



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

Facultad de Ciencias

**“Biodistribución y dosimetría del radio-223 en
corazón, riñón, intestino delgado, hígado,
fémur y bazo de ratones CD1.”**

Tesis

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

Físico

PRESENTA

Josué Acevedo Velasco

DIRECTOR DE TESIS

Dr. en C. Eugenio Torres García

Número de cuenta

1612012

AGOSTO 2024

Índice

1. Resumen	4
2. Introducción:.....	5
3. Antecedentes	7
3.1 Radioisótopos	7
3.2 Características físicas de la radiación.....	8
3.2.1 Emisiones radioactivas.....	8
3.2.1.1 Radiación alfa (α)	8
3.2.1.2 Radiación Beta (β)	9
3.2.1.3 Radiación Gamma (γ)	10
3.2.1.4 Radiación penetrante y no penetrante	10
3.2.2 Interacción de radiación y materia	11
3.2.3 Decaimiento radioactivo y vida media	12
3.2.4 Actividad radioactiva	14
3.3 Dosimetría	14
3.3.1 Magnitudes dosimétricas.....	14
3.3.1.1 Dosis absorbida	15
3.3.1.2 Dosis equivalente	15
3.3.1.3 Dosis efectiva	16
3.3.2 Metodología MIRD	16
3.3.3 Software Olinda	18
3.4 Efectos adversos de la radiación	18
3.4.1 Efectos deterministas.....	19
3.4.1.1 Síndrome de radiación aguda	20
3.4.1.2 Umbral de dosis segura	21
3.4.2 Efectos estocásticos	25
3.4.2.1 Cáncer.....	26
3.4.2.2 Efectos de dosis bajas de radiación en la salud	29
3.5 Instrumentación para la medición de la radiación.	30
3.5.1 Principios de medición de radiación.....	30
3.5.2 Tipos de detectores y contadores	31

3.5.2.1 Contadores Geiger-Müller	32
3.5.2.2 Detectores de ionización tipo pozo.....	33
3.5.2.3 Detectores de centello	35
3.5.2.3 Dosímetro	36
3.6 Dicloruro de Radio-223.....	38
3.7 Administración y Consideraciones del Fármaco Dicloruro de Radio-223.....	39
3.8 Biodistribución y absorción del Radio-223 en humanos	41
3.9 Biodistribución y Absorción de Radio-223 en Ratones	44
3.10 Ratones CD1.....	45
3.10.1 Características biológicas de los ratones CD1.	46
3.10.2 Aplicaciones en estudios radiobiológicos:	47
4. Planteamiento de Problema.....	49
5. Justificación	50
6. Hipótesis.....	51
7. Objetivos:	52
8. Material y método.....	53
8.1 Diseño del estudio.....	53
8.2 Universo.....	53
8.3 Método de muestreo	53
8.4 Criterios de inclusión y exclusión	53
8.5 Tamaño de la muestra	53
8.6 Obtención de órganos de interés.....	54
8.7 Medición de la actividad en órganos.....	54
8.8 Determinación del modelo radiofarmacocinético.....	55
8.9 Cálculo de la dosis absorbida por órgano	56
8.10 Análisis estadístico	58

8.11 Determinación de riesgo.....	58
9. Resultados	60
9.1 Actividad por tiempo y por órgano	60
9.2 Modelo radiofarmacocinético en ratones.....	64
9.3 Dosimetría	68
10. Discusión.....	70
11. Conclusiones	73
12. Anexos	74
12.1 Hora de sacrificio y actividad	74
13. Bibliografía	75

1. Resumen

Este estudio analiza la distribución, absorción y efectos del radiofármaco dicloruro de radio-223 ($^{223}\text{RaCl}_2$), utilizando modelos murinos como herramienta clave en la investigación radiobiológica. Para la realización del experimento cuatro grupos de 2 ratones cada uno fueron inyectados via intraperitoneal con una actividad promedio de 5.80 μCi (214.6 kBq) del radiofármaco y posteriormente sacrificados a los tiempos de 40 minutos, 2,3 y 4 horas respectivamente.

La actividad se registró mediante un detector de pozo y se determinó el modelo radiofarmacocinético. Se utilizó el esquema MIRD para evaluar la dosis absorbida por el corazón, hígado, riñones, bazo, intestino delgado y fémur. Con ayuda del software OLINDA se modelaron las dosis absorbidas y mediante interpolaciones no lineales se calculó el valor S. Con ayuda de los resultados experimentales se obtuvo la dosis absorbida.

Los resultados mostraron que tras la administración intraperitoneal el fármaco se concentra en mayor medida en los riñones ($1.8004 \pm 0.0453 [(\mu\text{Ci/g})/(\mu\text{Ci})]$) y fémur ($0.1332 \pm 0.0338 [(\mu\text{Ci/g})/(\mu\text{Ci})]$), siendo eliminado predominantemente a través del sistema urinario. Tras la administración intraperitoneal se observa una eliminación casi completa del radiofármaco en un periodo de 4 horas. Mostrando únicamente actividad en el riñón ($0.0063 \pm 0.0001 [(\mu\text{Ci/g})/(\mu\text{Ci})]$), hígado ($0.0005 \pm 0.0007 [(\mu\text{Ci/g})/(\mu\text{Ci})]$) e intestino delgado ($0.0019 \pm 0.0001 [(\mu\text{Ci/g})/(\mu\text{Ci})]$).

Los órganos con la dosis absorbida más alta fueron el fémur (8.4134 Gy), los riñones (8.0106 Gy) y el bazo (4.1219 Gy), superando significativamente los niveles recomendados. Este hallazgo sugiere un riesgo potencial para estos órganos, especialmente en la médula ósea, donde podría haber consecuencias graves en el sistema hematopoyético.

2. Introducción:

El dicloruro de Radio-223 ($^{223}\text{RaCl}_2$) es un radiofármaco emisor de partículas α utilizado para el tratamiento de cáncer de próstata con metástasis ósea. La radiación α emitida consiste en núcleos de helio altamente energéticos y con un alto poder de ionización, y, por ende, posee una baja penetración en los tejidos (1). Estas cualidades le confieren al ^{223}Ra una selectividad única para tratamientos de cáncer en hueso, donde la absorción de la radiación alfa puede producir daño celular y apoptosis, contribuyendo a la destrucción del tumor metastásico (2).

Es conocida la preferencia del ^{223}Ra por el tejido óseo, donde las células cancerosas tienden a acumularse, esta selectividad permite una terapia dirigida, minimizando el daño a otros tejidos sanos (3). Sin embargo, como con cualquier tratamiento con radiofármacos, existen posibles efectos adversos que deben ser estudiados. Aunque en general la radiación alfa no puede penetrar la piel ni atravesar una hoja de papel, pueden ser muy dañinas si se inhalan, se tragan o se introducen directamente en el cuerpo (4). La alta concentración de radiación en órganos sanos podría llevar a problemas en su funcionamiento al afectar directamente a las células que los conforman. Como resultado de la exposición a la radiación, las células pueden dañarse, morir o, en menor medida, la radiación puede alterar la información genética (ADN) (1).

El grado de daño que una célula o tejido experimenta está determinado tanto por la cantidad de radiación recibida como por el tiempo de exposición a la radiación (5). Por consiguiente, resulta fundamental cuantificar la cantidad en función del tiempo de radiofármaco captado en las regiones de interés, a través de la construcción del modelo radiofarmacocinético, para lo que se empleará la metodología de dosimetría interna llamada MIRD, con dicha evaluación se podría garantizar la seguridad del paciente y predecir efectos secundarios asociados con esta radioterapia de blanco moleculares.

Por lo anterior, el presente trabajo tiene como objetivo construir el modelo radiofarmacocinético y cuantificar la dosis absorbida dada por la captación de

$^{223}\text{RaCl}_2$ en corazón, riñón, intestino delgado, hígado, fémur y bazo tras su administración intraperitoneal en ratones CD1.

3. Antecedentes

3.1 Radioisótopos

Los elementos químicos son sustancias puras compuestas por un tipo de átomo y se caracterizan por la cantidad de protones en sus núcleos, llamado número atómico. Los isótopos son variaciones de un elemento que tienen la misma cantidad de protones en sus núcleos, pero diferente cantidad de neutrones, lo que da como resultado diferentes masas atómicas (4). Se define a un isótopo como un átomo de un mismo elemento que tiene el mismo número protónico (Z) pero distinto número neutrónico (N) (6).

Definimos la masa atómica (A) como:

$$A = Z + N \quad (1)$$

Si bien algunos isótopos son estables y no emiten radiación, los radioisótopos (también llamados radionucleidos) son isótopos inestables que sufren una desintegración nuclear espontánea y emiten radiación para alcanzar un estado más estable (4).

Los núcleos inestables o radiactivos se van transformando en núcleos de otras sustancias por emisión de partículas o por su división en núcleos más ligeros (7). Esto se conoce como decaimiento radioactivo.

El proceso de decaimiento radioactivo, también conocido como desintegración nuclear, ocurre cuando un núcleo busca alcanzar una configuración más estable emitiendo radiación, que puede consistir en partículas, radiación electromagnética, o ambas. Este proceso ocurre bajo los siguientes principios: Primeramente, la conservación de la carga eléctrica, que establece que las cargas no se crean ni se destruyen, pero pueden neutralizarse entre sí; la conservación del número de masa, que no permite un cambio neto en el número de nucleones, aunque permite la conversión de protones a neutrones y viceversa; la conservación de la masa y la energía, que establece que la suma total de la energía cinética y la energía equivalente a la masa debe ser constante en todas las desintegraciones y

reacciones; y finalmente, la conservación del momento, que se encarga de distribuir la energía cinética disponible entre los productos de la desintegración (8).

3.2 Características físicas de la radiación.

3.2.1 Emisiones radioactivas

Existen tres tipos principales de emisiones radioactivas: Radiación alfa (α), beta (β) y gamma (γ). Las cuales a su vez se clasifican en radiación ionizante y no ionizante.

3.2.1.1 Radiación alfa (α)

La radiación alfa está formada por partículas alfa, que son núcleos de helio formados por dos protones y dos neutrones (6). Las partículas alfa tienen una carga positiva y una masa relativamente grande, lo que da como resultado un mayor poder de ionización, pero una distancia más corta de penetración en la materia (5).

En este tipo de emisión, el núcleo padre emite un núcleo de helio ${}^4_2\text{He}$, donde la reacción se puede expresar como (9):



Donde X_N representa el núcleo padre y X'_{N-2} representa el núcleo hijo.

La energía liberada (E_α) en la desintegración alfa se puede calcular con la diferencia de masas y se expresa en términos de energía usando la famosa ecuación de Einstein $E = mc^2$. Tal que (9):

$$E_\alpha = (m_{\text{inicial}} - m_{\text{final}}) \cdot c^2 \quad (3)$$

Las partículas alfa, aunque son energéticas, son pesadas y pierden su energía rápidamente, por lo que no pueden viajar lejos del átomo. Su impacto en la salud depende de cómo se produzca la exposición. No pueden penetrar la piel, por lo que la exposición externa es poco preocupante. Sin embargo, si se inhalan, ingieren o entran al cuerpo, pueden dañar gravemente el tejido vivo, siendo más peligrosas

que otros tipos de radiación debido a que concentran su energía en pocas células, causando daños severos al ADN (10).

3.2.1.2 Radiación Beta (β)

La radiación beta está formada por electrones (β^-) o positrones (β^+), que son partículas con menos masa y carga que las partículas alfa. En comparación con las partículas alfa, los electrones beta tienen un poder ionizante moderado y tienen un rango de penetración en materia más largo, lo que los hace más penetrantes, pero menos ionizantes (7).

La desintegración beta ocurre por la interacción nuclear débil, transformando un protón en un neutrón (β^-) o un neutrón en un protón (β^+), y creando un par leptón-antileptón para conservar los números bariónico (inicialmente 1) y leptónico (inicialmente 0). La necesidad de conservar la energía en estas reacciones llevó a la propuesta de la existencia del neutrino (11).

Para la radiación β^+ , se produce la conversión de un protón en un neutrón (n^0) emitiendo un positrón (e^+), ($p^+ \rightarrow n^0 + e^+ + \nu_e$). Donde el número másico permanece constante, pero cambia su número atómico (9), ilustrado en la ecuación 4. Donde adicionalmente se emite un neutrino electrónico ν_e .



Esta reacción está prohibida para protones libres, ya que violaría el principio de conservación de la energía, porque la suma de las energías de los productos sería mayor que la del protón. Pero para protones ligados puede ocurrir que la diferencia de energías entre el núcleo final y el inicial sea suficiente para crear las partículas resultantes (11).

Para la radiación β^- , se produce la conversión de un neutrón en un protón emitiendo un electrón (e^-), es decir ($n^0 \rightarrow p^+ + e^- + \bar{\nu}_e$). Donde el número másico permanece constante, pero cambia su número atómico (9), ilustrado en la ecuación 5. Donde adicionalmente se emite un antineutrino electrónico $\bar{\nu}_e$.



Las partículas beta son más penetrantes que las alfa, pero menos dañinas para el tejido vivo y el ADN debido a sus ionizaciones más espaciadas. Pueden recorrer mayores distancias en el aire y penetrar la piel, causando daños como quemaduras, pero son más peligrosas si se inhalan o ingieren (10).

3.2.1.3 Radiación Gamma (γ)

Los rayos gamma están formados por fotones de alta energía, que son paquetes de energía electromagnética que no tienen masa ni carga. Los fotones gamma tienen un poder ionizante bajo, pero tienen un largo alcance a través de la materia, por lo que tienen una alta penetración, pero un poder ionizante bajo. Los fotones gamma pueden atravesar materiales densos y pueden ser detenidos o atenuados por materiales más gruesos o densos, como el plomo o el hormigón (7).

En algunas reacciones nucleares, los núcleos atómicos quedan excitados, decaen emitiendo uno o más rayos γ , los cuales son fotones con una energía entre 0.1 y 10 MeV, con longitudes de onda de entre 10^4 y 100 fm (9).

Cuando un rayo γ atraviesa la materia, la probabilidad de absorción en una capa fina es proporcional a la delgadez de dicha capa, lo que lleva a un decrecimiento exponencial de la intensidad (ecuación 6), donde Aquí, $\mu = n \times \sigma$ es el coeficiente de absorción, medido en cm^{-1} , n el número de átomos por cm^3 en el material, σ el espectro de absorción en cm^2 y d la delgadez del material en cm (12).

$$I(d) = I_0 \cdot e^{-\mu d} \quad (6)$$

3.2.1.4 Radiación penetrante y no penetrante

Consideramos dos tipos de radiación: penetrante y no penetrante. Las partículas alfa, beta y electrones se consideran radiaciones de corto alcance en el tejido, clasificadas como no penetrantes. Por otro lado, los fotones, que incluyen rayos gamma y rayos X con energías superiores a 10 keV, a diferencia de las partículas

mencionadas, pueden liberar parte de su energía fuera del órgano de origen, clasificándose como radiaciones penetrantes (13).

3.2.2 Interacción de radiación y materia

En general la radiación se clasifica en general en dos grupos: en cargada y no cargada. Una partícula cargada en movimiento tiene un campo eléctrico que la rodea, el cual interactúa con la estructura atómica del medio a través del cual está pasando. Esta interacción desacelera la partícula y acelera los electrones en los átomos del medio. Los electrones acelerados pueden adquirir suficiente energía para escapar del átomo padre. Este proceso, se llama ionización. Las partículas en movimiento no cargadas no tienen campo eléctrico, por lo que solo pueden perder energía y causar ionización mediante colisiones o dispersión (8).

La intensidad de la ionización se define como el número de pares de iones formados por centímetro de recorrido en un material dado, debido a que la radiación ionizante crea iones en pares. La cantidad de ionización producida por una partícula cargada por unidad de longitud de trayectoria (poder de ionización I), es proporcional a la masa m de la partícula y al cuadrado de su carga z (8), como se ilustra en la siguiente ecuación:

$$I = \frac{m \cdot z^2}{E_k} \quad (7)$$

Las partículas alfa tienen una carga $z = +2$, por lo que ionizan el medio arrancando los electrones exteriores de los átomos cercanos a su trayectoria hasta que agote su energía cinética para finalmente convertirse en un átomo de helio estable. La partícula alfa tiene una alta transferencia de energía por unidad de trayectoria recorrida (LET por sus siglas en inglés). Esta rápida entrega de energía ocasiona una baja penetración en cualquier material (14).

Una partícula beta negativa es un electrón que ha sido expulsado a alta velocidad de un núcleo inestable. Las partículas beta causan ionización al desplazar electrones de las órbitas de los átomos. La ionización ocurre por colisiones con los

electrones en órbita quitando energía cinética de la partícula beta, haciéndola disminuir su velocidad. Eventualmente, se ralentiza lo suficiente como para ser capturada como un electrón orbital en un átomo (8).

Excepto por la carga positiva, la interacción de los positrones (β^+) es idéntica a las partículas β^- , pero a diferencia de estos, los positrones tienen una vida muy corta y son rápidamente aniquilados por la interacción con un electrón, produciendo dos rayos gamma con una energía combinada de 1.02 MeV (8).

La radiación gamma interactúa con la materia de tres maneras:

1. Ionización: Cuando un fotón gamma interactúa con un átomo, puede desprender un electrón de la órbita del átomo, creando un ion positivo y un electrón libre (8).
2. Dispersión de Compton: Un fotón choca con un electrón orbital del átomo. Durante la colisión, el fotón pierde energía y se desvía en una dirección diferente, mientras que el electrón se libera con energía cinética. Este proceso atenúa la radiación gamma a medida que atraviesa la materia (14).
3. Efecto fotoeléctrico: En el efecto fotoeléctrico, un fotón gamma es absorbido por un átomo, liberando un electrón de la órbita del átomo. La energía del fotón se transfiere al electrón, que es expulsado del átomo (14)

3.2.3 Decaimiento radioactivo y vida media

Para el estudio de del decaimiento radioactivo se utilizan las ecuaciones de Bateman. Estas ecuaciones constituyen un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs) que nos permiten describir matemáticamente cómo cambian las cantidades de diferentes radionúclidos a lo largo del tiempo debido a la desintegración radiactiva. Cada ecuación de Bateman representa la tasa de cambio de una especie radioactiva en función del tiempo y de las tasas de decaimiento de las especies progenitoras (15).

En el año 1900, el físico Ernest Rutherford observó que la población de núcleos de un mismo elemento tardaba el mismo tiempo en reducirse a la mitad,

independientemente del tamaño de la muestra. Este período temporal de semidesintegración, denominado semivida o vida media ($T_{\frac{1}{2},i}$), define un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden (15). Definido por la siguiente ecuación:

$$\frac{dN_i}{dt} = -\lambda_i N_i \quad (8)$$

Donde N_i es la población instantánea del núcleo i , y λ_i , su correspondiente constante de decaimiento, relacionada con la semivida $T_{\frac{1}{2},i}$ (8), mediante la expresión:

$$\lambda_i = \frac{\ln(2)}{T_{\frac{1}{2},i}} \quad (9)$$

Las soluciones de estas ecuaciones dependen del número de elementos de la cadena de descomposición de un radionúclido dando, así como las ramificaciones que puede tener en su cadena de decaimiento (15). Para las familias con una serie de decaimiento lineal encontramos soluciones, dadas por:

$$N_n(t) = N_0 \prod_{i=1}^{n-1} \lambda_i \left(\sum_{k=1}^n \frac{e^{-\lambda_k t}}{\prod_{j=1, j \neq k}^n (\lambda_j - \lambda_k)} \right) \quad (10)$$

Para un solo elemento de una cadena radioactiva, correspondiente al elemento con $n=1$ de la solución de las ecuaciones de Bateman, podemos encontrar la solución partiendo del número de núcleos radiactivos (N) sin decaimiento presentes en un momento determinado, tenemos la siguiente ecuación (6):

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda N \quad (11)$$

Cuya solución puede ser obtenida mediante el método de variables separables, tal que:

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t} \quad (12)$$

3.2.4 Actividad radioactiva

Una medida de gran importancia derivada de las ecuaciones obtenidas previamente para las poblaciones de radionúclidos es la actividad radiactiva. Esta actividad se define como la tasa de desintegración de un radioisótopo específico en relación con el tiempo. Se calcula para un elemento con una constante de desintegración λ y una población N , utilizando la siguiente expresión:

$$A(t) = -\frac{dN(t)}{dt} = \lambda N(t) \quad (13)$$

La actividad se mide en Curios (Ci), definidos como (6):

$$1 Ci = 3.7 \times 10^{10} \text{ desintegraciones/ s} \quad (14)$$

En el Sistema Internacional de Unidades se utiliza el Bequerel (Bq), definido como (6):

$$1 Bq = 1 \text{ desintegración/ s} \quad (15)$$

3.3 Dosimetría

La descripción del depósito de energía de la radiación ionizante en la materia y su impacto en los tejidos vivos constituye el campo de la dosimetría (6). Este campo abarca el estudio y la medición de la cantidad de radiación absorbida por los tejidos biológicos, así como la evaluación de los efectos resultantes sobre la salud humana.

3.3.1 Magnitudes dosimétricas

Se destacan tres tipos de magnitudes dosimétricas relevantes: dosis absorbida, dosis efectiva y dosis equivalente.

3.3.1.1 Dosis absorbida

La dosis absorbida expresa la cantidad de energía absorbida por unidad de masa de un material. Es una magnitud genérica, definida para cualquier tipo de radiación ionizante, material y cualquier geometría de irradiación (16). Se define como:

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} \quad (16)$$

Donde $d\bar{\epsilon}$ es la energía media producto de la radiación ionizante que se transfiere a la masa dm . La dosis absorbida se calcula a partir del promedio de la energía impartida (ϵ) y no captura las variaciones aleatorias de las interacciones en el tejido. Aunque puede definirse en cualquier punto del material, se obtiene promediando la energía en una unidad de masa, dm , que abarca varios átomos o moléculas. Esta dosis es cuantificable y existen estándares para su medición precisa (17).

El daño por radiación está relacionado con la cantidad de energía absorbida del entorno irradiado y es casi directamente proporcional a la concentración promedio de energía absorbida en el tejido afectado (18).

En el sistema internacional (SI), la unidad utilizada para la dosis absorbida es el gray (Gy), que se define de la siguiente manera: Un Grey es la dosis de radiación absorbida de un joule por kilogramo (18).

$$1 \text{ Gy} = 1 \frac{\text{J}}{\text{kg}} \quad (17)$$

El gray es una unidad que se puede utilizar de manera universal para medir la dosimetría de todo tipo de radiación ionizante, ya sea por irradiación proveniente de fuentes externas como rayos gamma, neutrones o partículas cargadas, o por radionúclidos que se encuentran depositados dentro del cuerpo (18).

3.3.1.2 Dosis equivalente

Se representa con la letra H. Surge al considerar que para un mismo valor de dosis absorbida, los efectos biológicos son diferentes en función de la radiación incidente (16).

La definición dosis equivalente está basada en la dosis absorbida promedio, $D_{T,R}$, definida para un volumen de un órgano o tejido específico T y en base a la radiación de tipo R. La radiación R se da por tipo de radiación y por energía de la radiación, esta puede ser incidente en el cuerpo o emitida por radionucleidos que residen dentro de él (17). La dosis equivalente en un órgano o tejido H_T está definida por:

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R} \quad (18)$$

Donde w_R es el factor de ponderación de la radiación para la radiación R. La suma se realiza para todos los tipos de radiaciones involucrados. La unidad de dosis equivalente es $J \cdot kg^{-1}$ y tiene como nombre el sievert (Sv) (17).

3.3.1.3 Dosis efectiva

La dosis efectiva es una medida que suma las dosis equivalentes ponderadas por la sensibilidad de cada órgano o tejido a la radiación. Esta medida tiene en cuenta tanto la exposición a la radiación externa como la interna, así como las interacciones iniciales en los tejidos y las estimaciones de las respuestas biológicas que pueden causar efectos aleatorios en la salud (16). Está representada por la ecuación:

$$E = \sum_T w_T \sum_R w_R D_{T,R} \quad (19)$$

Donde w_T es el factor de ponderación para el tejido T y $\sum w_T = 1$. La suma se realiza sobre todos los órganos y tejidos considerados sensibles a la inducción de efectos estocásticos (17).

3.3.2 Metodología MIRD

Se utiliza la metodología MIRD para el cálculo de las dosis absorbidas. Consiste en calcular la radiación de dosis absorbidas por un órgano blanco debido a la actividad depositada en uno o más órganos del cuerpo, donde el órgano fuente y el órgano blanco pueden ser el mismo (19).

Consideramos la actividad acumulada \tilde{A} , como la suma o acumulación de desintegraciones en el órgano durante el periodo de tiempo. El cálculo se realiza hasta el completo decaimiento (19), tal que:

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t)dt \quad (20)$$

De donde se obtendrá una gráfica de actividad contra tiempo, $A(t)$, llamada curva de retención, también conocida como el modelo radiofarmacocinético. Estas curvas se definen por el ajuste de los datos de actividad medidos en el órgano mediante una función matemática (20).

Posteriormente, se determina la constante de dosis absorbida en equilibrio. Se toman en cuenta todas las emisiones del dicloruro de radio-223, Así, la expresión que representa la constante de equilibrio es la siguiente (21):

$$\Delta_i = 1.6 \times 10^{-13} n_i E_i \left(\frac{Gr \cdot Kg}{Bq \cdot s} \right) \quad (21)$$

Como paso final, se determina la energía que absorbe el órgano blanco proveniente del órgano fuente (21). Se obtiene mediante la expresión:

$$\bar{D}(r_k \leftarrow r_h) = \tilde{A} \cdot S \quad (22)$$

Donde:

$$S = \sum_i \Delta_i \Phi_i(r_k \leftarrow r_h). \quad (23)$$

Podemos observar que

$$\bar{D}[Gy] = \tilde{A}[Bq \cdot s] \times S \left[\frac{Gy}{Bq \cdot s} \right] \quad (24)$$

Que representa la dosis absorbida en grey (Gy).

La dosis absorbida promedio se determina mediante el coeficiente de fracción absorbida ϕ . El coeficiente ϕ es determinado para cada tipo de emisión del radionúclido y para cada par de órganos blanco r_k y fuente r_h , por cada emisión i del radionúclido (12).

$$\phi = \phi_i(r_k \leftarrow r_h) \quad (25)$$

Podemos definir la dosis específica absorbida Φ_i normalizada respecto a la masa (19), tal que:

$$\Phi_i = \frac{\phi_i}{m_v} \quad (26)$$

3.3.3 Software Olinda

OLINDA es un software utilizado para cálculos de dosis estandarizados de radiofármacos diagnósticos y terapéuticos. Puede calcular la dosis de radiación absorbida en varios órganos según la técnica del MIRD (22).

Cuenta con soporte para más de 1,000 radionúclidos permitiendo modificar masas de órganos y factores de ponderación de radiación Informe de dosis en mGy/MBq (22).

Es un sistema integral, disponible públicamente y desarrollado por Hermes Medical Solutions. Está diseñado para simular una amplia gama de cascadas electromagnéticas y cuenta con paquetes avanzados de geometría. Este sistema se ha utilizado para cálculos específicos en medicina nuclear. Ha desarrollado aplicaciones importantes para la simulación de detectores SPECT y PET, con transporte acoplado de neutrones/fotones/electrones en cualquier material mediante geometría generalizada por el usuario (23).

Para su funcionamiento el software OLINDA analiza una serie temporal de datos de imágenes de medicina nuclear para determinar la concentración de actividad en órganos y tumores a lo largo del tiempo y utiliza la integración para generar tablas de dosis absorbidas para todos los volúmenes de interés utilizando la metodología MIRD (22).

3.4 Efectos adversos de la radiación

Después de dosis altas de radiación, puede haber muerte celular significativa que lleva a reacciones en los tejidos, que pueden ser tempranas (días) o tardías (meses

a años). Las manifestaciones del daño varían según el tejido, su composición, tasa de proliferación y respuesta a la radiación. Ejemplos incluyen cataratas, daño a la piel, depleción en la médula ósea y daño gonadal. Las reacciones tardías también pueden involucrar daño a vasos sanguíneos y matriz extracelular (24).

Las reacciones tempranas pueden ser inflamatorias y causadas por cambios en la permeabilidad celular. Las reacciones tardías se dividen en 'genéricas', que son resultado de daño directo al tejido, y 'consecuenciales', que son resultado de reacciones tempranas severas. Ambas pueden coexistir (24).

La mayoría de los efectos adversos en los tejidos por exposición a la radiación pueden agruparse en dos categorías: efectos deterministas o no estocásticos y efectos estocásticos o probabilísticos, es decir, cáncer y efectos heredables (16).

Los efectos estocásticos resultan del daño a una o más células y la probabilidad de que ocurran depende de la dosis recibida, aunque no se sabe si existe un umbral específico. En contraste, los efectos determinísticos ocurren cuando se produce la muerte de un número suficiente de células, y este daño no puede ser reparado por los mecanismos naturales. Para estos efectos, la severidad del daño está directamente relacionada con la dosis, ya que existe un umbral debajo del cual no se observa daño (25) .

3.4.1 Efectos deterministas

Los efectos determinísticos (no estocásticos) se caracterizan por las tres cualidades (18) :

- 1. Se debe exceder una cierta dosis mínima antes de que se observe el efecto particular.**

Los efectos determinísticos se producen al superar un umbral de dosis específico. Esto implica que una vez que se alcanza una dosis equivalente suficientemente alta, ciertos efectos se manifiestan de manera predecible y segura (16).

2. La magnitud del efecto aumenta con el tamaño de la dosis.

Estos efectos aumentan en severidad a medida que aumenta la dosis recibida y pueden incluir quemaduras en la piel, síndrome de radiación aguda, daño al tejido del sistema nervioso central, entre otros. Los efectos a corto plazo incluyen inflamación del tejido afectado o reacciones que resulten en la pérdida de células (16).

3. Existe una relación causal clara y sin ambigüedades entre la exposición al agente nocivo y el efecto observado (18).

Sin embargo, en el rango de dosis absorbidas de hasta 100 mGy para radiación con alta o baja LET, se estima que ningún tejido expresa un deterioro funcional clínicamente relevante. Dicha estimación se aplica tanto a dosis agudas únicas, como dosis bajas recibidas de forma prolongada (17).

3.4.1.1 Síndrome de radiación aguda

Una única exposición letal a la radiación en animales y humanos conduce al síndrome de radiación aguda (ARS, por sus siglas en inglés), también conocido como “enfermedad por radiación”, es un conjunto de respuestas que involucra reacciones hematopoyéticas, gastrointestinales, cardiovasculares y del sistema nervioso central a una gran dosis de radiación recibida de forma aguda o subaguda en la totalidad o la mayor parte del cuerpo. Sigue un curso clínico dependiente de la dosis, dividido en períodos prodrómicos, latentes y manifiestos de la enfermedad (24).

Para los efectos determinísticos, la sobreexposición aguda a la radiación en todo el cuerpo afecta todos los órganos y sistemas. El síndrome de radiación aguda se divide en tres categorías en orden de gravedad creciente(18) :

1. Síndrome hemopoyético.

El síndrome hemopoyético aparece después de una dosis de rayos gamma en todo el cuerpo de aproximadamente 2 Gy y abarca la dosis letal para el 50% de la población en 60 días. Este estado de enfermedad se caracteriza

por la depresión o ablación de la médula ósea y las consecuencias fisiológicas de este daño.

2. Síndrome gastrointestinal (GI).

Ocurre con dosis corporales de aproximadamente 10 Gy o más, causando la destrucción del epitelio intestinal y la médula ósea.

3. Síndrome del sistema nervioso central (CNS).

Ocurre con dosis superiores a aproximadamente 20 Gy, dañando el sistema nervioso central y otros sistemas orgánicos. La inconsciencia ocurre minutos después de la exposición, y la muerte sigue en horas o días, dependiendo de la dosis.

Efectos comunes a todas las categorías incluyen náuseas, vómitos, malestar, fatiga, aumento de temperatura y cambios en la sangre (18).

La probabilidad de muerte tras la irradiación total del cuerpo está determinada tanto por la cantidad de radiación recibida como por la velocidad a la que se administra. Según los estudios sobre exposición a la radiación en humanos, la dosis que resulta letal para el 50% de las personas en un período de 60 días es de 3.3 a 4.5 Gy si no se recibe tratamiento médico. Sin embargo, cuando se proporciona atención médica adecuada, esta dosis letal puede elevarse a entre 6 y 7 Gy (24).

3.4.1.2 Umbral de dosis segura

El base a la publicación ICRP 118 (24) proporciona una visión detallada de los umbrales de dosis para los efectos nocivos de la radiación en diversos órganos y tejidos. A continuación, se presenta un resumen de los puntos clave abordados en la publicación (24):

Umbrales de Dosis: La revisión se centró en proporcionar estimaciones de dosis umbral, definidas como la dosis que resulta en solo un 1% de incidencia de reacciones en tejidos u órganos específicos. Estos umbrales se basan en exposiciones radioterapéuticas, incidentes y accidentes de radiación, y exposiciones crónicas a trabajadores o poblaciones.

Los valores umbrales de dosis absorbida por órgano antes de que se produzcan efectos nocivos dependen de varios factores, incluyendo el tipo de radiación, la duración de la exposición, y la radiosensibilidad específica del órgano o tejido. A continuación, se presentan algunos valores típicos de umbrales de dosis absorbida para distintos órganos y tejidos según las recomendaciones de la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP 118) (24).

1. Piel:

- Eritema transitorio: ~2 Gy
- Eritema severo: ~5 Gy
- Necrosis: >10 Gy

2. Médula ósea:

- Depresión transitoria de la médula ósea: 0.5 - 1 Gy
- Depresión severa de la médula ósea: 2 - 3 Gy
- Apoptosis de células hematopoyéticas: >3 Gy

3. Pulmón:

- Neumonitis (inflamación del pulmón): 6 - 10 Gy
- Fibrosis pulmonar: >20 Gy

4. Tracto gastrointestinal:

- Náuseas y vómitos: 0.5 - 1 Gy
- Diarrea severa: 5 - 10 Gy
- Necrosis del tracto gastrointestinal: >10 Gy

5. Cristalino del ojo:

- Cataratas: 0.5 - 2 Gy (dosis acumulativa)

6. Gónadas:

- Esterilidad temporal (hombres): 0.15 - 0.5 Gy
- Esterilidad permanente (hombres): >3 Gy
- Esterilidad temporal (mujeres): 0.6 - 1 Gy
- Esterilidad permanente (mujeres): >2.5 - 6 Gy

7. Corazón:

- Daño al miocardio: >20 Gy

En base a dicha publicación (24), encontramos los siguientes valores para los demás órganos, en función de una dosis fraccionaria. La dosis fraccionada hace referencia a la administración de la dosis total de radiación en múltiples fracciones más pequeñas a lo largo del tiempo, en lugar de una sola exposición de alta dosis (24).

1. **Riñones:** La dosis umbral para daño agudo en los riñones es aproximadamente de 7-8 Gy, mientras que para dosis fraccionadas (2 Gy por fracción) se aproxima a 20 Gy.
2. **Médula Ósea:** Las dosis umbrales para la depresión de la hematopoyesis son aproximadamente 0.5 Gy para dosis agudas y 0.4 Gy/año para exposiciones crónicas.
3. **Tracto Urinario (vejiga y uréteres):** La dosis umbral para reacciones tardías en la vejiga y los uréteres es aproximadamente 50 Gy cuando se administra en fracciones de 2 Gy.
4. **Sistema Musculoesquelético:** La necrosis de las cabezas femorales y fracturas de costillas tiene una dosis umbral de aproximadamente 50 Gy en fracciones de 2 Gy. El hueso en crecimiento es más radiosensible con una dosis crítica umbral de 25 Gy en fracciones de 2 Gy.
5. **Sistema Nervioso (cerebro y médula espinal):** La dosis umbral para daño sintomático en la médula espinal es aproximadamente de 50 Gy en fracciones de 2 Gy. Para el cerebro adulto, se han detectado efectos sutiles a dosis de aproximadamente 10 Gy y efectos claros a dosis más bajas, alrededor de 1-2 Gy para el cerebro en desarrollo de los niños.
6. **Sistema Endocrino:** La hipófisis y el hipotálamo muestran efectos a dosis fraccionadas de 2 Gy. El umbral de dosis para cataratas inducidas por radiación se considera aproximadamente 0.5 Gy para exposiciones agudas y fraccionadas.

Por otro lado, podemos hablar de las dosis umbrales seguras para el hígado. El estudio “*Validation of the liver mean dose in terms of the biological effective dose for the prevention of radiation-induced liver damage*” (26), se centró en determinar la

dosis biológicamente efectiva promedio (BED) adecuada para prevenir la enfermedad hepática inducida por radiación (RILD) en la terapia de radiación corporal estereotáctica (SBRT). El estudio determinó que las dosis BED promedio de 73 Gy y 16 Gy son apropiadas para prevenir RILD, y están bien alineadas con los límites de dosis tolerables identificados para pacientes con diferentes niveles de función hepática (26).

Así también, el estudio *“In vivo assessment of dose volume and dose gradient effects on the tolerance dose of small liver volumes after single-fraction high-dose-rate ¹⁹²Ir irradiation”* (27) se centró en evaluar la dependencia de la dosis umbral para el tejido hepático normal en función del volumen expuesto y las variaciones de dosis debidas a la geometría del catéter en braquiterapia de alta dosis en una sola fracción para lesiones malignas en el hígado. Los resultados mostraron que la dosis umbral media, que refleja la disfunción de los hepatocitos y el edema, fue de aproximadamente 13 Gy a las 6 semanas y 16 Gy a las 12 semanas después de la irradiación. Las dosis umbrales estimadas a las 12 semanas fueron de aproximadamente 14 Gy para un volumen de 500 cm³, 16 Gy para 100 cm³ y 18 Gy para 10 cm³, indicando que la dosis umbral del tejido hepático normal depende del volumen expuesto, pero no del gradiente de dosis (27).

Finalmente, para el caso del bazo se investigaron los cambios en el bazo y sus consecuencias clínicas en pacientes con cáncer gástrico tratados con quimiorradioterapia postoperatoria. Se evaluaron 46 de 90 pacientes que recibieron una dosis total de 45 Gy en 25 fracciones de radiación, con capecitabina sola o en combinación con cisplatino. La dosis media al bazo fue de 40 Gy (rango 32–46 Gy). A los 4 años, el volumen del bazo se redujo al 37% de su tamaño inicial, y esta reducción se asoció significativamente con la dosis recibida, especialmente con el V44 ($p < 0.001$). El seguimiento mostró que la neumonía y la sepsis fatal ocurrieron con frecuencia, posiblemente debido a la disminución de la función esplénica. No se encontró asociación entre los eventos infecciosos y parámetros dosimétricos específicos (28).

Así también, se corrobora en el estudio realizado por Alexandru, M et al. (29), quienes reportaron la relación entre la irradiación del bazo y la toxicidad en linfocitos en pacientes con cáncer gástrico, esofágico y pancreático sometidos a radioterapia con dosis de 40 Gy (en incrementos de 5 Gy). La revisión de la literatura y los análisis de datos encontraron que una mayor dosis al bazo está asociada con un mayor riesgo de linfopenia. Aunque no se ha establecido un consenso claro sobre un umbral específico de dosis de bazo para la linfopenia, los resultados sugieren que dosis más altas y un mayor volumen irradiado, se relacionan con una disminución significativa en el recuento de linfocitos durante la quimiorradioterapia (29).

En un estudio realizado por Osipov et al. (30), donde monitorearon la formación de DSBs (roturas de doble cadena) en células de ratones expuestos a radiación gamma crónica de bajo nivel (hasta 120 días y hasta 432 mGy de dosis total acumulada en todo el cuerpo) en vivo. Los hallazgos del estudio indican que la dinámica de formación de DSBs en leucocitos sanguíneos y esplenocitos de animales irradiados crónicamente es un proceso bifásico, con una ligera acumulación inicial seguida de una disminución en comparación con los niveles espontáneos de DSBs. Indicando que sin una exposición crónica, una exposición aguda de 4Gy puede inducir DSBs (30).

3.4.2 Efectos estocásticos

Los efectos estocásticos (probabilísticos) son aquellos cuya posibilidad de aparición aumenta con la dosis de radiación, pero la gravedad es la misma. No hay un umbral para los efectos estocásticos, ya que son de naturaleza aleatoria. Los ejemplos más conocidos son el desarrollo de cáncer y las mutaciones genéticas (16).

Después de la exposición a la radiación, es posible que ocurran mutaciones genéticas o que se produzcan errores durante la replicación del ADN, lo que podría contribuir al desarrollo de cáncer. Se ha observado que dosis de radiación superiores a 100 mSv aumentan significativamente el riesgo de desarrollar cáncer.

Este aumento en la dosis se correlaciona con una probabilidad exponencialmente mayor de desarrollar algún tipo de cáncer (17).

3.4.2.1 Cáncer

Cuando la radiación impacta una célula, puede causar ionizaciones en diversos componentes, pero son principalmente las que afectan al ADN que generan efectos biológicos inducidos por la radiación, cuya complejidad y cantidad dependen de factores como la transferencia lineal de energía y la dosis de radiación. La radiación puede causar varias lesiones en el ADN, incluyendo roturas en una o ambas cadenas de ADN, alteraciones en las bases (como recombinaciones, sustituciones y deleciones), y rupturas o entrecruzamientos de los puentes de hidrógeno. Cuando una célula detecta daño en su ADN tras la irradiación, activa mecanismos de reparación para corregirlo. Si no se repara completamente, el material genético de la célula irradiada y sus descendientes puede quedar alterado, resultando en mutaciones. En casos graves, el daño puede ser tan severo que conduce a la muerte celular. Tanto las mutaciones como la muerte celular pueden provocar efectos biológicos en el organismo, siendo hoy en día el efecto estocástico somático más relevante el aumento en la incidencia de cáncer (31).

Las mutaciones no reparadas en el ADN pueden generar células madre modificadas. Si la célula afectada es somática, podría iniciar un proceso que conduzca a "efectos somáticos" graves, como el cáncer. Si la célula es germinal, la mutación podría manifestarse como "efectos hereditarios" en la descendencia. Estos efectos, tanto somáticos como hereditarios, se conocen como "efectos estocásticos" debido a su naturaleza aleatoria (32).

El cáncer es una patología caracterizada por la proliferación descontrolada de ciertas células del organismo, las cuales pueden diseminarse a otras áreas del cuerpo. En condiciones normales, las células humanas se generan y multiplican mediante un proceso denominado división celular, formando nuevas células según las necesidades del organismo. Las células envejecidas o dañadas mueren y son reemplazadas por células nuevas. Sin embargo, en ocasiones, este proceso se

desordena, resultando en la formación y multiplicación de células anormales o dañadas, que no deberían proliferar (33).

Estas células anormales pueden formar tumores, los cuales pueden ser malignos (cancerosos) o benignos (no cancerosos). Los tumores malignos tienen la capacidad de invadir tejidos circundantes y pueden viajar a otras partes del cuerpo, formando nuevos tumores en un proceso conocido como metástasis. Por otro lado, los tumores benignos no se diseminan a los tejidos adyacentes y, generalmente, no reaparecen después de ser extirpados, aunque pueden causar problemas significativos si alcanzan un tamaño considerable, especialmente en regiones críticas como el cerebro (33).

La transformación de una célula normal en una célula cancerosa es un proceso que involucra numerosos cambios y factores tanto celulares como ambientales. El modelo más aceptado para explicar este proceso es el modelo multietapa, que divide el desarrollo del cáncer en cuatro fases: iniciación, conversión, promoción y progresión. Sabe que la radiación desempeña un papel importante en la fase de iniciación, aunque también podría afectar potencialmente cualquier etapa del desarrollo del cáncer (31). En resumidas cuentas, las etapas del desarrollo del cáncer pueden sintetizarse de la manera siguiente, ilustradas en la *figura 1*.

Iniciación: La iniciación del cáncer generalmente comienza con una mutación del ADN en una sola célula madre, convirtiéndola en una célula carcinogénica. Este proceso implica una pérdida de control sobre la reproducción y diferenciación celulares, usualmente debido a la desactivación de genes supresores de tumores, lo que puede llevar a un crecimiento celular descontrolado. También puede resultar de la conversión de protooncogenes en oncogenes, transformando la célula en maligna. Este proceso de iniciación es irreversible y suele centrarse en la desactivación de un solo gen (32).

Promoción: La fase de promoción implica la expansión clonal de una célula madre iniciadora en un grupo de células no diferenciadas terminalmente. Esta célula puede ser "promovida" para reproducirse por agentes que, aunque tengan bajo potencial carcinogénico por sí solos, pueden incrementar significativamente la producción de

neoplasias tras la exposición a un iniciador. La radiación puede actuar tanto como iniciador como promotor. Después de la iniciación, la célula transformada puede tener ventajas sobre las células normales, como un tiempo de reproducción más corto. Sin embargo, al estar rodeadas de células normales, estas células transformadas pueden ser eliminadas, aunque esta eliminación se vuelve menos probable a medida que su número crece, haciendo la fase de promoción potencialmente reversible (32).

Progresión maligna: La progresión maligna es la etapa final en el desarrollo del cáncer, que sigue a las fases de iniciación y promoción. Durante esta fase, las células cancerosas experimentan una evolución hacia una mayor malignidad, volviéndose independientes de factores promotores y adquiriendo la capacidad de invadir otros tejidos. La principal característica de esta etapa es la habilidad de las células cancerosas para diseminarse desde el tumor original y formar metástasis en diferentes partes del cuerpo. Este proceso complejo incluye una serie de cambios genéticos que afectan la tasa de crecimiento, la respuesta a factores de crecimiento, la capacidad invasiva y el potencial para formar metástasis. También se producen procesos como la angiogénesis, la invasión y la formación de nuevas metástasis. Aunque aún no se comprende completamente cómo la radiación puede influir en estos cambios, se considera que la fase de progresión es irreversible (32).

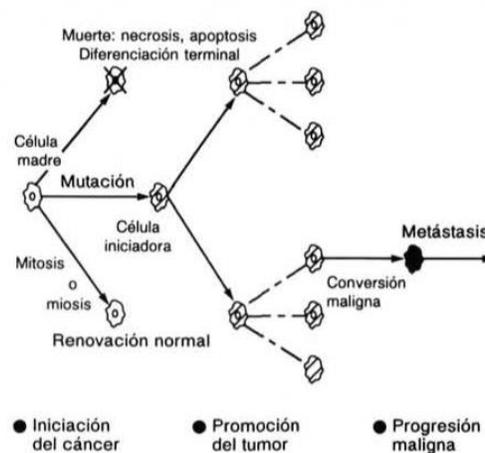


Figura 1. Etapas del cáncer (32).

En el caso del cáncer, los estudios epidemiológicos y experimentales proporcionan evidencia del riesgo de la radiación a dosis de alrededor de 100 mSv o menores, aunque con ciertas incertidumbres (18). Los efectos carcinogénicos de dosis de 1 Gy o más de radiación gamma a altas tasas de dosis están bien documentados y son consistentes (17).

3.4.2.2 Efectos de dosis bajas de radiación en la salud

El UNSCEAR, basándose en la información radiobiológica y radioepidemiológica disponible, ha realizado varias estimaciones cuantitativas sobre los efectos de las dosis bajas de radiación en la salud. Estas estimaciones han llevado al comité científico a mantener la opinión de que la radiación es un carcinógeno débil y una causa aún más limitada de enfermedades hereditarias (32). A continuación, se presenta un resumen de las estimaciones cuantitativas elaboradas por el UNSCEAR.

Estimaciones radiobiológicas:

Para dosis crónicas bajas de radiación de alrededor de 1 mSv por año, existe una probabilidad de un exceso de enfermedades malignas de: 10^{-4} por año. Con una probabilidad durante toda la vida: 0,5% y 1 en 40 la proporción de casos de cáncer mortales en la población que pueden atribuirse a la radiación (32).

Estimaciones de los riesgos:

Riesgo de enfermedades malignas: La probabilidad de adquirir un cáncer mortal radioinducido durante toda la vida es de 5% por 1000 mSv en una población nominal de todas las edades; y 4% por 1000 mSv en una población de trabajadores (32).

Riesgos de efectos hereditarios: La probabilidad de efectos hereditarios radioinducidos para todas las generaciones es de 1,2% por 1000 mSv (o 1,2% por generación para una exposición continuada de 1000 mSv por generación) Y la probabilidad de efectos hereditarios en las dos primeras generaciones es de 0,3% por 1000 mS. Finalmente, la probabilidad de efectos hereditarios (trastornos

clínicamente importantes) en la primera generación es de 0,2% y 4% por 1000 mSv (32).

Riesgo de efectos sobre el embrión: Se calcula para aquéllos expuestos en el útero durante el período comprendido entre 8 y 15 semanas después de la concepción. Se encontró una tendencia descendente de la distribución del IQ equivalente a 30 puntos IQ por 1000 mSv. Así también se calculó la dosis necesaria para pasar de un IQ normal a un retraso mental severo es de 1000 mSv o más, tal que la dosis necesaria para pasar de un IQ bajo a un retraso mental severo unos centenares de mSv (32).

3.5 Instrumentación para la medición de la radiación.

3.5.1 Principios de medición de radiación

La observación de un fenómeno da lugar a una información cuantitativa, obtenida mediante la medición de una propiedad física. La medición es el método mediante el cual asignamos un número a una propiedad física comparando esa propiedad con otra propiedad similar tomada como estándar y utilizada como unidad (34).

La radiación es una forma de energía que puede depositarse total o parcialmente en un medio, generando un efecto específico. La detección y medición de radiaciones se basa en observar sus efectos en un medio, y la historia de los detectores de radiación está profundamente ligada al descubrimiento de las radiaciones y sus efectos (35).

Las sustancias radiactivas emiten radiaciones ionizantes de manera autónoma, sin influencia externa. Cada tipo de sustancia radiactiva tiene un tipo de radiación y una energía específica asociada. En muchas aplicaciones de detectores de radiaciones, el objetivo es medir la distribución de energías de la radiación (espectrometría) (35).

La radiación ionizante es invisible, silenciosa, inodora, insípida y no se puede detectar con nuestros sentidos, pero se puede reconocer su existencia a través de los efectos que provocan, gracias a su capacidad de ionizar la materia y

ser absorbidos por ella. La necesidad de su evaluación cuantitativa surge de varios efectos nocivos sobre los organismos vivos (34).

Para la medición de la radiación, se utilizan las siguientes unidades, mostradas en la *tabla 1* (34).

Tabla 1. Unidades físicas para la medición de la radiación (34).

Magnitud	Proceso físico medido	Unidades S.I.
Actividad	Desintegración nuclear	Becquerel (Bq) <i>Desintegraciones/s</i>
Dosis absorbida	Energía depositada	Gray (Gy) <i>[j/kg]</i>
Dosis equivalente	Efecto Biológico	Sievert (Sv) <i>[j/kg]</i>
Dosis efectiva	Riesgos	Sievert (Sv) <i>[j/kg]</i>

3.5.2 Tipos de detectores y contadores

Desde los primeros descubrimientos con rayos X y sustancias radiactivas, los principios básicos de la detección de radiaciones han sido fundamentales para el desarrollo de instrumentos de medición. A lo largo del tiempo, estos instrumentos han experimentado mejoras significativas gracias a los avances en la investigación y tecnología (35). Esta sección presenta una visión general de los principales tipos de detectores y contadores de radiación, basados en los conceptos que han guiado su evolución.

3.5.2.1 Contadores Geiger-Müller

Un medidor o contador Geiger-Müller es un dispositivo que se utiliza para medir y detectar radiaciones ionizantes. Su funcionamiento se basa en el hecho de que cuando los iones que generan una determinada radiación pasan a través del volumen activo del detector, son acelerados por el campo eléctrico, creando un pulso de corriente que señala el paso de la radiación. Los contadores Geiger pertenecen a una familia de detectores de radiación conocidos como *detectores de gas*, específicamente dentro de la sección de *detectores de ionización*. Estos detectores, como su nombre indica, están llenos un gas inerte a baja presión, aproximadamente 0,1 atm (36).

Las cámaras de ionización son los detectores gaseosos más simples. Funcionan al ionizar el gas interno mediante una partícula entrante motivo del estudio, generando pares ion-electrón. Estos se capturan en un cátodo y un ánodo, gracias a un campo eléctrico que atraviesa la dirección de la partícula. A veces, se usan múltiples ánodos para monitorear diversas propiedades físicas y facilitar la discriminación de las partículas (37). Cuando la radiación impacta las moléculas de gas en el tubo, separa los electrones de los átomos. Los electrones son atraídos hacia el ánodo, mientras que los iones positivos se dirigen hacia la pared del tubo. Luego, los electrones se mueven por el circuito y se recombinan con los iones. El contador Geiger mide este flujo de electrones (*figura 2*) (36).

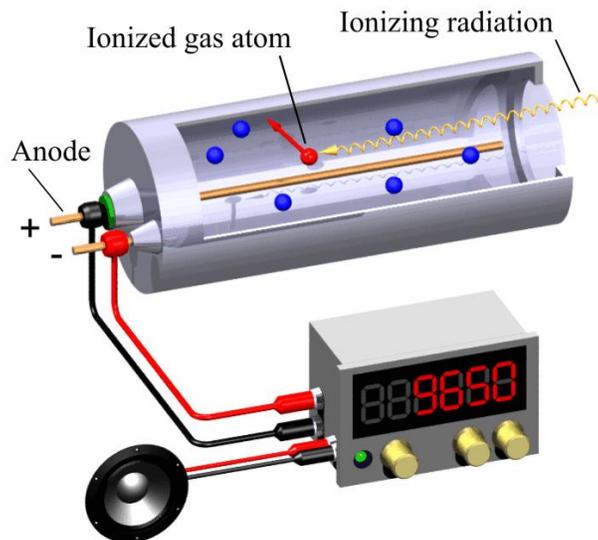


Figura 2. Tubo de un contador Geiger-Müller (36).

Cuando el electrón y el ion son acelerados hacia el electrodo y las paredes de la cámara bajo un alto voltaje, adquieren suficiente energía para colisionar con otros átomos, causando más ionizaciones en un proceso conocido como ionización secundaria. Este ciclo se repite, amplificando la señal original hasta que alcanza un nivel lo suficientemente alto para ser medida (36).

Las cámaras de ionización pueden ser aún más útiles si consideramos que pueden identificar partículas y distinguirlas de otros interferentes. Esto es posible porque la energía que los iones pierden al interactuar con el gas de relleno depende del poder de frenado, el cual está relacionado con la carga nuclear de la partícula incidente, según la Fórmula de Bethe-Bloch (ecuación 27). Así, la energía depositada nos da información sobre el tipo de ión que ingresa (37).

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{aZ^2c^2}{v^2} \ln \left[\frac{bv^2}{c^2-v^2} \right] \quad (27)$$

Para un contador Geiger-Müller, si la diferencia de potencial es baja, los electrones e iones pueden recombinarse en el gas, generando una señal demasiado débil para ser detectada. A ciertos voltajes, los electrones adquieren suficiente energía cinética para causar ionizaciones secundarias, amplificando la señal y permitiendo la identificación de la radiación. La señal amplificada depende del tipo y energía de la partícula incidente. Al aumentar el voltaje, la amplitud de los pulsos crece proporcionalmente. Eventualmente, se alcanza una región, conocida como "plateau", donde la señal se estabiliza y no depende de la ionización inicial, que es donde opera el contador Geiger-Müller. Más allá de esta región, el voltaje es tan alto que provoca descargas en el gas sin la necesidad de radiación, por lo que es crucial no superar este límite (38).

3.5.2.2 Detectores de ionización tipo pozo

Un detector de pozo es una cámara de ionización de gas tipo pozo, en la cual se introduce una sustancia radiactiva para medir su actividad. Esta se mide en unidades de actividad (Becquerel o Curie) a partir de la corriente de ionización que producen las radiaciones emitidas al interactuar con el gas de la cámara. De la

actividad medida por el activímetro depende la dosis administrada al paciente, la calidad del estudio realizado y la protección radiológica del personal. Por eso es de suma importancia asegurar el correcto funcionamiento de estos instrumentos realizando las pruebas de control de calidad adecuadas (39).

Los contadores de pozo se emplean en inmunoanálisis, como la medición de hormonas tiroideas, ensayos de radiactividad en sangre y control de calidad de radiofármacos. También son útiles en el monitoreo de seguridad radiológica, como en pruebas de barrido. Las características del contador de pozo lo hacen una herramienta esencial para ensayos in vitro en medicina nuclear. Sin embargo, presentan restricciones para volúmenes pequeños de muestras y bajas cantidades de actividad (100kBq). Para actividades mayores, la mayoría de radionucleidos experimentan un tiempo muerto excesivo (40).

El detector de pozo consiste en un cristal protegido con un agujero en la parte superior, perforado en el centro para sostener una muestra en un tubo de ensayo. El diámetro del pozo es de aproximadamente 2 a 3 cm, lo que permite que solo una pequeña fracción de la radiación escape (6). Su esquema básico se muestra en la *figura 3*.

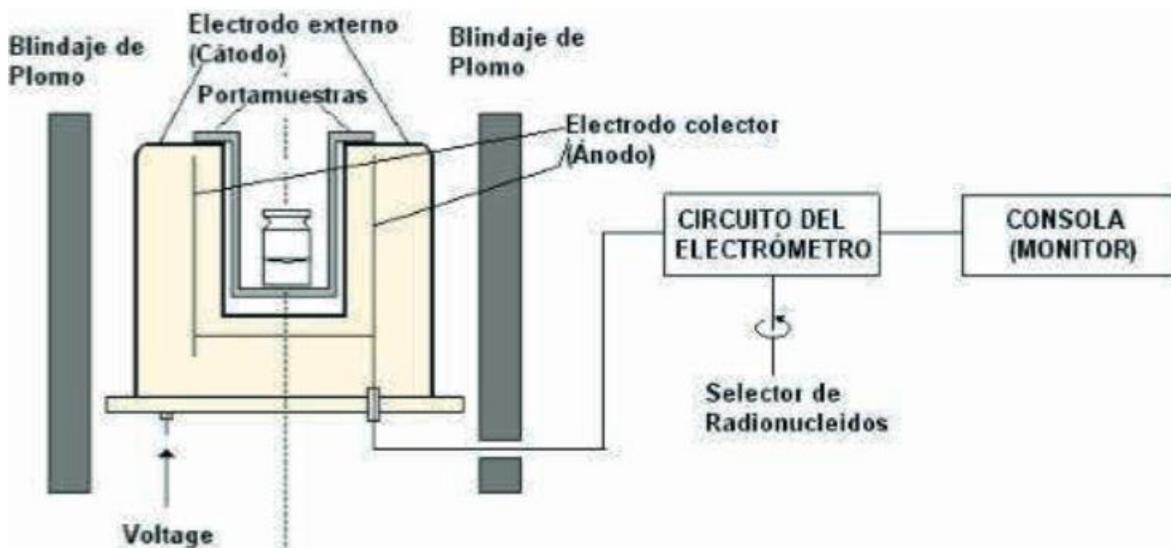


Figura 3. Esquema básico de un detector de ionización tipo pozo (39).

3.5.2.3 Detectores de centello

Los detectores de centelleo se basan en el hecho de que cuando la radiación penetra en determinados materiales, sus átomos o moléculas se excitan y casi instantáneamente emiten luz en longitudes de onda cercanas al espectro visible. Cuando el sistema de amplificación del transductor, como un tubo fotomultiplicador (PM), se conecta a un material centelleante (transparente a la luz emitida), los pulsos de luz se convierten en pulsos eléctricos que pueden ser analizados por el sistema electrónico para obtener información sobre la radiación luminosa (*figura 4*). La electrónica utilizada y el propio detector son lineales, es decir, la altura del pulso eléctrico final es directamente proporcional a la energía depositada por las partículas que caen sobre el detecto (41).

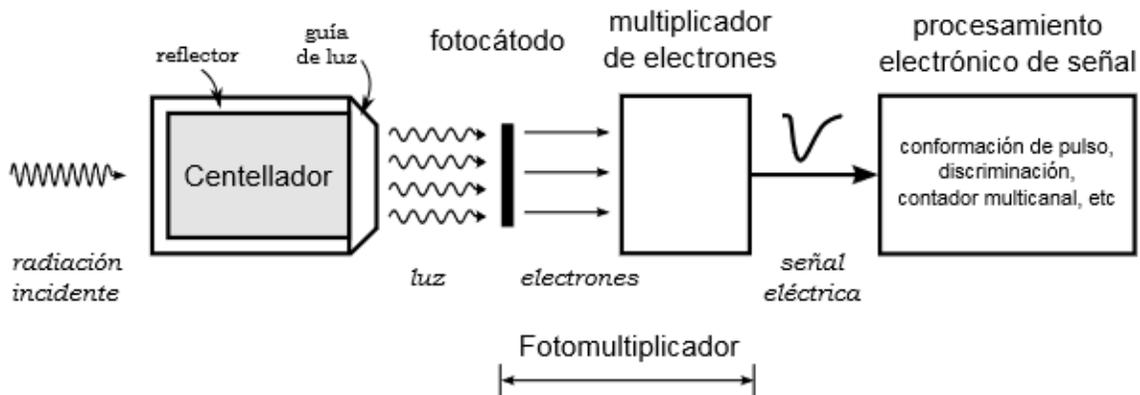


Figura 4. Esquema de un detector de centello con un fotomultiplicador (41).

Las primeras técnicas de detección y recuento de radiaciones ionizantes utilizaban el centelleo en sulfuro de zinc. Aunque en los años treinta fueron desplazadas por métodos eléctricos, en los años cuarenta resurgieron con la introducción de tubos fotomultiplicadores acoplados a centelleadores, permitiendo transformar destellos luminosos en impulsos eléctricos contables. Para un buen centelleador, se requiere alta eficiencia de conversión de energía en fluorescencia, proporcionalidad del rendimiento luminoso a la energía, corta duración de la luminiscencia, y calidad óptica. En 1947 y 1948 se descubrieron varios medios de centelleo de buena calidad, como los centelleadores orgánicos y el cristal de yoduro de sodio activado con talio, que se convirtió en el detector más común para espectrometría de rayos gamma.

Aunque los detectores de centelleador líquido aparecieron en 1948, su uso se popularizó en los años sesenta. Aunque el cristal de INa(Tl) es un detector sólido, el término "detectores de estado sólido" se reserva para dispositivos basados en semiconductores (34).

3.5.2.3 Dosímetro

Un dosímetro es un dispositivo empleado en radioterapia para medir la cantidad de radiación (como rayos X, ionizantes o ultravioleta) que recibe el paciente durante cada sesión de tratamiento (*figura 5*) (42).



Figura 5. Dosímetro personal fílmico (42).

Los dosímetros son dispositivos portátiles que se colocan cerca del cuerpo o en áreas específicas para medir la exposición a la radiación. Equipados con sensores especializados, detectan y miden la intensidad de la radiación en tiempo real. Funcionan con materiales sensibles al tipo de radiación en el que se especializan, como fotopolímeros, que cambian de color o se vuelven opacos al ser expuestos a esta radiación. Tras la exposición, el dosímetro se puede leer para determinar la cantidad de radiación recibida, lo que es crucial para garantizar la seguridad y cumplir con los límites de exposición recomendados (43).

Los dosímetros se utilizan para medir la exposición a la radiación, pero no todos están diseñados para la radioterapia. Estos detectores miden la radiación de iones, generada por equipos de radiodiagnóstico u otras fuentes radiactivas. Su principal función es monitorizar los niveles de radiación a los que están expuestos los técnicos y pacientes durante el uso de estos equipos. La dosimetría personal es esencial para cualquier persona expuesta a fuentes radiactivas, ya sean abiertas o selladas, y actúa como una medida de protección radiológica (42).

Algunos de los dosímetros utilizados son los siguientes:

- **Dosímetro de pluma:** La carga y el voltaje de un capacitor se reducen mediante radiación ionizante. La dosis recibida desde el momento de la carga se puede leer en la posición del cable metálico en la escala del instrumento. El valor de visualización se puede restablecer durante la recarga. Estos dosímetros pueden detectar radiación gamma y rayos X, así como radiación beta (34).
- **Dosímetro de película:** La lámina usada se volverá negra en mayor o menor medida dependiendo de la energía (radiación) recibida. Sobre la película se colocan varios filtros cuya tarea es aumentar la sensibilidad y la capacidad de distinguir entre radiación fuerte y débil. Después de exponer la película a la radiación, se realizan mediciones comparando los tonos de negro con otras películas expuestas a diferentes radiaciones (estándares) (34).
- **Dosímetro de termoluminiscencia (TLD):** En algunos cristales, los rayos X o los rayos gamma provocan cambios microscópicos que dan como resultado luz visible cuando se libera la energía radiante absorbida cuando se calienta el cristal. La dosis se calcula en función de la cantidad de luz emitida (34).
- **Dosímetros digitales:** Utilizan sensores electrónicos, procesan la señal y muestran en la pantalla la dosis de radiación recibida, principalmente en forma de μSv . Estos dispositivos pueden configurarse para generar una señal cuando se alcanza un cierto nivel (34).

3.6 Dicloruro de Radio-223.

El dicloruro de radio-223 ($^{223}\text{RaCl}_2$) es un radiofármaco emisor de partículas α . Como elemento químico el radio 223 pertenece al grupo químico de los metales alcalinotérreos con una vida media de 11.4 días (44).

El ^{223}Ra actúa de manera similar al calcio en el cuerpo humano. Por consiguiente, tiende a acumularse en las áreas de estroma óseo recién formado. Una vez que se localiza en el hueso, el radioisótopo emite partículas alfa de altas energías, pero de corto alcance ($<100\ \mu\text{m}$), lo que permite un efecto altamente localizado, minimizando los efectos perjudiciales en tejidos cercanos (3).

Durante la desintegración del isótopo se transfiere una gran cantidad de energía lineal ($80\ \text{keV}/\mu\text{m}$) que permite que las partículas alfa causen daños directos en el ADN de las células cancerosas cercanas produciendo un efecto citotóxico potente (44). lo que da lugar a efectos adicionales en los osteoblastos y osteoclastos adyacentes a la zona tumoral regulando o alterando su actividad (45).

El uso médico del ^{223}Ra ha sido recientemente aprobado por la FDA en 2013 para el tratamiento de hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tras la publicación de un ensayo aleatorizado de fase III que mostró un beneficio en la supervivencia general (46), por lo que el dicloruro de radio 223 presenta un perfil de seguridad mejorado en comparación con agentes no selectivos. (21).

El ^{223}Ra tiene una cadena de decaimiento compleja (*Figura 6*). Inicia su descomposición con una vida media de 11.4 días, liberando una partícula alfa y transformándose en Radón-219 (^{219}Rn) con una vida media de solo 3.96 segundos. Este a su vez emite una partícula alfa y se convierte en Polonio-215 (^{215}Po) con una vida media extremadamente corta de 1.78 milisegundos. A continuación, el ^{215}Po se descompone a Plomo-211 (^{211}Pb) a través de una emisión beta con una vida media de 36.1 minutos. El Plomo-211 emite una partícula alfa y se transforma en Bismuto-211 (^{211}Bi) con una vida media de 2.17 minutos. Este se descompone en Talio-207

(^{207}Tl) a través de una emisión beta con una vida media de 4.77 minutos que finalmente decae a Plomo-207 (^{207}Pb), un isótopo estable (47).

Cabe destacar que el ^{223}Ra emite una energía total de 28.2 MeV, de los cuales el 95.3% proviene de emisiones alfa con un rango de energía 5-7.5 MeV, el 3.2% de partículas beta con energías de 0.445 MeV y 0.492 MeV y aproximadamente el 1.1% proviene de emisiones gamma con energías de 0,01-1,27 MeV (48).

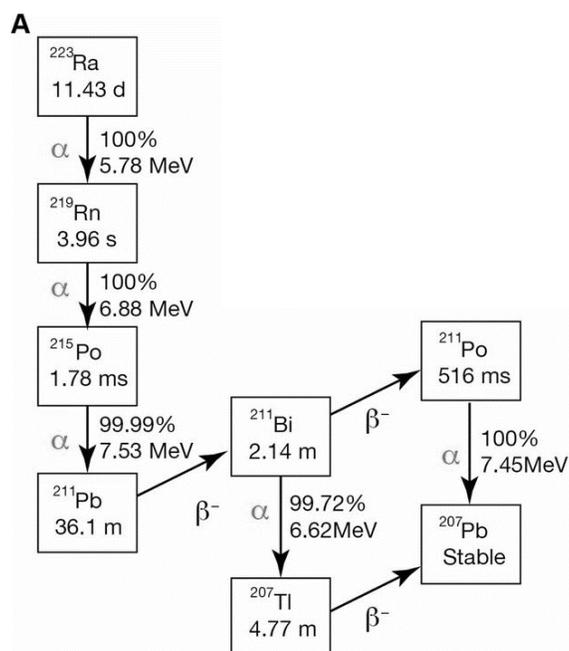


Figura 6. Cadena de decaimiento del ^{223}Ra (20)

3.7 Administración y Consideraciones del Fármaco Dicloruro de Radio-223

El Dicloruro de Radio-223 se encuentra en su forma farmacéutica como una solución inyectable e isotónica con un pH comprendido entre 6.0 y 8.0 (2). Es una solución preparada para su uso que no debe mezclarse ni diluirse. Previo a su aplicación se debe realizar una inspección visual asegurándose de que el fármaco sea una solución transparente y sin partículas. Se recomienda suministrar una actividad de 55 kBq por unidad de peso. La dosis es la misma independientemente de la edad del paciente (44).

Los efectos de la administración del fármaco en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática no han sido completamente estudiados, pero debido a que la principal vía de eliminación del radiofármaco son las heces y que el fármaco no se metaboliza en el hígado ni se elimina de manera biliar, no se prevén efectos nocivos para pacientes con estos padecimientos (2).

Sin embargo, es crucial evaluar las comorbilidades del paciente y garantizar una función hepática y renal adecuada antes de iniciar el tratamiento con ^{223}Ra . Además, se debe recabar información sobre historiales previos de fracturas o síndrome de compresión medular, asegurándose de que no estén presentes al momento de comenzar el tratamiento. No es obligatorio que el paciente acuda en ayunas, pero es importante que esté adecuadamente hidratado. En cuanto a la medicación, se considerará suspender suplementos de calcio, fosfatos o vitamina D aproximadamente 15 días antes de comenzar con el tratamiento de ^{223}Ra (2,44).

Se ha observado supresión de la médula ósea, incluyendo trombocitopenia, neutropenia, leucopenia y pancitopenia, en pacientes tratados con dicloruro de ^{223}Ra . Además, la eficacia y seguridad de la quimioterapia citotóxica posterior al tratamiento aún no han sido establecidas. Asimismo, no se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Es importante destacar que, debido a la excreción fecal ^{223}Ra , la radiación podría agravar la enfermedad intestinal inflamatoria aguda. Por último, aunque se ha notificado un aumento del riesgo de osteonecrosis mandibular (ONJ) en pacientes tratados con bifosfonatos y ^{223}Ra , en un estudio de fase III, se registraron casos de ONJ en un 0,67% de los pacientes del grupo del radiofármaco en comparación con un 0,33% en el grupo placebo. Sin embargo, todos los pacientes con ONJ también fueron expuestos previa o concomitantemente a bifosfonatos (2).

Los efectos secundarios a la aplicación del radiofármaco incluyen en su mayoría efectos no hematológicos, entre los que se incluyen diarrea (40% de los pacientes), fatiga (25%) náuseas y vómito (20%) y finalmente la deshidratación (3%) (49).

3.8 Biodistribución y absorción del Radio-223 en humanos

Los principales datos de biodistribución en el cuerpo humano fueron obtenidos de un estudio llevado a cabo en Japón, dirigido por Keisuke Yoshida y otros colaboradores en el año 2016 (50). Este estudio de fase I, abierto y no aleatorizado, examinó la farmacocinética y la dosimetría de radiación de una dosis única de radio-223 en pacientes japoneses con cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas. Se reclutaron seis pacientes japoneses varones (edad media de 72.5 años, rango de 65 a 79 años) con adenocarcinoma de próstata en etapa IV confirmado histológica o citológicamente. Se administró una dosis única intravenosa (IV) de radio-223 durante un período de 2 a 5 minutos: el grupo 1 recibió una dosis de 50 kBq/kg y el grupo 2 recibió una dosis de 100 kBq/kg (50).

Después de la inyección IV, el ^{223}Ra fue eliminado rápidamente de la sangre de manera multifásica. La fracción de la actividad inyectada de radio-223 retenida en el cuerpo completo 24 horas después de la inyección fue del 85% (Figura 2). Los resultados de biodistribución mostraron que la captación ósea inicial fue del 52% (rango de 41 a 57%). La máxima actividad de ^{223}Ra en el hueso se observó dentro de las 2 horas posteriores a la dosificación (Figura 7). La actividad de ^{223}Ra pasó por el intestino delgado dentro de las 24 horas. No se detectó actividad en otros órganos. La mayor dosis de radiación de ^{223}Ra se encontró en las células osteogénicas; las dosis absorbidas calculadas en las células osteogénicas y en la médula ósea roja fueron de 0.76 Gy/MBq y 0.09 Gy/MBq, respectivamente (50).

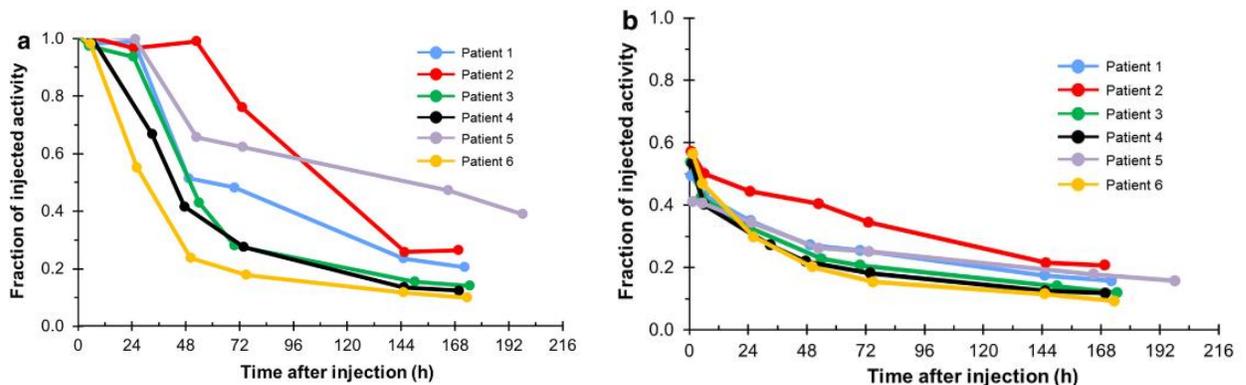


Figura 7. Perfil farmacocinético de una dosis única de dicloruro de radio 223 en el cuerpo entero **a** y en hueso **b** (50).

Se presentó la *tabla 2* de dosis absorbidas por órgano, donde se emplean *Gy/MBq*, que representa la dosis absorbida por unidad de actividad radiactiva. Es una medida de la cantidad de radiación absorbida por el tejido por cada unidad de actividad radiactiva administrada (51).

Tabla 2. Dosis media absorbida por órganos (50).

Órgano/Tejido	Gy/MBq
Células osteogénicas	761
Médula ósea roja	91.6
Intestino grueso superior	24.4
Intestino grueso inferior	18.8
Cuerpo entero	14.0
Intestino delgado	5.42
Riñones	2.00
Hígado	1.87
Vejiga urinaria	1.54
Corazón	0.954
Ovarios	0.269
Vesícula biliar	0.151
Útero	0.144
Estómago	0.0775
Suprarrenales	0.0635
Músculo	0.0605
Páncreas	0.0604
Cerebro	0.0498
Bazo	0.0439
Testículos	0.0330
Pulmones	0.0323
Tiroides	0.0318
Piel	0.0313
Timo	0.0223

Además, en el artículo titulado "Radio-223 en el tratamiento de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración: Revisión de la literatura y procedimiento", escrito por J. Orcajo-Rincón (44), se incluye la *tabla* que muestra las dosis absorbidas y sus emisiones en los órganos más representativos, teniendo en cuenta las emisiones adicionales provenientes de los núcleos hijos del ^{223}Ra .

Tabla 3. Dosis absorbida por órganos (44).

Dosimetría Órgano diana	Emisión alfa (Gy/MBq)	Emisión beta (Gy/MBq)	Emisión gamma (Gy/MBq)	Dosis total (Gy/MBq)
Pared del intestino grueso inferior	0.00000	0.04560	0.00085	0.04645
Pared del intestino delgado	0.00319	0.00360	0.00047	0.00726
Pared del intestino grueso superior	0.00000	0.03150	0.00082	0.03232
Pared gástrica	0.00000	0.00002	0.00012	0.00014
Pared cardíaca	0.00161	0.00007	0.00005	0.00173
Tiroides	0.00000	0.00002	0.00005	0.00007
Mamas	0.00000	0.00002	0.00003	0.00005
Riñones	0.00299	0.00011	0.00011	0.00320
Hígado	0.00279	0.00010	0.00008	0.00298
Médula roja	0.13200	0.00642	0.00020	0.13879
Células osteogénicas	1.14000	0.01490	0.00030	1.15206
Pared de la vejiga urinaria	0.00371	0.00016	0.00016	0.00403

3.9 Biodistribución y Absorción de Radio-223 en Ratones

Los principales datos de Biodistribución en ratones fueron reportados por un experimento por Diane S. Abou (52). Para el experimento se utilizaron ratones machos esqueléticamente maduros (mayores de 14 semanas de edad) pertenecientes a las cepas CD-1, C57Bl/6 y Nu/Nu con alimento estándar sin restricciones. A los ratones se les administró una actividad de 10 kBq de $^{223}\text{RaCl}_2$ equivalentes a 150 μL , y se los sacrificó a una, cuatro y 24 horas. Para determinar la actividad remanente de todo el cuerpo en estos tiempos, se colocaron ratones anestesiados en un calibrador de dosis ($n = 5$). La actividad del tejido se analizó mediante conteo gamma. Para las muestras de autorradiografía de cuerpo entero, los ratones se sacrificaron a las 24 horas ($n = 3$). No se aplicaron productos químicos de fijación ni descalcificación a los tejidos de ratón, que se almacenaron (-80°C) o se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido. (52).

El artículo presenta los siguientes resultados.

La marcación ósea a las cuatro y 24 horas no fue estadísticamente significativa en comparación con la lectura inicial, lo que confirma informes anteriores de que el ^{223}Ra (y sus radioisótopos hijos de vida corta) no se redistribuyen en roedores ni en humanos. Por lo tanto, se centró el interés en la distribución aguda del Radio-223. Se observa que a las 24 horas después de la administración, se midió un $51.19\% \pm 11.53\%$, un $46.68\% \pm 5.12\%$, y un $30.78\% \pm 3.99\%$ de actividad inyectada (AI) por gramo en la tibia, el fémur y las vértebras, respectivamente (52).

Se observó la captación en el bazo, el estómago y los órganos intestinales, así como la eliminación renal y el paso temprano por la vejiga (Figura 8). Estos resultados muestran los niveles no despreciables de ^{223}Ra fuera del hueso y revelan que una fracción estadísticamente significativa ($>25\%$ IA) del agente transita rápidamente hacia el intestino delgado y el intestino grueso para ser excretado (ilustración 3A). La captación de ^{223}Ra en los huesos ($>30\%$ de actividad inyectada por gramo) a las 24 horas también estuvo acompañada de una actividad remanente en el riñón

($2.33\% \pm 0.36\%$), los intestinos ($5.73\% \pm 2.04\%$) y el bazo ($10.5\% \pm 5.9\%$) (Figura 3B) (52).

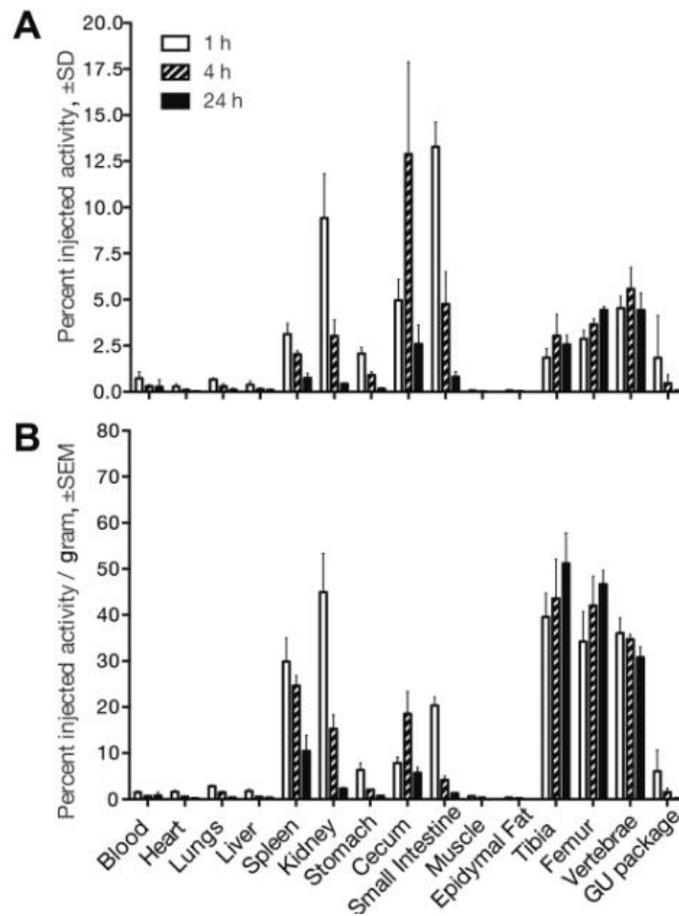


Figura 8. Biodistribución del $^{223}\text{RaCl}_2$ en ratones (52).

3.10 Ratones CD1

El ratón de laboratorio es el mamífero más destacado para la investigación genética moderna. También es utilizado en diversas áreas de investigación, como el cáncer, la inmunología, la toxicología, el metabolismo, la biología del desarrollo, la diabetes, la obesidad, el envejecimiento y la investigación cardiovascular. Son valorados por su pequeño tamaño, corto ciclo de vida, facilidad de cría en laboratorio y por ser los mamíferos mejor caracterizados genéticamente (53).

Los ratones pertenecen al orden Rodentia, y la mayoría de los utilizados en investigación pertenecen al género *Mus*. Dentro de este género, se encuentra *Mus musculus domesticus* (el ratón común). Aunque los ratones de laboratorio provienen de subespecies de *Mus musculus* y de otras especies del género *Mus*, se les suele referir simplemente como *Mus musculus* o "ratones de laboratorio" (53).

El ratón es un animal de uso común en los estudios científicos sobre cuestiones biológicas y se clasifica como exogámico (outbred) si es genéticamente diverso y endogámico (inbred) si es genéticamente homogéneo (54). Los ratones genéticamente diversos, o híbridos, se denominan stocks, mientras que los ratones genéticamente idénticos se llaman cepas, ambos ampliamente usados en la investigación. Swiss Webster, ICR y CD-1 están entre los stocks más comúnmente utilizados (53).

3.10.1 Características biológicas de los ratones CD1.

La cría de ratones ha generado una gran diversidad genética, cada una con aplicaciones específicas en investigación. La variedad CD-1 (*Mus musculus domesticus*) (figura 9) es especialmente útil en laboratorio por su tamaño y comportamiento dócil, facilitando su manejo. Estos ratones se emplean en áreas de investigación como oncología, vacunación, teratología, embriología, nutrición y reproducción (55).

El ratón es un mamífero de sangre caliente con hábitos nocturnos, cuyo comportamiento está influenciado por feromonas. Posee un agudo sentido del olfato que le permite identificar a sus congéneres y detectar intrusos, así como localizar pareja. Su sentido del tacto facilita el movimiento en la oscuridad, mientras que su oído, capaz de percibir sonidos ultrasónicos (22-90 kHz), y su visión adaptada a la oscuridad, le ayudan a orientarse. Su gusto está desarrollado para detectar sabores amargos, ácidos y tóxicos. Es sensible a los cambios de temperatura, lo que afecta su fisiología. Socialmente, es una especie gregaria, con una organización territorial y jerárquica. Su actividad sexual se da principalmente durante la noche, con un ciclo

reproductivo poliéstrico de 4-5 días, y un periodo de gestación de 19 a 21 días, con un promedio de 8 a 10 crías por camada. Al nacer, pesan entre 1 y 2 gramos, son ciegos, sordos, y sin pelaje. Al tercer día, desarrollan pelaje, y a los 12 días abren los ojos y el oído externo. Empiezan a comer a los 14 días y se destetan al día 21, alcanzando un peso de 11-14 gramos. Con una esperanza de vida de 1 a 1.3 años, su sistema inmune y genoma similar al humano lo convierten en un modelo ideal para investigaciones que requieren estudiar múltiples generaciones en poco tiempo (56).



Figura 9. Ratones CD1 del bioterio de la Facultad de Medicina, UAEMéx

3.10.2 Aplicaciones en estudios radiobiológicos:

Se sabe que es difícil determinar la confiabilidad y repetibilidad de los experimentos realizados en ratones exógamos (entre ellos la cepa CD1), pero se considera que funcionan como un mejor recurso cuando el resultado de la prueba se aplica a humanos debido a la diversidad genética de los mismos comparada con los ratones endogámicos (54).

La modelización animal es esencial para el estudio de la radiobiología y el avance de la oncología radioterápica clínica, ya que proporciona datos preclínicos. Los modelos murinos, en particular, han sido ampliamente utilizados en el estudio de la

radiobiología tanto de tumores como de tejidos normales debido a su rentabilidad y versatilidad. La tecnología ha avanzado significativamente en las técnicas de radiación preclínicas para permitir la irradiación conformada y guiada por imágenes de animales pequeños, con el fin de imitar las capacidades de tratamiento humano (57).

Se ha demostrado que la respuesta radiobiológica de tumores y tejidos normales en ratones varía respecto a las vías celulares y moleculares humanas. Las técnicas de irradiación en animales pequeños utilizan diferentes límites anatómicos y pueden tener propiedades físicas distintas a las de la radioterapia humana (58).

El estudio de la biología de la radiación ha avanzado mucho gracias al uso de modelos animales, y muchos de los principios básicos de este campo se han derivado de experimentos con animales. Durante décadas, se han utilizado experimentos en modelos preclínicos con la premisa de que ofrecerán a los científicos y médicos una mayor comprensión de los procesos de las enfermedades y ayudarán en el desarrollo de estrategias eficientes y efectivas para prevenir, curar y mitigar los efectos del cáncer y la radiación. Los modelos preclínicos también son útiles para probar nuevos fármacos y terapias combinadas antes de asumir los gastos y riesgos de los estudios en humanos (58).

Los modelos animales no solo pueden prevenir la exposición de los humanos a sustancias nocivas, sino que también han demostrado ser esenciales para desentrañar los mecanismos moleculares y fisiológicos de la respuesta a la radiación. En el campo de la medicina, el uso de ratones ha proporcionado información sin precedentes en biología molecular, lo que ha llevado a herramientas de diagnóstico más específicas y a la identificación de numerosos objetivos para fármacos. El uso de ratones para estudiar la respuesta tumoral a posibles terapias se ha convertido en una parte típica del proceso de desarrollo en oncología (58).

4. Planteamiento de Problema

El ^{223}Ra es un radiofármaco emergente utilizado en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico. Aunque se ha demostrado su eficacia terapéutica en humanos, es crucial determinar con gran detalle su biodistribución y dosimetría en diferentes tejidos y órganos para optimizar su uso clínico y garantizar la seguridad radiológica de los pacientes, evaluando posibles concentraciones del radiofármaco dañinas en órganos sanos, debido a que el esquema de decaimiento del ^{223}Ra es complejo e incluye varios núcleos hijos, cada uno con emisiones radioactivas de partículas alfa, beta y gamma. Por lo tanto, el objetivo de esta investigación es cuantificar la dosis absorbida del dicloruro de ^{223}Ra en los órganos de interés; corazón, riñón, intestino delgado, hígado, fémur y bazo, tras su administración intraperitoneal en ratones CD1.

5. Justificación

En este estudio, se analizarán las dosis absorbidas por diversos órganos tras la administración de dicloruro de radio-223. Este radiofármaco, utilizado en el tratamiento de metástasis óseas, emite partículas alfa que tienen una alta capacidad de ionización y un alcance limitado en los tejidos. Esta característica es ventajosa para destruir células cancerosas, pero también implica un riesgo potencial de daño significativo a los tejidos normales adyacentes.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio es determinar con precisión las dosis absorbidas por cada órgano y evaluar si estas dosis superan los límites considerados seguros. Los datos obtenidos permitirán ajustar las dosis administradas para maximizar el efecto terapéutico mientras se minimiza el riesgo de efectos adversos. La importancia del estudio radica en la necesidad de mejorar la seguridad y eficacia de los tratamientos radioterapéuticos, optimizando las dosis administradas y minimizando los riesgos asociados.

Esta investigación, por tanto, no solo tiene implicaciones directas en la práctica clínica y la seguridad del paciente, sino que también contribuirá al conocimiento científico en el campo de la radiobiología y la radioprotección, ayudando a establecer estándares más elevados y precisos para el manejo del radio 223 en la medicina.

6. Hipótesis

La biodistribución del dicloruro de ^{223}Ra en murino no produce dosis absorbidas dañinas a órganos sanos para dosis administradas de $5.80\ \mu\text{Ci}$ ($214.6\ \text{kBq}$).

7. Objetivos:

Objetivo General

- Cuantificar la dosis absorbida dada por la inyección vía intraperitoneal de dicloruro de radio 223 en corazón, riñón, intestino delgado, hígado, fémur y bazo de ratones CD1 sanos.

Objetivos específicos

- Determinar la actividad del radiofármaco dicloruro de ^{223}Ra a las 0.5, 1, 2 y 4h en corazón, riñón, intestino delgado, hígado, fémur y bazo de ratones de la cepa CD1 tras la administración intraperitoneal en distintos tiempos.
- Determinar un modelo radiofarmacocinético del radiofármaco.
- Determinar las dosis absorbidas a través de la metodología MIRD y verificar que no sean radiotóxicas.

8. Material y método

8.1 Diseño del estudio

Experimental, longitudinal.

8.2 Universo

Se utilizaron 8 ratones machos CD1.

8.3 Método de muestreo

Selección Aleatoria.

8.4 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión: Se utilizaron ratones CD1 machos con un peso entre 30-35 gr, sanos y con una edad entre 11 y 12 semanas.

Criterios de exclusión: ratones hembra, ratones que presenten algún signo de enfermedad, ratones que no cumplan con el peso y la edad.

8.5 Tamaño de la muestra

Se utilizaron 8 ratones los cuales fueron divididos aleatoriamente en función al tiempo de sacrificio en cuatro grupos con dos roedores cada uno, siendo sacrificados a las 0.5, 1, 2 y 4h respectivamente posteriores a la inyección del radiofármaco.

8.6 Obtención de órganos de interés

El manejo y obtención de órganos se realizó de acuerdo a las normas de la Comisión de Bioética de la Facultad de Medicina de la UAEMex y la NORMA Oficial Mexicana: *NOM-062-ZOO-1999*.

Para llevar a cabo el estudio, inicialmente se inyectó a los roedores con una actividad media de 5.80 μCi (214.6 kBq) equivalente a 1 ml de dicloruro de radio 223. Para la correcta inyección del fármaco se sujetó al animal boca arriba tomando como referencia la parte posterior del abdomen en dirección de la línea media. Se inclinó desplazando las vísceras en dirección a la posición cefálica. Posteriormente fue desinfectada la zona y utilizando una jeringa con aguja calibre 21 se inyectó el radiofármaco lentamente.

Posteriormente, los ratones fueron sacrificados conforme al tiempo establecido utilizando una cámara de CO_2 . Luego, se procedió mediante la exanguinación de los roedores por punción cardiaca directa. Para la extracción de órganos, se efectuó una incisión en el abdomen de cada roedor para acceder a la cavidad peritoneal. Utilizando instrumentos quirúrgicos estériles, se identificaron y aislaron los órganos de interés: el corazón, riñón, intestino delgado, hígado, fémur y bazo. Cada órgano fue extraído meticulosamente para evitar daños o contaminación durante el proceso. Una vez extraídos, se llevó a cabo una limpieza de los órganos para eliminar cualquier tejido circundante o residuo de sangre. Finalmente, los órganos fueron almacenados en contenedores debidamente etiquetados para su posterior análisis.

8.7 Medición de la actividad en órganos.

Los órganos extraídos fueron pesados con una báscula de precisión. Los resultados de estas mediciones fueron registrados meticulosamente en una libreta de laboratorio. Una vez pesados, los órganos se colocaron dentro del detector de pozo para medir su actividad radiactiva. Los valores de la actividad de cada órgano fueron cuidadosamente anotados para asegurar un registro completo y preciso de los datos experimentales. Posteriormente, los órganos se separaron y se colocaron en

contenedores individuales apropiados para prevenir la contaminación cruzada entre las muestras y facilitar su eliminación posterior de manera segura.

8.8 Determinación del modelo radiofarmacocinético

Para la determinación del modelo radiofarmacocinético se considera una incorporación del radiofármaco instantánea y una eliminación del radiofármaco por excreción biológica y por decaimiento radioactivo. Consideramos una vida media efectiva caracterizada por la suma de los tiempos de vida media biológica y física, calculados mediante la expresión siguiente:

$$\frac{1}{T_{\frac{1}{2},ef}} = \frac{1}{T_{\frac{1}{2},b}} + \frac{1}{T_{\frac{1}{2},f}} \quad (28)$$

Por lo tanto, en base a la ecuación (4) de la sección 3.2.3, se considera una constante de decaimiento radioactivo efectiva dada por la suma de las constantes de decaimiento físico y biológico:

$$\lambda_{ef} = \lambda_f + \lambda_b \quad (29)$$

De los datos de la actividad a tiempo específicos en la región de interés se generó una curva de actividad del radionúclido. Esta curva de actividad $A(t)$ es el modelo radiofarmacocinético. Se encontró dicha curva mediante un ajuste a una función exponencial a los datos provenientes del experimento. La función exponencial tiene la forma:

$$y = a_1 e^{-b_1 x} + a_2 e^{-b_2 x} + a_3 e^{-b_3 x} \quad (30)$$

Donde a_1, a_2, a_3, b_1, b_2 y b_3 son constantes que se determinan mediante el ajuste de los datos experimentales a la función exponencial. El ajuste exponencial a utilizar se define en base al ajuste con un coeficiente de determinación R^2 más cercano a 1, calculado mediante la ecuación:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^N (y_i - \mu)^2} \quad (31)$$

Donde y_i son los valores observados, \hat{y}_i los valores predichos por el modelo para cada observación y μ la media de los datos.

Para ajustar los datos a la función exponencial, se utilizó el software *OriginLab*. Este programa realiza un ajuste por mínimos cuadrados de los datos experimentales a la función exponencial, determinando los valores óptimos de las constantes a y b que mejor describen los datos.

Posteriormente se obtiene la actividad acumulada \tilde{A} mediante la *ecuación 20*, mencionada en el *capítulo 3.3.2*. Se considera que la actividad comienza en $t = 0$ y se continua hasta la completa desaparición del ^{223}Ra en $t \rightarrow \infty$.

8.9 Cálculo de la dosis absorbida por órgano

La dosis media absorbida \bar{D} se calcula mediante la *ecuación 22*, mencionada en el *capítulo 3.3.2*.

Donde el factor de conversión S para los órganos de interés y el para el radionúclido ^{223}Ra es obtenido mediante el software *Olinda* mencionado en la sección 3.3.3. Es utilizada la actividad acumulada \tilde{A} calculada previamente.

Dado que el software *OLINDA* reporta los valores de S correspondientes a masas en múltiplos enteros, es necesario realizar una interpolación de los datos para obtener resultados que reflejen con mayor precisión las condiciones experimentales. Para este propósito, se ha empleado el método de interpolación por splines cúbicos. Este enfoque fue seleccionado debido a que las especificaciones del software indican que las interpolaciones lineales no representan de manera fiable los resultados reales, especialmente en el contexto de la dosimetría, donde las relaciones entre masa y dosis absorbida pueden ser no lineales. Por lo tanto, el uso de splines cúbicos permite una mejor aproximación, capturando con mayor fidelidad las variaciones sutiles en los datos.

El método de splines cúbicos consiste en construir una función spline $S(x)$, que es una combinación de polinomios cúbicos definidos por tramos entre cada par de puntos de datos (x_i, y_i) (59). La función $S(x)$ se define de la siguiente manera:

$$S(x) = S_i(x), \quad \forall x: x_i \leq x \leq x_{i+1} \quad (32)$$

donde cada $S_i(x)$ es un polinomio cúbico de la forma:

$$S_i(x) = a_i(x - x_i)^3 + b_i(x - x_i)^2 + c_i(x - x_i) + d_i \quad (33)$$

Los coeficientes a_i , b_i , c_i y d_i se determinan imponiendo las siguientes condiciones (59):

1. Condición de paso por los puntos:

$$S_i(x_i) = y_i \wedge S_i(x_{i+1}) = y_{i+1} \quad (34)$$

2. Condición de suavidad. Los splines cúbicos deben tener continuidad en la primera y segunda derivada en los puntos x_i .

3. Condición de frontera. Se establece la condición de frontera natural, que dice que la segunda derivada en los extremos debe ser cero.

Estas condiciones generan un sistema de ecuaciones lineales que se resuelve para encontrar los coeficientes a_i , b_i , c_i y d_i para cada tramo. Una vez determinados, estos coeficientes permiten interpolar cualquier valor dentro del rango de los datos con alta precisión y suavidad (59).

Para llevar a cabo este proceso, se utiliza el software Python junto con la biblioteca NumPy para facilitar los cálculos necesarios de manera que permite realizar las interpolaciones con el método de splines cúbicos de manera eficiente, asegurando que los datos ajustados sean precisos y reflejen fielmente los resultados experimentales

8.10 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico del modelo radiofarmacocinético propuesto, se emplearon los datos obtenidos experimentalmente. Estos datos son presentados en forma de gráficas que representan la actividad en función del tiempo t para cada órgano de interés. La incertidumbre asociada a estos datos se determinó mediante la desviación estándar de las mediciones correspondientes a cada punto temporal. Para dicho propósito se empleó la siguiente ecuación:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_i (x_i - \mu)^2}{N}} \quad (35)$$

Donde x_i representa cada dato, μ la media de los datos y N en número total de datos.

Para la propagación de errores para una razón dada de la forma:

$$R = \frac{A}{B} \quad (36)$$

Donde R es la razón de división entre dos cantidades A y B con una incertidumbre asociada Δ_A, Δ_B respectivamente, utilizamos la ecuación siguiente:

$$\Delta_R = R \sqrt{\left(\frac{\Delta_A}{A}\right)^2 + \left(\frac{\Delta_B}{B}\right)^2} \quad (37)$$

Donde Δ_R es la incertidumbre asociada a la razón R . En caso de que Δ_B sea igual a cero, se utiliza la siguiente expresión:

$$\Delta_R = \frac{\Delta_A}{B} \quad (38)$$

8.11 Determinación de riesgo

Se establecieron límites de dosis seguros para cada órgano basados en recomendaciones y pautas desarrolladas por autoridades y expertos en protección radiológica (17,24). En este caso se utilizaron datos proporcionados por la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP 103 e ICRP 118). El daño producido

al cuerpo humano por todo tipo de radiación recibida se mide con una magnitud llamada dosis de radiación, cuyas unidades son el sievert (Sv) (60).

El daño causado al cuerpo humano por la radiación se mide utilizando la dosis absorbida, expresada en grays (Gy), y la dosis equivalente, expresada en sieverts (Sv). El gray mide la cantidad de energía absorbida por unidad de masa en un tejido, el sievert ajusta esta medida para reflejar el efecto biológico de diferentes tipos de radiación (60).

Se utilizaron los datos de dosis absorbida discutidos en la sección 3.4.1.2, que pueden consultarse para los órganos de interés en la *tabla 4*. Luego, la dosis absorbida calculada de cada órgano se comparó con los límites de dosis segura establecidos. Si la dosis absorbida por un órgano en particular excede los límites de seguridad, es posible que ese órgano este en riesgo de daño por exceso de dosis de radiación.

Tabla 4. Límites de dosis segura por órgano de interés.

Órgano	Límite de dosis segura [Gy]
Corazón	0.5-1
Riñón	7-8
Intestino delgado	~10
Hígado	13-16
Femur (médula osea)	0.5
Cabezas femorales	~50
Bazo	~40

9. Resultados

9.1 Actividad por tiempo y por órgano

Basado en los resultados experimentales, se generaron las *tablas 5-12*, que detallan la actividad medida en función del tiempo, desglosada por órgano y por roedor. Se considera la actividad de fondo medida equivalente a 0.01 μCi . Así también se calcula la actividad específica en base a la expresión siguiente:

$$\text{Actividad específica } (\mu\text{Ci/g}) = \frac{\text{Peso del organo(g)}}{\text{Actividad medida en el órgano}(\mu\text{Ci})} \quad (39)$$

Para el tiempo $t=40$ min se sacrificaron dos ratones (ratón 7 y ratón 8) cuyos resultados de actividad por tiempo y por órgano se muestran en las *tablas 5 y 6*.

Tabla 5. Actividad a $t=40$ m ratón 7.

Órgano	Peso (g)	Actividad μCi	Actividad menos fondo μCi	Actividad específica $\mu\text{Ci/g}$
Riñones	0.5239	0.97	0.96	1.83241077
Hígado	1.9423	0.22	0.21	0.10811924
Bazo	0.143	0.08	0.07	0.48951049
Corazón	0.1852	0.01	0	0
Fémur	0.2794	0.18	0.17	0.60844667
Intestino Delgado	1.514	0.26	0.25	0.1651255

Tabla 6. Actividad a $t = 40m$ ratón 8.

Órgano	Peso (g)	Actividad (μCi)	Actividad menos fondo (μCi)	Actividad específica ($\mu\text{Ci/g}$)
Riñones	0.5655	0.11	1	1.768346596
Hígado	1.9001	0.21	0.2	0.105257618
Bazo	0.2142	0.11	0.1	0.466853408
Corazón	0.2528	0.02	0.01	0.039556962
Fémur	0.2121	0.19	0.18	0.848656294
Intestino Delgado	1.6899	0.37	0.36	0.213030357

Para el tiempo $t=2$ h se sacrificaron dos ratones (ratón 1 y ratón 2) cuyos resultados de actividad por tiempo y por órgano se muestran en la tabla 7 y 8.

Tabla 7. Actividad a $t=2$ h ratón 1.

Órgano	Peso (g)	Actividad (μCi)	Actividad menos fondo (μCi)	Actividad específica ($\mu Ci/g$)
Riñones	0.7411	0.22	0.21	0.28336257
Hígado	3.0421	0.11	0.1	0.03287203
Bazo	0.2116	0.07	0.06	0.28355388
Corazón	0.1854	0	0	0
Fémur	0.3468	0.15	0.14	0.40369089
Intestino Delgado	3.0726	0.36	0.35	0.11391004

Tabla 8. Actividad a $t=2$ h ratón 2.

Órgano	Peso (g)	Actividad (μCi)	Actividad menos fondo (μCi)	Actividad específica ($\mu Ci/g$)
Riñones	0.6508	0.15	0.14	0.21511985
Hígado	2.5112	0.07	0.06	0.02389296
Bazo	0.1626	0.05	0.04	0.24600246
Corazón	0.2163	0	0	0
Fémur	0.2841	0.18	0.17	0.59838085
Intestino Delgado	2.5409	0.28	0.27	0.10626156

Para el tiempo $t=3$ h se sacrificaron dos ratones (ratón 3 y ratón 4) cuyos resultados de actividad por tiempo y por órgano se muestran en las *tablas 9 y 10*.

Tabla 9. Actividad a t=3h ratón 3.

Órgano	Peso (g)	Actividad (μCi)	Actividad menos fondo (μCi)	Actividad específica ($\mu Ci/g$)
Riñones	0.5807	0.02	0.01	0.0172206
Hígado	2.3089	0.02	0.01	0.00433107
Bazo	0.2413	0.03	0.02	0.08288438
Corazón	0.2034	0	0	0
fémur	0.3644	0.05	0.04	0.10976948
Intestino Delgado	2.0675	0.03	0.02	0.00967352

Tabla 10. Actividad a t=3h ratón 4.

Órgano	Peso (g)	Actividad (μCi)	Actividad menos fondo (μCi)	Actividad específica ($\mu Ci/g$)
Riñones	0.4986	0.08	0.07	0.1403931
Hígado	1.8626	0.04	0.03	0.01610652
Bazo	0.1104	0.03	0.02	0.18115942
Corazón	0.2362	0	0	0
fémur	0.3241	0.07	0.06	0.18512805
Intestino Delgado	1.3369	0.1	0.09	0.06731992

Para el tiempo $t=4$ h se sacrificaron dos ratones (ratón 5 y ratón 6) cuyos resultados de actividad por tiempo y por órgano se muestran en las *tablas 11 y 12*.

Tabla 11. Actividad t=4h ratón 5.

Órgano	Peso (g)	Actividad (μCi)	Actividad menos fondo (μCi)	Actividad específica ($\mu Ci/g$)
Riñones	0.564	0.03	0.02	0.03546099
Hígado	1.9084	0.01	0	0
Bazo	0.2158	0	0	0
Corazón	0.2143	0	0	0
Fémur	0.4057	0	0	0
Intestino Delgado	1.8494	0.03	0.02	0.01081432

Tabla 12. Actividad a $t = 4 h$ ratón 6.

Órgano	Peso (g)	Actividad (μCi)	Actividad menos fondo (μCi)	Actividad específica ($\mu Ci/g$)
Riñones	0.555	0.03	0.02	0.036036036
Hígado	1.9000	0.02	0.01	0.005263158
Bazo	0.2099	0.01	0	0
Corazón	0.2179	0	0	0
Fémur	0.3999	0	0	0
Intestino Delgado	1.7543	0.03	0.02	0.011400559

Considerando los resultados anteriores, se calcula el promedio de actividad por órgano y por tiempo, cuyos resultados se presentan en la *tabla 13*.

Tabla 13. Actividad específica promedio [$\mu Ci/g$].

Órgano	40 minutos	2h	3h	4h
Riñones	1.8004 ± 0.0453	0.2492 ± 0.0483	0.0788 ± 0.0871	0.0357 ± 0.0004
Hígado	0.1067 ± 0.002	0.0284 ± 0.0063	0.0102 ± 0.0083	0.0026 ± 0.0037
Bazo	0.4432 ± 0.0334	0.2648 ± 0.0266	0.132 ± 0.0695	0 ± 0
Corazón	0.0198 ± 0.028	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Fémur	0.6033 ± 0.347	0.501 ± 0.1377	0.1474 ± 0.0533	0 ± 0
Intestino Delgado	0.1891 ± 0.0339	0.1101 ± 0.0054	0.0385 ± 0.0408	0.0111 ± 0.0004

Finalmente, se presentan los datos en términos de porcentaje de actividad promedio normalizada en función del tiempo en la *tabla 14*, con unidades [$(\mu Ci/g)/\mu Ci$], que son obtenidos mediante la siguiente expresión:

$$\text{Actividad Normalizada } (\mu Ci/g)/(\mu Ci) = \frac{\text{Actividad específica } (\mu Ci/g)}{\text{Actividad total administrada } (\mu Ci)} \quad (40)$$

Tabla 14. Actividad promedio normalizada $[(\mu\text{Ci/g})/(\mu\text{Ci})]$ por órgano y por tiempo.

Órgano	40 minutos	2 horas	3 horas	4 horas
Riñones	0.3236 ± 0.0075	0.0454 ± 0.0088	0.014 ± 0.0155	0.0063 ± 0.0001
Hígado	0.0191 ± 0.0004	0.0052 ± 0.0011	0.0018 ± 0.0015	0.0005 ± 0.0007
Bazo	0.0855 ± 0.0033	0.0482 ± 0.0048	0.0235 ± 0.0124	0 ± 0
Corazón	0.0042 ± 0.0059	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Fémur	0.1332 ± 0.0338	0.0913 ± 0.0251	0.0262 ± 0.0095	0 ± 0
Intestino Delgado	0.0323 ± 0.0038	0.0201 ± 0.001	0.0069 ± 0.0073	0.0019 ± 0.0001

9.2 Modelo radiofarmacocinético en ratones

Para la obtención del modelo, se utilizan los datos obtenidos en el experimento, estos se presentan en actividad promedio normalizada $[(\mu\text{Ci/g})/(\mu\text{Ci})]$ vs Tiempo [h], descritas en la *tabla 13*. La gráfica se representa como un ajuste a una función exponencial descrita en la *ecuación 30* de la *sección 8.8* realizada mediante el software *OriginLab*.

Se obtienen las siguientes gráficas (figuras 10-14) por órgano de interés.

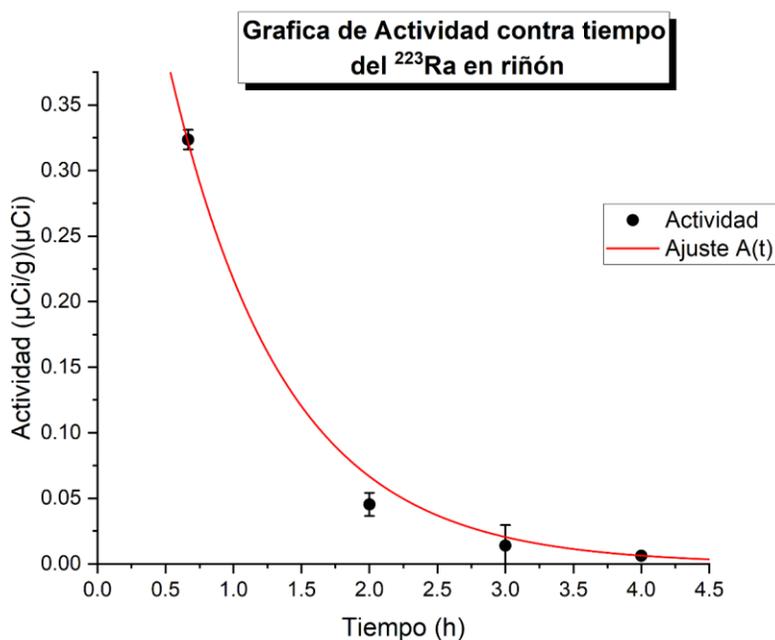


Figura 10. Función ajustada del riñón

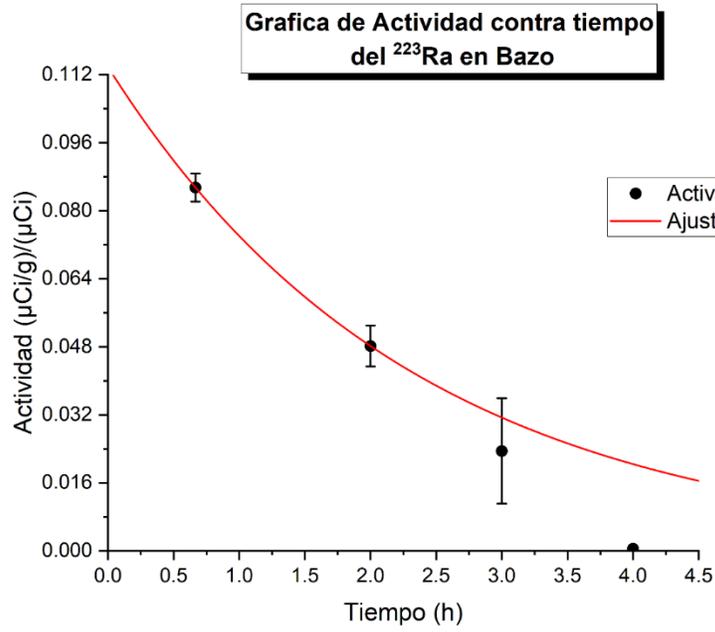


Figura 11. Función ajustada del Bazo.

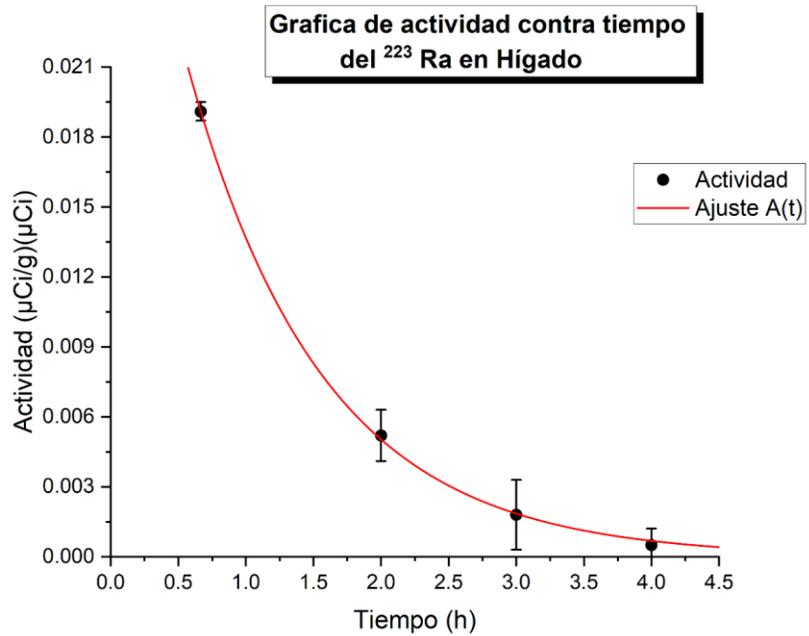


Figura 12. Función ajustada del hígado.

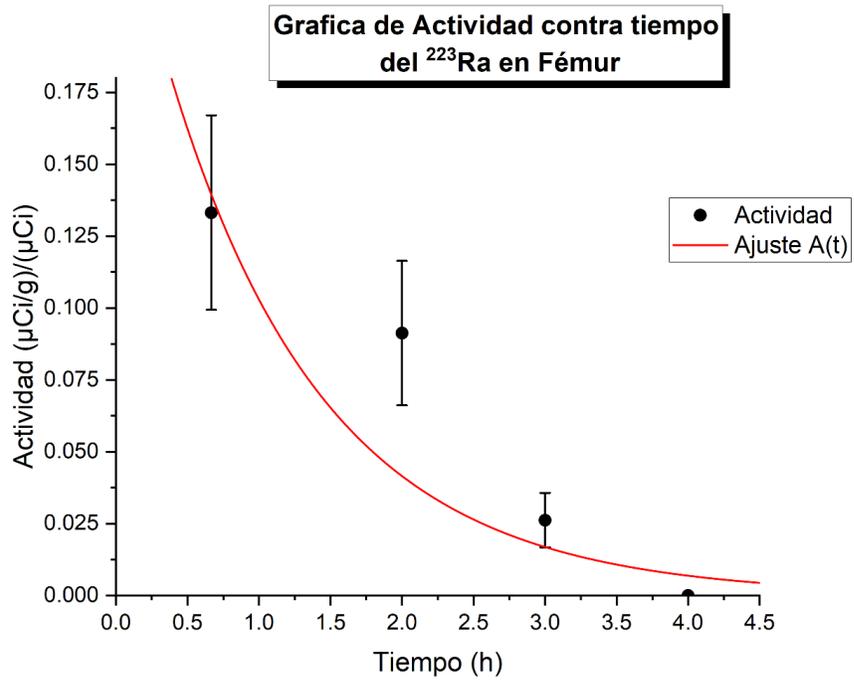


Figura 13. Función ajustada del fémur.

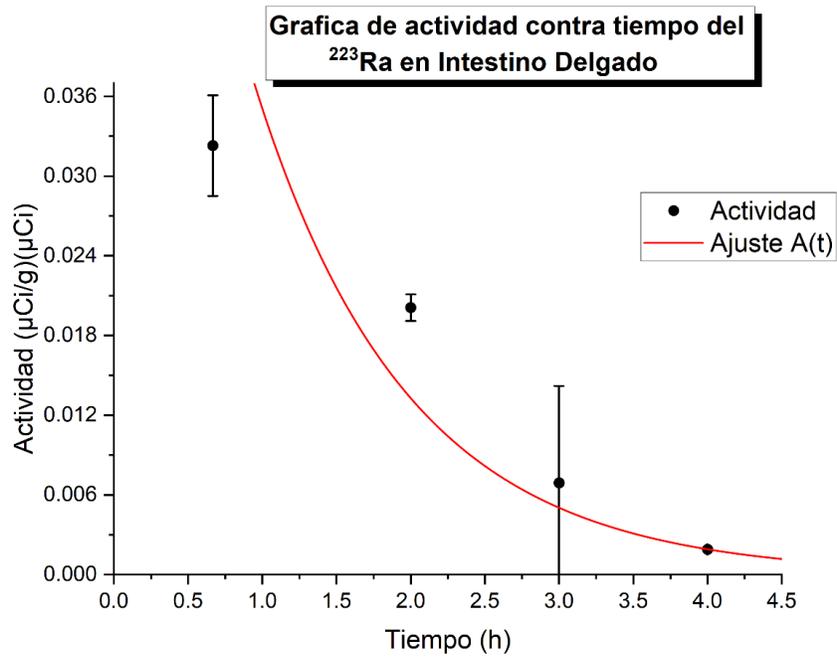


Figura 14. Función ajustada del intestino delgado.

Se observó que el corazón no presentó una actividad significativa, motivo por el cual su gráfica no se muestra debido al escaso valor de los datos experimentales disponibles.

Las ecuaciones de actividad contra tiempo de los órganos de interés se muestran en la *tabla 15*, observando que los valores de R^2 son los más cercanos a 1 representando un buen ajuste.

Tabla 15. Modelo radiofarmacocinético de órganos de interés

Órgano	Modelo Radiofarmacocinético	Estadística R^2
Riñones	$A(t) = 0.7063e^{-1.17988t}$	0.99494
Hígado	$A(t) = 0.03722e^{-1.0006t}$	0.99979
Bazo	$A(t) = 0.45163e^{-2.4884t}$	0.81997
Corazón	N/A	N/A
Fémur	$A(t) = 1.10576e^{-3.15781t}$	0.4405
Intestino Delgado	$A(t) = 0.09276e^{-0.97178t}$	0.83617

9.3 Dosimetría

Para la sección de dosimetría, encontramos el valor de la actividad acumulada dada por la *ecuación 20*, *sección 3.3.2*, cuyos resultados se muestran en la *tabla 16*.

Tabla 16. Actividad acumulada en órganos de interés.

Órgano	Actividad acumulada \tilde{A}	
	[$\mu Ci \cdot h$]	[$MBq \cdot s$]
Riñones	0.59862	79.72632
Hígado	0.03720	4.95470
Bazo	0.18140	24.18228
Corazón	N/A	N/A
Fémur	0.35010	46.63032
Intestino Delgado	0.09550	12.72060

De igual manera se presentan en la *tabla 17* los valores del coeficiente S, dado por la *ecuación 3*, *sección 3.3.2* calculados mediante el software Olinda utilizando el peso promedio y la actividad acumulada por órgano.

Tabla 17. Valores en órganos de interés.

Órgano	Peso promedio [g]	Valores [mGy/MBq · s]
Riñones	0.59318	100.477027
Hígado	2.26258	0.49368619
Bazo	0.18078	170.453243
Corazón	0.20680	N/A
Fémur	0.33408	180.427695
Intestino Delgado	2.06355	4.84060285

Con base en la tabla 16 encontramos dichos valores también los valores de dosis absorbida de calculada de acuerdo a la *ecuación 22*, mencionada en el *capítulo 3.3.2*. Así, obtenemos una dosis absorbida presentada en la *tabla 18*.

Tabla 18. Dosimetría en órganos de interés.

Órgano	Dosis absorbida $D = \tilde{A} \cdot S$
Unidades	[Gy]
Riñones	8.0106
Hígado	0.0024
Bazo	4.1219
Corazón	N/A
Fémur	8.4134
Intestino Delgado	0.0615

10. Discusión

Debido a las limitaciones experimentales, los tiempos de medición de la actividad por órgano y por ratón difieren ligeramente de los propuestos originalmente en la metodología. No obstante, estas variaciones no alteran significativamente los resultados ni las conclusiones derivadas del estudio.

Tras la administración de una actividad promedio de 5.80 μCi (0.2146 MBq), equivalente a 1 ml de $^{223}\text{RaCl}_2$, se observó que los órganos con mayor actividad por unidad de masa y actividad inyectada, normalizada como $[(\mu\text{Ci/g})/(\mu\text{Ci})]$, a los cuarenta minutos post-inyección fueron el riñón (1.8004 ± 0.0453), el fémur (0.1332 ± 0.0338) y el bazo (0.0855 ± 0.0033), mientras que el corazón mostró la menor actividad (0.0042 ± 0.0059).

Estos resultados indican que, una vez administrado intraperitonealmente, el fármaco ingresa rápidamente en el torrente sanguíneo y se distribuye por todo el organismo, siendo rápidamente dirigido hacia el sistema excretor, especialmente los riñones, para su eliminación. La alta concentración observada en el hueso (fémur) se alinea con las propiedades del $^{223}\text{RaCl}_2$, un análogo del calcio (3), lo cual sugiere una ruta metabólica similar a la del calcio en el cuerpo. La baja actividad registrada en el intestino delgado ($0.0323 \pm 0.0038 [(\mu\text{Ci/g})/(\mu\text{Ci})]$), en comparación con los riñones refuerza la hipótesis de que la eliminación primaria del fármaco ocurrió a través del sistema urinario.

La inyección intraperitoneal del radiofármaco $^{223}\text{RaCl}_2$ genera una biodistribución que difiere significativamente de la descrita en su ficha técnica (3), donde tras una inyección intravenosa se reporta una biodistribución del 20% del total inyectado a las 4 horas en el sistema circulatorio, la administración intraperitoneal muestra una ausencia de actividad en el corazón al cabo del mismo intervalo de tiempo, lo que indicaría que hay una presencia nula en la sangre, además se complementa con una actividad prácticamente nula en todos los órganos analizados. Específicamente, se registraron niveles residuales de actividad normalizada $[(\mu\text{Ci/g})/(\mu\text{Ci})]$, en el riñón (0.0063 ± 0.0001), hígado (0.0005 ± 0.0007), intestino delgado (0.0019 ± 0.0001), y valores indetectables en el bazo, corazón y fémur.

Estos resultados sugieren que el radiofármaco es eliminado casi por completo a través de la orina y las heces, sin retención significativa en los órganos evaluados. Esto contrasta con la biodistribución observada tras la administración intravenosa, lo que resalta la importancia de la vía de administración en la farmacocinética del $^{223}\text{RaCl}_2$.

Una vez calculados los modelos radiofarmacocinéticos, se observó un patrón claro de depuración del radiofármaco en los órganos específicos, corroborando los resultados previamente mencionados. Estos modelos muestran una disminución exponencial de la actividad en función del tiempo, indicando una rápida eliminación del fármaco del organismo. Este comportamiento podría sugerir que los órganos han experimentado algún grado de estrés o daño, como la inflamación, lo cual podría estar relacionado con la rápida depuración observada (6). Esta correlación entre la eliminación acelerada del radiofármaco y los posibles efectos en los órganos destaca la importancia de seguir evaluando el impacto de la vía de administración sobre la respuesta orgánica.

En cuanto al daño observado, la dosis absorbida más alta se registró en el fémur, con un valor calculado de 8.4134 Gy (ver Tabla 17), seguido por el riñón con 8.0106 Gy, y el bazo con una absorción de 4.1219 Gy. Aunque los demás órganos presentaron dosis relativamente menores, estas superan las dosis recomendadas o reportadas en estudios previos. Esta discrepancia se debe a que el porcentaje de actividad suministrada fue significativamente mayor que el recomendado, resultando en valores de dosis inusualmente altos.

Al analizar la Tabla 3, es evidente que el único órgano con un compromiso significativo sería el tejido óseo, particularmente la médula ósea. Este nivel de exposición podría inducir una apoptosis de células hematopoyéticas, lo cual es característico del síndrome hematopoyético, que se presenta tras una irradiación superior a 2 Gy en partes sensibles de dicho sistema (61). Para los otros órganos, aunque no representan un riesgo inmediato para la salud, las dosis elevadas podrían provocar síntomas como vómitos, malestar, fatiga, fiebre y alteraciones

hematológicas (24). Sin embargo, evaluar la presencia de estos signos clínicos excede los objetivos de este estudio.

11. Conclusiones

El riñón, con una dosis absorbida de 8.0106 Gy, y el fémur, con 8.4134 Gy, son los órganos que mayor dosis absorben bajo tratamiento con $^{223}\text{RaCl}_2$, lo que indica que estos tejidos actúan como principales sitios de absorción. Esta distribución confirma la afinidad del fármaco por los tejidos óseos. Los órganos restantes estudiados muestran dosis más elevadas en comparación con las observadas bajo la administración convencional del fármaco a la dosis recomendada. Sin embargo, estas dosis no representan un riesgo inmediato para la salud de dichos órganos.

La eliminación del fármaco ocurre predominantemente a través del sistema urinario, sugiriendo una rápida depuración del compuesto en el organismo. Este proceso es consistente con la propiedad de mimetización del calcio del fármaco.

La médula ósea del fémur puede verse comprometida en términos de dosis absorbida, ya que la cantidad medida supera la dosis recomendada. Dado que la médula ósea es crucial para el sistema hematopoyético, la exposición a altas dosis de radiación lleva a una significativa supresión de la producción de células sanguíneas.

Se presenta una diferencia en la biocinética del fármaco dada su vía de administración. La administración intraperitoneal del radiofármaco muestra una eliminación casi completa en un corto periodo, contrastando con la administración intravenosa, que presenta una retención prolongada en el organismo.

Al administrar una dosis superior a la recomendada, equivalente a 5.80 μCi (0.2146 MBq), los órganos, especialmente el riñón y el fémur, reportan dosis superiores a las aconsejadas, lo que podría llevar a efectos adversos en estos tejidos. Además, existen diferencias significativas en la permanencia del fármaco en el cuerpo según la vía de administración, lo que es crucial para planificar una terapia adecuada. La vía de eliminación también varía respecto a la convencional. Es necesario continuar investigando los efectos de esta radiación en los órganos y tejidos bajo diferentes vías de administración para proteger la salud del paciente y comprender mejor los impactos de las dosis elevadas.

12. Anexos

12.1 Hora de sacrificio y actividad

Durante el tiempo de la inyección se midió una actividad de fondo constante equivalente a $1\mu Ci$. Las horas de sacrificio, así como la actividad administrada se encuentran en la *tabla 11.1*.

Tabla 11.1. Hora de sacrificio y actividad

Ratón	Hora de la inyección	Hora de sacrificio	Actividad administrada (μCi)	Actividad residuo en la jeringa (μCi)	Hora de la actividad residuo (μCi)	Tiempo	Actividad total administrada (μCi)	Actividad promedio por tiempo (μCi)
1	10:31	12:51	5.8	0.2	10:39	dos horas	5.50	5.49
2	10:41	13:15	5.78	0.2	10:43	dos horas	5.48	
3	10:46	14:45	5.86	0.14	10:47	tres horas	5.62	5.62
4	10:49	15:03	5.84	0.12	10:50	tres horas	5.62	
5	10:52	15:56	5.8	0.07	10:55	cuatro horas	5.63	5.635
6	10:58	16:04	5.84	0.1	11:00	Cuatro horas	5.64	
7	15:44	16:20	5.72	0.05	15:48	40 minutos	5.57	5.565
8	15:50	16:34	5.84	0.1	15:53	40 minutos	5.56	

13. Bibliografía

1. CIEMAT (Centro de Investigaciones Energéticas Medioambientales y Tecnológicas). Aspectos Generales De La Interacción De La Radiación Con El Medio Biológico [Internet]. Editorial CSN; 2024. Available from: https://csn.ciemat.es/MDCSN/recursos/ficheros_md/1581136598_1572009112950.pdf
2. European Medicines Agency. Ficha técnica de Xofigo [Internet]. 2015. Available from: <https://medicosrioja.com/wp-content/uploads/2018/07/2018-06-21-PIL-Xofigo-1100-KBqml-sol-iny-ES-es.pdf>
3. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, others. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;
4. Dpto. Física Atómica M y N. Páginas divulgativas sobre radioactividad. 2010 [cited 2024 Apr 17]; Available from: <http://nuclear.fis.ucm.es/webgrupo/labo/archivos/radiactividad.pdf>
5. de la Patagonia San Juan Bosco UN. Radiofármacos [Internet]. 2010. Available from: <http://www.fcn.unp.edu.ar/sitio/tecnofarma/wp-content/uploads/2010/09/Radiof%C3%A1rmacos.pdf>
6. Dulce Yesenia Jaimes Hernández. Modelo biocinético y dosimetría del citrato de Galio 67 en ratones con estrés fisiológico inducido. [Toluca, Estado de México]; Universidad Autónoma del Estado de México; 2018.
7. Centro de Investigaciones Energéticas M y T. INTERACCIÓN DE DE LA RADIACIÓN CON LA MATERIA [Internet]. 2009 [cited 2024 Apr 23].

Available from:

https://csn.ciemat.es/MDCSN/recursos/ficheros_md/133100241_2411200913036.pdf

8. U. S. Department of Energy. DOE FUNDAMENTALS HANDBOOK NUCLEAR PHYSICS AND REACTOR THEORY. Vol. 1. Washington, D.C: Department of Energy; 1993.
9. Montoya M. Física Nuclear. 1st ed. Lima,Perú: CEPRECYT; 1996.
10. EPA Agencia de Protección Ambiental de los EE.UU. Información básica sobre la radiación [Internet]. 2024. Available from: <https://espanol.epa.gov/espanol/informacion-basica-sobre-la-radiacion>
11. Ortega Aramburu X, Jorba Bisbal J. Radiaciones ionizantes. Utilizaciones y riesgos. Volumen I. Barcelona: Edicions UPC; 1996.
12. Quimica.es. Radiación gamma [Internet]. 2024. Available from: https://www.quimica.es/enciclopedia/Rayos_gamma.html
13. Bedoya Tobon JC. CÁLCULOS DOSIMÉTRICOS MEDIANTE CÓDIGO MONTE CARLO A PARTIR DE IMÁGENES DE PET/CT. [San Carlos de Bariloche, Argentina]: Instituto Balseiro; 2011.
14. Torres Velázquez H. Determinación experimental del espectro Cerenkov producido en agua por el Radio-223 y su cadena de decaimiento. [Toluca, Estado de México]: Universidad Autónoma del Estado de México;
15. Matinez Rojas M. DESARROLLO DE UNA HERRAMIENTA INFORMÁTICA PARA CALCULAR ACTIVIDADES DE

RADIONÚCLIDOS PRESENTES EN LAS SERIES RADIATIVAS
NATURALES. Sevilla; 2022.

16. Andiscoa D, Blanco S, Buzzi AE. Dosimetría en radiología [Internet]. 2014. Available from:
https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/septiembre14/argentina/arg_es_p_a.pdf
17. ICRP. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Ann ICRP. 2007;37(2–4).
18. Cember H, E. Johnson T. Introduction to health physics. 4th ed. McGraw-Hill Medical; 2009. 68–333 p.
19. Howell RW, Wessels BW, Loevinger R, MIRD Committee. The MIRD perspective 1999. Journal of Nuclear Medicine. 1999;40(1):3S-10S.
20. ROJO AM, Gómez I. Metodología Mird. CURSO DE DOSIMETRÍA INTERNA EN MEDICINA NUCLEAR. 2015.
21. Departamento de Física nuclear U.
<http://www.fisica.unlp.edu.ar/materias/nucleo/nu>. 2021. El núcleo y sus radiaciones.
22. Solutions HM. OLINDA Dosimetry Software [Internet]. 2014. Available from: <https://www.hermesmedical.com/our-software/dosimetry/olinda/>
23. Stabin M. The OLINDA software package. In: Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine (Second Edition) [Internet]. IOP Publishing; 2022. p. 9–1 to 9–9. (2053-2563). Available from: <https://dx.doi.org/10.1088/978-0-7503-2694-0ch9>

24. ICRP. ICRP Publication 118: ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. *Ann ICRP*. 2012;41(1/2).
25. Ávila Carrillo VP. Alteraciones clínicas en la salud del personal expuesto a radiaciones ionizantes en los hospitales. *Revista San Gregorio*. 2022;1(50):133–47.
26. Doi H, Masai N, Uemoto K, Suzuki O, Shiomi H, Tatsumi D, et al. Validation of the liver mean dose in terms of the biological effective dose for the prevention of radiation-induced liver damage. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2017;22(4):303–9.
27. Wybranski C, Seidensticker M, Mohnike K, Kropf S, Wust P, Ricke J, et al. In vivo assessment of dose volume and dose gradient effects on the tolerance dose of small liver volumes after single-fraction high-dose-rate ¹⁹²Ir irradiation. *Radiat Res*. 2009 Nov;172(5):598–606.
28. Trip AK, Sikorska K, van Sandick JW, Heeg M, Cats A, Boot H, et al. Radiation-induced dose-dependent changes of the spleen following postoperative chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2015;116(2):239–44.
29. Alexandru M, Rodica A, Dragos-Eugen G, Mihai-Teodor G. Assessing the Spleen as an Organ at Risk in Radiation Therapy and Its Relationship With Radiation-Induced Lymphopenia: A Retrospective Study and Literature Review. *Adv Radiat Oncol* [Internet]. 2021;6(6):100761. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452109421001196>

30. Osipov AN, Buleeva G, Arkhangel'skaya E, Klokov D. In vivo γ -irradiation low dose threshold for suppression of DNA double strand breaks below the spontaneous level in mouse blood and spleen cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2013;756(1–2):141–5.
31. Real Gallego A. Riesgos derivados de la exposición a dosis bajas de radiación ionizante. *Rev Salud Ambient* [Internet]. 2010;10(1–2):43–8. Available from: <https://ojs.diffundit.com/index.php/rsa/article/view/185>
32. J. González A. INFORMES ESPECIALES: Los efectos biológicos de las dosis bajas de radiación ionizante: Una visión más completa. *BOLETÍN DEL OIEA*. 1994 Apr;37–45.
33. Instituto Nacional del Cancer. ¿Qué es el Cancer? [Internet]. 2021 [cited 2024 Aug 6]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
34. Rincón Educativo: Energía y medio Ambiente. Detección y medida de las radiaciones ionizantes [Internet]. 2024. Available from: https://rinconeducativo.org/contenidoextra/radiacio/4deteccion_y_medida_de_las_radiaciones_ionizantes.html
35. Flakus FN. Detección y medición de las radiaciones ionizantes: historia sucinta. *OIEA Boletín*. 1971;23(4):31–6.
36. eMariete. How does a Geiger counter work? Its 6 characteristics [Internet]. 2022. Available from: <https://emariete.com/como-funciona-un-contador-geiger-muller/>

37. Gómez AR. La cámara de ionización gaseosa: un instrumento para el recuento de partículas. *Isagogé*. 2007;(4):14–7.
38. Universidad de Granada. Prácticas de Laboratorio: Detección de radiación mediante contador Geiger-Müller [Internet]. Available from: <https://www.ugr.es/~amaro/radiactividad/practicas/geiger.pdf>
39. Almeida CE, Ruggeri R, Quinteros E, Larger E, Coca MA, Rodríguez JL, et al. Capítulo 26: Instrumentación y Control de la Calidad (CC) en Medicina Nuclear. In: INSTRUMENTACIÓN Y CONTROL DE LA CALIDAD (CC) EM MEDICINA NUCLEAR. 2009. p. 650–75.
40. Damonte LC. Detección de la radiación [Internet]. 2014. Available from: http://www2.fisica.unlp.edu.ar/materias/Nucleo/2014/Teoria/ENR_C14_2014_det4.pdf
41. Universidad Complutense de Madrid. Detectores de centello [Internet]. 2024. Available from: http://nucl.fis.ucm.es/webgrupo/labo/archivos/guiones_virtual/Tiempos_Vida/Detectores.htm
42. de Estudios Profesionales Santa Gema C. Radiología: Tipos de dosímetros [Internet]. 2020. Available from: <https://www.fp-santagema.es/tipos-de-dosímetros/>
43. Alkamedica. ¿Qué son los dosímetros UV-C y cómo funcionan? [Internet]. 2023. Available from: <https://alkamedica.com/que-son-los-dosímetros-uv-c-y-como-funcionan/>
44. Orcajo-Rincon J, Caresia-Arótzgui AP, del Puig Cózar-Santiago M, García-Garzón JR, de Arcocha-Torres M, Delgado-Bolton RC, et al. Radio-

223 en el tratamiento de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. Revisión de la literatura y procedimiento. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2018;37(5):330–7.

45. Asensio Ruiz MA. Efectividad y seguridad del Dicloruro de Radio-223 después de las modificaciones en su indicación.
46. Den RB, Doyle LA, Knudsen KE. Practical guide to the use of radium 223 dichloride. Can J Urol. 2014;21(Suppl 1):70–6.
47. Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD, others. First clinical experience with α -emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. Clinical cancer research. 2005;11(12):4451–9.
48. Flux GD. Imaging and dosimetry for radium-223: the potential for personalized treatment. Br J Radiol. 2017;90(0):20160748.
49. Medical M. Terapia de metástasis óseas con dicloruro de radio-223 [Internet]. 2023. Available from: <https://www.minute-medical.com/es/terapia-de-metastasis-oseas-con-dicloruro-de-radio-223/>
50. Yoshida K, Kaneta T, Takano S, others. Pharmacokinetics of single dose radium-223 dichloride (BAY 88-8223) in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. Ann Nucl Med. 2016;30:453–60.
51. Bruland OS, Jonasdottir TJ, Fisher DR, Larsen RH. Radium-223: from radiochemical development to clinical applications in targeted cancer therapy. Curr Radiopharm. 2008;1(3):203–8.

52. Diane S. Abou, David Ulmert, Michele Doucet, Robert F. Hobb, Ryan C. Riddle, Daniel L. J. Thorek. Whole-Body and Microenvironmental Localization of Radium-223 in Naïve and Mouse Models of Prostate Cancer Metastasis. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2015 Dec 15;
53. Hedrich H. *The laboratory mouse*. Academic Press; 2004.
54. Shin HJ, Cho YM, Shin HJ, Kim HD, Choi KM, Kim MG, et al. Comparison of commonly used ICR stocks and the characterization of Korl:ICR. *Lab Anim Res*. 2017 Mar;33(1):8–14.
55. Quijano FR. *Características generales de bioterio de experimentación y su aplicación en control de calidad de vacuna antirrábica*. 2015.
56. Vargas B, others. *Manejo de animales del bioterio de la UAM-I* [Internet]. 1st ed. Universidad Autónoma Metropolitana; 2018. Available from: <https://casadelibrosabiertos.uam.mx/gpd-manejo-de-animales-del-bioterio-de-la-uam-i.html>
57. Kirsch DG, Diehn M, Kesarwala AH, Maity A, Morgan MA, Schwarz JK, et al. The future of radiobiology. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(4):329–40.
58. Koontz BF, Verhaegen F, De Ruyscher D. Tumour and normal tissue radiobiology in mouse models: how close are mice to mini-humans? *British Journal of Radiology* [Internet]. 2017;90(1069):20160441. Available from: <https://doi.org/10.1259/bjr.20160441>
59. Díaz Villanueva W. 7.2 Interpolación de splines [Internet]. 1998. Available from: <https://www.uv.es/diaz/mn/node39.html>

60. Consejo de Seguridad Nuclear. Dosis de radiación. 2010;
61. ICRP. Radiological Protection from Cosmic Radiation in Aviation. Ann ICRP. 2008;38(3).