

Efectos biológicos de las radiaciones - Dosimetría

Margarita Núñez

***Escuela Universitaria de Tecnología Médica
UdelaR, Montevideo, Uruguay
Comité de Tecnólogos de ALASBIMN***

2008

Efectos Biológicos de las Radiaciones - Dosimetría

I. Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes.

1. INTRODUCCIÓN.

El efecto nocivo de niveles bajos de radiación en la salud humana ha sido extensamente estudiado. Los datos epidemiológicos provenientes de poblaciones expuestas a explosiones atómicas, a exposición médica (diagnóstico y terapia) y a exposición ocupacional son temas en constante revisión.

Dependiendo de muchos parámetros complejos, cuando la radiación ionizante transfiere energía a un sistema biológico, provocará uno o más resultados finales. La **incidencia** general y/o la **severidad** del resultado final estarán relacionadas con la **dosis absorbida** por el sistema. Para organismos complejos como el humano, hay dos tipos de efectos relacionados con la dosis: **somáticos y genéticos**.

El **daño somático** se refiere al daño ocurrido en los tejidos del individuo irradiado, mientras que el **daño genético** se refiere al daño que afectará las generaciones futuras.

2. RELACIÓN DOSIS-EFECTO.

a) **Efectos somáticos:** involucran primariamente a las células diploides. El efecto somático se manifestará en el individuo que absorbe la dosis de radiación, pudiendo clasificarse en dos tipos: efectos de relativa certeza (efectos **determinísticos**) y los que ocurren al azar o estocásticos (efectos **no determinísticos**).

- Los **efectos determinísticos** involucran **altas dosis sobre porciones grandes del cuerpo**. Éstos se caracterizan por tener un umbral de dosis por debajo de la cual no se observa ningún efecto, un corto período de latencia y una severidad que depende de la dosis. Los efectos determinísticos se pueden categorizar en **efectos tempranos y tardíos**.

- Los **efectos tempranos** ocurren dentro del **primer año** de la exposición y están relacionados con el número de células muertas, la reparación del daño producido y la tasa de recambio de la línea celular irradiada. Algunos ejemplos incluyen el eritema, la caída del pelo, la neumonitis rágida y la enfermedad de radiación. Los efectos determinísticos tempranos pueden ser alterados **fraccionando la dosis** o administrándola en una infusión continua pero **lentamente**; en general **un tejido puede soportar una dosis mucho mayor si ésta es fraccionada**.

- Los **efectos tardíos** ocurren **luego del año** de recibida la dosis, están relacionados con el daño inicial producido por la dosis y el deterioro debido a los mecanismos de reparación. Algunos ejemplos incluyen la queratosis, la fibrosis pulmonar y las cataratas. Los efectos determinísticos tardíos son **menos influenciados por fraccionamiento de la dosis y serán proporcionales a la dosis total**.

- Los **efectos no determinísticos** ocurren a **niveles bajos de exposición** a la radiación, en cuyo caso el daño será estocástico o estadístico en naturaleza: es posible predecir la proporción de una población dada de personas expuestas que será afectada, pero imposible predecir precisamente qué individuo en particular sucumbirá. **No existe una dosis umbral demostrable** y el daño se presenta como un **pequeño incremento en la incidencia normal o espontánea** y se expresa luego de un **largo período de latencia**.

b) Efectos genéticos: Describen las *alteraciones genotípicas hereditarias* resultantes de mutaciones en los genes o cromosomas de células germinales. Los efectos genéticos involucran primariamente las *células germinales haploides*. Los efectos genéticos *muestran una relación dosis-efecto similar a los efectos estocásticos* en que la descripción de incidencia es sólo válida en grandes poblaciones de individuos expuestos. A nivel individual, el efecto es estocástico o incierto y sólo puede ser definido como el riesgo asociado a la dosis.

3. EFECTOS RELEVANTES EN MEDICINA NUCLEAR.

a) Los efectos determinísticos ocurren cuando ha habido una pérdida de función tisular, usualmente como resultado de *muerte celular* o *pérdida del potencial mitótico*. El número de células afectadas *aumenta rápidamente con la dosis*, y el daño de la función tisular se hace evidente *por encima de una dosis umbral*, la cual es *específica para cada tejido*. Los procedimientos *diagnósticos* de medicina nuclear están por debajo de la dosis umbral para efectos determinísticos, mientras que la dosis umbral es explotada para la *terapia* con radionucleidos, e idealmente está excedida *solamente* para el *tejido blanco*.

La *dosis umbral* está influenciada por la *tasa de dosis*: las tasas bajas de dosis permiten tiempo para actuar a los mecanismos de reparación y a la repoblación celular. En la *terapia con radionucleidos*, la entrega de dosis es prolongada por la biocinética del radiofármaco y el decaimiento del radionúclido, lo cual reduce la probabilidad y severidad del daño tisular concomitante. En *radioterapia* se logra el mismo efecto fraccionando la exposición para minimizar los efectos indeseados en tejidos sanos.

Para la mayoría de los tejidos, las dosis umbrales van desde unos pocos grays administrados como una única dosis, hasta 0.5 Gy/año para exposiciones fraccionadas.

Los tejidos más sensibles para efectos determinísticos son:

- la médula ósea,
- los testículos,
- el cristalino del ojo.

Aunque la *piel* no es particularmente radiosensible, es de interés en medicina nuclear debido a la posibilidad de *alta exposición accidental por contaminación localizada*. El umbral para *ulceración transitoria* se estima en **1 Gy** a una profundidad promedio de 1 cm.

b) Los efectos estocásticos ocurren cuando la célula es modificada por daño a su ADN pero permanece viable, en tanto que el daño puede eventualmente ser expresado a través de la proliferación celular. Dos efectos estocásticos de preocupación son el *cáncer*, luego de un periodo de latencia de varios años (2-10 para leucemia, 10-40 para tumores sólidos) y las *enfermedades hereditarias* severas. Cualquier acortamiento del promedio de vida por exposición a bajas dosis es atribuible a desarrollo de cáncer. El riesgo de cáncer (más que las enfermedades hereditarias severas) es la preocupación principal de los sistemas de protección radiológica para el staff y los pacientes.

• El *riesgo de cáncer* radiogénico es *tejido dependiente*, ya que los tejidos con un y el sexo. La expresión de este riesgo puede ser relacionada con la incidencia de *alto recambio celular* son más susceptibles, lo cual también depende de la edad cáncer espontánea en la población. En la mayoría de las instancias, el riesgo será expresado como *morbilidad* en toda la extensión de vida o como *riesgo de mortalidad*, y no debe ser confundido con el *riesgo anual* frecuentemente expresado como morbilidad y mortalidad por otras causas. El *coeficiente de riesgo* para la población en cuestión puede ser general, promediado con la edad y el sexo, o puede ser fraccionado en diferentes grupos según la edad y el sexo para una estimación más exacta del riesgo individual.

• El *riesgo genético* puede ser visto de dos formas: en términos de efectos en la *descendencia* del individuo irradiado o en términos de sus *efectos en la comunidad* como un todo, cuando el factor relevante es el riesgo promedio de un pool genético. Para que la dosis de radiación tenga un efecto genéticamente significativo, la dosis debe afectar a las *gónadas* (células germinales) de la persona o personas con capacidad reproductiva. Para una población expuesta, la *dosis genéticamente significativa* dependerá de la *dosis promedio a las gónadas* de

la población, la *fracción de la población en edad reproductiva* y el *número promedio de descendencia* producida. Para un individuo expuesto, la dosis genéticamente significativa será 0 si las gónadas no reciben radiación o si la persona expuesta no es capaz de tener hijos.

4. EFECTOS DE LA IRRADIACIÓN CELULAR A NIVEL MOLECULAR.

La absorción de energía por radiación ionizante produce daño a nivel molecular por acción directa o indirecta. Por acción *directa* el daño ocurre como resultado de la *ionización de los átomos* de moléculas claves para el sistema biológico. Esto causa inactivación o alteración funcional de la molécula. La acción *indirecta* involucra la producción de *radicales libres reactivos* cuyo daño tóxico en moléculas claves resultará en un efecto biológico.

a) Acción directa: la *ionización directa* en átomos de moléculas ocurre como resultado de la absorción de energía por *efecto fotoeléctrico* e *interacción Compton*. La ionización ocurre con todos los tipos de radiación pero el daño predominante es provocado por aquellas *radiaciones con alta LET*. La absorción de energía suficiente para remover un electrón puede causar *rupturas de uniones*. También puede ocurrir la excitación de átomos en moléculas claves resultando en rupturas de uniones. En este caso, la energía puede ser transferida a un sitio de unión más débil de la molécula causando la ruptura. También pueden ocurrir cambios *tautoméricos*, donde la energía de excitación puede causar predominancia de una forma molecular.

b) Acción indirecta: involucra la transferencia de energía a un átomo con el subsiguiente decaimiento a una especie de *radical libre*. Un radical libre es un átomo eléctricamente neutro con un electrón no ocupado en la posición orbital. El radical es *electrofilico* y *altamente reactivo*. Dado que la molécula predominante en los sistemas biológicos es el agua, ésta es usualmente el intermediario entre la formación de radicales y la propagación. La molécula de agua absorbe energía y se disocia en dos radicales con electrones no compartidos en la capa de valencia. Los radicales libres se recombinan rápidamente para neutralizarse electrónica y orbitalmente. Sin embargo, cuando se generan muchos como en los elevados flujos de radiación, la neutralidad orbital puede ser lograda por dimerización (H_2) de los radicales de hidrógeno y la *formación de peróxido de hidrógeno tóxico (H_2O_2)*. El radical también puede ser transferido a una molécula orgánica en la célula. La vida media de los *radicales libres* simples (H^\cdot ó OH^\cdot) es muy corta, y aunque generalmente son altamente reactivos, no viven lo suficiente para migrar del sitio de formación al núcleo celular. Sin embargo, el oxígeno derivado de especies como el radical libre hidróperóxido (HO_2^\cdot) no se recombina rápidamente en formas neutrales y representa una forma más estable con una vida suficientemente larga para migrar hacia el núcleo, donde puede causar serio daño. La transferencia de un radical libre a una molécula biológica puede ser suficientemente dañina para causar rupturas de uniones o inactivación de funciones claves. Además, el radical libre orgánico *peroxi* puede transmitirse de molécula a molécula causando daño en cada encuentro, por lo tanto puede ocurrir un efecto acumulativo mayor que la simple ionización o ruptura de uniones.

5. REACCIONES BIOQUÍMICAS CON LA RADIACIÓN IONIZANTE.

Existe considerable evidencia que sugiere que los *ácidos nucleicos*, especialmente el ADN, son el blanco primario de daño celular causado por la radiación ionizante. Las *rupturas en la cadena de ADN* pueden interrumpir la función molecular de distintas maneras. Se puede alterar la *transcripción del código genético*, así como la *síntesis de la cadena* del código (la imagen duplicada en espejo de la secuencia de bases). En muchos casos, la ruptura de la doble cadena de ADN puede ser reparada por enzimas como la ADN polimerasa y la ADN ligasa, las que detectan los sitios de ruptura y los corrigen. Las rupturas tienen *menos probabilidad* de ser reparadas *antes de la mitosis y durante la transcripción y replicación*, cuando la molécula de ADN existe en forma de *cadena simple*. También puede ocurrir una *reparación incorrecta* cuando una base es reemplazada por otra diferente o cuando las enzimas reparadoras realizan

una lectura incorrecta. Existe también considerable evidencia que apoya que el daño por radiación producido a la **estructura de la cromatina** es el mayor factor en la muerte de **células reproductoras**, así como de **mutaciones** que conducen a **efectos genéticos y carcinogénicos**.

6. EFECTO DE LA RADIACIÓN A NIVEL CELULAR.

La **radiosensibilidad** del tejido depende de varios factores. De acuerdo con los primeros radiobiólogos, la respuesta del tejido a la radiación es función de:

- el número de células indiferenciadas en el tejido,
- el número de células mitóticas activas,
- la cantidad de tiempo que las células permanecen activas en proliferación.

No está claro por qué la **falta de diferenciación celular** resulta en radiosensibilidad. Ha sido demostrado que las células indiferenciadas o en proceso de diferenciación son fácilmente destruidas por la radiación. Cuanto más tiempo las células permanecen en **proliferación** activa, mayor es la **sensibilidad** a la radiación.

7. MODIFICACIÓN DE LA INJURIA POR RADIACIÓN.

Existen varios factores ambientales que pueden **modificar** en general el grado de daño debido a radiación. Estos factores físicos incluyen **tasa de dosis** y **fraccionamiento**, **calidad de la radiación** y **temperatura**. Además, un número de **sustancias químicas** pueden modificar el efecto de la radiación.

a) Tasa de dosis y fraccionamiento: en general, cuanto **menor es la tasa de entrega** de la dosis de radiación y **mayor el tiempo transcurrido** entre las exposiciones, más **resistente** se vuelve el sistema biológico. Se cree que pueden ocurrir reparaciones de las lesiones subletales **antes** que se adicionen nuevas lesiones, cuya acumulación es letal. Llevado a la estructura celular, los eventos de irradiación muy próximos entre sí probablemente producirán daño letal en el ADN o en la estructura de la cromatina. En cambio, si los eventos están separados por un período suficientemente largo, ocurrirá la **reparación natural** y la célula sobrevivirá. En el ADN, una **ruptura simple** puede ser reparada pero una **ruptura de ambas cadenas** es en general irreparable. Sin embargo, si las dos rupturas ocurren suficientemente separadas en el tiempo la reparación es posible. Además, si la ruptura ocurre en diferentes puntos de la molécula, el ADN no se romperá y la reparación también será posible.

b) Calidad de las radiaciones: dado que las radiaciones con una alta LET depositan grandes cantidades de energía por unidad de distancia en su travesía a través de la materia, la posibilidad de **múltiples lesiones en un corto período** en las proximidades es muy alta. Por lo tanto, para la misma dosis total, las **radiaciones con un alto LET** son más letales que aquellas con bajo LET.

c) Temperatura: mientras que muchas células son **sensibilizadas** al daño por radiación a **altas temperaturas**, varias aberraciones cromosómicas aumentan a **bajas temperaturas**. Esto es probablemente debido a la **supresión de los procesos de reparación a bajas temperaturas**. A efectos de la **destrucción celular**, los tejidos a **altas temperaturas** son más **radiosensibles**.

d) Modificaciones químicas: muchas sustancias químicas naturales o adicionadas pueden modificar la sensibilidad a la radiación, si se encuentran presentes en las células y tejidos en forma previa a la exposición:

- **Agentes radiosensibilizantes:** El **oxígeno** disuelto en los tejidos aumenta la **estabilidad y toxicidad** de los radicales. El tejido normal no es significativamente afectado por el aumento de la presión de oxígeno, sin embargo, las células tumorales existentes en varios estados de oxigenación, incluyendo una gran población en hipoxia, se sensibilizarán al aumentar la presión de oxígeno. Un problema práctico es que el oxígeno difunde solamente hasta 150 μm más allá de la pared capilar y por tanto será ineficiente al no poder alcanzar muchas células hipóxicas situadas a mayor distancia. Otras sustancias químicas pueden aumentar el daño por radiación,

por ejemplo, los **nitroimidazoles** que incrementan la radiosensibilidad celular. Si bien el potencial de sensibilización de los nitroimidazoles es menor que la del oxígeno, estos componentes pueden difundir mucho más allá de la pared capilar que el oxígeno y pueden ser introducidos en el volumen tumoral vía aguja o catéter, aunque se debe tener en cuenta que son **neurotóxicos**.

- **Agentes radioprotectores:** son aquellos que, cuando están presentes antes de la irradiación, disminuyen el efecto de la misma. Se cree que protegen a las células **removiendo los radicales libres** y produciendo **hipoxia**, pero también **inhiben temporariamente la síntesis de ADN** dando tiempo a las enzimas reparadoras a completar la reparación de daño subletal.

8. EFECTOS DE LAS RADIACIONES EN LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS.

Las **células indiferenciadas**, con rápida división son las **más sensibles** a los efectos de la radiación.

a) **Sistema hematopoyético:** las células del sistema hematopoyético y el sistema linfático relacionado son altamente sensibles a la muerte por radiación. Las más sensibles son las **células madre o precursoras** (“*stem cells*”) **de la médula ósea**, las que normalmente dan lugar a todas las células sanguíneas circulantes y plaquetas, así como el **tejido linfático** encontrado en el bazo, hígado, ganglios linfáticos y timo. Los **glóbulos rojos maduros y las plaquetas circulantes** son particularmente resistentes, lo cual es probablemente debido a la pérdida del núcleo. Los **linfocitos** circulantes son **bastante sensibles y una caída en el valor normal puede indicar los niveles de radiación**. Los efectos por la muerte de las células precursoras no serán vistos hasta días o semanas después, cuando las células maduras (resistentes a la radiación) sean removidas de la circulación. El efecto es la **pancitopenia** (depresión de todos los tipos celulares), resultante en **hemorragia** (por reducción plaquetaria), **infección** (por depresión de los glóbulos blancos) y **anemia** (por la caída en la producción de glóbulos rojos).

b) **Sistema reproductor:** las células del sistema reproductor son altamente sensibles a los efectos de la radiación.

- En el **hombre**, las **células precursoras** y la **espermatogonia proliferativa** en los **testículos** son altamente sensibles; sin embargo, el **esperma maduro** muestra una resistencia considerable. También son resistentes las células intersticiales de los testículos las cuales controlan la producción hormonal y los caracteres secundarios. Por lo tanto, una dosis esterilizadora no afectaría el comportamiento masculino. La **esterilidad** no es vista en forma inmediata sino algunos meses después dado que la espermatogénesis lleva de 64 a 72 días y las formas maduras son resistentes, sin embargo pueden sustentar **daño genético hereditario**. Aunque las dosis bajas pueden producir esterilidad, en general el efecto es temporal y **el recuento de espermatozoides se normaliza luego de 1 o 2 años**.

- En la **mujer**, la radiación destruye a ambos, el **óvulo** y el **folículo maduro**, lo cual también reduce la producción hormonal. Por lo tanto la **esterilidad radiogénica** puede ir acompañada de una **menopausia artificial** con efecto significativo sobre las características sexuales. La dosis total, la tasa de dosis y la edad son importantes; las mujeres jóvenes son más capaces de recuperar la fertilidad que las mayores.

c) **Sistema gastrointestinal (GI):** el tracto GI es muy sensible a las radiaciones. Luego de una irradiación, el primer cambio observado ocurre en el revestimiento epitelial del intestino delgado. Los efectos del daño **intestinal** incluyen **diarrea** con la consiguiente pérdida de fluidos y electrolitos. Los efectos sobre el **tracto GI superior** incluyen **vómitos** y disminución de la secreción ácido-péptica. La destrucción del recubrimiento epitelial de la **faringe** y el **esófago** resulta en sequedad y dolor e inflamación de garganta.

d) **Piel:** la piel es relativamente radiosensible. El efecto radiobiológico dependerá de la dosis total, la tasa de dosis y el tipo de radiación. Los efectos biológicos sobre la piel incluyen **eritema** y **depilación temporal**. A muy altas dosis ocurre **depilación definitiva** y destrucción de

subórganos incluyendo *vasos sanguíneos* y *glándulas sebáceas* y *sudoríparas*. La respuesta de la piel a la radiación ionizante se conoce como *dermatitis rádica*.

e) **Sistema nervioso central:** generalmente es resistente al efecto de las radiaciones. Se requieren de dosis muy altas para causar efectos en el cerebro y el sistema nervioso. El factor limitante para la irradiación al sistema nervioso central es la *vasculatura*. Los nervios periféricos son altamente resistentes a los efectos de la radiación.

f) **Cristalino:** con dosis bajas puede ocurrir daño significativo al cristalino produciendo *cataratas* (opacificación definitiva del cristalino). El período de latencia es de 2 a 35 años.

g) **Otros órganos:** la mayoría de las vísceras sólidas muestran en general una *radioresistencia* relativa. En general, las estructuras más sensibles de estos órganos son el *tejido conectivo* y el *vascular*, aunque se puede causar daño funcional con dosis altas.

h) **Feto:** efectos sobre el feto se han visto con dosis relativamente bajas. El feto constituye un *sistema altamente proliferativo* con muchas *células indiferenciadas*, por lo tanto es *extremadamente sensible* a los efectos de la radiación. El efecto no solamente depende de la dosis sino también de la *edad gestacional* al momento de la irradiación. Durante el *primer trimestre* el daño es mayor y a menudo causa *aborto espontáneo*. Durante el desarrollo y diferenciación de los órganos, la irradiación resultará en una mayor incidencia de *anormalidades orgánicas congénitas*.

i) **Irradiación de cuerpo entero:** en los humanos, la irradiación aguda prolongada de cuerpo entero resulta en un complejo conjunto de síntomas clínicos conocidos colectivamente como *síndrome de irradiación aguda*. La patología exacta es dosis dependiente. Se pueden reconocer 4 etapas:

- una *fase inicial* en la cual hay una respuesta de *shock*,
- un *período de latencia* donde la población de células viables radioresistentes mantienen las funciones,
- la *enfermedad manifiesta* donde aparecen los síntomas dado que la población de células viables disminuye como resultado de la muerte de las precursoras y la no renovación de la producción celular, y
- el *desenlace final* el cual consistirá en la recuperación o la muerte, dependiendo del grado de deterioro sufrido.

9. EFECTOS SOMÁTICOS ESTOCÁSTICOS.

En organismos expuestos a radiaciones ionizantes se ha demostrado *leucemia* y *tumores sólidos (malignos y benignos)*. El mecanismo exacto del *cáncer radiogénico* y en realidad de todos los cánceres, no es bien comprendido aún. Se han presentado muchas teorías, algunas de ellas basadas en que en todos los organismos existirían *genes cancerígenos (oncogenes)* y *genes supresores* que previenen su expresión. Las posibles causas de cáncer radiogénico incluyen:

- El daño de los genes supresores radioactivos al azar podría permitir la expresión de los oncogenes.
- Genes normales podrían mutar en oncogenes por daño subletal de la radiación.
- La supresión del sistema inmunitario por altas dosis de radiación, el cual normalmente neutraliza la formación de nuevas células cancerosas.

a) **Leucemia.** La *leucemia* fue reconocida tempranamente en los primeros médicos radiólogos y en sobrevivientes de las bombas atómicas, como un *efecto crónico* de la exposición a las radiaciones. Si bien no se ha demostrado una relación lineal entre bajas dosis e inducción de leucemia, como en el cáncer, se asume que esta relación existe.

b) Tumores malignos. El desarrollo de *tumores malignos sólidos* luego de la exposición a la radiación es un efecto bien documentado. El riesgo no puede ser demostrado a bajas dosis por falta de datos, los números de riesgo han sido más bien derivados de poblaciones expuestas a altas dosis. Dado que el cáncer tiene una alta incidencia en la población y el cáncer radiogénico es bajo en frecuencia, para demostrar un aumento de la incidencia de cáncer se necesitarían grandes poblaciones de personas expuestas. Como además todos los cánceres asociados con radiaciones ocurren también *en ausencia* de radiación, es imposible demostrar una relación causa-efecto definitiva. Sin embargo, se asume que a *dosis bajas* la *tasa de dosis* no es relevante como factor de riesgo, sino que sólo la *dosis total* es importante. Esto implica que la dosis de radiación es *acumulativa* en su efecto respecto al cáncer.

Uno estaría desinformado si asumiera que toda la radiación es perjudicial. De hecho el *beneficio* obtenido por el *uso médico* de las radiaciones (radiología, medicina nuclear y radioterapia) *supera ampliamente* el *riesgo teórico* de los individuos expuestos. Del mismo modo estaría desinformado si creyera que las radiaciones son solamente beneficiosas. Se debe colocar la exposición a las radiaciones, ya sea a nivel ocupacional o de diagnóstico médico, en una perspectiva adecuada.

c) Efecto benéfico de la radiación a baja dosis. En los últimos años se viene debatiendo el posible *efecto benéfico de la irradiación a bajas dosis*, existiendo evidencia preliminar del mismo. Dicho efecto radicaría en que las dosis subletales permitirían *desarrollar los mecanismos moleculares y enzimáticos de reparación*, que luego *serían más eficientes al enfrentar agresiones mayores*, ya sean o no por irradiación. Esta hipótesis no recibe el respaldo unánime de la comunidad científica y además no se conoce el posible umbral de dosis con este potencial efecto.

II. Dosimetría en Medicina Nuclear.

1. INTRODUCCIÓN.

Quizás la mayor consideración en todos aquellos procedimientos en los cuales se administra radionucleidos a humanos, sea la *cantidad de actividad administrada al paciente y su consecuente dosis de radiación a órganos vitales*. Esto constituye el factor limitante para las dosis de radiofármacos. Todos los problemas de la estadística de conteo para una imagen de buena calidad, el tiempo necesario para adquirir un estudio y demás, podrían resolverse simplemente incrementando la cantidad de actividad administrada. Los procedimientos de medicina nuclear no son como los estudios radiológicos con rayos x, en los cuales están disponibles millones de fotones por segundos. Debido a este factor, las técnicas radiográficas requieren de segundos para completarse. En un estudio de medicina nuclear, el flujo de fotones que incide en el detector proveniente del órgano en estudio es del orden de cientos o miles por segundo, por lo cual se requieren varios minutos para acumular un número de cuentas suficientes y así obtener imágenes de calidad diagnóstica. En estos procedimientos, el material radioactivo queda atrapado, disuelto o incorporado selectivamente en un órgano y permanece allí por períodos tan cortos como segundos o tan largos como meses o años.

Mientras que el material radioactivo está en el cuerpo o está siendo excretado por el organismo, está irradiando el tejido expuesto incluso después que el estudio ha sido completado. Los rayos x en cambio, se originan externamente al organismo y producen efecto sólo durante el tiempo en que el tejido biológico es expuesto al emisor de fotones. Por esta razón, los usuarios de radiofármacos deben considerar cuidadosamente el tema de la dosis de radiación causada por el agente durante el tiempo que el cuerpo y los órganos críticos son expuestos. Esto hace que se deba evaluar siempre el *beneficio versus el riesgo* del uso de un radionucleido o una aplicación en particular.

2. CÁLCULO DE DOSIS ABSORBIDA.

Durante años, el conocimiento de la dosimetría fue demasiado fragmentario para establecer valores exactos de *dosis corporal* y a *órganos críticos* como resultado de la administración de una cantidad conocida de radionúclido. El compromiso prevalente fue tratar de predecir el orden de magnitud aproximado de la dosis de radiación absorbida (en rads) en cuerpo entero, órganos críticos y los órganos de eliminación. En estos cálculos fueron incorporadas muchas presuposiciones; en muchos casos, cuando se desconocían los valores exactos se usaron presuposiciones pesimistas. De esta forma, el resultado representaba un valor aceptable pero *en el nivel superior* del valor verdadero. Si este valor era adecuado, el verdadero representaría entonces un valor aún menor de dosis de radiación. En el pasado, la expresión clásica de dosimetría de las radiaciones utilizaba la *fórmula de Marinelli*. Esta fórmula incluía muchas presunciones, que frecuentemente eran erróneamente altas, tenía en cuenta la radiación *penetrante* y *no penetrante* agrupándolas con todas sus constantes y variables pero había que resolver cada una separadamente y luego adicionar los resultados.

El nuevo método para calcular la dosis absorbida entregada internamente, ha sido desarrollado durante muchos años por el Medical Internal Radiation Dose Committee (*MIRD*) de la Society of Nuclear Medicine. El propósito de este comité fue desarrollar un sistema de dosimetría (actualmente llamado *esquema MIRD*) para la medicina nuclear diagnóstica. Sin embargo, este método ha sido aplicado también en terapia con radionucleidos y para casos de contaminación interna. El programa para cálculo de dosis absorbida se llama *MIRDOSE* y está disponible para los usuarios. Es particularmente útil cuando se manejan radiofármacos nuevos o cuando se necesita considerar un nuevo modelo biocinético, por ejemplo un paciente en hemodiálisis.

La aproximación actual a los problemas de dosimetría interna propuesta por la MIRD todavía considera las radiaciones penetrantes y no penetrantes, sin embargo, esta técnica agrupa todos los *datos físicos* para *ambos tipos de radiación*, todos los *datos biológicos* y algunos datos físicos relacionados al *tiempo* y *distribución* del radionucleido. En realidad, la *dosis absorbida promedio* de un radiofármaco administrado puede ser determinada por la agrupación de una variedad de factores en 3 categorías.

- *parámetros biológicos*, que describen la captación, distribución, retención y eliminación del radiofármaco.
- la *energía* liberada por el radionucleido y si esta es penetrante o no penetrante.
- la *fracción de energía* emitida que es *absorbida* por el blanco.

El *promedio de dosis absorbida* de radiación resultante de la administración de un radionúclido emitiendo internamente es simplemente el producto de estos 3 grupos de información.

a) Parámetros biológicos.

Para computar la dosis absorbida de un radiofármaco administrado se debe conocer:

- *adónde va* el radiofármaco,
- *cuánto tiempo le lleva llegar* al sitio,
- *cuánto tiempo permanece* en el lugar,
- *la masa del órgano* involucrado.

El interés será siempre conocer la cantidad total de radiación a los órganos blancos para la totalidad de tiempo que el radionúclido esté presente, por lo tanto será importante conocer la *actividad acumulada* en el órgano desde su entrada hasta su completa eliminación del sistema.

El MIRD ha desarrollado también tablas (Tablas S) con este factor que incorpora la masa del órgano, más allá que se pueden usar los valores medios de órganos para un hombre estándar de 70 kg. El resultado se expresa como la *dosis absorbida por unidad de actividad acumulada*, *rad/μCi-hora*.

b) Energía liberada por desintegración.

La otra consideración es si la radiación proveniente del radionúclido depositado internamente es **no penetrante** o **penetrante**.

- La **radiación no penetrante** incluye partículas α , β , positrones, electrones de conversión, electrones Auger y rayos χ ó γ con energías < 11.3 keV.
- La **radiación penetrante** consiste en rayos χ ó γ con energías > 11.3 keV y fotones de aniquilación.

Para usar esta información en la fórmula MIRD es necesario conocer el número de veces que ocurre la radiación χ ó γ , llamada **abundancia fraccional** (n_i) así como su energía media o el **promedio de sus energías** (E_i) en MeV; y sumar todo. Los valores de n_i y E_i para una gran variedad de radionucleidos se encuentran disponibles en panfletos del MIRD.

c) Fracción de energía absorbida.

La tercera consideración o **fracción absorbida**, es definida como la relación de energía absorbida por el blanco respecto a la energía emitida por la fuente. Dado que las **radiaciones no penetrantes** pierden esencialmente toda su energía en 1 cm desde su origen, la fracción absorbida por estas emisiones es siempre 1 (100%). Para las **radiaciones penetrantes**, la absorción ocurre sólo parcialmente en el tejido conteniendo el radionúclido y sus alrededores. El **porcentaje** ha sido determinado utilizando un **fantoma "Standard man"**. El fantoma consiste de formas geométricas simples que se aproximan a las formas y dimensiones del cuerpo humano. Las fracciones absorbidas fueron generadas por técnicas de computadora simulando varias situaciones diferentes de fotones en su paso a través de un medio absorbente. La computadora se utiliza para trazar repetidamente el trayecto de un único fotón a través de un medio absorbente con datos de distintos coeficientes de atenuación, a fin de calcular la energía perdida por interacción y el ángulo de scatter. Fueron realizadas muchas simulaciones de un único fotón para generar un único valor de fracción absorbida. La **fracción absorbida** es función de la **energía del fotón** y del **tamaño y forma del tejido** que contiene el radionúclido. Existen tablas disponibles con estos valores en panfletos del MIRD.

d) Limitaciones del cálculo MIRD.

La fórmula MIRD ha reducido el número de presuposiciones necesarias para realizar los cálculos dosimétricos utilizados por la expresión clásica de dosimetría, pero todavía tiene algunas limitaciones. Por ejemplo, en algunos panfletos del MIRD aparece junto a la dosis absorbida un segundo valor, que es el **coeficiente de variación**. Un coeficiente de variación de 50% o más representa considerable inexactitud en la estimación de la dosis absorbida. Otra limitación es que el modelo de riñón no está dividido en médula y corteza y la vejiga y el estómago tienen un tamaño fijo. Además, la fórmula MIRD presupone que la fuente está **uniformemente distribuida** en un órgano de tamaño estándar, lo cual está sujeto a mucha variación en un paciente dado. En el caso de las dosis estimadas para el feto, se asume que la radioactividad no atraviesa la placenta por lo cual no se incluyeron en los cálculos actividad no penetrante.

Es importante que en las discusiones sobre dosimetría se tengan en cuenta las **limitaciones y presuposiciones** utilizadas para generar los datos. Sin embargo, con la disponibilidad de otras técnicas y mayor información sobre la **distribución real** de los radionucleidos, los cálculos serán cada vez más exactos, lo cual permitirá aproximarse más a conocer la verdadera dosimetría de las radiaciones y podrá reducirse la dosis de radiación al paciente.

I. Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes.

1. INTRODUCCIÓN.

2. RELACIÓN DOSIS-EFECTO.

- a) Efectos somáticos.
 - *Efectos determinísticos.(tempranos y tardíos).*
 - *Efectos no determinísticos o estocásticos.*
- b) Efectos genéticos.

3. EFECTOS RELEVANTES EN MEDICINA NUCLEAR.

- a) Efectos determinísticos.
- b) Efectos estocásticos.
 - *Riesgo de cáncer.*
 - *Riesgo genético.*

4. EFECTOS DE LA IRRADIACIÓN CELULAR A NIVEL MOLECULAR.

- a) Acción directa.
- b) Acción indirecta.

5. REACCIONES BIOQUÍMICAS CON LA RADIACIÓN IONIZANTE.

6. EFECTO DE LA RADIACIÓN A NIVEL CELULAR.

7. MODIFICACIÓN DE LA INJURIA POR RADIACIÓN.

- a) Tasa de dosis y fraccionamiento.
- b) Calidad de las radiaciones.
- c) Temperatura.
- d) Modificaciones químicas.
 - *Agentes radiosensibilizantes.*
 - *Agentes radioprotectores.*

8. EFECTOS DE LAS RADIACIONES EN LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS.

- a) Sistema hematopoyético.
- b) Sistema reproductor, en el hombre y en la mujer.
- c) Sistema gastrointestinal.
- d) Piel.
- e) Sistema nervioso central.
- f) Cristalino.
- g) Otros órganos.
- h) Feto.
- i) Irradiación de cuerpo entero.

9. EFECTOS SOMÁTICOS ESTOCÁSTICOS.

- a) Leucemia
- b) Tumores malignos sólidos.
- c) Posible efecto benéfico de la radiación a bajas dosis.

II. Dosimetría en Medicina Nuclear.

1. INTRODUCCIÓN.

2. CÁLCULO DE DOSIS ABSORBIDA.

- a) Parámetros biológicos.
- b) Energía liberada por desintegración.
 - *Radiación no penetrante.*
 - *Radiación penetrante.*
- c) Fracción de energía absorbida.
- d) Limitaciones del cálculo MIRD.