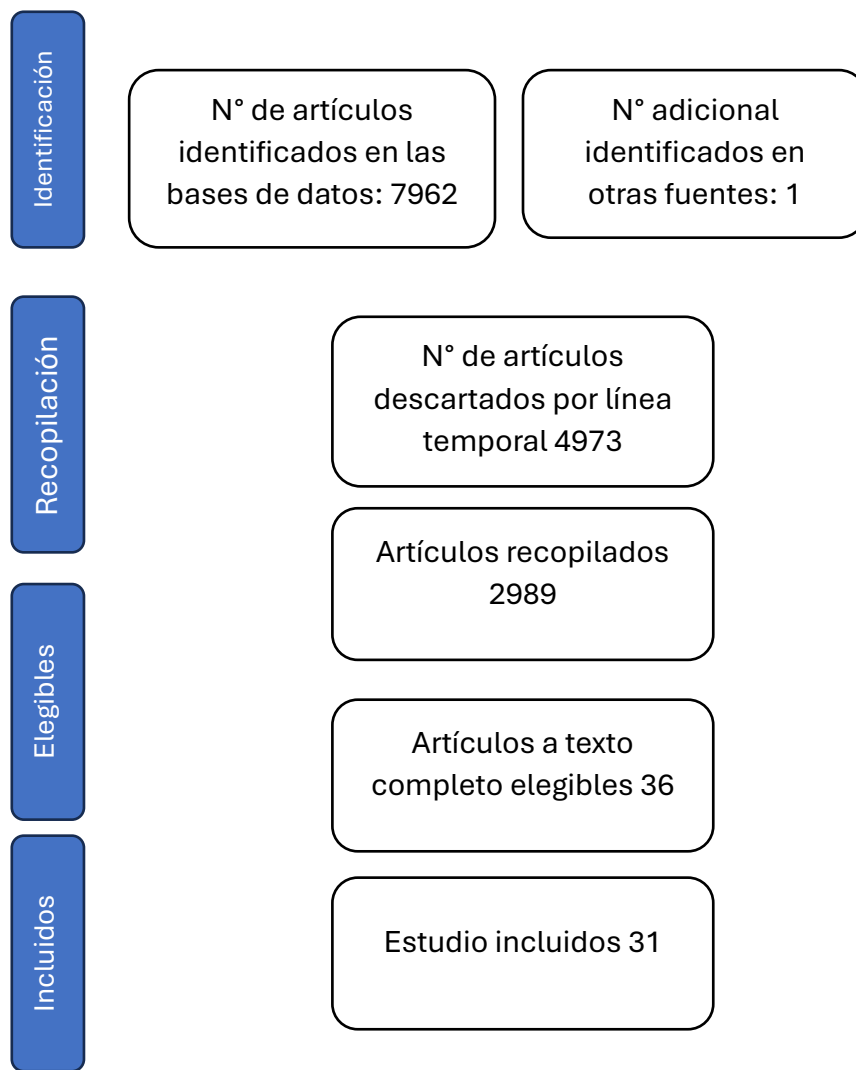


Figura 18. Algoritmo de búsqueda.

Fuente: Elaboración propia.

3.7. Clasificación según el nivel de evidencia.

La clasificación de los artículos seleccionados se llevó a cabo para establecer el nivel de evidencia y el tipo de investigación que se realizó de cada uno de estos documentos, para esto se utilizó la metodología de la medicina basada en evidencia que fue propuesta por David Sackett hace más de un cuarto de siglo y consiste en integrar la evidencia científica, con la experiencia clínica y los valores del pacientes. Este concepto surge en 1981 por un grupo de epidemiólogos de la Universidad McMastres en la ciudad de Ontario, Canadá, el cual fue dirigido por David Sackett (81).

El objetivo de la categorización de esta metodología es reducir al mínimo el sesgo asociado al proceso de obtención de evidencia. Para ello, se considera distintos niveles de rigurosidad científica, que van desde metaanálisis, revisiones sistemática y ensayos clínicos controlados y aleatorizados, hasta fuentes con menor grado de evidencia, como opiniones de expertos de informes de casos (81).

En esta investigación se utiliza la clasificación propuesta por David Sackett para cada uno de los artículos seleccionados, esta categorización se observa en el anexo 1. Posteriormente se desarrolla una tabla resumen (tabla 6) de la cantidad de estudios obtenidos según la categoría en la que se establece, brindando una visión general de como estuvo conformado este trabajo de investigación según el nivel de evidencia y el tipo de estudio de los artículos seleccionados.

Tabla 6. Clasificación de los artículos utilizados en esta investigación según el nivel de evidencia y tipo de estudio.

Nivel de evidencia	Tipo de Estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	Porcentaje (%)
4	Investigación preclínica o desarrollo metodológico	15	15	48%
5	Opinión de expertos	16	16	52 %

Fuente: Elaboración propia.

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS

El análisis de resultados es fundamental en el desarrollo de una investigación, en este caso permite sintetizar, contrastar y evaluar las fuentes que fueron consultadas. Un análisis riguroso no solo asegura una organización de la información acumulada, sino que tiene la capacidad de revelar tendencias, evolución histórica, y debates que tiene la facultad de aportar profundidad y contexto de la investigación realizada.

En esta apartado se presentan y analizan los resultados de la investigación en función de los objetivos planteados. Presentar la información de manera clara y estructurada facilita la comprensión de los hallazgos además de abrir el camino a nuevas líneas y tendencias de investigación sobre el desarrollo del ^{18}F -FDOPA.

Objetivo 1: Identificar los principales mecanismos de radiosíntesis utilizados en la producción del radiofármaco ^{18}F -FDOPA, estableciendo sus fundamentos teóricos y metodológicos.

4.1. Mecanismos de radiosíntesis utilizados en la producción del ^{18}F -FDOPA

4.1.1. Síntesis electrofílica

El método de fluoración electrofílica se realiza a través de la reacción del precursor con el gas $^{18}\text{F}\text{F}_2$, la principal ruta que se utilizó para producir el $^{18}\text{F}\text{F}_2$ en esta síntesis se realiza a partir de la reacción nuclear $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$, utilizando un blanco de F_2 -níquel pasivado (24), con el fin de no desprender otros radioisótopos que se pueden generar al irradiar un material que no esté pasivado. Con el paso del tiempo se desarrolló la reacción nuclear $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ utilizando el gas de ^{18}O como blanco, y llegó a ser uno de los métodos más utilizados para generar el radioisótopo que se va a utilizar en la fluoración electrofílica (24).

En la figura 19 se observan los mecanismos más utilizados en la producción del ^{18}F -FDOPA a través de la síntesis electrofílica. En esta figura se observan las vías que la autora propone como las más eficientes en este tipo de reacción, donde se obtiene un porcentaje de

recuperación radioquímica del 25% y una actividad molar que ronda entre 4-25 Mega Bequerelios (MBq) para las tres formas de desarrollar el radiofármaco.

En este caso las reacciones están constituidas por precursores puros que dentro de su estructura tienen en la posición del carbono 6 del anillo bencénico algún compuesto conformado con estaño, mercurio o silicio que le permite a la estructura poder realizar la sustitución electrofílica del ^{18}F , debido a que aumentan la densidad electrónica, generando que el ataque electrofílico se facilite.

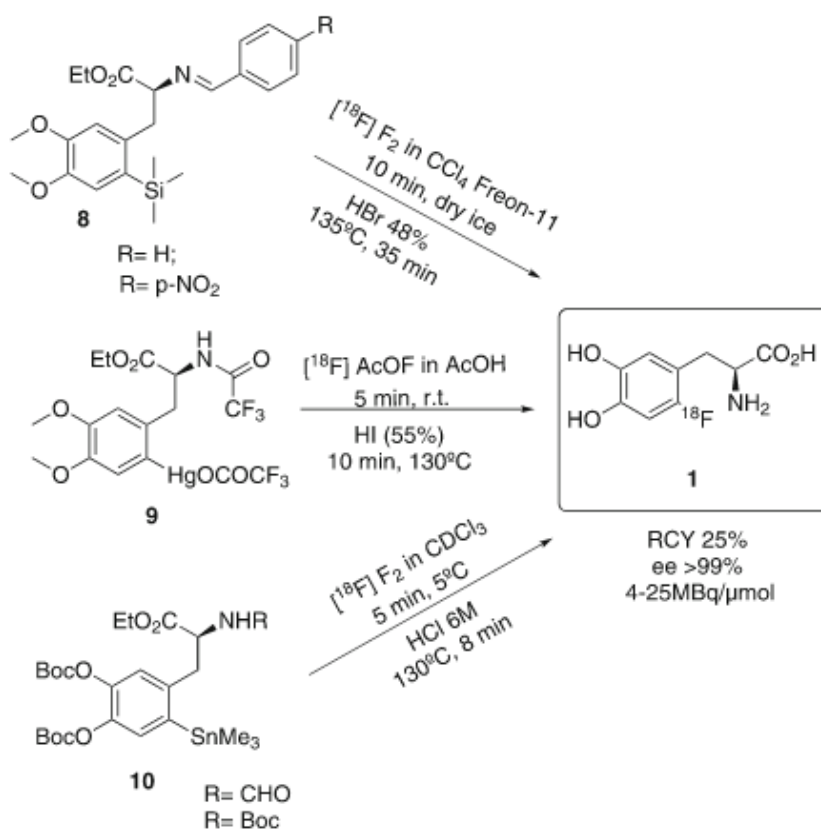


Figura 19. Síntesis electrofílica del ^{18}F -FDOPA.

Fuente: Neves ÂCB, Hrynchak I, Fonseca I, Alves VHP, Pereira MM, Falcão A, et al (24).

La síntesis electrofílica que más han destacado con el paso de los años se llevan a cabo a través de la desililación, la desmercación o la destanilación del $^{18}\text{FF}_2$ o del ^{18}F -acetil hipofluorito mediante una sustitución aromática, sin embargo, con el desarrollo de la técnica la fluorodestaniación fue la síntesis más utilizadas en estudios clínicos (21).

La reacción electrofílica tiene varias formas de llevarse a cabo, sin embargo, en términos generales el proceso se da en tres pasos que consisten en la producción del $^{18}\text{FF}_2$, el ataque electrofílico al precursor puro, y la eliminación del grupo protector, finalmente se realiza un proceso de purificación que se encuentra ya fuera del proceso químico de síntesis. En la figura 20 se presenta un esquema en donde se observa de mejor manera la información antes mencionada.

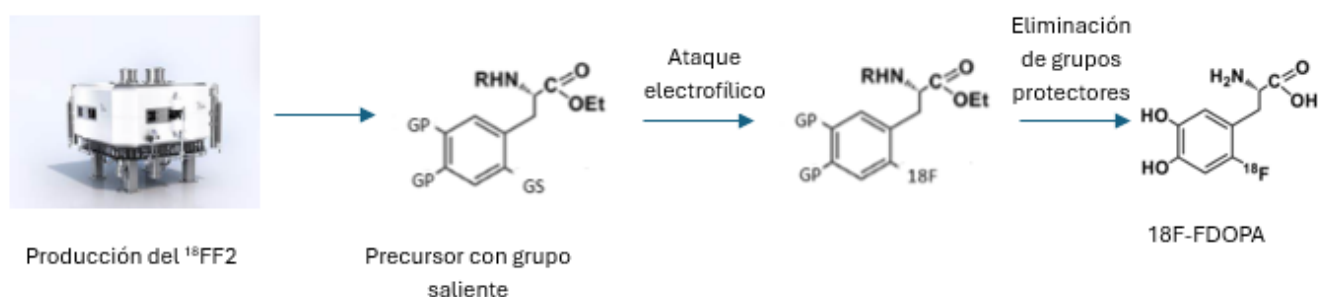


Figura 20. Esquema general de la elaboración del ^{18}F -FDOPA a través de la síntesis electrofílica. GP (Grupo protector), GS (Grupo saliente)

Fuente: Elaboración propia.

La fluoración electrofílica es un método que ha dejado de presentar avances a nivel investigativo para la elaboración del ^{18}F -FDOPA ya que presenta grandes desafíos como una alta reactividad, una actividad inicial baja, además de ser más complejo de manejar el $^{18}\text{FF}_2$ en forma gaseosa (37). Debido a esto, durante el tiempo establecido para la elaboración de este trabajo de investigación no se encuentra gran cantidad de investigaciones que se desarrollen en esta dirección.

4.1.2. Síntesis nucleofílica aromática

La síntesis electrofílica tradicional del ^{18}F -FDOPA presenta limitaciones lo que ha propiciado buscar diferentes rutas para superar dichos inconvenientes. La sustitución nucleofílica aromática es una de las alternativas que han mejorado el rendimiento radioquímico, además de evitar el uso de sustancias tóxicas. Este método innovador presenta un esquema general que se resume en: fluoración, reducción, halogenación, alquilación e hidrólisis del radiofármaco (24).

La sustitución aromática inicia con la introducción del fluor-18 al anillo aromático del benzaldehído sustituido, el cual debe de poseer un grupo saliente apropiado, para posteriormente generar un proceso de reducción seguido de una halogenación. El haluro de bencilo que se obtiene debe pasar un proceso clave de alquilación quiral, esto porque el producto puede generar una configuración L o D, siendo la configuración L la requerida para poder ser transportada por el transportador aromático (LAT1), para finalmente ser desprotegida en una reacción con HI al 57% a 180°C (6).

La figura 21 demuestra un esquema general de cómo se lleva a cabo la sustitución nucleofílica aromática, la cual fue propuesta por la autora Krasicova, (6). Uno de los pasos más críticos se da en la etapa de alquilación quiral, puesto que como se menciona anteriormente el compuesto debe mantener la configuración L, por ende, es necesario el uso de precursores puros que eviten que la molécula presente el cambio quiral.

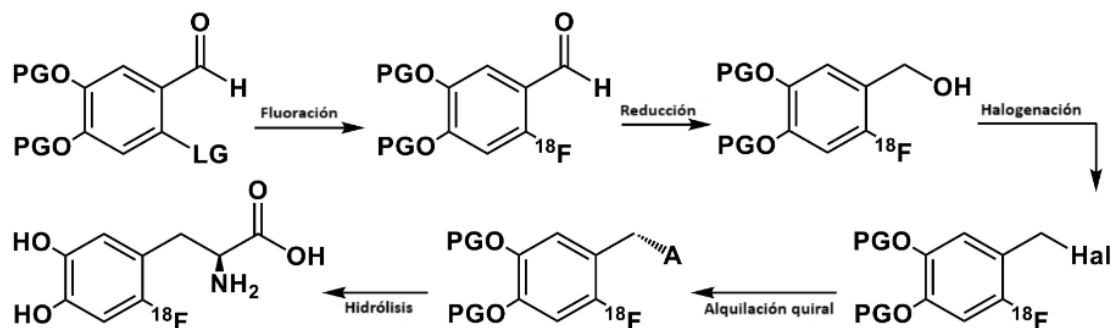


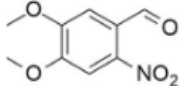
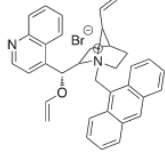
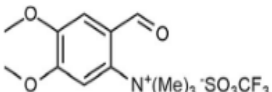
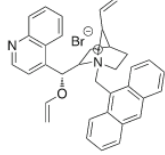
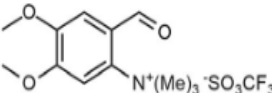
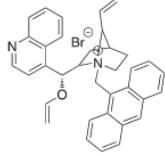
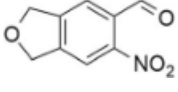
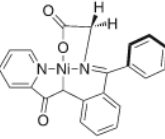
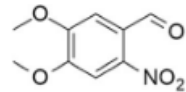
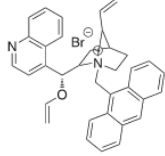
Figura 21. Ruta general de la síntesis asimétrica del ^{18}F -FDOPA por sustitución nucleofílica aromática, PGO (grupo protector), LG (grupo saliente), Hal (Br, I), A (auxiliar quiral)

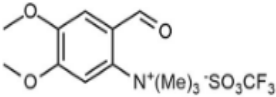
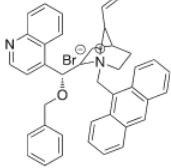
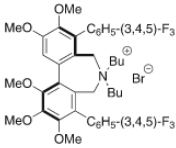
Fuente: Krasikova RN (6).

Con el desarrollo en esta línea de investigación, se ha demostrado que uno de los factores que pueden ocasionar la formación de subproductos tiene que ver con el tipo y la cantidad del catalizador del radiofármaco que se está utilizando, ya que puede generar una reducción en el rendimiento de la reacción (23). Este tipo de catalizador mejora la transferencia del ^{18}F hacia la molécula orgánica que se desea marcar, que en este caso tiene relación directa con la producción del ^{18}F -FDOPA.

Los autores Neves y otros (24) resumen las principales características del uso de diversos catalizadores en la síntesis del ^{18}F -FDOPA, brindando un panorama crítico de los avances en este campo. Su trabajo compara sistemáticamente el rendimiento, la eficiencia, duración, entre otros parámetros con el objetivo de mostrar la evolución en las diferentes vías que se han utilizado para la síntesis del radiofármaco. En la tabla 7 se observan las condiciones experimentales de cada reacción.

Tabla 7. Síntesis de ^{18}F -FDOPA utilizando diferentes precursores y catalizadores.

Precursor	Catalizador	Tiempo (min)	Rendimiento radioquímico (%)	Actividad molar (GBq/ μmol)	Exceso enantiomérico (%)
		110	10-15	74-185	95
		80-85	7-15	No determinado	90
		100	25-30	No determinado	> 95
	 Junto con (s)-NOBIN	110-120	16 \pm 5	No determinado	96
		120	20 \pm 4	> 50	\geq 95

<p>6</p> 	 <p>junto con</p> 	63	33-39	> 750	> 97
--	--	----	-------	-------	------

Fuente: Adaptado de Krasikova RN (6).

La reacción que presentó mejores resultados fue la número 6, el catalizador utilizado fue el triflato de veratraldehído de trimetilamonio y presentó un tiempo adecuado para realizar la síntesis, el rendimiento radioquímico más alto, además de una actividad molar alta y poco exceso enantiomérico, demostrando que la generación de subproductos es relativamente baja y adecuada para ser utilizada a nivel clínico.

Considerando lo anteriormente expuesto, la síntesis nucleofílica presenta una mejor aceptación en la comunidad científica con respecto a la producción del ^{18}F -FDOPA, esto debido a la mejora que presenta en cuanto al rendimiento radioquímico, ya que puede llegar a generar un porcentaje de recuperación radioquímica promedio que ronda el 30%. Aunque sigue siendo un rendimiento bajo con respecto a otros radiofármacos, es una mejora sustancial si se compara con la metodología de producción electrofílica que su promedio se encuentra en un 25% (24), lo que se traduce en más cantidad de dosis disponibles, un proceso más estable, además de que la síntesis nucleofílica es más segura y fácil de manipular.

En términos generales, esta metodología ha sido la que sustituye la síntesis electrofílica por las razones antes mencionadas, que aunque presenta muchos desafíos en cuanto a la elaboración del radiofármaco, ha sido utilizada como punto de partida para elaborar síntesis manuales y automatizadas con fines investigativos, así como comercial.

Los autores Andersen y otros (5), realizan una comparación entre tres diferentes vías de elaboración del ^{18}F -FDOPA, generando una comparación entre las dos formas de síntesis que se mencionaron anteriormente (electrofílica y nucleofílica) como camino de producción en tres diferentes hospitales. Dentro de los resultados se expone el porcentaje del rendimiento radioquímico sin corrección por decaimiento, en donde la síntesis electrofílica alcanzó un promedio del 9,3 %, y la nucleofílica estuvo alrededor del 30%, además de concluir que la vía electrofílica es menos favorable en términos de mantenimiento y de la demanda de operación.

Esta investigación respalda la tendencia actual en la producción del radiofármaco en estudio, que favorece la vía nucleofílica sobre la síntesis electrofílica. Esta preferencia se fundamenta en las conclusiones del estudio, las cuales destacan el mayor rendimiento radioquímico y la actividad molar óptima obtenidos mediante el método nucleofílica, parámetros que el proceso electrofílico no logra alcanzar de manera consistente y facilitada. Por otro lado, el rendimiento electroquímico está por debajo del promedio, pero se debe mencionar que este resultado es sin la corrección por decaimiento y que cada producción pueden verse afectada por las condiciones locales.

4.2. Avances en la síntesis nucleofílica radioquímica del ^{18}F -FDOPA

Con el paso del tiempo se ha demostrado la importancia de avanzar y mejorar la síntesis del radiofármaco ^{18}F -FDOPA a través de la sustitución nucleofílica, es por esto por lo que diferentes investigadores han implementado nuevas estrategias con el objetivo de hacer más eficiente la producción de dicho radiofármaco. En esta sección se mencionan las tendencias que se vienen estudiando en esta línea de investigación.

La automatización es una de las principales búsquedas de las empresas productoras de kits para la producción de radiofármacos; la síntesis nucleofílica que consta de 5 pasos es un proceso difícil de automatizar, es por esto que parte de las investigaciones se han dirigido en generar una ruta directa de introducción del Fluor-18 a un sustrato aromático no activado manteniendo o mejorando las características fisicoquímicas como los son un adecuado

porcentaje de recuperación radioquímica, actividad molar, entre otras, para poder conservar las condiciones aptas para el estudio clínico.

El marcaje de estos aminoácidos se ha basado, como se menciona en el apartado anterior por procesos de sustitución nucleofílica del ^{18}F con síntesis que necesitan de varias etapas, generando bajos rendimientos químicos, es por esto que con el paso del tiempo la tendencia se inclina por diferentes métodos de sustitución como lo es la radiofluoración catalizada por metales y la formación de enlaces heteroátomos (82).

La radiofluoración tardía de estructuras aromáticas no activadas es uno de los mecanismos que se han desarrollado en los últimos años. Con este fin se han utilizado diferentes estructuras químicas como los son las sales de yodonio, organoboros, complejos espirocíclicos entre otros, sin embargo, las radiofluoración mediada por cobre (II) sobre diferentes sustratos se ha visto como una de las vías sintéticas más prometedoras (6).

Este proceso de síntesis consiste en la preparación de complejos que contengan cobre con el objetivo de facilitar la inclusión del ^{18}F al precursor para la producción del radiofármaco, en este sentido el complejo se une al radioisótopo generando mayor facilidad de unión a la molécula aromática, además de mejorar el rendimiento de la reacción, en combinación de catalizadores que mejoren el proceso (7); en la figura 22 se observa un esquema que ejemplifica esta síntesis.

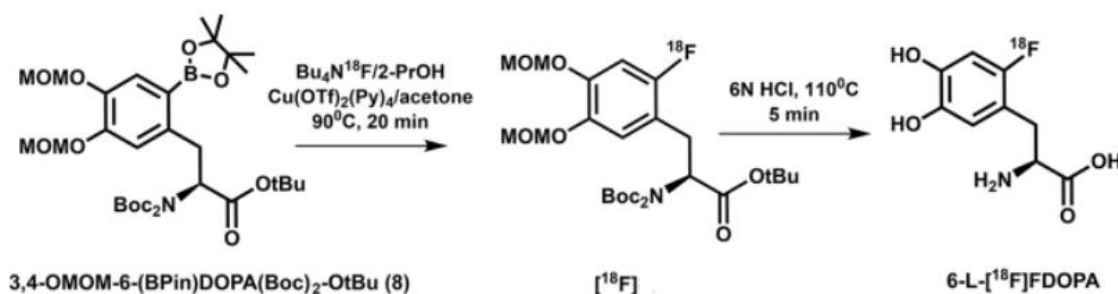


Figura 22. Radiosíntesis del ^{18}F -FDOPA a través de la radiofluoración mediada por cobre del 3,4-OMOM-6-(BPin)DOPA(Boc)₂-OtBu.

Fuente: Orlovskaya V, Fedorova O, Kuznetsova O, Krasikova R (7).

La figura anterior demuestra el proceso de síntesis en donde el precursor utilizado es la molécula del 3,4-OMOM-6-(BPin)DOPA(Boc)2-OtBu, manteniendo el intercambio del fluor-18 en la sexta posición del carbono y utilizando el complejo del carbono, junto con el trifluorometanosulfonato de tetrabutilamonio (Bu_4NOTf), para mejorar la unión y la selectividad en esta ubicación a una temperatura y tiempo que no son extremas o que se consideren inviables.

Los autores Hoffman y otros (26) en el año 2023 realizaron una preparación de complejos de Cu (II) para evaluar esta sustancia como mediadora en la introducción de un compuesto fluorado en un anillo aromático no activado que se utilizan como sustratos. La investigación arrojó resultados importantes en donde se delimitan los complejos de cobre que mostraron mejor resultado, estos complejos fueron el $\text{Cu}(4\text{-PhPy})_4(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Cu}(3,4\text{-Me}_2\text{Py})_4(\text{OTf})_2$ y el $\text{Cu}(3,4\text{Me}_2\text{Py})_4(\text{ClO}_4)_2$ en un medio que contenía Dimetilimidazolidonina (DMI) o cuando se utilizó con n-butanol (nBuOH)/DMI, estos complejos permitieron un marcaje altamente eficiente del ^{18}F en diferentes sustrato borónicos y estannílicos, generando altos rendimientos y siendo capaz de reproducirse en una módulo de síntesis de manera controlada, dando ventajas para ser producida de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura (26).

Este proceso de síntesis es muy conveniente para la automatización de la producción del ^{18}F -FDOPA, ya que como se observa en la figura 22 consta de pocos pasos, siendo esta característica uno de los grandes desafíos de la comunidad científica. El intento de sintetizar el radiofármaco con mediadores de cobre en este caso utilizando el éster de ácido borónico (BPin, por sus siglas en inglés) fue reforzado por la investigación realizada por los autores Mossine y otros (83), los cuales realizaron una síntesis de un solo paso y dos etapas utilizando en módulo de síntesis TRACERLab FXFN, permitiendo obtener un coeficiente químico aceptable y un proceso de producción menos complejo (83).

Autores como Nadporojkii y otros (84) han realizado la automatización de la fluoración de ^{18}F de boronatos de aril pinacol mediada por cobre utilizando triflato de 4-dimetilaminopiridinio, en este caso se realiza en un módulo TracerLab, sin embargo, el desarrollo de este tema se realizará en el objetivo dos cuando se desarrolle los métodos automatizados que existen.

En términos generales, este método presenta un gran auge en el desarrollo de la síntesis del ^{18}F -FDOPA, sin embargo, como todo avance también muestra aspectos que son importantes de mejorar, ya que aún tiene dificultades para obtener un rendimiento radioquímico en el que se le pueda sacar un mayor provecho a la reacción, y en algunos casos la obtención de los sustratos o catalizadores no son de uso común lo que puede generar un aumento en el precio del proceso además de la dificultad para contar con dichas sustancias.

La metodología antes mencionada no es la única tendencia que se está llevando a cabo en los últimos años, los autores Wu y otros (22), desarrollaron una investigación en donde se sintetizó el ^{18}F -FDOPA a través de la radiofluoración fotorredox mejorada con química de flujo. Este proceso consistió en la activación de la reacción de fluoración a partir de un reactor de flujo acoplado a una luz LED de 450 nm, en donde se utiliza un cartucho mini de QMA optimizando el uso del catalizador bicarbonato de tetrabutilamonio (TBAB), sin purificar el producto con un HPLC, generando un rendimiento mayor al 24 %, la pureza radioquímica mayor al 99% y una actividad molar de $861 \pm 117 \text{ MBq}/\mu\text{mol}$, además de la posibilidad de reducir los costos en el proceso de síntesis del radiofármaco.

Este método de síntesis basado en la reacción fotorredox se ha implementado a nivel clínico en estudios con dos personas, una de ellas presentó la enfermedad del parkinson y la otra desordenes de movimiento inducida por drogas, diagnósticos que no pudieron ser evaluados a través de la generación de imágenes de resonancia magnética (85), demostrándose la viabilidad de utilizar el nuevo método para ser utilizado a nivel clínico .

La metodología antes mencionada parece ser una alternativa bastante asequible para la elaboración del ^{18}F -FDOPA. Este proceso exhibe ventajas como el uso de reactivos y auxiliares que no presentan un costo elevado, además de utilizar cantidades pequeñas que de igual manera permiten disminuir costos, sin embargo, como se ha indicado en todo los métodos innovadores propuestos y desde que se da la elaboración de este radiofármaco, aún presenta un rendimiento radioquímico bajo.

Las síntesis comentadas han sido las que presentan mayor relevancia en los últimos años, y es en donde se han generado los mayores esfuerzos, sin embargo, es importante mencionar que existen avances innovadores que pueden ser investigaciones aisladas que han generado pequeños aportes para mejorar la síntesis del ^{18}F -FDOPA y deben ser tomadas en cuenta.

En este contexto, los autores Wang y otros (86) propusieron un método para realizar una síntesis más eficiente y verde, para esto se realiza un reacción a pequeña escala (de manera manual y automatizada) utilizando la vía de la sal de diaryliodinium con el uso de chips de gotas multireacción, optimizando la cantidad de concentración del precursor, el tiempo de reacción, temperatura y la adición de un eliminador de radicales (TEMPO), entre otros.

La investigación demostró tener un rendimiento radioquímico comparable con las síntesis que se realiza a nivel macro del proceso, aunado a esto se pudo disminuir el tiempo total de reacción en solo 31 minutos, se eliminan la extracción en fase sólida, y se utiliza solamente el HPLC. Por otro lado, el impacto ambiental se observa al disminuir la cantidad de algunos componentes como lo es el precursor, además de que el tamaño compacto del reactor de gotas puede ser blindado y no tener la necesidad de usar celdas de protección radiológicas (86), es por esto que se considera una vía de desarrollo con un gran futuro que debe ser tomada en cuenta para mejorar la producción del ^{18}F -FDOPA.

Los autores Lee y Oh (87), demostraron una formulación a un pH neutro, con el objetivo de mejorar la estabilidad de la pureza radioquímica con la adhesión de tres buffers diferentes en un proceso nucleofílico bajo condiciones ácidas (se adhiere ácido acético al 0,1% a la fase móvil para la purificación del HPLC) y que al finalizar la síntesis se le agrega EtOH al 5%, un buffer de fosfato (PBS) el cual demostró una supresión de la radiolisis del radiofármaco, manteniendo una pureza radioquímica y enantiomérica mayor al 95% hasta las 6 horas desde que se finaliza la síntesis.

La investigación presenta la oportunidad de extender las horas en la que el radiofármaco puede administrarse desde que se finaliza la síntesis, esto porque en ocasiones el fenómeno de la radiolisis hace que los radioisótopos con los que se preparan los radiofármacos desestabilicen la molécula a través del rompimiento de enlaces químicos, que hacen al producto ineficaz e impuro para la obtención de imágenes PET.

En la búsqueda de mejorar las deficiencias que históricamente ha presentado la síntesis del ^{18}F -FDOPA, los autores Bamminger y otros (88) lograron obtener una síntesis con una eficiencia que ronda el 69 %, siendo esta una de las más altas que se encontraron en esta revisión bibliográfica. Sin embargo, en este procedimiento se realiza de manera experimental

y sin el uso de módulos de síntesis, pero los autores aseguran que esta metodología es fácil de automatizar en un módulo de síntesis.

Aunque este artículo presenta información preliminar, ofrece una base útil para orientar mejora en las condiciones actuales de fabricación del radiofármaco en estudio. Su aplicación sería especialmente valiosa si se logra automatizar el proceso, siempre y cuando el cumplimiento estricto de las Buenas Prácticas de Manufactura durante las etapas de la producción.

En este apartado se abordaron las bases teóricas y metodológicas de las síntesis de producción bases que se han implementado desde el inicio del desarrollo del radiofármaco ^{18}F -FDOPA, además de la tendencias en las líneas de investigación en los últimos cinco años que ha logrado mejorar los rendimientos de la reacción, yendo de la mano con mejoras a nivel económico y práctico para hacer más accesible la obtención de este producto en las instalaciones de producción de radiofármacos a nivel mundial.

Objetivo 2: Describir los procesos de producción automatizados y las pruebas de control de calidad que garantizan la seguridad y eficacia del ^{18}F -FDOPA, destacando los estándares regulatorios aplicables.

4.3 Síntesis automatizada del ^{18}F -FDOPA

A nivel comercial, empresas especializadas en la producción de radiofármacos ofrecen soluciones que facilitan la automatización de los proceso de síntesis en clínicas y centros especializados. Estos proceso, basados en reacciones químicas, permiten incorporar un radioisótopo a una molécula transportadora, optimizando así la eficiencia y seguridad en la elaboración de radiofármacos

La automatización de la síntesis de radiofármacos contribuye significativamente a la protección del personal, al mismo tiempo que reduce la posibilidad de errores humanos durante el proceso de producción. Esto se logra mediante el control preciso de variables

críticas como la temperatura, presión y tiempo, así como el uso exacto de las materias primas en las cantidades y condiciones específicas requeridas para cada formulación

La producción automatizada del ^{18}F -FDOPA se ha implementado a nivel comercial, dando lugar al desarrollo de diferentes marcas y equipos especializados. Por esto, en este capítulo se presenta una visión de lo que conlleva la automatización del proceso de síntesis, así como las principales marcas comerciales y el avance que se ha desarrollado en los últimos cinco años. Además, se abordarán las pruebas específicas de control de calidad que se establecen para garantizar la calidad y eficacia del producto destacando el marco regulatorio aplicable a la formulación de este tipo de fármaco.

Para llevar a cabo la automatización, es necesario que exista el módulo de síntesis automatizado, el cual se encargará a través de una receta, de la producción del radiofármaco. La receta o *script* consiste en comandos que se le programan a los módulos con el fin de realizar la reacción química paso a paso, se programa el tiempo necesario, la presión y temperatura que debe alcanzar cada paso (61), además de seleccionar los reactivos en un orden respectivo que permite la producción final del ^{18}F -FDOPA.

Por otro lado, es necesario el kit de síntesis, el cual consiste en un casete, que contiene la configuración necesaria para el traslado de los líquidos en el módulo de síntesis, el kit de accesorios, que contiene cartuchos de extracción sólida, agujas y jeringas (si son necesarias), filtros de esterilización, entre otros que son necesarios para la elaboración de la síntesis, así como los reactivos que van a permitir la producción final del producto.

Es importante mencionar que las marcas comerciales pueden ofrecer a la industria de producción de radiofármacos los dos elementos (módulo de síntesis y kit de síntesis) o al contrario pueden realizar la venta de solo uno de estos, como lo es la marca ABX[®] que brinda solución en el área de kits para la síntesis.

Los autores Nanabala, Ambikalmajan y Gopal (11) exponen la experiencia obtenida en la producción del ^{18}F -FDOPA a través de una reacción nucleofílica de forma automatizada. En este caso se expone el uso del kit de síntesis marca ABX Advanced Biochemical Compound GmbH[®] de origen alemán y un módulo de síntesis marca NEPTIS[®] de origen belga. En la tabla 8 se observa los reactivos y auxiliares que contempla el Kit de síntesis de marca ABX[®].

Tabla 8. Componentes que conforman en el kit de síntesis del ^{18}F -FDOPA de la marca ABX[®].

Componentes	Contenido
Reactivos	<ul style="list-style-type: none"> — (S)-3-(5-Formil-4-metoximetoxi-2-nitro-fenil)-2-(tritol-amino)propionato de ter-butilo. — Dimetilsulfóxido. — Ácido meta-cloroperoxibenzoico — Hidrogenocarbonato de tetrabutilamonio al 0.075 M, estabilizado con etanol — Ácido clorhídrico al 30% — Etanol — Ácido ascórbico — Na-EDTA — Buffer de fosfato
Auxiliares	<ul style="list-style-type: none"> — Cartucho HR-P — Cartucho QMA — Cartucho C18 — Cartucho C18ec — Cartucho WAX (Intercambio aniónico débil). — Cartucho de alúmina — Jeringas de 30 mL — Agua para inyección. — Filtro de esterilización de 0.22 μm

Fuente: Elaboración propia a partir de Nanabala, Ambikalmajan y Gopal (11) .

En términos generales el procedimiento de síntesis que realizan los módulos de manera automatizada se observa en la figura 23, en este caso se resume la reacción química que se lleva a cabo en términos mecánicos, es decir, muestra la ruta que utilizan los componentes del kit de síntesis para poder llevar a cabo la producción automatizada del ^{18}F -FDOPA.

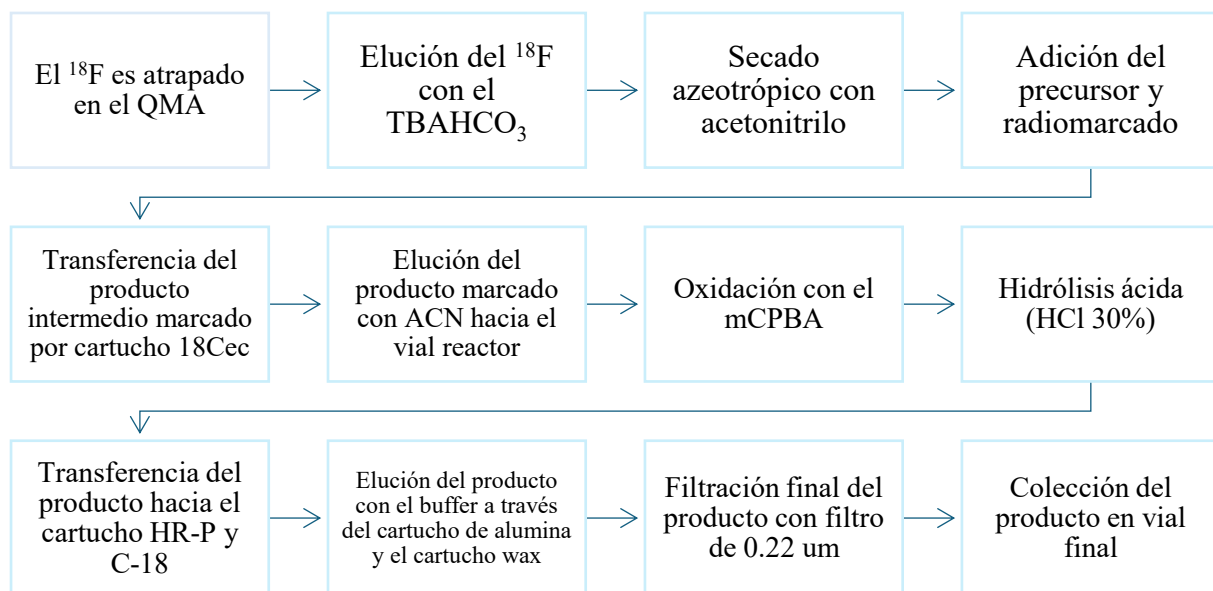


Figura 23. Diagrama de síntesis automatizada en módulo NEPTIS®.

Fuente: Adaptación de Nanabala, Ambikalmajan y Gopal (11).

La automatización de este proceso de producción se ha realizado en diferentes módulos de síntesis como lo es el modelo FastLab2 de la marca GE, en este caso los autores Jian, Jian y Cai (89) reportan el uso del equipo con el kit de síntesis de la marca alemana ABX®. Como es de esperar, el artículo reporta en su metodología el procedimiento que se realiza para producir el ^{18}F -FDOPA y coincide con la información que se observa en la figura 23.

Los autores realizan una síntesis nucleofílica con el precursor (S)-3-(5-Formil-4-metoximetoxi-2-nitro-fenil)-2-(tritol-amino) propionato de ter-butilo, también conocido como Nitro-L-DOPA, siendo este un proceso que tarda aproximadamente 140 min para poder obtener el producto en el vial final, y un rendimiento radioquímico que ronda entre el 9.3%

y el 9.8%. En la figura 24 se observa la reacción química que contempla la producción de esta síntesis.

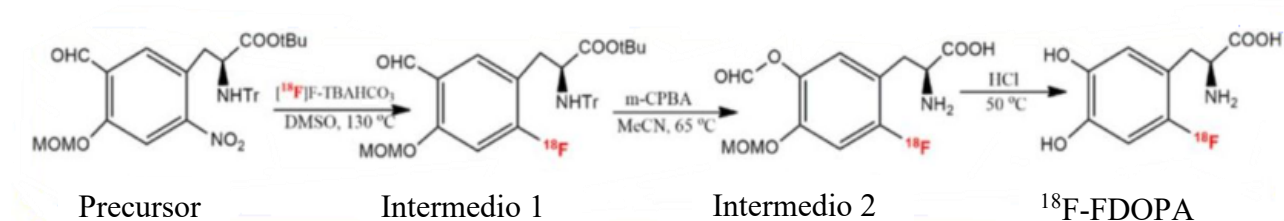


Figura 24. Reacción de la síntesis automatizada en un módulo FASTLab2[®] y kit de síntesis ABX[®].

Fuente: Adaptación de Jiang H, Jain M, Cai H (89).

Con el objetivo de establecer un análisis entre los dos artículos que reportan el uso del método automatizado de síntesis del ¹⁸F-FDOPA se muestra en la tabla 9 un resumen de los parámetros de calidad obtenidos, para comparar la eficiencia del módulo de síntesis que se utilizó en cada investigación, tomando en cuenta que el kit de síntesis para ambos casos fue de la marca ABX[®].

Tabla 9. Análisis comparativo de los módulos de síntesis de radiofármacos en la producción del ¹⁸F-FDDOPA.

Parámetros	NEPTIS [®] (11)	FastLab2 [®] (89).
Rendimiento radioquímico sin corrección (%)	9.3-9.8	4.0-12.4 (promedio 5.5)
Pureza radioquímica (%)	>99.9 %	>97 %
Pureza enantiomérica (%)	>99.9 %	No indica valor, pero si habla de un resultado con pureza enantiomérica
Actividad molar (Ci/μmol)	2.1-3.9	No indica
Número de muestras (n)	3	33
Tiempo de reacción (min)	~140	No indica

Fuente. Elaboración propia.

La tabla 9 nos da un panorama de los resultados obtenidos por los investigadores según el módulo de síntesis, sin embargo, se hace estadísticamente imposible la comparación tomando en cuenta que el número de muestra varía muchos entre una experiencia y la otra, sin embargo, si es posible observar que en promedio el módulo de síntesis NEPTIS[®] presentó mejores resultados que el FastTlab2[®] en cuanto al rendimiento radioquímico, además de una pureza radioquímica más alta.

El uso de módulos automatizados y kits de síntesis ha facilitado significativamente la producción de radiofármacos, permitiendo además su comercialización en distintos países. Esto ha abierto la posibilidad para que muchas instituciones puedan acceder a la elaboración de estos compuestos, como en el caso del ¹⁸F-FDOPA. No obstante, la automatización continúa representando un desafío para la comunidad científica, razón por la cual diferentes autores han tratado de mejorar este proceso.

Los autores Wasniowski y otros (23) realizaron cambios en diferentes parámetros de la reacción de producción del ¹⁸F-FDOPA para establecer cuáles cambios generan un mejor porcentaje de rendimiento radioquímico. En este caso se modifican tiempos de secado azeotrópico, cantidades de los diferentes reactivos que conforman la reacción, entre otras; estas modificaciones se les realizaron a kits de síntesis de ABX[®] en un módulo de síntesis de la marca SynChrom R&D[®]. En general el artículo muestra la misma reacción que se presenta en la figura 24 con pequeños cambios en la temperatura y otros, pudiendo alcanzar un porcentaje de rendimiento radioquímico de la síntesis del 15%.

En esta línea se presenta la automatización de la síntesis del ¹⁸F-FDOPA en un módulo de síntesis de la marca GE[®] presentado por los autores Huang y otros (25), sin embargo, en este caso se trata del modelo FlexLab[®] el cual presenta la capacidad de ser más flexible en su configuración en el uso de reactivos, auxiliares y cartuchos de purificación de que se utilizan en la elaboración del radiofármaco. Aquí se usa el precursor y cartuchos de la marca ABX[®] además de reactivos Sigma-Aldrich[®], y se reporta la automatización de la producción según la ruta que se observa en la figura 24, con un porcentaje de rendimiento radioquímica que se encuentra entre el 10% y 14% en un tiempo de producción de 110 min.

Es importante mencionar que el gran aporte de estos artículos es que con la formulación brindada para la síntesis en módulos que permiten modificar su configuración se pueden bajar los costos de manufactura ya que no es obligatorio el uso de los casetes desechables que son necesarios en módulos más rígidos como lo son los modelos FastLab de la marca GE® o Synthera de la marca IBA®. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que utilizar este método de automatización puede hacer que se incurra en errores o que la capacitación del personal deba ser más rígida, ya que es necesaria la preparación del personal responsable de la manufactura de productos, así como los reactivos involucrados en la síntesis.

En este caso, es importante destacar cómo la automatización de la síntesis de radiofármacos no solamente permite mejorar la eficiencia y reproducibilidad de los procesos, sino que también facilita su implementación mediante el uso de módulos de síntesis y kits previamente preformulados.

Los artículos que se consultan en este trabajo exponen las diferentes marcas comerciales que se utilizan para la producción del ^{18}F -FDOPA, además de establecer la ruta o síntesis química que se lleva a cabo cuando se utilizan kits de síntesis que ya están preformulados y listos para ser utilizados en la industria de la producción de radiofármacos. Sin embargo, es importante mencionar que los módulos de síntesis, aunque son hechos para que exista una receta y sea más fácil llevar a cabo la formulación de los radiofármacos, en su mayoría todos dejan espacio para la modificación de la configuración y mejora de la fórmula de manera *in situ* en cada centro de producción.

Como se mencionó en el primer capítulo, la síntesis del ^{18}F -FDOPA a partir de complejos de cobre, los cuales actúan como mediadores en la incorporación del ^{18}F -F, constituye actualmente una de las áreas con mayor actividad investigativa, gracias a los resultados prometedores obtenidos. Debido a ello, diversos autores automatizaron este procedimiento. En este contexto, Zhang y colaboradores (90) desarrollaron una metodología para la síntesis automatizada utilizando dos modelos distintos de módulos, alcanzando rendimientos radioquímicos que oscilan entre el 1.7 % y el 8.7 %.

Si bien la automatización representa un avance importante en las nuevas propuestas de síntesis, aún existe numerosas dificultades para llevar estos desarrollos a la comercialización de kits de síntesis para la producción del ^{18}F -FDOPA, como ya ocurre con marcas

comerciales establecidas como ABX[®]. Esto se debe en parte a que la automatización se realiza en módulos que no emplean casetes desechables, los cuales son claves para reducir errores y estandarizar el proceso. No obstante, es fundamental destacar que la innovación en este campo ha permitido el acceso a una mayor variedad de radiofármacos, y en particular, la automatización de la síntesis mediante el uso del complejo de cobre representa un avance significativo en esta línea de desarrollo.

4.4. Control de calidad del radiofármaco del ¹⁸F-FDOPA

Por otro lado, parte importante de la elaboración de todo producto farmacéutico es el control de calidad del producto terminado, y en este caso el hecho de ser un radiofármaco no lo exime de dicho control que permite verificar la seguridad del producto que va a ser administrado al paciente. El control de calidad de los radiofármacos presente la peculiaridad de que deber ser realizado en el menor tiempo posible, esto por la característica del semiperiodo de desintegración que presenta el ¹⁸F el cual es de 110 min.

Las farmacopeas son documentos oficiales en donde se obtienen los métodos analíticos para la verificación de la calidad de los fármacos (70). Existen países o regiones que tienen su propia farmacopea que los hacen sus guías oficiales, sin embargo, en países como en Costa Rica y otros países de la región Centroamérica donde no se cuenta con este documento deben regirse por farmacopeas como la estadounidense o la europea.

La Farmacopea Europea y la Británica presentan la monografía para determinar el control de calidad del ¹⁸F-FDOPA inyectable, en ambos casos existen dos tipos de monografía según la ruta de síntesis que presenta, es decir, existe una para la producción por sustitución electrofílica y otra para la sustitución nucleofílica las cuales se pueden encontrar bajo el título “*Fluorodopa (18F) (prepared by electrophilic substitution) injection*” y “*Fluorodopa (18F) (prepared by nucleophilic substitution) injection*” (70).

La Farmacopea estadounidense es una de las referencias que Costa Rica debe seguir, esta no incluye una monografía para el radiofármaco en estudio. Por lo tanto, en caso de que dicho radiofármaco se utilice en el país, la Farmacopea Europea sería, por normativa, la encargada

de establecer los lineamientos para la evaluación de la calidad del producto terminado a nivel nacional.

Como se ha mencionado que la producción electrofílica no es un proceso que se utilice a nivel comercial en la síntesis automatizada y tomando en cuenta que a nivel investigativo esta síntesis no presenta una tendencia en su uso, se van a mencionar los parámetros establecidos exclusivamente para la vía nucleofílica. En la tabla 10 se observan los parámetros que determina la Farmacopea Europea en su 10ma edición según los autores Waśniowski P, Czuczejko J, Chuchra M, Wędrawski M, Marciniak D, Sobiak S, y otros (23).

Tabla 10. Pruebas de control de calidad establecidos para la Farmacopea Europea en la 10ma edición y su criterio de aceptación.

Prueba de control de calidad	Especificación (criterio de aceptación)
Apariencia	Solución clara y sin color
pH	4.0-5.0
Identificación radionucleídica	Los fotones gamma tienen una energía de 497 a 526 keV.
Vida media	105-110 min
Pureza radioquímica (HPLC) 6- ¹⁸ F-FDOPA	≥95% de la radiactividad total
Pureza radioquímica (TLC) 6- ¹⁸ F-FDOPA	≥95% de la radiactividad total
Pureza enantiomérica Forma L de 6- ¹⁸ F-FDOPA	≥96% de la radiactividad total
Pureza química Todas las impurezas químicas incluyendo el pico total de 6-fluoro-L-DOPA	2.5 mg/5 mL (0.5 mg/mL)
Residuo de TBA	<1.3 mg/5 mL

	(<0.26 mg/mL)
Residuo de solventes	
Etanol (GC)	≤50 mg/5 mL (≤10 mg/mL)
Acetonitrilo (GC)	≤ 4.1 mg/5 mL (≤ 0.82 mg/mL)
Metanol (GC)	≤30 mg/5 mL (≤6 mg/mL)
Endotoxinas bacterianas	<175 EU/5 mL (<35 EU/mL)
Prueba de integridad del filtro	≥3 Bar
Esterilidad	Estéril

Fuente: Adaptado de Waśniowski P, Czuczejko J, Chuchra M, Wędrowski M, Marciniak D, Sobiak S, y otros (23).

Es importante señalar que los autores Jiang, Jain y Cai (21), mencionan otras pruebas de control de calidad que no están contempladas en la tabla 10. Es por esto que las pruebas extra que se presentan en el artículo se observan en la tabla 11, los cuales se basan en la versión 9.7 de la Farmacopea Europea.

Tabla 11. Pruebas de control de calidad extras que se reporta en la edición 9.7 para la farmacopea europea.

Prueba de control de calidad	Especificación (criterio de aceptación)
Dimetil Sulfoxido (DMSO)	$\leq 0.50\%$ (p/v)
Actividad específica	≥ 1 Ci/ μ mol al final de la síntesis
Concentración radiactiva	0.2 to 17.9 mCi/mL al final de la síntesis
Identidad radioquímica	Tiempo de retención del ^{18}F -FDOPA $\pm 10\%$ del tiempo de retención del L-6-FDOPA puro

Fuente: Adaptado de Jiang H, Jain MK, Cai H (21).

Las pruebas de control de calidad mencionadas en este trabajo corresponden a lo recopilado en el análisis bibliográfico realizado. No obstante, es importante señalar que provienen de ediciones anteriores de la Farmacopea Europea, por lo que es mandatorio revisar si estas pruebas han sido modificadas en versiones más recientes.

Como parte del control de calidad, diversos autores han propuestos técnicas de análisis alternativas a las establecidas en la Farmacopea Europea, con el fin de optimizar los procesos. Algunas de estas propuestas buscan agrupar varias pruebas en un solo método (como el análisis de disolventes residuales utilizando un mismo equipo para diferentes radiofármacos), mientras otras tienen como objetivo principal reducir los tiempos de respuesta, que es valioso cuando se analizan radiofármacos. Otro ejemplo es la alternativa en la detección del TBA entre otro método adaptados a las particularidades de los productos, los cuales son aceptados mientras se dé un proceso de validación de los mismos (27,28,32).

Los métodos analíticos que se emplean en el control de calidad de los radiofármacos al igual que cuando se fabrican medicamentos más comunes necesitan ser validados para asegurar que los métodos son confiables y adecuados para el fin que son utilizados. A nivel internacional existe la “*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*” (ICH, por sus siglas en

inglés), que como bien lo dice su nombre brinda una guía para la validación de métodos necesarios para el registro de medicamentos de uso humano (65).

Con el objetivo de cumplir estos requisitos legales de registro de radiofármacos los autores Gillings y otros, adaptaron los criterios de la ICH Q2(R1) para que puedan ser aplicados a los métodos analíticos que se utilizan en el control de calidad de los radiofármacos, es por esto que en la tabla 12 se resumen las características que deben ser evaluadas en dicha validación.

Tabla 12. Parámetros de la guía ICH Q2(R1) adaptados a radiofármacos.

Tipo de procedimiento analítico	Contenido radiactivos (ensayo)	Identidad radionucleídica (T_{1/2})	Identidad radionucleídica (Espectrometría)	Identidad Radioquímica (HPLC/TLC)	Pureza radionucleídica (prueba límite)	Pureza radionucleídica (espectrometría después de la desintegración)	Pureza radioquímica (HPLC/TLC)
Características							
Exactitud	+	-	+	-	+	+	+
Precisión	+	+	-	-	-	(+)	(+)
Precisión intermedia	-	-	-	-	-	(+)	(+)
Especificidad	+	+	+	+	+	+	+
Límite de detección	-	-	-	-	+	-	-

Límites de cuantificación	-	-	-	-	-	+	+
Linealidad	+	+	-	-	-	+	+
Rango	+	+	-	-	-	+	+

(+) no siempre es posible.

Fuente: Adaptado de Gillings N, Todde S, Behe M, Decristoforo C, Elsinga P, Ferrari V, et al (65).

La información presentada en la tabla 12 proporciona una guía fundamental para la validación de los métodos analíticos empleados en las pruebas de control de calidad d los radiofármaco. Su relevancia radica en la ausencia de una guía consensuada específica para estos productos, a diferencia de los medicamento convencionales, para los cuales existen lineamientos consensuados, como lo establecido en la guía ICH Q2(R1).

En este contexto, resulta particularmente valioso el aporte del Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM, por sus siglas en ingles) que ha publicado esta información (tabla 12) como referencia, para orientar a los centros donde se produce radiofármacos en la implementación de métodos analíticos para poder alinearse con las Buenas Prácticas de Manufactura, contribuyendo así a asegurar la calidad, seguridad y eficacia de estos productos.

4.5. Estado actual de la regulación de radiofármacos en Costa Rica

La producción de radiofármacos muchas veces presenta problemas para ser normados, y es por esto por lo que las entidades regulatorias pueden presentar inconvenientes para brindar permisos de fabricación y comercialización ya que dichos productos son medicamentos especiales debido a que presentan un componente radiactivo y que normalmente deben ser sometidos a un proceso de preparación antes de ser utilizados (91), este problema se presenta principalmente en países donde nunca antes se han visto sometidos a la producción local.

Dentro de las principales desafíos que se encuentra en el momento de acceder a los radiofármacos, inclusive en países donde se encuentren bien regulados es la ausencia del reconocimiento de las singularidades que presentan dichos productos (vida media corta, componentes radiactivos, entro otras), provocando que se vuelva insostenible la carga que representa la fabricación de estos productos. Aunado a esto las variaciones de las normas que pueden existir de un país a otro e inclusive la superposición de requisitos que existen en relación con la seguridad farmacéutica y radiológica pueden ser conflictivos para los fabricantes, perjudicando la fabricación de radiofármacos.

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) establecen requisitos que son indispensables para garantizar las condiciones mínimas que se exigen para la elaboración y comercialización

de los productos farmacéuticos (91), sin embargo muchas regiones no cuentan con esta guía para los radiofármacos, que como se ha mencionado, presentan singularidades que no pueden ser abarcados en una guía tan general como las que aplican para el resto de medicamentos.

En la Unión Europea, las BPM están establecidas en la guía general contenida en el volumen 4, la cual es regulada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) específicamente en las en el anexo 3 que presentan los lineamientos necesarios que se contemplan para la producción de radiofármacos desde el año 2008. En términos generales la guía determina que son aplicables a radiofármacos, radiofármacos PET, precursores radiactivos para la producción de radiofármacos y para los generadores de radionucleidos tanto para la comercialización como para las investigaciones clínicas, los cuales deben contemplar las BPM en control de calidad, personal, equipos e instalaciones, documentación, retención de muestras, distribución y producción (92).

En los Estados Unidos, la FDA en la sección 1212 de la ley de modernización de la FDA hizo que se impulsaran reformas para la regulación de los radiofármacos, por lo que a partir de esto se establecieron procedimientos adecuados para la aprobación y revisión de solicitudes de un nuevo medicamento (NDA, por sus siglas en inglés), así como la solicitud abreviada de un nuevo medicamento (ANDA, por sus siglas en inglés), además de contemplar con BPM para los medicamentos PET, que en esta caso hace referencia a radiofármacos PET (93).

Los autores Gillings y otros (3) realizaron una guía sobre BPM que se divide en tres secciones que tienen que ver con la producción de pequeña escala de centros no comerciales de radiofármacos, abordando en primera instancia todos los niveles de operación, seguidamente de la preparación de radiofármacos a pequeña escala cuando se utilizan kits o generadores y finalmente la tercera sección se concentra en la preparación de pequeña escala de radiofármacos que utilizan material no autorizado como punto de partida.

Si tomamos en cuenta esta guía que está basada en el EudraLex Volumen 4 de las BPM de la unión europea y en contraste con el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.42:07 que se aplica en Costa Rica, en donde no se encuentra una sección o anexo que esté destinado a las BPM que se relaciones con los radiofármacos de producción industrial, ni con las producciones a pequeña escala como se muestran en el artículo anterior, deja en

evidencia que existe un gran vacío normativo a nivel país. Estas guías pueden tomarse como punto de partida para establecer lineamientos que estén acordes con la producción de radiofármacos en el contexto costarricense.

Costa Rica y Centroamérica al ser reguladas por el mismo RTCA pueden estar siendo afectados por no contar con regulación específica para el acceso a los radiofármacos, es por esto que entidades como el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) y la Organización mundial de la Salud (OMS) han colaborado para preparar documentos, guías y monografías que se relacionan con las BPM de radiofármacos, es por esto que los autores Korde y otros (94) establecen las consideraciones para un marco regulatorio farmacéutico.

Este artículo reporta una serie de recomendaciones (que se deben de tomar como oficiales) que se elabora tras la reunión de 19 países, la OMS y la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), para dirigir un concesos regulatorio sobre cómo debe generarse un marco regulador moderno para la elaboración e inscripción con el propósito de procurar la seguridad y eficacia de los radiofármacos tanto en un lugar de producción a pequeña escala o si se fabrica a nivel industrial.

Las consideraciones regulatorias para los radiofármacos constituyen una base fundamental para la armonización de la normativa que rigen estos productos. Tomando como referencias la posición expuesta por Korda y otros (94), seguidamente se realiza una comparación entre las recomendaciones planteadas por estos autores y la situación actual a nivel nacional, como se observa en la tabla 13.

Tabla 13. Comparación entre los principios regulatorios recomendados por Korda y otros versus la normativa nacional.

Principio regulatorio (Korda y otros (94))	Situación actual en Costa Rica	Recomendación	Referencia
Reconocimiento legal específico para radiofármacos	No exista una regulación específica para los radiofármacos	Implementarla para asegurar el acceso a las personas de estos medicamentos	RTCA 11.03.42:07 (72)
Uso de guías base como el OIEA o OMS	Parcial	Convertir en referencia oficial	RTCA 11.03.42:07 (72)
Diferenciación de los tipos de radiofármacos	No existe regulación	Es importante diferenciar entre los tipos de radiofármacos que existen para ser regulados a todos por igual	RTCA 11.03.42:07 (72)
Evaluación coordinada entre entes farmacéuticos y radiológicos	No existe una regulación unificada	Se recomienda la unificación de normativas como los son las de radiaciones ionizantes y las farmacéuticas en Costa Rica.	RTCA 11.03.42:07 (72) y Reglamento Sobre Protección Contral las Radiaciones Ionizantes (72,95)

Fuente: Elaboración propia.

En el campo de la regulación de radiofármacos, como bien se menciona en la tabla 13 se presentan muchos aspectos que deben de mejorarse y adaptarse para este tipo de medicamentos, es importante mencionar que los países como los Estados Unidos o la región de la Unión Europea cuenta con bases más firmes y más avances con respecto a la legislación que pueden ser tomadas como bases para armonizar el reglamento nacional, con el fin de crear la estructura nacional jurídica.

La ausencia de una regulación específica y adaptada a las particularidades de los radiofármacos en Costa Rica puede no solo limitar el desarrollo de estos compuestos a nivel local, sino que representa un obstáculo para que se garantice la calidad, seguridad y eficacia clínica.

La capacidad de implementar los principios regulatorios como lo que proponen los autores Korda y otros (94) permitirá la trazabilidad del materia radiactivo, la validación de los procesos automatizados bajo condiciones de asepsia, aunado a reconocer formalmente guías técnicas como las del Organismo Internacional de Energía Atómica o de la Organización Mundial de la Salud como documentos de referencia regulatoria.

En ese contexto se fortalecen la coherencia entre los estándares nacionales e internacionales, facilitando el alineamiento a futuras colaboraciones regionales, el registro eficiente de nuevos radiofármacos, además de fomentar la innovación tecnológica en el campo de la medicina nuclear y la radiofarmacia en Costa Rica.

Objetivo 3: Detallar los requerimientos técnicos para la implementación del radiofármaco ^{18}F -FDOPA en Costa Rica

El desarrollo de este objetivo aborda los requerimientos técnicos necesarios para la producción del ^{18}F -FDOPA, con el fin de establecer los parámetros requeridos para su radiosíntesis a nivel nacional. Asimismo, se busca evaluar la capacidad instalada en el país para elaborar dicho radiofármaco y de esta manera, contar con herramientas diagnósticas para patologías como el Alzheimer o tumores neuroendocrinos.

4.6. Requerimientos técnicos para la producción del ^{18}F -FDOPA

4.6.1. Equipos claves para la síntesis del ^{18}F -FDOPA

La elaboración del radioisótopo ^{18}F para producir el ^{18}F -FDOPA se realiza a partir de dos vías dependiendo del método que se vaya a utilizar; para la producción del radiofármaco por el método electrofílico se necesita un medio gaseoso, en este caso un blanco de ^{18}O gaseoso el cual será impactado por un protón o deuterio a través de la reacción nuclear $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$ (24). Por otro lado, la vía nucleofílica está determinada por el bombardeo de un protón a un blanco líquido enriquecido, el cual es agua que contiene la siguiente formulación $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ que cuando es impactado por un protón pasa de ^{18}O a $^{18}\text{FF}^-$ (37) y se encuentra disponible para ser incorporado en la síntesis con el objetivo de producir el radiofármaco.

Como se ha mencionado con anterioridad, la elaboración del radioisótopo ^{18}F como producto radiactivo que se une al vehículo transportador como lo es el L-DOPA en este caso, se realiza a través de un ciclotrón. A nivel mundial el Organismo Internacional de Energía Atómica menciona que existen 1286 instalaciones que cuentan con un ciclotrón (30), en cuanto a la situación latinoamericana existen 57 instalaciones que cuentan con un ciclotrón, en donde las principales casas fabricantes son GE Healthcare[®], IBA RadioPharma Solution[®] y Siemens Healthineers[®] (29).

Según los autores Avila-Rodriguez y otros (29), Costa Rica presenta una instalación de ciclotrón, que aunque no indica las características del instrumento, es información que

permite determinar la viabilidad de realizar flúor-18 para la elaboración de radiofármaco en cuestión, si se toma en cuenta que diferentes artículos mencionan la producción del radiofármaco ^{18}F -FDG en el país (33,96,97), medicamento que se marca con flúor-18 radiactivo mediante la reacción $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ (97).

La elaboración del ^{18}F -FDG se realiza a través de la irradiación de protones a un blanco líquido con agua enriquecida en un ciclotrón (98), es por esto que se contempla que Costa Rica cuenta con un ciclotrón que tiene la capacidad de crear el radioisótopo ^{18}F mediante el método de producción ante mencionado.

El proceso necesario para introducir el ^{18}F a la molécula que se utiliza como vehículo, el L-DOPA, se puede realizar por radiosíntesis que es de carácter automatizado o a través de procesos de síntesis que contemplan en mayor demanda un procedimiento manual, lo cual se ha menciona en el objetivo dos del presente trabajo. Según la búsqueda bibliográfica, a nivel nacional la investigación en el desarrollo de radiofármacos no se encuentra disponible, debido a que no se encontró ningún artículo que contemple la síntesis de radiofármacos, por lo que la producción del ^{18}F -FDOPA se facilitaría con el uso de kits de síntesis en un módulo automatizado. En la tabla 14 se observan los módulos de síntesis presentes a nivel latinoamericano, además de los modelos y cantidad instalada.

Tabla 14. Distribución de módulos de síntesis en Latinoamérica por distintos fabricantes.

Fabricante	Modelo	Número de instituciones
GE	FastLab	17
	TRACERlab FX-C	8
	TRACERlab MX*	6
	TRACERlab FXFN	6
	TRACERlab FXFE	1
IBA	Synthera*	16
Siemens	Explora	11
Trasis	AllinOne*	16
	AllinOne mini	2
	Easy One*	1
Comecer	Alceo	1
	Tadeo	1
Syntra	No especificado	2
ABT	BG-75*	2
Scintomics	GRP*	1

*Módulos que operan con casetes de un solo uso.

Fuente: Adaptado de Avila-Rodriguez MA, Jalilian AR, Schlyer D, Haji-Saeid M, Paez J, Perez-Pijuan S (29).

En Costa Rica se encuentran 21 radiofármacos que han sido registrados hasta el 28 de junio del 2024, de los cuales solo uno presenta fabricación costarricense (99); este radiofármaco es el ^{18}F -FDG, que actualmente es uno de los radiofármacos más utilizados y cuya fabricación se realiza a través de módulos de síntesis automatizados.

En el país ya se produce un radiofármaco mediante un módulo de síntesis automatizado, del cual no encontraron registros bibliográfico sobre su marca o modelo. Este tipo de equipos utiliza kits de síntesis; por ello, para la producción del ^{18}F -FDOPA se podría utilizar la marca alemana ABX[®], ya que, como se muestra en la table 8, dispone de los reactivos y auxiliares necesarios (cartuchos, jeringas, agujas, entre otros) para la manufactura de dicho radiofármaco (11).

La marca belga TRASIS[®] también cuenta con kits de síntesis para la elaboración del ^{18}F -FDOPA, sin embargo, hay que tomar en cuenta que el uso de estos componentes es exclusivo para los módulos de síntesis de la misma marca, por lo que, en caso de no tener esta compatibilidad, lo más recomendable es utilizar la marca ABX[®] que está diseñada para diferente marcas y modelos de módulos de síntesis según lo indica su página web (100), en donde se puede tener acceso de acuerdo al módulo que se requiera.

La tabla 14 se observan diferentes opciones de módulos de síntesis que se pueden contemplar según las necesidades que más le convenga a las instalaciones y el país, desde el punto de vista logístico, de precio, características del equipo, entre otras consideraciones que sean relevantes en cada caso particular.

Se debe contemplar que el kit de síntesis que se utilice debe ser manufacturado bajo los principios de Buenas Prácticas de Manufactura y que estén sometidos a los requisitos de fabricación grado farmacéutico, debido a esto los casetes desechables son los más recomendados ya que previenen la contaminación cruzada en la producción del producto que se pretende elaborar.

En el proceso de síntesis, una de las principales preocupaciones es la exposición a la radiación del personal ocupacionalmente expuesto (POE), por lo que es indispensable que en las instalaciones en donde se fabriquen radiofármacos, el proceso de síntesis se realice a través de celdas calientes, las cuales son barreras blindadas con plomo, que hace posible y segura la manipulación de materiales radiactivos, un celda caliente que contemple un espesor de plomo de tres pulgadas permite la manipulación de hasta 1 Ci de un radioisótopo como el ^{18}F (101).

Las celdas calientes deben estar equipadas con un sistema de vacío, esto para evitar que la radiación salga de ellas, para así proteger al POE, además de un calibrador de dosis para poder medir la actividad del producto que se está realizando o dispensando y en algunos casos contemplan el uso de brazos robóticos para una manipulación más segura (101). En el proceso de dispensación de los viales multidosis o las unidosis se debe realizar en estas celdas ya que en este paso se cuenta con actividades radiactivas comúnmente elevadas.

A nivel comercial existen diferentes marcas que comercializan las celdas calientes, los países europeos presentan un liderazgo en la producción de este equipamiento y en especial Italia, ya que en este país se encuentran diferentes casas comerciales como la marca TEMA SINERGIE® (102) y la marca COMECER® (103), las cuales presentan variedad de celdas, campanas de flujo laminar e inclusive equipo para la dispensación de dosis. Estos equipos son indispensables en la elaboración del ^{18}F -FDOPA, sin embargo, la elección de la marca comercial tendrá que ver con la mejor que convenga a las instalaciones.

El control de calidad de los productos farmacéuticos es vital para establecer la seguridad y eficacia de los productos, sin embargo, como se mencionó en el desarrollo del objetivo dos el control de calidad de los radiofármacos y en específico para el ^{18}F -FDOPA es diferente con respecto a los fármacos comunes, ya que el abordaje presenta diferencias, una de las más notables es la imposibilidad de realizar un análisis de pureza al principio activo, esto por sus características radiactivas.

En los radiofármacos, la verificación de los parámetros que garantizan la calidad del medicamento se realiza sobre el producto terminado. Por ello, para detallar los requerimientos necesarios para la elaboración del ^{18}F -FDOPA, es fundamental identificar los equipos indispensables para llevar a cabo adecuadamente el proceso, garantizando la seguridad, eficacia y pureza, para determinar la capacidad de elaboración del producto a nivel nacional.

El control de calidad en este caso se divide en dos secciones, por un lado tenemos los métodos analíticos que tienen que ver con la determinación de la radiactividad (control radiológico) y las pruebas fisicoquímicas, que son las que se establecen en los medicamentos comunes. En este contexto es importante establecer los equipos necesarios que se requieren

para determinar los parámetros de calidad establecidos por la farmacopea europea para el ^{18}F -FDOPA.

Los autores Gillings y otros (65) establecen una guía de validación de los métodos analíticos para el control de calidad de los radiofármacos. A partir de dicho documento, se realiza un análisis enfocado en los equipos que son necesarios, tomando en cuenta que este tipo de producto médico presenta ensayos que son comunes entre los diferentes radiofármacos. En la tabla 15 se muestra un resumen del análisis realizado a este documento, con el propósito de establecer los equipos que son requeridos según el tipo de prueba que debe llevarse a cabo, tomando como referencia la tabla 10 y 11.

Tabla 15. Equipos de detección analítica para las pruebas de control de calidad de producto terminado del ^{18}F -FDOPA.

Prueba de control de calidad	Equipo
Apariencia	No es necesario ningún equipo
pH	Tiras de detección de pH o pHmetro
Identificación radionucleídica	Calibrador de dosis
Vida media	Calibrador de dosis
Pureza radioquímica (HPLC) 6- ^{18}F -FDOPA	Radio-HPLC
Pureza radioquímica (TLC) 6- ^{18}F -FDOPA	Cromatografía de capa fina/ RadioTLC
Pureza enantiomérica Forma L de 6- ^{18}F -FDOPA	Radio-HPLC
Pureza química Todas las impurezas químicas incluyendo el pico total de 6-fluoro-L-DOPA	Radio-HPLC
Residuo de TBA	Radio-TLC/Cromatógrafo de gases

Residuo de solventes Etanol (GC) Acetonitrilo (GC)	Cromatógrafo de gases
Metanol (GC)	Cromatógrafo de gases
Endotoxinas bacterianas	Detector de endotoxinas
Prueba de integridad del filtro	Manómetro/Nitrógeno
Esterilidad	Incubación de la muestra en medio de cultivo según método farmacopeicos
DMSO	Cromatógrafo de gases
Actividad específica	Radio.HPLC/ calibrador de dosis
Concentración radiactiva	Calibrador de dosis
Identidad radioquímica	Radio-HPLC/Cromatógrafo de gases/ TLC

Fuente: Elaboración propia.

La tabla antes mencionada brinda una guía sobre los equipos que son necesarios para la elaboración del control de calidad del radiofármaco, tomando en cuenta que existe la producción nacional del ^{18}F -FDG y que los autores Gillings y otros (65), mencionan equipos que se utilizan de forma general para en este tipo de medicamentos, se puede considerar que ya hay representaciones en el país o al menos un historial de uso. Por otro lado, equipos como los HPLC o los cromatógrafos de gases son comunes en la industria farmacéutica, por lo que no sería un problema el acceso a proveedores en Costa Rica.

4.6.2. Requerimientos para las instalaciones en la producción de radiofármacos

Un aspecto que se debe tomar en cuenta es la construcción de las instalaciones donde se va a realizar la producción de los radiofármacos, y en especial el ^{18}F -FDOPA, siendo el medicamento que se analiza en este trabajo. Se debe tener presente que este producto médico

presenta una forma farmacéutica líquida, estéril, y radiactiva por lo que debe contemplarse diferentes aspectos para poder mantener la seguridad y eficacia del medicamento, además de asegurar la protección del POE durante el proceso de manufactura y dispensación.

El Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.42:07 Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano (72), contempla los requerimientos necesarios para la manufactura de los medicamentos convencionales, además de un anexo (Anexo A., Fabricación de productos farmacéuticos estériles), donde se especifican todos los lineamientos para fabricar este tipo de producto, pero no es específico para radiofármacos.

Estas instalaciones van a tener un equipo que va a producir radioisótopos y por ende van a estar expuestas a radiaciones ionizantes de alta energía, no solamente donde se encuentra el equipo sino en el paso del material radiactivos desde el ciclotrón hasta las celdas calientes, es por esto que es importante fabricar una instalación donde se contemplen los materiales y cálculos matemáticos necesarios para asegurar que el POE se mantenga seguro.

Con el objetivo de asegurar esta protección al POE, los ciclotrones y otros tipos de aceleradores se instalan comúnmente en búnkeres que son de hormigón, los cuales requieren una cantidad considerable de espacio, así como costos generales de la instalación. Actualmente existen a nivel comercial ciclotrones que se pueden instalar con escudos de radiación integrado con diferentes grados de protección, lo que genera una disminución de los costos, tomando en cuenta además el desmantelamiento futuro (31).

Existen diferentes materiales que se utilizan en la construcción de instalaciones de ciclotrones, los cuales deben de presentar un coeficientes de radiación alto que ayude a atenuara la actividad producida por estos equipos. El coeficiente de atenuación de masa se define como el número promedio de interacciones que se esperan que se realicen entre los fotones incidentes un material por unidad de espesor de dicho material, en donde matemáticamente esto a la atenuación linear dividido entre densidad del material, el número de interacciones depende de las propiedades del material y la energía de los fotones y (101), por ende es importante tomar esta información en cuenta para la elaboración de estos cálculos. En la tabla 16 se determina las propiedades físicas de atenuación de diferentes materiales para rayos gamma de 1 Mega electrón voltios (MeV)

Tabla 16. Propiedades físicas de atenuación de diferentes materiales para rayos gamma de 1 Mega electrón voltios (MeV).

Material atenuador	μ/ρ (cm²/g)	ρ (g/cm³)	μ(cm⁻¹)	$x_{1/2}$(cm)
Aire	0,0636	0,001205	0,0000765	NA
Agua	0,0707	1,0	0,0707	9,91
Concreto	0,0637	2,25-2,40	0,143-0,152	4,57
Acero	0,0599	7,83	0,469	1,52
Plomo	0,0702	11,35	0,797	0,76

Fuente: Adaptado de sor A, Metebi A, Smith K, Last K, Strauss E, Fan J.

La tabla 16 menciona datos que se deben tener en cuenta para la elaboración de instalaciones que contemplen un ciclotrón, con el objetivo de salvaguardar las salud del POE, así como los equipos electrónicos y otros materiales que puedan verse afectados con el tiempo al ser expuestos a radiaciones ionizantes.

Las instalaciones deben de mantener los principios de BPM, en donde las áreas deben estar demarcadas y en donde la áreas controladas deben ser accedas por vestuarios además de ser restringido por el personal, además, las paredes deben de ser lisas, con curvas sépticas. Las áreas deben monitorearse, como ocurre en la industria farmacéutica convencional, en este caso se refiere a monitoreo de partículas viables y no viables, presión, temperatura y humedad (3).

En el caso de las áreas en donde estén ubicadas las celdas calientes estas deben de estar protegidas con un entorno que sea al menos grado C, según la clasificación de partículas de aire. La esterilización y dispensación de radiofármaco se tiene que realizar en un entorno grado A, en caso de que el ensamblado del filtro de esterilización se haya realizado en una

zona que grado A, la esterilización final se puede realizar en un entorno clase C (3). En la tabla 17 la clasificación de las partículas de aire permitidos para los diferentes grados.

Tabla 17. Clasificación de partículas de aire correspondientes a los diferentes grados.

Grado	En reposo		En funcionamiento	
	Número máximo permitido en partículas/m ³			
	0,5-5 µm	> 5 µm	0,5-5 µm	> 5 µm
A	3 500	0	3 500	0
B	3500	0	3500	2000
C	350000	2000	350000	20000
D	4500000	20000	Sin definir	Sin definir

Fuente: Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.42:07 Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano (72)

De manera general los lineamientos necesarios para la elaboración de las instalaciones de ciclotrón en donde se fabriquen radioisótopos PET deben seguir la legislación nacional que establecen las BPM de productos farmacéuticos y en específico lo que se contempla en el anexo A de dicho reglamento. El reglamento menciona que; las áreas de las instalaciones deben estar calificadas, supervisadas y con acceso restringido, las superficies de paredes, techos, pisos, muebles y mesas deben ser materiales lavables que sean fácil de lavar, descontaminar y desinfectar, entre otras indicaciones que se pueden revisar en el documento antes mencionado.

La principal diferencia se basa en el material radiactivo que se genera, en este caso se debe contemplar la protección al POE y al mismo tiempo mantener las características del medicamento, el producto radiactivo debe ser resguardado, empaquetado y equipado en instalaciones dedicadas para esto. Se deben tomar medidas apropiadas para evitar la expansión de la radiactividad desde las áreas controladas, por lo que es necesario el

monitoreo de áreas con detectores tasas de dosis a nivel ambiental en los espacios por donde pase el material radiactivo (3).

4.6.3. Control administrativo y de personal

En todo centro de producción de fármacos deben existir controles administrativos que aseguren el mantenimiento de los estándares de las instalaciones y a su vez cumplir con los requisitos regulatorios para poder mantener lo establecido en las BPM, por lo que en la elaboración de radiofármacos no es la excepción.

Se deben elaborar procedimientos operativos estándar para mantener la consistencia y la reproducibilidad de las operaciones, además de mantener evidencia y trazabilidad de los procesos realizados. Estos procedimientos deben de abarcar diferentes categorías en todo el desarrollo del medicamento, los autores Asor y otros (101) establecen una lista de categorías que deben contemplarse en la elaboración de dichos documentos, los cuales contemplan:

- Control de componentes, contenedores y cierres.
- Equipos.
- Calificación y mantenimiento de equipos.
- Tenencia y distribución.
- Control de laboratorios.
- Calificación del personal.
- Control de procesos y producción.
- Compras y distribución.
- Aseguramiento de la calidad.
- Retirada, cumplimiento y eventos adversos.
- Registros e informes.

Para la elaboración de productos radiofarmacéuticos complejos, es mandatorio la implementación de un sistema de documentación como parte de un enfoque global de garantía de calidad. Es importante realizar y registrar detalladamente una evaluación de riesgos de los parámetros críticos de calidad, incluidos los materiales iniciales. Además, las

estrategias de mitigación deben establecerse de forma clara que ayuden a prevenir la contaminación y que aseguren la calidad e integridad del producto.

Las condiciones que rodean la producción como lo son las características de los laboratorios o edificios, así como la capacitación y el comportamiento del personal son importantes pues estos elementos influyen en la calidad final del producto y, por lo tanto, deben de formar parte de la documentación en el sistema de calidad (94).

Los requisitos del personal que labora en esta industria dependerán tanto de la carga de trabajo como de la complejidad del método de producción, los autores Korde y colaboradores (94) establecen una visión profesional de lo que se contempla en la producción de radiofármacos. Se indican factores como, seguridad radiológica, radioquímica, técnicas asepticas, métodos radioanalíticos y gestión de calidad. En la tabla 18 se resumen el análisis realizado de los aspectos claves de los requerimientos y recomendaciones sobre lo indicado por los autores antes mencionados.

Tabla 18. Aspectos claves sobre el personal y su capacitación en la producción de radiofármacos.

Aspectos Claves	Análisis/Recomendación
Tipo de personal	Flexibilidad según la complejidad del proceso (Radioquímicos, técnicos, farmacéuticos)
Formación requerida	Radioquímica, radiofarmacia, protección radiológica, asepsia, control de calidad.
Separación de funciones	Obligatoria entre producción y control de calidad, incluso en lotes pequeños.
Realidad de países con pocos recursos	Necesidad de suplencias, se aceptan roles múltiples con restricciones claras.

Formación y certificación	Se recomiendan establecer requisitos y usar programas como los del Organismo Internacional de Energía Atómica, la Asociación Europea de Medicina Nuclear, entre otros.
---------------------------	--

Fuente: Elaboración propia.

La tabla 18 analiza algunas diferencias claves en cuanto a la industria de productos farmacéuticos convencionales versus la de industria de radiofármacos, ya que no tener claros estos aspectos puede hacer que la elaboración de radiofármacos se convierta en una situación no viable. Existen diferencias a nivel regulatorio, de personal y de formación que son esenciales para que el proceso puede realizarse de manera exitosa. Las autoridades regulatorias, así como los profesionales que se vean involucrados en la elaboración de dichos medicamentos deben de capacitarse para entender los procesos que conlleva la manufactura de radiofármacos.

4.7 Viabilidad de producción del ^{18}F -FDOPA en Costa Rica

El principal objetivo de este trabajo de investigación es analizar las consideraciones técnicas de la elaboración del ^{18}F -DOPA con el propósito de demostrar si es factible la producción de este radiofármaco en el país, tomando en cuenta la información brindada por autores a nivel internacional que ha dado pie a la recopilación de datos mostrados en este trabajo, además de la información evaluada a nivel nacional. Con este propósito se muestra una tabla resumen de los datos expuestos y su viabilidad nacional.

Tabla 19. Evaluación de los requerimientos técnicos y viabilidad de desarrollo del ^{18}F -FDOPA en Costa Rica

Aspectos Técnicos de producción	Análisis en Costa Rica
Presencia de un ciclotrón para la elaboración del ^{18}F	En Costa Rica se cuenta con un ciclotrón según lo indicado por los autores Avila-Rodríguez y otros (29), aunque no indica modelo o capacidad del mismo.
Síntesis electrofílica del ^{18}F -FDOPA	Según la tendencia de los últimos años y los datos demostrados en varias investigaciones (5,6) este tipo de síntesis demuestra presentar mayor dificultad de manejar el ^{18}F gaseoso, además del bajo porcentaje de rendimiento radioquímico, además de utilizar materiales tóxicos como por ejemplo el mercurio.
Síntesis nucleofílica del ^{18}F -FDOPA	Contrario al proceso electrofílico, la síntesis nucleofílica es la que presenta una mayor tendencia de producción debido a su alta actividad molar, mejoras en su porcentaje de rendimiento, entre otras (24), e inclusive los avances se vienen realizando bajo esta línea de producción (84).
Módulo de síntesis automatizado de fabricación de radiofármacos.	En la actualidad Costa Rica elabora el fármaco ^{18}F -FDG, ya que según los radiofármacos inscritos en el Ministerio de Salud del país, este es el único medicamento de fabricación nacional (9). Tomando en cuenta que el ^{18}F -FDG se realiza a través de un módulo automatizado (97), por lo que se cuenta con este equipo para la fabricación radiofármacos fluorados.

<p>Control de calidad</p>	<p>La monografía que establece los parámetros de calidad para la producción del ^{18}F-FDOPA se encuentra en la Farmacopea Europea y en la Farmacopea Británica(70). Los equipos que se utilizan en el control de calidad son similares a los que se utilizan en el ^{18}F-FDG, por lo que, al ya fabricarse es último en Costa Rica, facilita el acceso a los representantes de las marcas correspondientes y hace viable la adquisición de dichos equipos en el país.</p>
<p>Instalaciones adaptadas para la fabricación del radiofármaco</p>	<p>Los autores Alberto BAA, Maikol SR, Kimberly AR y Erick MR (97) realizaron un análisis dosimétrico en las instalaciones en donde se fabrica el ^{18}F-FDG. A partir de esta información, se verifica que el país cuenta con infraestructura adecuada para la fabricación de radiofármacos fluorados, específicamente en el Laboratorio Ciclotrón PET/CT de la Universidad de Costa Rica.</p>
<p>Profesional capacitado</p>	<p>El Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica cuenta con especialistas en radiofarmacia. No obstante, considerando que el personal involucrado en esta área no se limita únicamente a farmacéuticas (sino que también incluye químicos, físicos, ingenieros y otro profesionales), y que el país ya produce radiofármacos, es evidente que Costa Rica dispone de personal capacitado. Sin embargo, es necesario aumentar la cantidad de profesionales con experiencia específica en este campo para fortalecer su desarrollo.</p>

<p style="text-align: center;">Legislación nacional</p>	<p>A nivel nacional no existe una legislación que esté dedicada a la producción de radiofármacos, sin embargo, el país cuenta con el RTCA que asegura las BPM de los medicamentos para uso humano, además del Reglamento Sobre Protección Contra las Radiaciones Ionizantes (72,95), las cuales son las que deben de unificarse para poder establecer las condiciones claras para la elaboración de dichos productos. Aunado a esto, el Ministerio de Salud cuenta con su reglamento de registro de medicamentos y un comunicado específico para radiofármacos (9).</p>
---	---

Fuente: Elaboración propia

Con la información brindada en la tabla 19, se deduce que el país cuenta con las bases necesarias para el desarrollo del radiofármaco ^{18}F -FDOPA, ya que como se menciona, Costa Rica presenta instalaciones en donde se contempla un ciclotrón y se elabora un radiofármaco fluorado, que, aunque no es el mismo medicamento, presenta algunas similitudes que puede ser cruciales para la elaboración del radiofármaco en cuestión y permitirle al país acceder a radiofármacos que pueden ayudar a mejorar el diagnóstico temprano a los costarricenses que padecen de enfermedades como el Párkinson o tumores neuroendocrinos, entre otros.

Según lo analizado en este trabajo, para llevar a cabo la fabricación del radiofármaco es necesario que se contemple la logística en cuanto a importaciones, ya que los fabricantes de las materias primas que se necesitan para fabricar el ^{18}F -FDOPA, así como los insumos de los equipos que forman parte de este proceso de producción se fabrican fuera de la región, principalmente en Europa o China, por lo que es necesario tenerlo presente, ya que esto puede generar retrasos en la manufactura, y quizá generar requerimientos adicionales en cuanto a procesos reglamentarios para el uso del radiofármaco en el país.

Finalmente, el análisis de la viabilidad de la producción del radiofármaco en Costa Rica demuestra que el país cuenta con elementos fundamentales para su elaboración, tales como

la presencia de un ciclotrón operativo, módulos automatizados de síntesis (que son utilizados para la fabricación del ^{18}F -FDG), instalaciones especializadas y personal calificado en el área de la radiofarmacia.

La ausencia de una legislación nacional específica para radiofármacos, puede ser una limitante para elaboración de este producto, el marco regulatorio vigente (que incluye BPM y protección radiológica) puede servir de base para que las autoridades regulatorias generen una normativa adaptable, en donde se puedan unificar las dos normativas con el objetivo de guiar la elaboración de radiofármacos a nivel nacional.

4.8. Viabilidad del ^{18}F -FDOPA como herramienta para el diagnóstico de enfermedades como el Parkinson, tumores neuroendocrinos, entre otros.

El ^{18}F -FDOPA es un radiofármaco que fue aprobado por la FDA en el año 2019 (10), y está indicado para su uso en la Tomografía por Emisión de Positrones, para visualizar las terminaciones nerviosas dopaminérgicas en el cuerpo estriado y evaluar a pacientes adultos con sospecha de la enfermedad de Parkinson, además de un complemento para otras evaluaciones diagnósticas (104).

Para la detección de TNE intestinales por PET, se ha utilizado el radiofármaco ^{68}Ga -DOTA con sus diferentes péptidos, sin embargo, autores han realizado comparaciones entre este radiofármaco y el ^{18}F -FDOPA como el artículo publicado por Piccardo y otros (17), que observa una diferencia significativa en favor del ^{18}F -FDOPA, por lo que se establece que este radiofármaco puede ser utilizado como un procedimiento de primera línea para la detección de TNE a nivel intestinal.

La enfermedad del Parkinson en Costa Rica es un padecimiento que ha aumentado los números de mortalidad, confirmándose un incremento desde el año 2016 al 2022 (14). La forma de diagnosticar este trastorno se basa principalmente la historia clínica, además de criterios establecidos en los exámenes físicos de los pacientes, y de señales como alucinaciones, caídas, demencia, entre otras. (105).

La falta de respuesta a la levodopa, junto con el diagnóstico mediante biomarcadores forman parte del proceso de diagnóstico. Uno de los biomarcadores que puede utilizarse es el radiofármaco en estudio, el ^{18}F -FDOPA, el cual ofrece la ventaja de ser un procedimiento poco invasivo, con alta especificidad y sensibilidad moderada para la detección de déficits dopaminérgicos y síndromes parkinsonianos. Por estas características, fue aprobado por la FDA como un nuevo agente diagnóstico ((51).

El uso de este medicamento para la detección de la enfermedad de Parkinson y el diagnóstico de etiologías neurodegenerativas y no neurodegenerativas se encuentra entre las directrices de la Asociación Europea de Medicina Nuclear, siendo este una herramienta para ayuda en el diagnóstico de etapas tempranas del Parkinson, inclusive cuando los síntomas son apenas sutiles (47).

El ^{18}F -FDOPA, es útil para el diagnósticos de TNE como los feocromocitomas y los paragangliomas, además de padecimientos como el hiperinsulinismo (47). Demostrando ser útil en padecimientos que presenten este tipo de tumores menos comunes, siendo un instrumento para los pacientes que lo padecen, en donde todo diagnóstico temprano brinda mayor margen de acción para los médicos tratantes.

En general, la evidencia científica publicada ha demostrado que este medicamento ofrece una alta capacidad diagnóstica mediante imágenes PET/CT. Considerando que tanto la producción del radiofármaco como la realización de estudio diagnósticos son viables en el país, se concluye que existe factibilidad para implementar su uso como herramienta en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos y en la evaluación de la actividad dopaminérgica presináptica. Esto representaría un aporte significativo para el sistema de salud costarricense.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

1. En el marco de los métodos de síntesis del ^{18}F -FDOPA, los principales mecanismos son: la vía electrofílica y la nucleofílica. La vía electrofílica se ha dejado de utilizar por las dificultades que presenta el proceso de elaboración del radioisótopo ^{18}F . La síntesis nucleofílica presenta mayores ventajas en términos de rendimiento accesibilidad y seguridad, reportando mayor cantidad de investigaciones.
2. La síntesis nucleofílica mediada por complejos de cobre (II) es el método de producción que está obteniendo mejores resultados en los últimos cinco años, ya que presenta mejores rendimientos y la posibilidad de automatizar el proceso.
3. El porcentaje de recuperación radioquímica es uno de los factores más relevantes en la síntesis de este tipo de radiofármaco, ya que influye directamente en su viabilidad técnica. Este parámetro resulta crucial para que los centros de producción opten por su fabricación. En este sentido, la síntesis nucleofílica destaca por ofrecer un mayor porcentaje de recuperación en comparación con otras metodologías.
4. La síntesis automatizada representa una opción viable para la producción del ^{18}F -FDOPA en Costa Rica, considerando que el país ya cuenta con experiencia en la fabricación del ^{18}F -FDG mediante módulos de síntesis automatizados.
5. Las pruebas de control de calidad del ^{18}F -FDOPA se pueden localizar en la Farmacopea Europea y la Británica, por los que se debe crear la documentación nacional basada en estas farmacopeas en caso de que se llegue a producir en el país.
6. La fabricación del ^{18}F -FDOPA requiere consideraciones técnicas particulares en comparación con los medicamentos convencionales, debido a la exposición a la radiación y al uso de equipos especializados tanto para la producción como para el control de calidad, los cuales no son comunes en la industria farmacéutica tradicional. No obstante, se considera viable su producción en Costa Rica, ya que el país cuenta con capacidad instalada y experiencia previa en la fabricación del ^{18}F -FDG.
7. Existen limitaciones reglamentarias, ya que no existe un marco jurídico específico para los radiofármacos en Costa Rica, lo que puede provocar confusión para las entidades regulatorias en el momento de autorizar un centro de producción, aplicando estándares que son imposibles de alcanzar en la producción de radiofármacos si se comparan con medicamentos tradicionales.

8. A nivel nacional, existe la capacidad técnica necesaria para la producción del ^{18}F -FDOPA. El Laboratorio Ciclotrón PET/CT del Centro de Investigación en Ciencias Atómicas Nucleares y Moleculares (CICANUM) se posiciona como el principal candidato a llevar a cabo este proceso, debido a su trayectoria en la producción de radiofármacos.
9. El acceso al ^{18}F -FDOPA representa una herramienta valiosa para el diagnóstico de TNE, trastornos relacionados con déficit dopaminérgicos y síndromes parkinsonianos. Además, su producción local contribuiría a ampliar la oferta de radiofármacos disponible en el país, fortaleciendo tanto el desarrollo de la radiofarmacia como el avance de la medicina nuclear.

Recomendaciones

1. Adoptar la síntesis nucleofílica como la vía de producción del ^{18}F -FDOPA en caso de que se realice la producción de este radiofármaco en el país, ya que es el método de producción que más se ha estudiado y estandarizado en los últimos años, aumentando la probabilidad de una elaboración exitosa.
2. Establecer una regulación específica y diferenciada para los radiofármacos en el país, que pueda contemplar sus particularidades en cuanto a tiempos de vida media cortos, protección radiológica, esterilidad y procesos de liberación que son acelerados en comparación con los medicamentos convencionales. Esta regulación debe contemplar aspectos del Reglamento Técnico Centroamericano de BPM en medicamentos de uso humano, la Ley Nacional de Protección Radiológica, así como referencias internacionales como el OIEA, las farmacopeas internacionales y el OMS.
3. Fomentar la investigación en Costa Rica sobre el desarrollo de radiofármacos con el objetivo de mejorar el acceso en el país a estas herramientas diagnósticas para que la población costarricense se beneficie de esta tecnología y se puedan detectar de manera prematura los padecimientos para los que está indicado el medicamento.
4. Implementar la producción de ^{18}F -FDOPA mediante módulos de síntesis automatizados, ya que esta opción representa la alternativa más adecuada en términos de eficiencia, seguridad y reproducibilidad. Asimismo, se sugiere seleccionar los módulos descritos en el presente documento, tomando en consideración las características y necesidades específicas de cada centro de producción.
5. Se recomienda iniciar el proceso de recopilación y adaptación de los métodos de control de calidad del ^{18}F -FDOPA basados en la Farmacopea Europea y Británica, como preparación para una posible implementación local.
6. Fortalecer la infraestructura, y capacitar a más personal (farmacéuticos, médicos, imagenólogos, ingenieros, entre otros) en campos como la producción de radiofármacos, control de calidad, obtención de imágenes, entre otros, con el objetivo de impulsar la fabricación de este tipo de medicamento en Costa Rica.
7. Impulsar colaboraciones con centros internacionales con experiencia en la producción de radiofármacos con el fin de transferir tecnologías y buenas prácticas que mejoren el rendimiento radioquímico.

8. Realizar un estudio de farmacoeconomía y epidemiológico para establecer el costo-beneficio del uso del ^{18}F -FDOPA en pacientes con tumores neuroendocrinos y enfermedades dopaminérgicas, con la finalidad de respaldar la incorporación del radiofármaco como herramienta diagnóstica en el país.
9. Utilizar este documento como referencia técnica en caso de planear la manufactura de ^{18}F -FDOPA en Costa Rica, ya que proporciona información detallada y actualizada sobre los procesos, equipos y consideraciones clave para su producción.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brugarolas P, Comstock J, Dick DW, Ellmer T, Engle JW, Lapi SE, et al. Fifty Years of Radiopharmaceuticals. *J Nucl Med Technol.* 1 de junio de 2020;48(Supplement 1):34S-39S.
2. Alsharif S, Alanazi M, Alharthi F, Qandil D, Qushawy M. REVIEW ABOUT RADIOPHARMACEUTICALS: PREPARATION, RADIOACTIVITY, AND APPLICATIONS. *Int J Appl Pharm.* 19 de marzo de 2020;8-15.
3. Gillings N, Hjelstuen O, Ballinger J, Behe M, Decristoforo C, Elsinga P, et al. Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 12 de febrero de 2021;6(1):8.
4. Stormezand GN, De Meyer E, Koopmans KP, Brouwers AH, Luurtsema G, Dierckx RAJO. Update on the Role of [18F]FDOPA PET/CT. *Semin Nucl Med.* noviembre de 2024;54(6):845-55.
5. Andersen VL, Soerensen MA, Dam JH, Langkjaer N, Petersen H, Bender DA, et al. GMP production of 6-[18F]Fluoro-l-DOPA for PET/CT imaging by different synthetic routes: a three center experience. *EJNMMI Radiopharm Chem.* diciembre de 2021;6(1):21.
6. Krasikova RN. Nucleophilic Synthesis of 6-l-[18F]FDOPA. Is Copper-Mediated Radiofluorination the Answer? *Molecules.* enero de 2020;25(19):4365.
7. Orlovskaya V, Fedorova O, Kuznetsova O, Krasikova R. Cu-Mediated Radiofluorination of Aryl Pinacolboronate Esters: Alcohols as Solvents with Application to 6-L-[18F]FDOPA Synthesis. *Eur J Org Chem.* 2020;2020(45):7079-86.
8. Elkawad H, Xu Y, Tian M, Jin C, Zhang H, Yu K, et al. Recent Advances in Microfluidic Devices for the Radiosynthesis of PET-imaging Probes. *Chem – Asian J.* 2022;17(20):e202200579.
9. Registro de Medicamentos Radiofármacos [Internet]. [citado 8 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos->

left/documentos-ministerio-de-salud/tramites/registros/registro-de-medicamentos-radiofarmacos

10. Keir G, Mashriqi F, Caravella C, Clouston SAP, Rini JN, Franceschi AM. Optimization of [18F]-FDOPA Brain PET Acquisition Times for Assessment of Parkinsonism in the Clinical Setting. *Am J Neuroradiol*. 1 de junio de 2024;45(6):781-7.
11. Nanabala R, Pillai MRA, Gopal B. Experience of 6-l-[18F]FDOPA Production Using Commercial Disposable Cassettes and an Automated Module. *Nucl Med Mol Imaging*. 1 de junio de 2022;56(3):127-36.
12. Goud NS, Joshi RK, Bharath RD, Kumar P. Fluorine-18: A radionuclide with diverse range of radiochemistry and synthesis strategies for target based PET diagnosis. *Eur J Med Chem*. 1 de febrero de 2020;187:111979.
13. Pahuja G, Nagabhushan TN. A Comparative Study of Existing Machine Learning Approaches for Parkinson's Disease Detection. *IETE J Res*. 2 de enero de 2021;67(1):4-14.
14. Evans-Meza DR, Roberto RBCD, Picado SDLG. UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA.
15. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World J Gastrointest Oncol*. 15 de agosto de 2020;12(8):791-807.
16. Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Alonso-Gordoa T, Molina-Cerrillo J, Martínez Lorca A. Papel de las pruebas de imagen con radionúclidos en el diagnóstico y tratamiento de los feocromocitomas y paragangliomas. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 1 de octubre de 2022;69(8):614-28.
17. Piccardo A, Fiz F, Bottoni G, Ugolini M, Noordzij W, Trimboli P. Head-to-head comparison between 18F-DOPA PET/CT and 68Ga-DOTA peptides PET/CT in detecting intestinal neuroendocrine tumours: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(4):595-605.

18. Iversen P, Kramer S, Ebbehøj A, Søndergaard E, Stochholm K, Poulsen PL, et al. [18F]FDOPA PET/CT is superior to [68Ga]DOTATOC PET/CT in diagnostic imaging of pheochromocytoma. *EJNMMI Res.* 18 de diciembre de 2023;13(1):108.
19. Morbelli S, Esposito G, Arbizu J, Barthel H, Boellaard R, Bohnen NI, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1 de julio de 2020;47(8):1885-912.
20. Veronese M, Santangelo B, Jauhar S, D'Ambrosio E, Demjaha A, Salimbeni H, et al. A potential biomarker for treatment stratification in psychosis: evaluation of an [18F]FDOPA PET imaging approach. *Neuropsychopharmacology.* mayo de 2021;46(6):1122-32.
21. Jiang H, Jain MK, Cai H. HPLC-free and cassette-based nucleophilic production of [18F]FDOPA for clinical use.
22. Wu X, Chen W, Deng H, Wang L, Nicewicz DA, Li Z, et al. Manufacturing 6-[18F]Fluoro-L-DOPA via Flow Chemistry-Enhanced Photoredox Radiofluorination. *Org Lett.* 24 de mayo de 2024;26(20):4308-13.
23. Waśniowski P, Czuczejko J, Chuchra M, Wędrowski M, Marciniak D, Sobiak S, et al. Automatic Production of [18F]F-DOPA Using the Raytest SynChrom R&D Module. *Pharmaceuticals.* enero de 2023;16(1):10.
24. Neves ÂCB, Hrynchak I, Fonseca I, Alves VHP, Pereira MM, Falcão A, et al. Advances in the automated synthesis of 6-[18F]Fluoro-L-DOPA. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 10 de marzo de 2021;6(1):11.
25. Huang YY, Poniger S, Tsai CL, Tochon-Danguy HJ, Ackermann U, Yen RF. Three-step two-pot automated production of NCA [18F]FDOPA with FlexLab module. *Appl Radiat Isot.* abril de 2020;158:108871.
26. Hoffmann C, Kolks N, Smets D, Haseloer A, Gröner B, Urusova EA, et al. Next Generation Copper Mediators for the Efficient Production of 18F-Labeled Aromatics. *Chem – Eur J.* 2023;29(2):e202202965.

27. Halvorsen NE, Kvernenes OH. A Fast and Simple Method for the Determination of TBA in ¹⁸F-Labeled Radiopharmaceuticals. *Pharmaceuticals*. febrero de 2020;13(2):27.
28. Tanzey SS, Mossine AV, Sowa AR, Torres J, Brooks AF, Sanford MS, et al. A spot test for determination of residual TBA levels in ¹⁸F-radiotracers for human use using Dragendorff reagent. *Anal Methods*. 30 de octubre de 2020;12(41):5004-9.
29. Avila-Rodriguez MA, Jalilian AR, Schlyer D, Haji-Saeid M, Paez J, Perez-Pijuan S. Current status on cyclotron facilities and related infrastructure supporting PET applications in Latin America and the Caribbean. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 13 de junio de 2022;7(1):14.
30. Marengo M, Cicoria G, Infantino A, Vichi S, Zagni F, Mostacci D. State of the Art in Cyclotrons for Radionuclide Production in Biomedicine. *Nucl Sci Eng*. 2 de septiembre de 2023;197(9):2259-69.
31. Hansen SB, Bender D. Advancement in Production of Radiotracers. *Semin Nucl Med*. mayo de 2022;52(3):266-75.
32. Józai I, Vékei N, Bajnai D, Kertész I, Trencsényi G. A generic gas chromatography method for determination of residual solvents in PET radiopharmaceuticals. *J Pharm Biomed Anal*. enero de 2022;207:114425.
33. Mora Román JJ, Morales E, Villegas Calero M, Alvarez A, Chavarría Rojas M, Rojas Salas MF, et al. Radiopharmaceuticals: A mini review of applications and innovations on nuclear medicine. *World J Pharm Res*. 1 de octubre de 2021;10:84.
34. Deleuziere M, Benoist É, Quelven I, Gras E, Amiens C. [¹⁸F]-Radiolabelled Nanoplatfoms: A Critical Review of Their Intrinsic Characteristics, Radiolabelling Methods, and Purification Techniques. *Molecules*. enero de 2024;29(7):1537.
35. Crişan G, Moldovean-Cioroianu NS, Timaru DG, Andrieş G, Căinap C, Chiş V. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT Imaging: A Literature Review over the Last Decade. *Int J Mol Sci*. enero de 2022;23(9):5023.

36. Javier A, Gianluca D, Cornelissen B, Véronique G. Closing the gap between 19F and 18F chemistry. *EJNMMI Radiopharm Chem* [Internet]. 2021 [citado 7 de mayo de 2025];6(1). Disponible en: <https://www.proquest.com/docview/2576451312/abstract/5896F59B39E1410DPQ/1>
37. Zhang K, Feng W, Mou Z, Chen J, Tang X, Li Z. 18F-Labeling Chemistry in Aqueous Media. *Chem – Eur J*. 2023;29(37):e202300248.
38. Fluorine-18 - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [citado 13 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/fluorine-18>
39. Zhang M, Li S, Zhang H, Xu H. Research progress of 18F labeled small molecule positron emission tomography (PET) imaging agents. *Eur J Med Chem*. 1 de noviembre de 2020;205:112629.
40. Sipos D, Debreczeni-Máté Z, Ritter Z, Freihat O, Simon M, Kovács Á. Complex Diagnostic Challenges in Glioblastoma: The Role of 18F-FDOPA PET Imaging. *Pharmaceuticals*. septiembre de 2024;17(9):1215.
41. Sarikaya I. PET imaging of dopaminergic system and clinical applications. *Clin Transl Imaging*. 1 de diciembre de 2024;12(6):717-29.
42. Roach JR, Plaha P, McGowan DR, Higgins GS. The role of [18F]fluorodopa positron emission tomography in grading of gliomas. *J Neurooncol*. 1 de diciembre de 2022;160(3):577-89.
43. Treglia G, Piccardo A, Garibotto V. [18F]FDOPA positron emission tomography for cardiac innervation imaging: a new way or a dead-end street? *Clin Auton Res*. 1 de diciembre de 2022;32(6):399-401.
44. Calabria F, Leporace M, Schillaci O. 18F-DOPA. En: Calabria F, Schillaci O, editores. *Radiopharmaceuticals: A Guide to PET/CT and PET/MRI* [Internet]. Cham: Springer Nature Switzerland; 2024 [citado 14 de febrero de 2025]. p. 39-58. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-031-54196-4_2

45. Park YJ, Choi JH, Lee H, Moon SH, Lee I, Lee J, et al. 18F-FDOPA PET/CT in Oncology: Procedural Guideline by the Korean Society of Nuclear Medicine. *Nucl Med Mol Imaging*. 1 de febrero de 2025;59(1):41-9.
46. Carrasquillo JA, Chen CC, Jha A, Ling A, Lin FI, Pryma DA, et al. Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Nucl Med*. 1 de agosto de 2021;62(8):1033-42.
47. Stormezand GN, de Meyer E, Koopmans KP, Brouwers AH, Luurtsema G, Dierckx RAJO. Update on the Role of [18F]FDOPA PET/CT. *Semin Nucl Med*. 1 de noviembre de 2024;54(6):845-55.
48. Di Stasio GD, Cuccurullo V, Cascini GL, Grana CM. Tailored Molecular Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma: Which Tracer and When. *Neuroendocrinology*. 2022;112(10):927-40.
49. Castinetti F, Taïeb D. Positron Emission Tomography Imaging in Medullary Thyroid Carcinoma: Time for Reappraisal? *Thyroid*. 1 de febrero de 2021;31(2):151-5.
50. Sipos D, László Z, Tóth Z, Kovács P, Tollár J, Gulybán A, et al. Additional Value of 18F-FDOPA Amino Acid Analog Radiotracer to Irradiation Planning Process of Patients With Glioblastoma Multiforme. *Front Oncol* [Internet]. 6 de julio de 2021 [citado 7 de mayo de 2025];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2021.699360/full>
51. Dhawan V, Niethammer MH, Lesser ML, Pappas KN, Hellman M, Fitzpatrick TM, et al. Prospective F-18 FDOPA PET Imaging Study in Human PD. *Nucl Med Mol Imaging*. 1 de junio de 2022;56(3):147-57.
52. Zhang J, Knopp MV, editores. *Advances in PET: The Latest in Instrumentation, Technology, and Clinical Practice* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado 14 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-43040-5>

53. Alqahtani FF. SPECT/CT and PET/CT, related radiopharmaceuticals, and areas of application and comparison. *Saudi Pharm J.* 1 de febrero de 2023;31(2):312-28.
54. Qiu H. The Principle and State-of-art Applications for CT Detector. *J Phys Conf Ser.* diciembre de 2022;2386(1):012060.
55. KoreaMed Synapse [Internet]. [citado 14 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/articles/1146894>
56. McDougald WA, Mannheim JG. Understanding the importance of quality control and quality assurance in preclinical PET/CT imaging. *EJNMMI Phys.* 31 de octubre de 2022;9(1):77.
57. Grundler PV, Eichler R, Talip Z, Schubiger PA, Schibli R, van der Meulen NP. The Metamorphosis of Radionuclide Production and Development at Paul Scherrer Institute. *Chimia.* diciembre de 2020;74(12):968-75.
58. Lau J, Rousseau E, Kwon D, Lin KS, Bénard F, Chen X. Insight into the Development of PET Radiopharmaceuticals for Oncology. *Cancers.* mayo de 2020;12(5):1312.
59. Nerella SG, Singh P, Sanam T, Digwal CS. PET Molecular Imaging in Drug Development: The Imaging and Chemistry Perspective. *Front Med* [Internet]. 28 de febrero de 2022 [citado 7 de mayo de 2025];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2022.812270/full>
60. Méot F. Classical Cyclotron. En: Méot F, editor. *Understanding the Physics of Particle Accelerators: A Guide to Beam Dynamics Simulations Using ZGOUBI* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2024 [citado 14 de febrero de 2025]. p. 55-132. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-031-59979-8_3
61. Bruton L, Scott PJH. Automated Synthesis Modules for PET Radiochemistry. En: *Handbook of Radiopharmaceuticals* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2020 [citado 16 de febrero de 2025]. p. 437-56. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119500575.ch13>

62. Petroni D, Menichetti L, Poli M. Historical and radiopharmaceutical relevance of [¹⁸F]FDG. *J Radioanal Nucl Chem.* 1 de marzo de 2020;323(3):1017-31.
63. Mercado R, Lagos S, Velásquez E, Mercado R, Lagos S, Velásquez E. Radiochemical Purity and Identity in Radiopharmaceuticals: Design and Improvement of Quality Control Methods by HPLC. En: *Advances in Dosimetry and New Trends in Radiopharmaceuticals* [Internet]. IntechOpen; 2023 [citado 14 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/1141914>
64. EkiNci M, Santos-OliVeiRa R, İLem-ÖzdemiR D. QUALITY ASSURANCE AND QUALITY CONTROL OF RADIOPHARMACEUTICALS: AN OVERVIEW. *Ank Univ Eczacilik Fak Derg.* 29 de septiembre de 2022;1043-62.
65. Gillings N, Todde S, Behe M, Decristoforo C, Elsinga P, Ferrari V, et al. EANM guideline on the validation of analytical methods for radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 12 de febrero de 2020;5(1):7.
66. Giustiniani M, Musazzi UM, Minghetti P, Paolino D. Radiopharmaceutical preparations: what are the legislative differences across Europe? *J Pharm Health Serv Res.* 1 de septiembre de 2021;12(3):363-8.
67. Moya E, Cerrato C, Bedoya LM, Guerra JA. Radiopharmaceutical small-scale preparation in Europe: will we be able to harmonize the situation? *EJNMMI Radiopharm Chem.* 5 de septiembre de 2024;9(1):64.
68. Zhang S, Wang X, Gao X, Chen X, Li L, Li G, et al. Radiopharmaceuticals and their applications in medicine. *Signal Transduct Target Ther.* 3 de enero de 2025;10(1):1-51.
69. De A, De S, Saha N, Das B, Naskar S, Samanta A. Chapter 3 - Pharmacopoeias, national formulary and extra pharmacopoeia. En: *Nayak AK, Sen KK, editores. Dosage Forms, Formulation Developments and Regulations* [Internet]. Academic Press; 2024 [citado 9 de mayo de 2025]. p. 83-98. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323918176000115>

70. Thota P, Thota A, Pandey MK, Sarma P, Medhi B, Sharma RK, et al. A Comparative Study of Pharmacopoeial Quality Standards and Regulations of Radiopharmaceuticals. *Indian J Nucl Med.* junio de 2021;36(2):153.
71. Allott L, Aboagye EO. Chemistry Considerations for the Clinical Translation of Oncology PET Radiopharmaceuticals. *Mol Pharm.* 6 de julio de 2020;17(7):2245-59.
72. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. [citado 12 de junio de 2025]. Disponible en: https://pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=95909&nValor3=128205
73. Wanyama SB, McQuaid RW, Kittler M. Where you search determines what you find: the effects of bibliographic databases on systematic reviews. *Int J Soc Res Methodol.* 4 de mayo de 2022;25(3):409-22.
74. Zawacki-Richter O, Kerres M, Bedenlier S, Bond M, Buntins K, editores. *Systematic Reviews in Educational Research: Methodology, Perspectives and Application* [Internet]. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden; 2020 [citado 22 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-658-27602-7>
75. Busetto L, Wick W, Gumbinger C. How to use and assess qualitative research methods. *Neurol Res Pract.* 27 de mayo de 2020;2(1):14.
76. Kyngäs H. Qualitative Research and Content Analysis. En: Kyngäs H, Mikkonen K, Kääriäinen M, editores. *The Application of Content Analysis in Nursing Science Research* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado 22 de febrero de 2025]. p. 3-11. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-30199-6_1
77. Siedlecki SL. Understanding Descriptive Research Designs and Methods. *Clin Nurse Spec.* enero de 2020;34(1):8-12.
78. Valle A, Manrique L, Revilla D. La Investigación descriptiva con enfoque cualitativo en educación [Internet]. Pontificia Universidad Católica del Perú. Facultad de Educación;

- 2022 [citado 22 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://repositorio.pucp.edu.pe/index/handle/123456789/184559>
79. Vera Carrasco O. TIPOS DE FUENTES BIBLIOGRAFICAS PARA SER UTILIZADAS EN UNA REVISTA MÉDICA. *Rev Médica Paz*. 2024;30(2):7-8.
80. Selçuk AA. A Guide for Systematic Reviews: PRISMA. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. marzo de 2019;57(1):57-8.
81. Dimitri P. The Evolution of Evidence Based Clinical Medicine. En: Godbole P, Wilcox DT, Koyle MA, editores. *Practical Pediatric Urology: An Evidence-Based Approach* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [citado 6 de mayo de 2025]. p. 1-15. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-54020-3_1
82. Recent Advances in 18F-Labeled Amino Acids Synthesis and Application [Internet]. [citado 28 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/10/2207>
83. Mossine AV, Tanzey SS, Brooks AF, Makaravage KJ, Ichiishi N, Miller JM, et al. Synthesis of high-molar-activity [^{18}F]6-fluoro-L-DOPA suitable for human use via Cu-mediated fluorination of a BPin precursor. *Nat Protoc*. mayo de 2020;15(5):1742-59.
84. Nadporojskii MA, Orlovskaya VV, Fedorova OS, Sysoev DS, Krasikova RN. Automation of Copper-Mediated 18F-Fluorination of Aryl Pinacol Boronates Using 4-Dimethylaminopyridinium Triflate. *Molecules*. 16 de julio de 2024;29(14):3342.
85. Wang L, Lv Z, Yang L, Wu X, Zhu Y, Liu L, et al. First-in-Human Evaluation of [^{18}F]FDOPA Produced by Organo-Photoredox Reactions. *Bioconjug Chem*. 21 de agosto de 2024;35(8):1160-5.
86. Wang J, Holloway T, Lisova K, Van Dam RM. Green and efficient synthesis of the radiopharmaceutical [^{18}F]FDOPA using a microdroplet reactor. *React Chem Eng*. 2020;5(2):320-9.

87. Lee SJ, Oh SJ. Neutral pH Formulation for 6-[18F]fluoro-L-DOPA With High Radiochemical Stability [Internet]. In Review; 2021 [citado 8 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-142193/v1>
88. Bamminger K, Raitanen J, Karanikas G, Rasul S, Nics L, Mitterhauser M, et al. Rapid, high-yield enzymatic synthesis of n.c.a. 6-[18F]fluorodopamine (6-[18F]FDA) for in vivo application. *Nucl Med Biol.* 1 de noviembre de 2022;114-115:189-97.
89. Jiang H, Jain M, Cai H. Fastlab cassette-based automated production of [18F]FDOPA. *J Nucl Med.* 1 de mayo de 2021;62(supplement 1):1202-1202.
90. Zhang Z, Ge J, Jing K, Chen Y, Guan Y, Xie H, et al. A reliable and automated synthesis of 6-[18F]fluoro-L-DOPA and the clinical application on the imaging of congenital hyperinsulinism of infants. *Med Chem Res.* 1 de julio de 2022;31(7):1126-34.
91. Rojas YC, Fernández OIR. Good practices in the manufacture of radiopharmaceuticals in Cuba. *Rev Cuba Farm.* 2020;53(1):1-11.
92. EudraLex - Volume 4 - European Commission [Internet]. 2025 [citado 9 de junio de 2025]. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en
93. Kaushik D, Jangra P, Verma R, Purohit D, Pandey P, Sharma S, et al. Radiopharmaceuticals: An insight into the latest advances in medical uses and regulatory perspectives. *J Biosci.* 16 de marzo de 2021;46(1):27.
94. Korde A, Patt M, Selivanova SV, Scott AM, Hesselmann R, Kiss O, et al. Position paper to facilitate patient access to radiopharmaceuticals: considerations for a suitable pharmaceutical regulatory framework. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2 de enero de 2024;9(1):2.
95. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. [citado 10 de junio de 2025]. Disponible en: https://pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=15464

96. Mora-Ramirez E, Corrales-Corrales E. VENTILATION AIR SYSTEM ISSUE AT THE UNIVERSITY OF COSTA RICA'S CYCLOTRON FACILITY. En: No IAEA-CN-301.
97. Alberto BAA, Maikol SR, Kimberly AR, Erick MR. Internal occupational dosimetry for the occupational worker exposed to [18F] FDG from the Cyclotron-PET/CT Laboratory of the Universidad de Costa Rica. J Health Med Sci. julio de 2023;9(3):3-9.
98. Haveman LYF, Vugts DJ, Windhorst AD. State of the art procedures towards reactive [18F]fluoride in PET tracer synthesis. EJNMMI Radiopharm Chem. 12 de octubre de 2023;8:28.
99. Ministerio de Salud Costa Rica [Internet]. [citado 17 de junio de 2025]. Lista de radiofármacos registrados. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/tramites/registros/registro-de-medicamentos-radiofarmacos/5422-lista-de-radiofarmacos-registrados-1/file>
100. ABX Website [Internet]. [citado 17 de junio de 2025]. Reagent kits & cassettes. Disponible en: <https://abx.de/products/reagent-kits-cassettes>
101. Asor A, Metebi A, Smith K, Last K, Strauss E, Fan J. Design and Construction of a Radiochemistry Laboratory and cGMP-Compliant Radiopharmacy Facility. Pharmaceuticals. junio de 2024;17(6):680.
102. Dispensing Hot Cells [Internet]. Tema Sinergie. [citado 18 de junio de 2025]. Disponible en: https://www.temasinergie.com/product_bu/dispensing-hot-cells/
103. Aisladores Blindados y Células Calientes para Medicina Radioquímica y Nuclear [Internet]. Comecer. [citado 18 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.comecer.com/es/hot-cells/>
104. Food and Drugs Administration [Internet]. FLUORODOPA F 18 Injection. Disponible en: <https://www.fda.gov/>

105. Chaves Morales KP, Padilla Elizondo DS, Vargas Fernández R. Enfermedad de Parkinson. Rev Médica Sinerg. 2022;7(2):5.

CAPÍTULO VII- ANEXOS

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Raisa N. Krasikova /MDPI/ 2020	(6)	Nucleophilic Synthesis of 6-I-[18F]FDOPA. Is CopperMediated Radiofluorination the Answer?	Opinión de expertos	5	No aplica	Se realiza un revisión bibliográfica	Se destaca que la radiofluoración mediada por cobre de aripinil boronato y arilestannanos muestra un potencial significativo para su introducción a la práctica clínica, ofreciendo una alternativa prometedora a las deficiencias de la síntesis electrofílica tradicional ¹⁸ F-FDOPA

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Anderson V y otros/ EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry/2021	(5)	<i>GMP production of 6-[18F]Fluoro-L-DOPA for PET/CT imaging by different synthetic routes: a three center experience</i>	Opinión de expertos	4	Estudio se centra en la producción del ¹⁸ F-FDOPA en tres centros hospitalarios en un periodo de 4 años	Se recopilan y comparan datos de cuatro años de producción de ¹⁸ F-FDOPA en tres sitios clínicos diferentes. Estos tres sitios, el Hospital Universitario de Aarhus (AUH), el Hospital Universitario de Odense (OUH) y el	La sustitución electrofílica presenta más exigencias en términos de operación y mantenimiento del ciclotrón, pero con tasas de falla menor que la de sustitución nucleofílica de las dos instituciones restantes. El centro que obtuvo el rendimiento químico más bajo produce la

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						Hospital Universitario de Herlev (HUH), producen el radiotrazador mediante diferentes rutas radiosintéticas; el AUH adopta una estrategia electrofílica, mientras que el OUH y el HUH emplean dos enfoques nucleofílicos diferentes. Se	mayor actividad molar. La elección dependerá de si se desea optimizar el rendimiento químico o la facilidad de uso en el proceso de producción.

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>comparan las tasas de fallas de producción, los rendimientos radioquímico y las actividades molares en los diferentes sitios y en el tiempo. Además, se presenta y analiza el uso clínico del radiotrazador durante el período de tiempo</p>	

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						considerado en los diferentes sitios.	
Gillings y otros/ EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry/ 2021	(3)	<i>Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals</i>	Opinión de expertos	5	No hay población específica de estudio	Es una guía de las directrices de las BPM de la unión europea, por lo que se realiza un revisión bibliográfica	El documento proporciona una guía detallada para para garantizar que la preparación de radiofármacos a pequeña escala se realice de forma que sea segura y de calidad, esta guía destaca documentos anteriores y proporciona una visión europea

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							sobre las prácticas actuales en preparaciones a pequeña escala.
Jiang H; Jain M & Cai H/ American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	(21)	<i>HPLC-free and cassette-based nucleophilic production of [18F]FDOPA for clinical use</i>	Investigación preclínica o desarrollo metodológico	4	No existe población, es desarrollo metodológico	Se utiliza un equipo GE Fastlab 2 para llevar a cabo la síntesis del ¹⁸ F-FDOPA, mediante fluoración nucleofílica, seguida de una extracción de fase sólida, sin utilizar un HPLC, se evaluaron las	El rendimiento radioquímico fue de 9.3 % a 9.8 % en un proceso de síntesis de 140 minutos, la pureza radioquímica fue de 99.9 %, y todos los criterios de aceptación en el control de calidad fueron aprobados. Se

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						pruebas de control de calidad al finalizar la síntesis y 8 horas después a tres producciones consecutivas.	concluye que la eliminación de la necesidad de purificar a través de un HPLC simplifica el proceso de producción, generando un procedimiento más eficiente y adecuado para cumplir con la demanda clínica de uso del radiofármaco.
Wu y otros/ ACS publications/ 2024	(22)	<i>Manufacturing 6-[18F]Fluoro-L-DOPA via Flow Chemistry-Enhanced Photoredox</i>	Investigación preclínica o desarrollo metodológico	4	No existe población, es desarrollo metodológico	Los autores desarrollan un proceso de síntesis que integra la	La síntesis de radiofármaco se realiza con un rendimiento no corregido del

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		<i>Radiofluorination</i>				<p>química de flujo con la radiofluoración fotoredox para sintetizar el ^{18}F-FDOPA, controlando de manera precisa las condiciones de reacción y facilitando la manipulación de los materiales radiactivas, la purificación se realiza a través de cartuchos.</p>	<p>24.3%, la pureza radioquímica y el exceso enantiómero fueron superior al 99.0%, indicando una alta selectividad y eficacia del método.</p> <p>Se concluye que la combinación de la química de flujo con la radiofluoración fotoredox ofrece una posibilidad eficiente y versátil para producir el ^{18}F-FDOPA, con</p>

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							potencial para desarrollar nuevas sondas PET y mejorar la producción de trazadores existentes.
Wasniowski y otros/ Pharmaceuticals MDPI/2023	(23)	<i>Automatic Production of [18F]F-DOPA Using the Raytest SynChrom R&D Module</i>	Investigación preclínica o desarrollo metodológico	4	No existe población, es desarrollo metodológico	La síntesis se lleva a cabo de manera automatizada con un Raytest SyChrom R&D, se realiza una captura del ¹⁸ F(F ₂) en una columna de intercambio	La síntesis logra una eficiencia del 15%, la pureza radioquímica fue superior al 97% y la pureza enantiomérica superior al 96%. Se concluye que la síntesis en el módulo Raytest SyChrom R&D

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						aniónico, se eluye con Tetrabutylam onio bicarbonato, se purifica con una columna C18, se realiza la oxidación Baeyer-Villiger, se hidroliza y se realiza la purificación final con una columna semipreparativa	que utiliza el método de oxidación Baeyer-Villiger permitió una producción eficiente y automatizada del radiofármaco, resultando una metodología viables con altos niveles de eficiencia y pureza

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Neves y otros/ EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry/2021	(24)	<i>Advances in the automated synthesis of 6-[18F]Fluoro-L-DOPA</i>	Opinión de expertos	5	No hay población porque es opinión de expertos	Se utiliza una revisión sistemática de artículos	Se analizan las tres formas tradicionales de sintetizar el 18F-FDOPA, y se concluye que los métodos tienen la necesidad de ser automatizadas y de mayor eficiencia con el fin de mejorar la disponibilidad clínica. La automatización de la radiosíntesis del 16F-FDOPA es esencial para garantizar

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							producciones fiables y que cumplan con estándares regulatorios.
Huang y otros/ Applied Radiation and Isotopes/2020	(25)	<i>Three-step two-pot automated production of NCA [¹⁸F]FDOPA with FlexLab module</i>	Investigación preclínica o desarrollo metodológico	4	El estudio no se realiza en sujetos o animales, se centra en la optimización de la síntesis automatizada.	Se implementó una síntesis automatizada de tres pasos en dos reactores del módulo iPhase FlexLab, se realizan modificaciones en el sistema para optimizar la purificación y	El rendimiento químico de 10-14 % (corregido por decaimiento), tiempo de síntesis 110 min, pureza radioquímica mayor al 95% y se logra disminución significativa de los costos. Se concluye que la síntesis se lleva

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>mejorar la eficiencia del producto, se evalúan parámetros como el tiempo de síntesis, rendimiento radioquímico, pureza radioquímica y actividad molar. Se compara los resultados con los métodos reportados en literatura</p>	<p>con éxito en el módulo FlexLab en un proceso totalmente automatizado, además la metodología es alternativa viable para la producción de radiofármacos alineadas con las BPM.</p>

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Halvorsen, N y Kvernenes/ Pharmaceuticals/2020	(27)	A Fast and Simple Method for the Determination of TBA in 18F-Labeled Radiopharmaceuticals	Investigación preclínica o desarrollo metodológico	4	El estudio no se realiza en poblaciones	Se emplean placas de cromatografía de capa fina saturadas con iodoplatino. Las muestras se aplican en las placas, seguidas de agua desionizadas o una solución de peróxido de hidrógeno, dependiendo de si el radiofármaco contenía antioxidantes,	El método determina el límite de detección se establece a partir de 50ug/mL, la presencia de antioxidantes puede inducir falsos negativos, no se observan evidencias en un rango de pH de 4.5-8.5 para la detección del TBA. Se concluye que el estudio presenta una prueba colorimétrica rápida y sencilla

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						la presencia de TBA se determina por aparición de una mancha marrón distintiva en las placas.	para la detección del TBA, el método es robusto y consistente.
Avila-Rodriguez y otros / EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry/ 2022	(29)	<i>Current status on cyclotron facilities and related infrastructure supporting PET applications in Latin America and the Caribbean</i>	Opinión de expertos	5	No se realiza en una población determinada	Se realiza mediante una revisión bibliográfica de las instalaciones en Latinoamérica y el Caribe que tiene ciclotrones, para establecer las	El estudio proporciona una visión detallada de la infraestructura de ciclotrones en Latinoamérica y el Caribe, en donde se destaca la capacidad de la región para producir radionucleidos y

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						condicione actuales de las mismas	radiofármacos esenciales para la aplicación de PET, además de los desafíos en cuanto a regulaciones, mantenimiento de equipos, entre otras.
Joszai, I; Vekei,N; Bajnai,D; Kertész, I & Trencsenyi,G / 22021	(32)	A generic gas chromatography method for determination of residual solvents in PET radiopharmaceuticals	Investigación preclínica o desarrollo metodológico	4	No se realiza en una población específica, es un desarrollo metodológico	Se valida la metodología para determinar los solventes más comunes utilizados en producción de radiofármacos, se	Se obtiene un $r^2 \geq 0.9998$, la exactitud oscila entre 99.3% y 103.8%, precisión de 0,5-4.2% y 0.4-4.4% y un límite de cuantificación de para etanol,

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>destermina la linealidad, exactitud, precisión y límite de cuantificación para el etanol, acetona, acetonitrilo, THF, DBM, deanol, DMF y DMSO.</p>	<p>acetona, acetonitrilo, THF, DBM, deanol, DMF y DMSO de 0.48, 0.42, 0.43, 0.46, 4.35, 0.73, 0.68 y 0.50 mg/L, respectivamente.</p> <p>Se concluye el método cromatógrafo de gases por detección FID se adapta para el control de calidad rutinaria en la producción de radiofármacos</p>

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Wang, C; Lin, R; Yao,S/ Pharmaceutics/2022	(82)	Recent Advances in 18F-Labeled Amino Acids Synthesis and Application	Opinión de expertos	5	No se realiza en una población específico	Se realiza una revisión sistémica.	Se concluyen que las estrategias con ¹⁸ F se han optimizado en cuanto a la síntesis de aminoácidos radiomarcados, mejorando la disponibilidad y eficacia en las aplicaciones clínicas.
Thota, P y otros/Indian Journal of Nuclear Medicine/2021	(70)	A Comparative Study of Pharmacopoeial Quality Standards and Regulations of Radiopharmaceuticals	Opinión de expertos	5	No se realiza en una población específico	Se realiza una comparación de diferentes farmacopeas de manera bibliográfica	Se destaca la importancia de establecer y actualizar continuamente los estándares de calidad para los

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							radiofármacos en las farmacopeas nacionales e internacionales. La armonización de estos estándares es importante para garantizar la seguridad y eficacia de los radiofármacos que se utilizan a nivel diagnóstico.
Korde, A y otros/ EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry/2024	(94)	Position paper to facilitate patient access to radiopharmaceuticals : considerations	Opinión de expertos	5	No se realiza en una población específico	Se basa en la posición basad en las discusiones y resultados de	Se concluye la necesidad de las regulaciones, mejorara la comunicación

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		for a suitable pharmaceutical regulatory framework				una reunión técnica organizada por el organismo internacional de energía atómica, se recopilan opiniones y experiencias de expertos en el campo de los radiofármacos	entre autoridades regulatorias y el profesional del sector y la adaptación de regulaciones a nuevas tecnologías.
Asor y otros/Pharmaceuticals/2024	(101)	Design and Construction of a Radiochemistry Laboratory and cGMP-	Opinión de expertos	5	No se realiza en una población específico	Se realiza una guía a partir de las directrices de	Se establecen las guías para construir una instalación de 550 pies

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		Compliant				<p>FDA y de las buenas prácticas de fabricación actuales y de la Organización Internacional de Normalización</p>	<p>cuadrados que cumpla con los estándares regulatorios y de fabricación para la producción de radiofármacos.</p> <p>El diseño y construcción de esta instalación ejemplifica un compromiso con el avance de la investigación en radiofármacos, la instalación cumple con los estándares de buenas prácticas de fabricación y FDA, además</p>

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							del establecimiento de controles administrativos y procedimientos operativos estándar.
Mossine, A/ Nature Protocols/2020	(83)	Synthesis of High Molar Activity [¹⁸ F]6-Fluoro-L-DOPA Suitable for Human Use by Cu-Mediated Fluorination of a BPin Precursor	Investigación preclínica o desarrollo metodológico	4	No se realiza en una población específico	Se desarrolla un método automatizado de un solo paso para la síntesis del ¹⁸ F-FDOPA, mediante la fluoración mediada por cobre de un precursor de	El método establece un rendimiento de 5 ±1%, la pureza radioquímica mayor al 98% y una actividad molar de 70 ± 30 TBq/mmol. El método resuelve un desafío

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						pinacol boronato (PBin)	importante en la síntesis del ^{18}F -FDOPA permitiendo la fluoración de radioquímica eficiente de un anillo de catecol rico en electrones en presencia de un grupo de aminoácidos
Orlovskaya, V; Fedorova, O; Kuznetsova, O y Krasikova, R /European Journal of Organic Chemistry/ 2020	(7)	Cu-Mediated Radiofluorination of Aryl Pinacolboronate Esters: Alcohols as Solvents with Application to 6-L- ^{18}F FDOPA Synthesis	Investigación preclínica o desarrollo metodológico	4	No se realiza en una población específico	Se desarrolla un protocolo general para la radiofluoración mediada por cobre de	El protocolo demostró una eficiencia de fluoración mayor al 80%, para la síntesis del ^{18}F -FDOPA tiene un

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>ésteres de pinacolboronato de arilo utilizando el complejo $\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{Py})_4$, se emplean alcoholes como disolventes para mejorar la eficacia</p>	<p>rendimiento del $14,5 \pm 0,5\%$ y un tiempo de síntesis reducido a 70 min. Se concluye que el método ofrece una solución general para la radiofluoración de ésteres de pinacolboronato de arilo, el uso de alcoholes como disolventes simplifica y aumenta la eficiencia del proceso.</p>

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Wang,J; Holloway,T;Lisova, K y Van Dam, M/ Reaction Chemistry & Engineering/2020	(86)	Green and efficient synthesis of the radiopharmaceutical [18 F]FDOPA using a microdroplet reactor	Investigación preclínica o desarrollo metodológico	4	No se realiza en una población específico	Se adapta la síntesis convencional de la escala macroscópica del ¹⁸ F-FDOPA a un reactor de microgotas, el método se basa en el enfoque de sales diaryliodonio nucleofílico	<p>La síntesis resulta en un rendimiento radioquímico comparable a los procesos a nivel de escala macroscópicas, una alta actividad molar, se reduce significativamente el uso de precursores y de disolventes orgánicos.</p> <p>Se concluye que los reactores de microgotas ofrecen una alternativa verde</p>

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							y eficiente para la síntesis del ¹⁸ F-FDOPA.
Nanabala, R; Ambikalmajan, y Gopal B/ Nuclear Medicine and Molecular Imaging/2022	(11)	Experience of 6-L-[¹⁸ F]FDOPA Production Using Commercial Disposable Cassettes and an Automated Module	Investigación preclínica o desarrollo metodológico	4	No se realiza en una población específico	Se describe la producción del ¹⁸ FFDOPA mediante síntesis nucleofílica utilizando un módulo automatizado NEPTIS y casetes desechables comerciales, y el proceso consta de: el marcaje	Se realizan 36 lotes, los rendimientos fueron de 5,5 ±1,5% sin corrección y 11,8±3,2% con corrección, la pureza radioquímica estuvo por arriba del 95%, el rendimiento de marcaje del precursor fue de aproximadamente del 50%.

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						radiactivo, oxidación e hidrólisis y la purificación final.	Se concluye que, aunque se tiene rendimiento radioquímico bajo, el producto fue apto para las imágenes, se identifica la necesidad de aumentar la química sintética.
Nadporojkii, M y otros/ Molecules/2024	(84)	Automation of Copper-Mediated 18F-Fluorination of Aryl Pinacol Boronates Using 4-Dimethylaminopyridinium Triflate	Investigación preclínica o desarrollo metodológico	4	No se realiza en una población específico	Se automatizó la radiofluoración mediada por cobre de boronato de arilo	Se obtuvo un rendimiento de actividad de $5,2 \pm 0,5\%$ no corregido, con un tiempo de síntesis de 70

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						utilizando $\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{Py})_4$ y el 4-dimetilamino piridinio triflato (DMAPOTf) como tranferidor de fase catiónica, el proceso incluye la elución del $^{18}\text{F}\text{-F}_2$ desde un cartucho de intercambio aniónico y la radiofluoraci	min Se concluye que este estudio muestra la viabilidad de automatizar la radiofluoración mediada por cobre de arylBPIn utilizando el DMAPOTf, y el método elimina la necesidad de secado azeotrópico y cambio de disolvente simplificando el proceso.

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>ón de los precursores aryllBPIn, se realizan en un módulo de síntesis automatizado TRACERlab FXFE</p>	
<p>Ju Lee, S y Jun Oh; S/Research Square/2021</p>	<p>(87)</p>	<p>Neutral pH Formulation for 6-[18F]fluoro-L-DOPA With High Radiochemical Stability</p>	<p>Investigación preclínica o desarrollo metodológico</p>	<p>4</p>	<p>No se realiza en una población específico</p>	<p>Se desarrolla una nueva formulación del ¹⁸F-FDOPA a pH neutro utilizando una mezcla de etanol y</p>	<p>La mejor formulación consistió en una mezcla de 5% de etanol y buffer PBS a pH 6,5, la estabilidad radioquímica y enantiomérica mayor al 95%</p>

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>buffer fosfato.</p> <p>Se realiza mediante la sustitución nucleofílica a diferentes valores de pH después de 6 horas en diferentes combinaciones.</p>	<p>después de 6 horas desde la final de la síntesis.</p> <p>Se concluye que la formulación neutra resuelve los problemas de estabilidad radioquímica y enantiomérica asociadas a pH ácido.</p>
Bamminger, K y otros/Nuclear Medicine and Biology/2022	(88)	Rapid, high-yield enzymatic synthesis of n.c.a. 6-[¹⁸ F]fluorodopamine (6-[¹⁸ F]FDA) for in vivo application	Investigación preclínica o desarrollo metodológico	4	No se realiza en una población específica	Se realiza un método enzimático para la síntesis de ¹⁸ F-FDOPA a	Se obtiene un rendimiento radioquímico de aproximadamente el 69%, una pureza mayor al

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						partir del ¹⁸ F-FDA. Se realiza una conversión enzimática, la purificación y análisis mediante un HPLC y TLC para determinar la pureza y el rendimiento.	95% por medio del HPLC y TLC. El método enzimático resuelve desafíos asociada con la síntesis, además esta es rápido y eficiente.
Hoffmann y otros/Chemistry – A European Journal/2023	(26)	Next Generation Copper Mediators for the Efficient Production of 18F-Labeled Aromatics	Investigación preclínica o desarrollo metodológico	4	No se realiza en una población específico	Se evalúa sistemáticamente una serie de complejos de cobre como	Los nuevos mediadores de cobre demostraron que tienen una alto rendimiento de

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>mediadores para la radiofluoración de sustratos de boronato de arilo y estannilos, se optimizaron las condiciones de reacción utilizando nBuOH/DMI o DMI como disolventes.</p>	<p>hasta un 75% en la radiofluoración de boronatos de arilo, bajo uso de precursores y un alto rendimiento ¹⁸F-FDOPA de 30±3% en módulos de síntesis automatizados. Se concluye que los mediadores de cobre de próxima generación mejoran significativamente la eficiencia</p>

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							de la radiofluoración de compuestos aromáticos. El avance en particularmente para los radiotrazadores PET como el ¹⁸ F-FDOPA.
Kaushik,D y otros/ Journal of Biosciences/2021	(93)	Radiopharmaceuticals: An insight into the latest advances in medical uses and regulatory perspectives	Opinión de expertos	5	No se realiza en una población específico	Se realiza una revisión sistemática de las aplicaciones actuales de los radiofármacos, el avance reciente y las	Se informa sobre e crecimiento significativo en las aplicaciones incluyendo el diagnóstico, terapia y teranóstica, además se identifican

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						directrices regulatorias en Estados Unidos, la Unión Europea y la India	discrepancia y heterogeneidad de las regulaciones de radiofármacos. Se concluye que existen desafíos regulatorios debido a la falta de armonización entre las diferentes jurisdicciones, se enfatiza en la necesidad de mayor colaboración internacional para abordar cuestiones de seguridad

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							radiológica y promover el desarrollo de nuevos radiofármacos.
Cuestas, Y y Rivera O./Revista Cubana de Farmacia/2020	(91)	Good practices in the manufacture of radiopharmaceuticals in Cuba	Opinión de expertos	5	No se realiza en una población específico	Se realiza una investigación cualitativa utilizando métodos teóricos como análisis sintético e Inductivo-Deductivo, se consultaron 25 documentos.	Se destacó la importancia de contar con programas de control de calidad que supervisen y regulen la fabricación y manipulación de radiofármacos y la necesidad de cumplir con normativas específicas que establezcan los

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							<p>requisitos para las unidades de radiofarmacia. Se concluye que las BPM son fundamentales para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los radiofármacos, y que la implementación de estas prácticas protege no solo al personal y previene la contaminación, sino que ayuda asegurar que los</p>

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							radiofármacos sean eficaces y seguros para uso de pacientes.
Gillings,N y otros/ EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry/2020	(65)	EANM guideline on the validation of analytical methods for radiopharmaceuticals	Opinión de expertos	5	No se realiza en una población específico	Se realiza una revisión de documentos que se orientan en lo publicado en la conferencia internacional sobre la armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos	Se exponen las recomendacione s detalladas para la validación de métodos analíticos específicos para radiofármacos que incluye: precisión, exactitud, especificidad, límite de detección y cuantificación, linealidad y

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>para uso Humano, se identifican las limitaciones de estas guías en relación con los métodos analíticos específicos para radiofármacos</p>	<p>robustez. Se concluyen que para cumplir las BPM es esencial que los métodos analíticos utilizados en la producción de radiofármacos para su uso humano y que las guías como las ICH no abordan completamente las necesidades específicas de los radiofármacos.</p>

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Zhanf, Z y otros/Medicinal Chemistry Research/2022	(90)	A reliable and automated synthesis of 6-[18F]fluoro-L-DOPA and the clinical application on the imaging of congenital hyperinsulinism of infants	Investigación aplicada y componente observacional	4	23 pacientes lactantes con hiperinsulinismo congénito	Se optimiza el método de radiosíntesis mediante un protocolo automatizado, asegurando alta pureza y rendimiento radioquímico. Se aplica a 23 paciente con el objetivo de localizar y diagnosticas lesiones pancreáticas de manera no invasiva.	El método de síntesis resultó ser altamente confiable y reproducible, los estudios PET/CT con 18FFDOPA permitió diagnosticar el hiperinsulinismo congénito de manera no invasiva y la localización de lesiones pancreáticas en los pacientes.

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Mora,J; Quesada,E; Villegas,M y Esquivel, A/World Journal of Pharmaceutical Research/2021	(33)	Radiopharmaceuticals: A mini review of applications and innovations on nuclear medicine	Opinión de expertos	5	No se realiza en una población específico	Se realizan una mini revisión narrativa que describe las aplicaciones generales e innovadoras de los radiofármacos en medicina nuclear, proceso de fabricación y las regulaciones necesarias	Se obtuvo como resultado las aplicaciones de los radiofármacos, innovaciones, regulaciones y seguridad además se concluyó que los radiofármacos son herramientas esenciales en la medicina nuclear con aplicaciones tanto diagnósticas como terapéuticas y

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							que en Costa Rica el creciente uso requiere un enfoque continuo en la seguridad y la actualización de las normativas.
Baarsgaard, S y Bender, Dirk/Seminar in Nuclear Medicine/2021	(31)	<i>Advancement in Production of Radiotracers</i>	Opinión de expertos	5	No se realiza en una población específico	Se realiza una revisión histórica y técnica sistemática sobre la historia, bases físicas, avances tecnológicos, radioisótopos principales y	La producción de radiotrazadores he experimentado avances significativos, los radioisótopos ¹⁸ F y ⁶⁸ Ga han sido fundamentales para el éxito

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						perspectivas futuras	clínico del PET/CT, el concepto de dosis a bajas demandas podría llevar a una mayor prevalencia del PET/CT en el diagnóstico médico.
Marengo, M y otros/ Nuclear Science and Engineering/2023	(30)	<i>State of the Art in Cyclotrons for Radionuclide Production in Biomedicine</i>	Opinión de expertos	5	No se realiza en una población específico	Se realiza una revisión sistemática en donde se abarcaron tópicos de la historia y evolución, aplicaciones	Se obtiene como resultados información sobre la producción de los radionucleidos, innovaciones recientes, fabricantes y

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						biomédicas, fabricantes y modelos y el uso en investigación y educación.	modelos, investigación y educación. Se concluye que los ciclotrones son una tecnología esencial para la producción de radionucleidos utilizados en aplicaciones biomédicas tano en PET como SPECT, los principales fabricante ofrecen modelos de ciclotrones eficientes y versátiles además de su

Anexo 1. Artículos utilizados en el desarrollo de resultados del trabajo final de investigación

Autor / Revista / Año	Cita bibliográfica	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							uso clínico ay que desempeñan un papel clave en la investigación.
European Commsion/ EudraLex - Volume 4 - European Commission/2025	(92)	<i>EudraLex - Volume 4 - European Commission- Annex 3- Manufacture of Radiopharmaceuticals</i>	Opinión de expertos	5	No se realiza en una población específica	Reglamento de las Buenas Prácticas de Manufactura de la Unión Europea para la manufactura de radiofármacos	Establece las regulaciones para producir radiofármacos en la Unión Europea

