



AR9800044

# Dosis absorbida en el feto por administración de radiofármacos

Rojo, A.M.; Gomez Parada, I.M. y Di Trano, J.L.

30 - 05

**ARN**  
autoridad regulatoria nuclear

l

# Dosis absorbida en el feto por administración de radiofármacos

Rojo, A.M.; Gomez Parada, I.M. y Di Trano, J.L.

# **DOSIS ABSORBIDA EN EL FETO POR ADMINISTRACIÓN DE RADIOFÁRMACOS<sup>1</sup>**

Rojo, A.M.; Gomez Parada, I.M., Di Trano, J.L.

Autoridad Regulatoria Nuclear  
Argentina

## **RESUMEN**

La administración de radiofármacos con fines diagnósticos o terapéuticos durante el embarazo, resulta en una dosis absorbida en el feto. La evaluación de esta dosis y la consiguiente estimación del riesgo radiológico asociado, adquiere relevancia dada la mayor radiosensibilidad de los tejidos fetales con respecto a la de los adultos.

El propósito de este trabajo es hacer una revisión de los lineamientos existentes sobre las hipótesis a considerar en el cálculo de dosis al feto para los radiofármacos de uso más frecuente, incorporando las investigaciones recientes que aportan información sobre la transferencia placentaria, teniendo en cuenta la edad gestacional.

Se analizan las prácticas diagnósticas y terapéuticas más frecuentes comparando las dosis que implican en el feto con los límites internacionalmente aceptados. Se pretende así disponer de las herramientas necesarias para responder a las consultas sobre los riesgos radiológicos debidos a la administración de radiofármacos a embarazadas.

## **INTRODUCCIÓN**

La administración de radiofármacos con fines diagnósticos o terapéuticos durante el embarazo, resulta en una dosis absorbida en el embrión o feto. La evaluación de esta dosis debe considerar la exposición externa debida a los órganos maternos y la transferencia del radiofármaco a través de la placenta.

La estimación del riesgo de efectos radiológicos, adquiere relevancia dada la elevada radiosensibilidad de los tejidos fetales.

La investigación en el campo de la transferencia placentaria está en una etapa de estudio y definiciones.

En este trabajo se presenta una revisión de la dosimetría fetal en los distintos estadios de gestación, considerando las herramientas disponibles en la actualidad. Se analizan las prácticas diagnósticas y terapéuticas más frecuentes en cuanto a la dosis que implican respecto de los límites internacionalmente aceptados para efectos determinísticos y estocásticos en el feto.

## **EFFECTOS BIOLÓGICOS EN LAS ETAPAS DEL DESARROLLO FETAL**

El conocimiento de estas etapas es esencial para el cálculo de dosis en el feto (1), y los efectos radiológicos sobre el producto de la concepción, dependen del momento evolutivo en que se produce la exposición (2).

---

<sup>1</sup> Este trabajo ha sido presentado al 4<sup>to</sup> Congreso Regional en Seguridad Radiológica y Nuclear a celebrarse en La Habana, Cuba, entre el 19 y 23 de octubre de 1998.

#### a) Pre-implantación

Luego de producida la fertilización el huevo se implanta en la mucosa uterina a través de una serie de procesos que transcurren en 6 a 7 días nutriéndose a través de la transferencia de sustancias de bajo peso molecular presentes en las secreciones uterinas. Esta etapa se extiende desde el día cero hasta el octavo, y es similar en la mayoría de los mamíferos. El número de células es aún reducido y su naturaleza todavía no es especializada. Cualquier daño celular en esta etapa tiene una probabilidad mayor de provocar la muerte del embrión de que de producir efectos estocásticos manifestados en el nacido vivo.

#### b) Embrión

La progresiva erosión de la pared uterina provee la nutrición necesaria en esta etapa. Este período de organogénesis se extiende hasta el final del segundo mes. Dada la yuxtaposición entre el embrión y la pared del útero se asume para el cálculo de dosis que **ante la ausencia de información específica puede aproximarse la dosis en el embrión hasta el final del segundo mes de gestación, con la dosis en el útero**. Esto es razonable para radiación  $\beta$  o  $\gamma$ , sin embargo no es así para emisiones  $\alpha$ , ya que por su alto LET, el camino que recorre en tejidos es de no más que 10  $\mu\text{m}$ .

Durante el período fundamental de organogénesis (2), considerado convencionalmente a partir de comienzos de la tercera semana después de la concepción, se podrán producir malformaciones en el órgano que se esté desarrollando en el momento de la exposición. Estos efectos son de carácter determinísticos, y tienen en el hombre, un umbral de aproximadamente 0,1 Gy, estimado a partir de la experimentación animal.

#### c) Feto

Los procesos característicos de esta etapa son la histogénesis y el crecimiento. La nutrición se realiza vía placenta a través del cordón umbilical. El material radiactivo debe atravesar una serie de barreras para alcanzar los tejidos del embrión o feto desde la circulación materna. Este proceso de transferencia placentaria involucra la difusión simple, el transporte facilitado, el transporte activo, el movimiento a través de poros y canales y la pinocitosis.

Se ha descrito la alteración del desarrollo de las estructuras cerebrales humanas por la exposición a las radiaciones. Según informes realizados sobre niños expuestos "in útero" en Hiroshima y Nagasaki, los principales efectos cuantitativos observados fueron el desplazamiento general en la distribución del coeficiente intelectual conforme aumenta la dosis. En el período comprendido entre las semanas 8 y 15 este desplazamiento es de aproximadamente 30 puntos  $\text{Cl.Sv}^{-1}$ . Se detecta un desplazamiento similar, pero más pequeño después de la exposición entre las semanas 16 y 25.

El segundo de los efectos es un aumento relacionado con la dosis en la frecuencia de niños clasificados como "retrasados profundos". Durante el período más sensible (2), considerado entre las semanas 8 y 15 después de la concepción, la fracción de aquellos expuestos que sufrieron retraso mental grave, aumentó aproximadamente 0,4  $\text{Sv}^{-1}$ . Para exposiciones entre las semanas 16 y 25, aumentó aproximadamente 0,1  $\text{Sv}^{-1}$ .

También se pueden producir, alteraciones en el crecimiento, sin malformaciones, en todas las fases del desarrollo, especialmente en las últimas etapas del embarazo.

### CÁLCULO DE DOSIS EN EL FETO

El grupo de trabajo de la ICRP, abocado al tema de los coeficientes de dosis variables con la edad, anunció una publicación en este tema, "Age-dependent Doses to Members of the Public from Intakes of Radionuclides Part 6, Embryo and Fetus".

En la publicación de Stather (1), se encuentran los avances de este grupo en este sentido. Se describe la siguiente ecuación, en la cual la dosis en un órgano o tejido fetal,  $D_f$ , puede derivar-

se de la dosis al órgano o tejido materno,  $D_m$ , teniendo en cuenta la concentración de actividad, el período de semidesintegración y la fracción absorbida.

$$\frac{D_f}{D_m} = \frac{A_{0f}/m_f}{A_{0m}/m_m} \times \frac{T_f \phi_f}{T_m \phi_m}$$

$A_0$  : Actividad máxima en el tejido  
 $m$  : masa del tejido (kg)  
 $T_{1/2}$  : período de semidesintegración  
 $\phi$  : fracción absorbida en el tejido  
 $m$  : materno  
 $f$  : fetal

La ICRP ha adoptado el uso del factor que relaciona las concentraciones de radionucleído fetal y materna, (CF/CM), denominado "factor de discriminación placentaria"

En los últimos años se han publicado datos CF/CM para diversos radionucleídos. De manera que se puede obtener la dosis en el feto partiendo de la dosis materna afectándola por el factor de concentración correspondiente.

El valor de CF/CM corresponde a la relación existente inmediatamente después de la administración del radionucleído, por lo tanto resultaría conservativo debido al efecto de dilución que se produce por el rápido crecimiento del feto. Aunque por otro lado esto puede ser compensado por transferencia hacia el feto desde los tejidos de depósito de la madre.

Para la mayoría de los radionucleídos la actividad depositada en los tejidos maternos también contribuye a la dosis fetal. Una manera de aproximar este factor es a través de la dosis a útero.

En general la dosis al feto decrece cuando avanza el período de gestación debido al gran aumento de la masa fetal. En algunos casos el feto puede incorporar el radionucleído, como es el caso del yodo, con lo cual la dosis al feto es mayor luego del segundo mes de gestación.

**El método de MIRD, (Medical Internal Radiation Dose)** utiliza la siguiente ecuación básica que contiene un componente biológico y otro físico:

$$D_t = \sum_s A_s S(r_t \leftarrow r_s)$$

$D_t$  : dosis al órgano blanco (Gy)  
 $A_s$  : Actividad integrada en el órgano fuente S (Bq-s)  
 $S(r_t \leftarrow r_s)$  : dosis absorbidas en el órgano blanco S por cada desintegración en el órgano fuente T.

También puede expresarse la misma ecuación como:

$$D_t = A_0 \sum_s \tau_s S(r_t \leftarrow r_s)$$

Donde

$$\tau_s = \frac{A_s}{A_0} \quad \tau = \text{tiempo de residencia en el órgano fuente S (segundos)}$$

Por muchos años la dosis en útero fue usada para estimar la dosis en el feto. En los últimos años se han desarrollado los fantasmas que representan la mujer adulta y la mujer embarazada para distintos meses de gestación (3, 6 y 9).

Basándose en este método, trabajos recientes (3), (4), (5), presentan tablas de las dosis fetales para cada trimestre, resultantes del cálculo con el software MIRDOSE (6), que incluye los valores S para los fantasmas antes mencionados. En estas citas, se presenta la dosis fetal en mGy/mCi administrado para distintos radiofármacos, o bien la dosis fetal en mGy para actividades administradas en las prácticas más frecuentes. Estos coeficientes de dosis son de utilidad práctica para una rápida aproximación en la estimación de la dosis al feto.

En una de estas publicaciones, Russell (3), resume algunos criterios referentes a los radiofármacos más frecuentemente utilizados en la práctica médica, en mujeres en edad gestacional. Pone de manifiesto que la mayoría de los estudios de medicina nuclear probablemente determinan una dosis en el feto que no superan 10 mGy (0,01 Gy). La excepción la constituyen sólo algunos estudios con los siguientes radiofármacos: Ga-67 citrato, I-131 INa, I-131 RBC (red blood cells) y Tl-201 CITI, que pueden exceder dicho valor.

En cambio, dosis terapéuticas de I-131 (INa), están contraindicadas totalmente en caso de embarazo y lactancia ya que las dosis que implica esta práctica está en el orden de los 500 mGy. Luego de la semana 10 de gestación la tiroides fetal puede recibir dosis extremadamente altas.

La publicación NUREG/CR-5631 (7) utilizando la metodología MIRD, enfoca la incorporación en condiciones de ocupación laboral. Se presentan tablas con dosis o tasa de dosis para los meses de gestación después de ocurrida la incorporación. También se presenta la dosis al feto debida a una ingestión crónica por la madre para las especies químicas y formas físicas más comunes e importantes radiológicamente. Las dosis se expresan por unidad de actividad en el compartimento de transferencia materno (sangre). Esto hace necesario el tratamiento del dato de incorporación para estimar la actividad que llegó al torrente sanguíneo materno.

De acuerdo al NCRP N 9 (8), *"..exposiciones que resultan en dosis a todo el cuerpo (dosis efectiva), de 100 mSv o menos, no causará efectos determinísticos detectables en el embrión o feto con la excepción de una disminución del tamaño craneano con un umbral de 50 mSv... Si la dosis al embrión o feto debido a una exposición no intencionada es menor o igual a 50 mSv no hay daño por efectos determinísticos y el riesgo de efectos estocásticos es menor de 1%".*

Los datos en el trabajo de Russell (4) indican que es poco probable que debido a las prácticas diagnósticas de rutina se supere 50 mSv.

## **SUMARIO**

En general las dosis al feto son menores que las recibidas por los órganos maternos en los casos de administración de los radiofármacos más frecuentes (4). En los casos de yodo y cesio las dosis son similares.

Con el objeto de evitar la dosis al feto suelen implementarse diversos mecanismos. Por ejemplo, cuando los radiofármacos son rápidamente eliminados por los riñones, la vejiga actúa como reservorio, y puede constituir la mayor fuente de irradiación al feto. Esta contribución se reduce si se administran radiofármacos con la vejiga parcialmente llena.

En algunas instituciones, la implementación de una prueba de detección de embarazo es rutinaria, previamente a la administración de radiofármacos.

La elaboración de procedimientos explícitos para los pacientes que reciben dosis de radiofármacos constituye otro instrumento destinado a evitar la exposición o la contaminación de miembros del público, incluyendo al feto en este grupo.

## REFERENCIAS

1. Stather, J.W., et al "*Radiación Doses to the Embryo and Fetus Following Intakes of Radionuclides by the Mother*", *Radiación Protection Dosimetry* Vol 41 N 2/4 111-118 (1992)
2. ICRP, 1990. *Publication 60. Annals of the ICRP* 21N<sup>o</sup> 1-3 (1991).
3. Russell, Joy R., et al "*Radiación Absorbed Dose to the Embryo / Fetus from Radiopharmaceuticals*", *Health Physics* 73 (5) 756 – 769; 1997
4. Russell, Joy R., et al "*Placental Transfer of Radiopharmaceuticals and Dosimetry in Pregnancy*", *Health Physics* 73 (5) 747 – 755; 1997
5. Stabin, Michael G., "*Fetal Dose Calculation Workbook*", ORISE 97-0961; Junio 1997
6. Stabin, Michael G., MIRDOSE: Personal Computer Software for Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine. *J. Nucl. Med.* 1996; 37:538-546
7. NUREG/Cr-5631. PNL-7445. "*Contribution of Maternal Radionuclide Burdens to Prenatal Radiación Doses*", May 1996 Prepared for Division of Regulatory Applications Office of Nuclear Regulatory Research. U.S. Nuclear Regulatory Commission . Washington, DC 20555-0001. NRC FIN B2923
8. National Council on Radiological Protection and Measurements. *Considerations regarding the unintended radiación exposure of the embryo, fetus or nursing child*. Bethesda, MD: NCRP; NCRP Commentary N 9;1994



AUTORIDAD REGULATORIA NUCLEAR  
REPÚBLICA ARGENTINA