

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Evaluación del riesgo radiológico en la radiofarmacia de alta complejidad del Instituto Nacional de Cancerología: implementación de matrices de riesgo

Erika Xiomara Cely Segura

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
Facultad de ciencias, Departamento de Física
Bogotá D.C., Colombia
2022

Evaluación del riesgo radiológico en la radiofarmacia de alta complejidad del Instituto Nacional de Cancerología: implementación de matrices de riesgo

Erika Xiomara Cely Segura

Trabajo de grado presentado como requisito de grado para optar al título de:
Magíster en Física Médica

Directora:

MSc. Nathaly Barbosa

Coodirectora:

Ph.D.PD Maria Cristina Plazas

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Facultad de ciencias, Departamento de Física

Bogotá D.C., Colombia

2022

Dedicatoria

A mi familia.

Agradecimientos

Al Instituto Nacional de Cancerología por la oportunidad de rotar en el Servicio de Medicina Nuclear. Al Servicio de Radiofarmacia y Ciclotrón por abrir sus puertas a la creación de esta herramienta y a todos los miembros del Servicio por su disposición durante el desarrollo de este trabajo, en particular a Sebastian Quimbayo por su generosidad y ánimo durante la rotación y escritura de este documento. A mis compañeros del Servicio de Medicina Nuclear por permitirme ser parte de su equipo de trabajo.

Agradecimiento especial a la profesora Nathaly Barbosa quien me enseñó el conocimiento desde el cariño y la empatía, quien con su paciencia y calidez me mostró su compromiso con mi formación al darme luz cuando no sabía que hacer en el camino.

Agradezco al Grupo de investigación de Física Nuclear Aplicada de la Universidad Nacional de Colombia por contribuir a mi formación como profesional y al profesor Cristancho quien me enseñó a investigar de forma consiente y a exigirme más de que creo soy capaz.

Agradezco a *A* por cuidarme, por prepararme desayunos deliciosos antes de ir al INC y por quererme aún cuando yo no quería; y por último agradezco a Pepe, por su ayuda y apoyo incondicional, por las incontables horas tras el teléfono escuchando mis crisis académicas y por todo el cariño que me da siempre. A todos muchas gracias.

Resumen

Evaluación del riesgo radiológico en la radiofarmacia de alta complejidad del Instituto Nacional de Cancerología: implementación de matrices de riesgo

Las matrices de riesgo son herramientas empleadas para la implementación y uso de las evaluaciones del riesgo radiológico en prácticas médicas e industriales que usen radiaciones ionizantes. El presente trabajo busca implementar esta metodología a una radiofarmacia de alta complejidad, partiendo de un análisis retrospectivo de incidentes reportados por la instalación, la búsqueda en la literatura y la observación de la instalación desde adentro, generando posibles escenarios en los cuales puedan ocurrir sucesos iniciadores de riesgo radiológico. Partiendo de estos escenarios de exposición, calculando dosis, relacionando estas con efectos tisulares y evaluando las funciones de seguridad de la instalación, se obtuvo que, al discriminar sobre quien recaen las consecuencias, el 65 % se dieron sobre los trabajadores, 18 % sobre el público y 17 % sobre los pacientes. Para los trabajadores las dosis normales y potenciales con mayores contribuciones se dieron en dosificación de radiofármacos, dadas las exposiciones externas en manos durante esta tarea y la posible exposición interna por dosificación de ^{131}I . Los incidentes asociados a ciclotrón con dosis externas a personal de socorro y las exposiciones externas e internas ante liberación de vertimientos líquidos por emergencias radiológicas son las mayores contribuciones al público.

Después de ponderar el riesgo radiológico de los 109 sucesos iniciadores, no se clasificó ninguno como riesgo alto o muy alto, aún contemplando los escenarios más complejos y de mayor riesgo. Los resultados arrojados y el análisis de estos, permiten concluir que las prácticas realizadas en el Servicio de Radiofarmacia y Ciclotrón del INC son seguras.

Palabras clave: Radiofarmacia, evaluación de seguridad, funciones de seguridad, cálculos de dosis, matrices de riesgo.

Abstract

Radiological risk assessment in the highly complex radiopharmacy of the National Cancer Institute: implementation of risk matrices

Risk matrices are tools used for the implementation and use of radiological risk assessments in medical and industrial practices that use ionizing radiation. The present work seeks to implement this methodology to a highly complex radiopharmacy, based on a retrospective analysis of incidents reported by the facility, the literature search and the observation of the facility from the inside, to generate possible scenarios in which events may occur. radiological hazard initiators. Based on these exposure scenarios, calculating doses, relating them to tissue effects and evaluating the safety functions of the facility, it was found that, when discriminating against who the consequences fall on, 65 % occurred on the workers, 18 % on the public and 17 % on patients. For the workers, the normal and potential doses with the greatest contributions occurred in the dosage of radiopharmaceuticals, given the external exposures to the hands during this task and the possible internal exposure due to the preparation of ^{131}I . Incidents associated with cyclotrons with external doses to rescue personnel and internal and external exposures due to the release of liquid discharges due to radiological emergencies are the greatest contributions to the public.

After weighing the radiological risk of the 109 initiating events, none was classified as high or very high risk, even contemplating the most complex and highest risk scenarios, the results obtained allow us to conclude that the practices carried out in the radiopharmacy and cyclotron service of the INC are safe.

Keywords: Radiopharmacy, safety evaluation, safety features, dose calculations.

Índice general

Agradecimientos	1
Resumen	2
1 Introducción	1
2 Objetivos	3
2.1 Objetivo General	3
2.2 Objetivos Específicos	3
3 Contexto	4
3.1 Marco Normativo	4
3.2 Conceptos físicos aplicados a radiofarmacia	5
3.2.1 Radiaciones ionizantes	5
3.2.2 Desintegraciones radiactivas	7
3.3 Conceptos sobre radiofarmacia	8
3.3.1 Recepción de radiofármacos y/o material radiactivo	9
3.3.2 Producción de radiofármacos	10
3.3.3 Control de calidad de radiofármacos	14
3.3.4 Despacho de radiofármacos	16
3.4 Conceptos de protección radiológica	17
3.4.1 Principios de la protección radiológica	17
3.4.2 Clasificación del personal	18
3.4.3 Límites de dosis	18
3.4.4 Zonas de trabajo	20
3.4.5 Monitoreo de áreas	20
3.4.6 Procedimientos de seguridad para el personal	21
3.5 Matrices de riesgo radiológico	23
4 Metodología	26
4.1 Adaptación de la metodología TECDOC 1685/S	26
4.1.1 Etapas asociadas a la radiofarmacia de alta complejidad	26
4.1.2 Análisis de los posibles sucesos iniciadores	26

4.1.3	Estimación de frecuencias	29
4.2	Cálculos de dosis	32
4.2.1	Dosis efectiva a trabajadores ocupacionalmente expuestos	32
4.2.2	Dosis efectiva a pacientes	32
4.2.3	Dosis efectivas al público	32
4.3	Clasificación de las consecuencias	33
4.3.1	Consecuencia sobre el paciente	33
4.3.2	Consecuencia sobre los trabajadores y el público	36
4.4	Barreras	36
5	Resultados	38
5.1	Análisis retrospectivo de incidentes	38
5.2	Sucesos iniciadores	40
5.3	Frecuencias de los posibles SI	42
5.4	Consecuencias	42
5.5	Reductores de frecuencia, consecuencia y barreras	44
5.6	Riesgos	47
6	Discusión	48
7	Conclusiones	51

Índice de figuras

3-1	Espectro de ondas electromagnéticas.	6
3-2	Proceso de ionización por colisión de fotón.	6
3-3	Comparación vidas medias, físicas, biológica y efectiva.	8
3-4	Proceso genérico de una radiofarmacia de alta complejidad.	9
3-5	Representación gráfica de un generador de un $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$	10
3-6	Celdas de síntesis FDG.	11
3-7	Representación gráfica de un generador de un ciclotrón.	12
3-8	Ciclotrón abierto y cerrado.	13
3-9	Celdas de síntesis FDG.	14
3-10	Esquema de fases móviles y estacionarias de la tirilla de cromatografía.	15
3-11	Siembra de alicuota en papel de cromatografía.	15
3-12	Resultado de la cromatografía de una alicuota de un radiofarmaco.	16
3-13	Gamma sonda-Captus 3000 y espectro de ^{131}I obtenido con este detector.	17
3-14	Símbolo de señalización de zonas con exposición a radiación ionizante.	21
3-15	Dosimetría de los TOE.	22
3-16	Detectores ambientales usados en radiofarmacia.	22
3-17	Mobiliario y blindajes móviles de una radiofarmacia de alta complejidad.	24
3-18	Síntesis metodología implementada en software SEVRRRA.	25
4-1	Procesos transversales a todos los radiofármacos de una radiofarmacia de alta complejidad.	27
4-2	Proceso para radiofármacos producidos por generador.	28
4-3	Proceso para radiofármacos producidos por ciclotrón.	29
4-4	Proceso para producción de unidosos de ^{131}I	30
4-5	Proceso gestión de desechos radiactivos en el Servicio de Radiofarmacia y Ciclotrón.	31
5-1	Análisis incidentes reportados entre el del 2013 al 2020, según clasificación del registro y áreas.	39
5-2	Análisis SI por matrices de riesgo individuales.	40
5-3	Producción de radiofármacos anuales del SRFC del INC.	42
5-4	Distribución de las consecuencias para cada matriz, según los roles.	44
5-5	Clasificación de las consecuencias para cada matriz.	45
5-6	Clasificación y reclasificación de las frecuencias de cada matriz.	46

5-7	Barreras aplicadas a las diferentes áreas, clasificadas por tipo de barrera y robustez de la misma.	46
5-8	Resultado de la estimación de riesgo para cada matriz.	47

Índice de cuadros

3-1	Límites de dosis anuales.	19
3-2	Niveles de investigación para TOE.	20
4-1	Límites de clasificación para las consecuencias en pacientes.	35
4-2	Límites de clasificación para las consecuencias en radiofarmacia para TOE y público.	37
5-1	SI asociados a sus etapas respectivas, siendo estas etapas genéricas para todos los procesos, dosificación, marcación y síntesis.	41
5-2	Reescalamiento de frecuencias.	43

1 Introducción

Con el avance en el uso de las radiaciones ionizantes en el tratamiento y diagnóstico de múltiples enfermedades, se hace indispensable pensar en un modo de gestionar su seguridad. Como primer paso para realizar una guía en la gestión de la radioprotección en prácticas médicas el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) en compañía del Foro Iberoamericano de Organismos Reguladores Radiológicos y Nucleares, publicaron en el 2012 el TECDOC-1685/S titulado *Aplicación del método de la matriz de riesgo a la radioterapia* [1]. En este documento, se dan pautas muy concretas de cómo se pueden hallar los sucesos iniciadores de incidentes radiológicos, cómo evaluar frecuencia y criticidad, cómo medir las barreras que evitan estos sucesos y cómo ponderar el riesgo radiológico de forma semicuantitativa a través de una matriz de riesgo. Entre el 2015 y 2016, el Foro Iberoamericano de Organismos Reguladores Radiológicos y Nucleares lanzó un software llamado SEVRRA [2], el cual condensa toda la información del TECDOC 1685/S y permite realizar la matriz de riesgo para servicios de radioterapia particulares partiendo de un *servicio genérico*; en el software se seleccionan las condiciones del servicio genérico que aplican al servicio particular y se realiza la estimación del riesgo según estas condiciones.

Aunque en áreas como la radioterapia se han realizado grandes esfuerzos por mejorar la evaluación de riesgos radiológicos asociados a la práctica [1], en Servicios de Radiofarmacia y Ciclotrón (SRFC), no se tienen herramientas que permitan aplicar metodologías internacionales para optimizar la seguridad de los profesionales que laboran en los procesos de producción, marcación, síntesis, entrega y transporte de radiofármacos. Por esta razón, es de gran importancia desarrollar un enfoque específico para estimar y clasificar el riesgo, que permita crear líneas de acción ante potenciales accidentes radiológicos en estas instalaciones.

La producción de radiofármacos es un proceso complejo que se divide en varias etapas: recepción, producción, control de calidad, entrega y transporte de material radiactivo; en cada una de estas etapas, los procesos son desarrollados por diferentes profesionales con conocimientos especializados para ejecutarlos [3] [4] [5]. Lo anterior, se debe analizar sin perder de vista que en todas las etapas existe un riesgo radiológico inherente, tal riesgo, debe ser estimado para todos los posibles expuestos, es decir, trabajadores que ejecutan las tareas para producir el radiofármaco, pacientes a los cuales se les administra y al público que puede estar expuesto.

1 Introducción

En el 2018 Duménigo y colaboradores, en su artículo titulado *Matrices de riesgo en medicina nuclear. Modelación SEVRRRA* [6], adaptan la metodología implementada en el software SEVRRRA a la práctica de medicina nuclear diagnóstica, logrando dar los primeros pasos en la gestión del riesgo radiológico asociado a radiofármacos, al identificar sucesos iniciadores con posibles consecuencias radiológicas, en la etapa de **recepción de radiofármacos e isótopos radiactivos**. En esta adaptación se incluyen isótopos radiactivos, ya que en países como Cuba y México, las instalaciones de medicina nuclear pueden realizar la marcación de radiofármacos dentro de medicina nuclear.

El Ministerio de Salud y Protección Social, en un esfuerzo por establecer los requisitos mínimos para obtener la certificación en Buenas Prácticas en Radiofarmacia (BPRF), expidió en el 2015 la resolución 4245 [7], en la cual se obliga a las radiofarmacias (según sea su complejidad) a cumplir requisitos de buenas prácticas en la preparación de medicamentos y a la implementación segura del uso de isótopos radiactivos en la producción de radiofármacos.

2 Objetivos

2.1. Objetivo General

Estimar el riesgo radiológico por exposición a radiación ionizante, usando matrices de riesgo en el Servicio de Radiofarmacia y Ciclotrón durante la recepción, producción, control, entrega y transporte de radiofármacos.

2.2. Objetivos Específicos

1. Seleccionar el método para la estimación de riesgo radiológico por exposición a las radiaciones ionizantes.
2. Estudiar y evaluar los procedimientos de producción, marcación y síntesis de la radiofarmacia.
3. Evaluar de manera retrospectiva incidentes que han pasado en el Servicio y los encontrados en la literatura.
4. Estimar las dosis efectivas normales y potenciales.
5. Identificar los posibles sucesos iniciadores de accidentes radiológicos.
6. Ponderar los sucesos iniciadores, a través de una matriz de riesgo.

3 Contexto

3.1. Marco Normativo

Para hacer una lectura con sentido de los requerimientos normativos asociados a las evaluaciones de riesgo radiológico en una radiofarmacia de alta complejidad, no es posible hacer una línea de tiempo según las emisiones de las resoluciones o normas nacionales, ya que hay dos entes reguladores que cobijan este tipo de instalaciones, el Ministerio de Salud y Protección Social y el Ministerio de Minas y Energía, bajo los brazos reguladores del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) y el Servicio Geológico Colombiano (SGC) respectivamente. Lo anterior, sin perder de vista que las normas nacionales están intimamente relacionadas con los convenios, guías y entidades internacionales que direccionan las políticas asociadas a radiofármacos y a protección radiológica.

En ese sentido, la Farmacopea Europea [8] emitida en 1981 por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas, muestra las normas para tratar de asegurar la calidad, composición y potencia de los medicamentos aprobados por la OMS, siendo estos criterios acogidos por el INVIMA a través de la resolución 4245 [7], mediante la cual se expide la certificación de BPRF. Para la adquisición de esta certificación las instalaciones deben cumplir rigurosas evaluaciones de infraestructura, dotación, calificación del personal, saneamiento e higiene, seguridad y salud en el trabajo, materias primas, gestión de calidad y documentación, farmacovigilancia, además de tener vigentes las licencias de manejo, transporte, importación y reexportación de material radioactivo expedidas por el SGC (cuando estas apliquen). Es decir, obliga a las instalaciones a evaluar sus características desde el ojo regulatorio del SGC, partiendo de la resolución 90 874 del 2014 [9], en la cual se establecen los requisitos y procedimientos para la expedición de autorizaciones para el empleo de fuentes radiactivas y de las inspecciones de las instalaciones radiactivas, articulada con la resolución 18 1434 [10] de 2002 por la cual se adopta el Reglamento de Protección y Seguridad Radiológica, el cual da inicio al marco regulatorio para el uso de materiales radiactivos acorde con la legislación internacional.

Lo anterior abre un abanico de posibilidades ante los entes reguladores, ya que, según sea la complejidad y la categorización de la instalación, esta debe cumplir con las resoluciones siguientes:

3.2 Conceptos físicos aplicados a radiofarmacia

- Resolución No. 18 1419 de 4 de Noviembre del 2004, emitida por el Ministerio de Minas y Energía, por la cual se establece los requisitos y el procedimiento para la expedición de la licencia de importación de todo tipo de material radiactivo destinado a uso médico, industrial u otros, para su aplicación y uso en todo el territorio nacional.
- Resolución No. 18 1682 del 9 de Diciembre del 2005, emitida por el Ministerio de Minas y Energía, por la cual se adopta el Reglamento para el Transporte Seguro de Materiales Radiactivos.
- Resolución No. 18 0052 del 21 de Enero del 2008, emitida por el Ministerio de Minas y Energía, por la cual se adopta el sistema de categorización de las fuentes radiactivas [11].
- Resolución No. 18 0005 del 5 de Enero del 2010, emitida por el Ministerio de Minas y Energía, por el cual se adopta el Reglamento para la gestión de los desechos radiactivos en Colombia [12].

Todas las resoluciones anteriores se articulan con las guías y normas internacionales emitidas por el OIEA y la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICPR). Algunas de ellas se listan a continuación:

- ICPR Publicación 103: Recomendaciones de la Comisión Internacional de Protección Radiológica.
- ICPR Publicación 83: Embarazo e irradiación médica.
- No.SSG 8: Seguridad radiológica de las instalaciones de irradiación de rayos gamma, electrones y rayos x del OIEA.
- No.SSG 46: Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation del OIEA.
- No. GSR part 3: Protección radiológica y seguridad de las fuentes de radiación: Normas básicas internacionales de seguridad del OIEA.

3.2. Conceptos físicos aplicados a radiofarmacia

3.2.1. Radiaciones ionizantes

La radiación es la propagación o desplazamiento de energía en forma de onda o partículas. Dependiendo de la cantidad de energía, se puede clasificar en ionizante y no ionizante. Una clasificación más detallada a la anterior se da al catalogar la radiación según la longitud de onda como se muestra en la figura 3-1, donde, cuanto más corta es la longitud de onda, mayor es la

3 Contexto

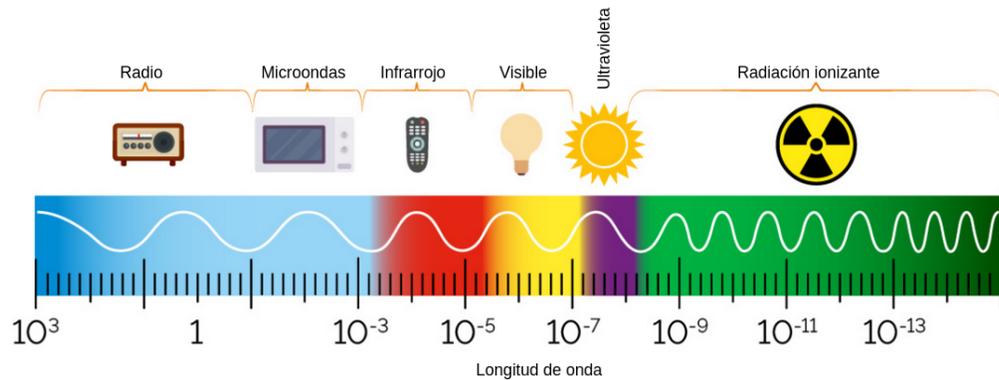


Figura 3-1: Espectro de ondas electromagnéticas. Imagen propia adaptada de iStock by Getty Images.

energía de la radiación; de allí que las radiaciones ionizantes tengan una longitud de onda corta.

La radiación ionizante tiene energía suficiente promover la salida de electrones de las capas exteriores e interiores del átomo, lo que puede provocar cambios en la estructura del mismo 3-2. Estas radiaciones pueden ser corpusculares (partículas alfa y beta) u ondas electromagnéticas (radiación gamma).

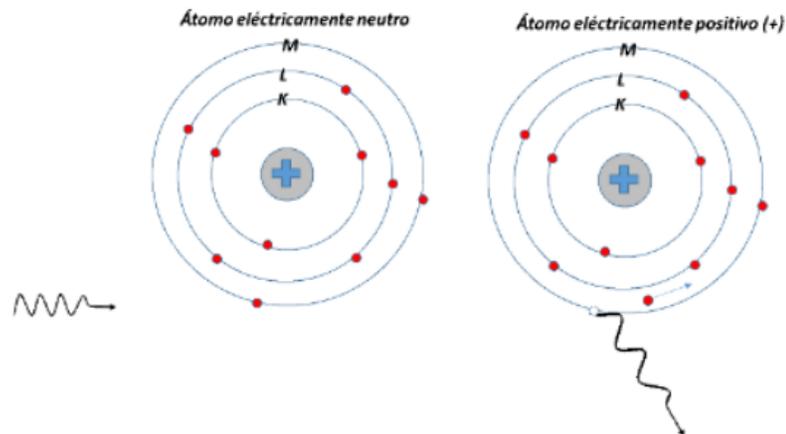


Figura 3-2: Proceso de ionización por colisión de fotón. Imagen propia.

Radiación Alfa: Este tipo de radiación caracteriza por tener emisiones de partículas α , las cuales están compuestas por dos protones y dos neutrones (núcleo de helio). Estas son emisiones típicas de átomos con alto peso atómico. Ejemplos de radionúcleidos emisores alfa son el ^{223}Ra y ^{238}U , entre otros.

Radiación Beta: Las emisiones β tienen las mismas características que los electrones atómicos, con la diferencia de que su origen está en el núcleo. En caso de tener un exceso de neutrones en el núcleo, estos neutrones son “transformados” en un electrón (expulsado de las capas electrónicas interiores del núcleo) y un protón (el cual permanece en el núcleo). En caso de tener un exceso de protones en el núcleo, se produce la transformación de un protón en un neutrón y un positrón (antielectrón), después de su emisión desde el núcleo, los positrones son aniquilados casi instantáneamente dando lugar a dos fotones con la misma energía (511 keV) y direcciones opuestas.

De ese exceso de neutrones o protones en el núcleo, se clasifican las desintegraciones en beta menos (β^-) y positrón (β^+), ejemplos de estas emisiones tenemos al ^{177}Lu , ^{131}I y ^{68}Ga , ^{18}F respectivamente.

Radiación gamma: La radiación γ es producida por núcleos excitados que emiten fotones para llegar a estados más estables (de menor energía). Esta es generalmente acompañada las desintegraciones alfa o beta. Un ejemplo de los radionúclidos emisores de rayos γ es el ^{99m}Tc .

3.2.2. Desintegraciones radiactivas

Las desintegraciones radiactivas o también llamadas decaimientos radiactivos, son la respuesta natural de los núcleos a los excesos de energía (representados en exceso de protones o neutrones en el núcleo) para llegar a estados menores y más estables. Estos decaimientos son particulares de cada radionúclido, es decir, ocurren en tiempos característicos para cada radioisótopo. Al ser administrado (o ingerido) a una persona, se debe contemplar el tiempo que tarda en ser eliminado por métodos biológicos (orina, sudor, etc) en ser eliminado. El tiempo de decaimiento radiactivo es llamado *vida media física* y el tiempo de eliminación biológico es llamado *vida media biológica*.

Vida media física: La vida media física ($T_{1/2}$) corresponde al tiempo requerido para que la actividad inicial de un elemento radiactivo se reduzca a la mitad a través de su decaimiento. La vida media de un radionúclido puede oscilar entre unos pocos segundos y varios años.

Vida media biológica: La vida media biológica (T_b) representa el tiempo requerido por el cuerpo para excretar el 50 % del isótopo radiactivo.

La suma de la vida media física y la vida media biológica, da razón de la *vida media efectiva* (T_e) del isótopo, la cual es clave para la evaluación de radiofármacos. La figura 3-3 muestra el comportamiento de las vidas medias para el ^{131}I , la vida media biológica para este isótopo es de aproximadamente 80 días y la física de 8,02 días [13].

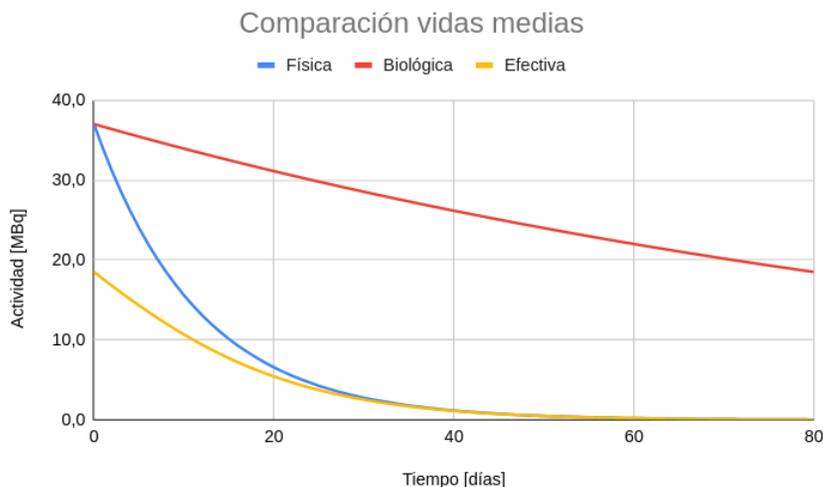


Figura 3-3: Comparación vidas medias, físicas, biológica y efectiva; donde T_e es aproximadamente de 10 días. Imagen propia.

3.3. Conceptos sobre radiofarmacia

Las radiofarmacias son instalaciones donde se realizan actividades que involucran factores farmacéuticos, químicos, biológicos y físicos en la producción, preparación, control de calidad y dispensación de radiofármacos. Los radiofármacos son complejos bioquímicos a los cuales en su estructura química, se les *adiciona* (por cambios de temperatura y/o reacciones químicas) isótopos radiactivos; la naturaleza del complejo es quien direcciona al isótopo radiactivo al órgano diana, lo anterior, según sea el tipo de patología que se quiera diagnosticar o tratar en el paciente. Las radiofarmacias deben garantizar que el radiofármaco, al ser un producto para el consumo humano, cumpla con las condiciones de esterilidad y sanidad necesarias para el uso en pacientes sin daños adversos a la salud [3]. Ya que los radioisótopos manejados en las radiofarmacias no son de origen natural, es necesario utilizar reactores nucleares, aceleradores de partículas y generadores, los cuales, a través de reacciones nucleares producen los isótopos radiactivos.

Las actividades ejecutadas en una radiofarmacia determinan la clasificación de la complejidad de las mismas y sus procesos. La clasificación para estas instalaciones fue propuesta por OIEA y acogida por Colombia en la resolución 4245 [7]:

- Nivel 1**
- Recibe las unidades listas para administrar, de radiofarmacias centralizadas o productores reconocidos.
 - Además de las características del nivel 1a, se suma el dispensar radiofármacos para terapias metabólicas o paliación del dolor.

- Nivel 2**
- a. Preparan radiofármacos provenientes de generadores y/o liofilizados comerciales.
 - b. Además de las características del nivel 2a, se suma el marcar células autólogas de sangre.
- Nivel 3**
- a. Formulación de los radiofármacos a partir de los reactivos y los radionucleidos para diagnóstico.
 - b. Formulación de los radiofármacos a partir de los reactivos y los radionucleidos para terapia.
 - c. Síntesis de radiofármacos para PET.

Para las radiofarmacias de segundo y tercer nivel, el proceso de producción de radiofármacos pasa por diferentes etapas que van desde la recepción de los isótopos radiactivos hasta la dispensación del radiofármacos. La figura 3-4 muestra las diferentes etapas de una radiofarmacia genérica de nivel 3c.



Figura 3-4: Proceso genérico de una radiofarmacia de alta complejidad. Imagen propia.

La clasificación de las radiofarmacias es acumulativa, es decir, las radiofarmacias de tercer nivel debe cumplir todas las criterios de las radiofarmacias de primer y segundo nivel.

3.3.1. Recepción de radiofármacos y/o material radiactivo

Cada instalación desarrolla su protocolo de recepción de radiofármacos y material radiactivo, sin embargo, todos deben cumplir con la verificación del modo de transporte que da la ficha técnica y con la identificación del bulto que transporta el material radiactivo [5].

3.3.2. Producción de radiofármacos

Dependiendo de la naturaleza del isótopo se tiene diferentes mecanismos de producción, uno de ellos son los **generadores de isótopos radiactivos**, estos son los más usados y de fácil manejo (comparado con los aceleradores de partículas o reactores nucleares) para instalaciones que usan isótopos de $T_{1/2}$ corta. Los generadores más comunes actualmente, son los de columna sólida de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. La figura 3-5 muestra esquemáticamente como son este tipo de generadores [4].

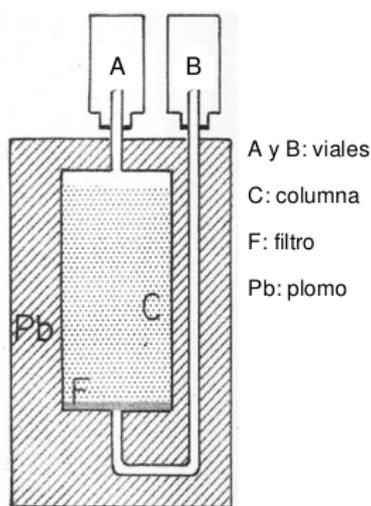


Figura 3-5: Representación grafica de un generador de un $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. La elución se realiza insertando un vial de suero salino isotónico (A) el cual pasar a través de la columna por un vial de vacío (B). El suero salino desplaza al pertecneciato generado por el molibdato adsorbido sobre la alúmina de la columna (C); el filtro F retiene la alúmina en la columna. Figura tomada de [4].

Marcación de radiofármacos: Es el proceso por el cual se une el radioisótopo con la molécula vehículo, la cual lo llevará al órgano de interés, este proceso de unión implica un estricto control en los tiempos de reacción, elución de isótopo e incorporación de esta a los equipos reactivos o *kit's fríos*. Los *kit's fríos* son preparaciones industriales considerados medicamentos, los cuales contienen sustratos adecuados para el isótopo que se desea marcar. También contienen agentes reductores, agentes antimicrobianos, entre otros excipientes necesarios para el proceso de marcación [4]. Un ejemplo de este proceso, son los radiofármacos marcados con ^{99m}Tc . Este isótopo se adquiere por medio del generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, el cual produce el tecnecio como pertecneciato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$). Éste es eluido con solución salina del generador, la cual por intercambio iónico, produce pertecneciato de sodio ($^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$) [8]. Aunque en este momento el radiofármaco ya puede ser adminis-

3.3 Conceptos sobre radiofarmacia

trado al paciente, habitualmente se realiza un paso adicional al agregar un ligante de pH neutro, estos pueden ser DTPA, DOTA, entre otros, para así, después de ajustar el pH, tener el radiofármaco final para dosificación y administración. Es importante resaltar que estos pasos tienen tiempos de ejecución muy estrictos, ya que garantizan la estabilidad y calidad del radiofármaco. Todo este proceso, desde la elución hasta la dosificación, es realizado dentro de cabina de flujo laminar blindada como la que se muestra en la figura 3-6-1 por el TOE, directamente con sus manos como se muestra en las figuras 3-6-2 y 3-6-3. Esto garantiza que en caso de posibles derrames toda la radiación pueda ser contenida dentro la cabina blindada.



3-6-1 Cabina de flujo laminar blindada, el recuadro rojo muestra la ubicación del generador dentro de la cabina.



3-6-2 Celda de síntesis abierta para FDG.



3-6-3 Celda de síntesis abierta para FDG.

Figura 3-6: Celdas de síntesis FDG y dosificación radiofármacos PET. Imagen tomada en el SRFC.

Otro método de producción de isótopos radiactivos es a través de un acelerador de partículas llamado **ciclotrón**. La figura 3-8 muestra los componentes básicos de este [4], [14]:

1. Fuente de iones: Está formada por cátodos que producen protones y deuterones. Este proceso se realiza al vacío para evitar que los iones acelerados colisionen con átomos de gases residuales y evitar la creación de neutrones.
2. Potencial oscilante: Permite al ion comenzar su aceleración y ser extraído de la fuente por el efecto del campo magnético.
3. Campo magnético: Al entrar el ión a la De, es sometido por la fuerza de Lorentz a seguir la trayectoria de de esta, confinando a la partícula a seguir una trayectoria espiral creciente.
4. Dee : Son las encargadas de confinar las partículas y de acelerar a estas, alternando la carga positiva y negativa entre ellas.

3 Contexto

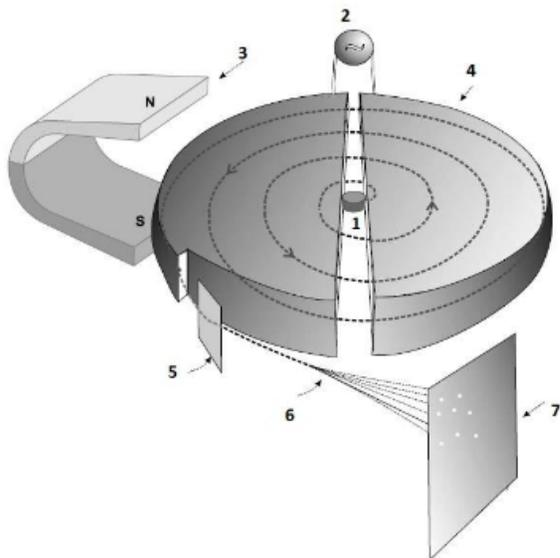


Figura 3-7: Representación grafica de un generador de un ciclotrón. partículas cargadas son aceleradas en el vacío, por la acción de un campo electromagnético siguiendo una trayectoria circular. En cada giro las partículas aceleradas van ganando energía, hasta que adquieren la suficiente para ser lanzadas en forma de haz sobre una diana o target.

5. Sistema de extracción del haz: Se encarga de dirigir el haz de iones hacia el blanco utilizando una placa (generalmente de carbono) con voltaje negativo cuando las partículas han llegado al extremo de las Dee. La lámina de carbono se encuentra montada en un elemento llamado carrusel el cual permitirá direccionar y centrar el haz de partículas hasta el blanco.
6. Haz de partículas.
7. Blanco: Las dianas, blancos o traget son "láminas" muy delgadas del elemento elegido para irradiar, el cual debe ser estar enriquecido en el isótopo inicial para evitar reacciones secundarias que originarían radionúclidos contaminantes. Los materiales del blanco pueden ser sólido, líquido o gaseoso, en el caso del SRFC se tiene un equipo con blancos líquidos (agua enriquecida) y gaseosos ($^{14}\text{N}_2+$).

La figura [3-8-2](#) muestra el ciclotron del SRFC abierto, en ella se señala la posición del target, el agua enriquecida y las Dee. El equipo del Servicio es autoblandado, es decir, los blancos y las Dee nunca están expuestos al operador como se muestra en la figura [3-8-1](#).



3-8-1 Ciclotrón cerrado.

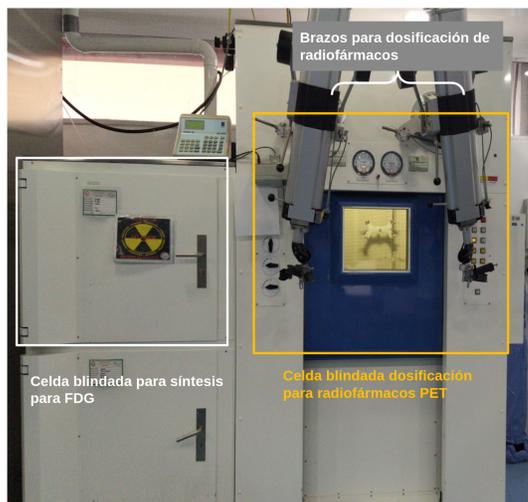
3-8-2 Aquí se señalan el blanco, las Dee y el blindaje del equipo. Es importante ver que el agua enriquecida esta fuera del blindaje por seguridad del operario del ciclotrón, ya que no debe abrir el ciclotrón para “llenar” el blanco del equipo.

Figura 3-8: Ciclotrón abierto y cerrado. Imagen tomada en el SRFC.

Síntesis: Proceso por el cual se incorpora dentro la estructura química de la molécula vehículo, un radioisótopo. Este proceso requiere más tratamiento químico y térmico para la construcción del complejo [4]. Un ejemplo de esto es la síntesis de ^{18}F -FDG. El material de partida para la producción del ^{18}F -flúor, es el agua enriquecida con oxígeno-18, $[\text{H}_2^{18}\text{O}]$. La producción del ^{18}F -flúor, en forma aniónica ^{18}F -fluoruro se realiza con un acelerador de partículas tipo ciclotrón y la irradiación del agua enriquecida con oxígeno. Dentro del ciclotrón, el agua enriquecida es bombardeada por protones altamente energéticos, los cuales ingresan al átomo del agua enriquecida, provocando la excitación y transformación de este, en un átomo de ^{18}F . Después del proceso de irradiación y una vez que se ha producido la cantidad necesaria del flúor-18 en el ciclotrón, éste es vaciado y posteriormente atrapado en una resina de intercambio iónico y separado del agua enriquecida en una etapa posterior. Una vez que el complejo del ^{18}F -flúor es formado, se somete a calentamiento para secarlo y solubilizarlo en la presencia del catalizador de transferencia de fase, el cual realiza la sustitución nucleofílica. Las condiciones de reacción aplicadas son muy estrictas, los tiempos y el control de temperaturas son claves en la síntesis y eliminación de los disolventes. La molécula precursora (a la que unirá el isótopo) es un azúcar (usualmente triflato de manosa), esta unión también es controlada para lograr purificar los subproductos de esta reacción y así obtener finalmente ^{18}F -FDG [8]; todo el proceso anterior sucede dentro de la celda de síntesis mostrada en la figura 3-9-2. Para la dosificación del radiofármaco se utilizan los brazos de la celda de dosificación mostrados en la figura 3-9-1.

3 Contexto

Se debe especificar que el área de bombardeo del ciclotrón es independiente al área de síntesis, es decir, están separadas por barreras físicas, pero **son áreas contiguas**; esto implica que a través de tuberías blindadas se realiza la liberación del isótopo radiactivo hasta la celda blindada donde se hace la síntesis de ^{18}F -FDG. Además, que el ciclotrón sea autoblandado garantiza que en caso de derrames, el isótopo radiactivo sea contenido dentro del blindaje del equipo o, en caso de ocurrir durante la síntesis, la celda plomada contenga la radiación.



3-9-1 Celda blindada de dosificación para radiofármacos PET y celda blindada de síntesis FDG.



3-9-2 Celda de síntesis abierta para FDG.

Figura 3-9: Celdas de síntesis FDG y dosificación radiofármacos PET. Imagen tomada en el SRFC.

3.3.3. Control de calidad de radiofármacos

En esta etapa se somete a prueba las condiciones de preparación de los radiofármacos, esto se logra al verificar la calidad del radiofármaco y evaluando el cumplimiento de los requisitos establecidos por su naturaleza farmacológica en la *Farmacopea*. Los controles de calidad que se realizan a los radiofármacos evalúan aspectos físico-químicos, biológicos y radiológicos, permitiendo concluir si el radiofármaco es apto para el uso y consumo humano [3]:

Controles físico-químicos: En estos controles se evaluó el estado físico del radiofármaco (sólido, líquido o gaseosos), el tamaño y número de partículas si se trata de un preparación en suspensión y el pH óptimo para un inyectable.

- La cromatografía sobre sílicagel, se realiza en tiras de aproximadamente 0.5×10 cm, empleando suero salino al 20% como fase móvil. Esta técnica, es la más común en radiofármacos tecneciados ya que permite tener el resultado en muy poco tiempo,

3.3 Conceptos sobre radiofarmacia

diferenciando la fracción de pertecneciato libre del que está unido al radiofármaco e hidrolizado. La figura 3-10 muestra un esquema de las distancias aproximadas que se usan en el SRFC para realizar la *siembra* de la alícuota en la tirilla y como sería su avance por la misma.

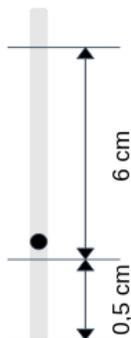


Figura 3-10: Esquema de fases móviles y estacionarias de la tirilla de cromatografía. Imagen propia.

Para realizar estas cromatografías se deposita (o *siembra*) una alícuota del radiofármaco a controlar en el origen del cromatograma, con una micropipeta, como se muestra en la figura 3-11-1 y, antes de que se evapore totalmente la gota de radiofármaco, se introduce el extremo de la tira de papel en la fase móvil contenida en el frasco como se muestra en la figura 3-11-2. Se deja ascender la fase móvil entre 5 y 7 cm y entonces se saca la tira para secarla al aire.



3-11-1 Químico farmacéutico sembrando la alícuota de radiofármaco en el papel de cromatografía.

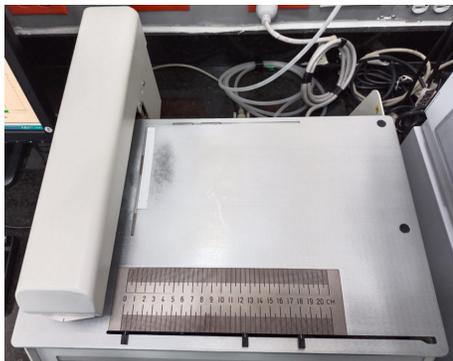


3-11-2 Las tiras suelen tener entre 0.5 y 0.7 cm y una longitud de 8 a 10 cm.

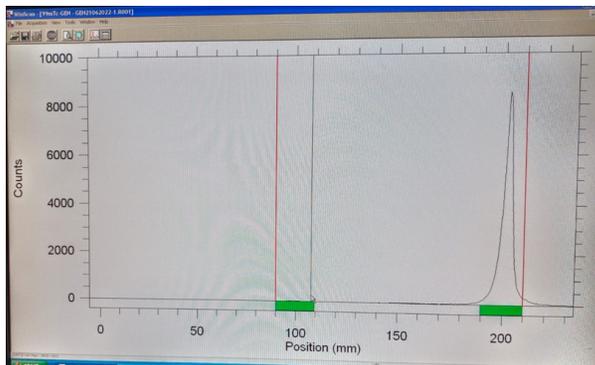
Figura 3-11: Siembra de alícuota en papel de cromatografía. Imagen tomada en el SRFC.

Posteriormente, se coloca la tira sobre el cromatógrafo como se muestra en la figura 3-12-1 y se obtiene el espectro de la figura 3-12-2.

3 Contexto



3-12-1 Equipo de cromatografía con muestra.



3-12-2 Espectro resultante de la muestra.

Figura 3-12: Resultado de la cromatografía de una alícuota de un radiofarmaco, el espectro representa la actividad presente a lo largo de la tirilla, según sea el radioisótopo el pico se posiciona a una distancia particular del papel, además la cantidad de cuentas muestra la la proporción que hay de ^{99}Mo y ^{99m}Tc . Imagen tomada en el SRFC.

- Otra alternativa es la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Las condiciones de operación (columna, fase móvil, flujo) dependen de la naturaleza del radiofarmaco a controlar. La HPLC es el método de referencia para el control radioquímico de la metayodobencilguanidina (MIBG) generalmente, pero también se usa de otros radiofarmacos.

Controles biológicos: En estos controles se evalúa principalmente la esterilidad del radiofarmaco.

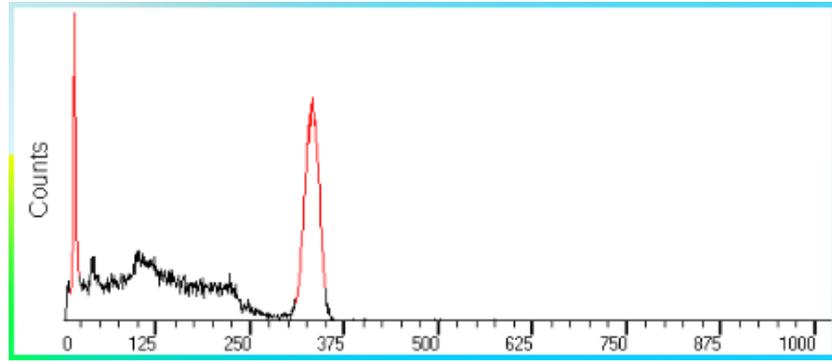
Controles radiológicos: En este caso se evalúa la actividad específica en el volumen o masa, según sea la presentación del radiofarmaco. También se evalúa la pureza radionucleída y radioquímica, empleando técnicas como espectroscopia gamma y cromatografía respectivamente. En el SRFC se realiza solo la prueba de pureza radionucleídica y esta es realizada analizando del espectro de emisión del radiofarmaco, comprobando si el espectro obtenido con el detector corresponde al radionúclido en esperado, como se muestra en la [3-13-2](#) para el isótopo ^{131}I ; el SRFC cuenta con un detector multicanal de $\text{NaI}(\text{Tl})$ y 1024 canales para este fin, mostrado en la figura [3-13-1](#).

3.3.4. Despacho de radiofarmacos

De forma análoga a la recepción, en el despacho de material radiactivo se deben cumplir con los requisitos de etiquetado [5] y con la ficha de seguridad del radiofarmaco que se libera; en 16



3-13-1 Gamma sonda-Captus 3000. detector de NaI(Tl) con tamaño de 5.1×5.1 cm, con tasa máxima de conteo de 100 000 cps.



3-13-2 Espectro arrojado por detector para una muestra de ^{131}I .

Figura 3-13: Gamma sonda-Captus 3000 y espectro de ^{131}I obtenido con este detector. Imagen tomada en el SRFC.

esta se incluye en control de calidad del mismo, la actividad e identidad de material que se transporta, entre otras especificaciones [15].

3.4. Conceptos de protección radiológica

3.4.1. Principios de la protección radiológica

La protección radiológica se fundamenta en los principios siguientes [16]:

Justificación: No se debe realizar ninguna práctica con radiaciones ionizantes que no represente más beneficio que riesgo, es decir, que el riesgo asociado a la práctica sea superado por los beneficios que traerá la misma, lo anterior siempre respaldado por profesionales, bien sea porque la exposición es ocupacional o porque es requisito para el diagnóstico a tratamiento de un paciente.

Optimización: Se debe procurar que la exposición a la radiación ionizante recibida por la práctica sea la más baja posible, lo anterior garantizando que la calidad de la práctica permita el diagnóstico o tratamiento de forma efectiva al paciente (principio ALARA) y una ejecución segura de la misma para trabajadores y público.

Límites: Valores de dosis equivalente que restringen la cantidad de exposición a la que se someten los trabajadores expuestos por actividades inherentes a su práctica laboral y a el público por su acompañamiento como cuidadores de los pacientes, entre otras actividades.

3 Contexto

El criterio de límites se aplica sólo a los trabajadores ocupacionalmente expuestos y al público, ya que en ellos se debe garantizar que no superen estos (tabla 3-1), de modo que no se registren valores de dosis que produzcan efectos tisulares y se reduzcan los riesgos estocásticos. En el caso de los pacientes no existen límites, ya que la práctica médica implica dosis elevadas, por tal motivo se busca que el paciente reciba la menor dosis posible en órganos sanos y que la mayoría de la radiación incida sobre la patología tratada.

3.4.2. Clasificación del personal

Por razones de seguridad, vigilancia y control radiológico, las personas que tienen contacto directo o indirecto con instalaciones generadoras de radiación ionizante, se clasifican según sea su interacción con la instalación, estas pueden ser [10]:

Trabajadores ocupacionalmente expuestos (TOE): Son personas que por las circunstancias en que se desarrolla su trabajo, están sometidas a radiaciones ionizantes y estas exposiciones podría superar alguno de los límites de dosis equivalente establecidos por la legislación para público.

Pacientes: Los pacientes se definen como personas a las cuales se les realiza algún tipo de estudio diagnóstico o tratamiento y por esta razón son sometidos a radiaciones ionizantes. Dado que la exposición las radiaciones ionizantes es controlada y necesaria para su tratamiento o diagnósticos, no se establecen límites de dosis para ellos.

Miembros del público: Se consideran miembros del público:

- Los trabajadores no expuestos.
- Cualquier otro individuo de la población.

En esta clasificación del personal, los límites de dosis equivalente de los TOE y al público, se establecieron bajo las recomendaciones establecidas por la resolución 18 1434 del 2002 [10].

3.4.3. Límites de dosis

Límites operacionales nacionales

Para la definición de los límites de dosis equivalente nacionales se adoptan las recomendaciones dadas en la publicación 103 de ICPR [17] y las de TECDOC 1731 [18].

Tabla 3-1: Límites de dosis anuales.

Personal	Límite de dosis Efectiva (mSv/a)	Límites de dosis equivalentes (mSv/a)		
		Cristalino	Piel (Calculada 1 cm ²)	Manos, Antebrazos, Pies y Tobillos
Ocupacionalmente Expuesto	20*	20**	500	500
Público	1	15	50	50

* Este es un promedio en 5 años, el límite anual es de 50 mSv/a.

** Este es el límite según el OIEA, a nivel nacional el límite es de 150 mSv/a.

Niveles de referencia

Las instalaciones, partiendo de análisis retrospectivos de las dosis equivalentes registradas por los trabajadores durante las prácticas desarrolladas en sus instalaciones, definen sus propios niveles de referencia, los cuales podrían ser los establecidos por la norma nacional o valores por debajo de la misma, los cuales, dentro del Manual de Protección Radiológica del SRFC del INC [19] son llamados *Niveles de investigación para TOE*. Dichos niveles vienen dados según el rol que tenga el TOE dentro del Servicio.

- **Químico farmacéutico:** Profesional especializado en la preparación de fármacos y radiofármacos aptos para el consumo humano.
- **Químico:** Profesional con habilidades en el desarrollo, ejecución y optimización de los procesos químicos desarrollados dentro de la radiofarmacia.
- **Asistente de producción:** Personal técnico o tecnólogo el cual cuenta con las habilidades y capacitación para realizar un acompañamiento especializado durante la producción y dosificación de radiofármacos.
- **Operador de ciclotrón:** Profesional especializado encargado de realizar la operación del ciclotrón y la liberación de los isótopos radiactivos generados por el mismo.
- **Profesional encargado de la protección radiológica:** Profesional encargado de monitorear todos los procesos y tareas dentro de la radiofarmacia, con el fin de garantizar en todo momento la protección radiológica a los TOE y al público.

La tabla 3-2 especifica los niveles de referencia institucionales definidos por el INC para el SRFC.

Tabla 3-2: Niveles de investigación para TOE.

Químico farmacéutico - Químico - Asistente de producción	
Dosis	Nivel de investigación anual [mSv]
Equivalente	11
Equivalente cristalino	11
Equivalente piel	370
Equivalente manos y antebrazos	370
Operador de ciclotrón y profesional encargado de la protección radiológica	
Dosis	Nivel de investigación anual [mSv]
Equivalente	6
Equivalente cristalino	6
Equivalente piel	60
Equivalente manos y antebrazos	60

3.4.4. Zonas de trabajo

Según los riesgos inherentes y el potencial de exposición a radiación ionizante, las zonas de trabajo se clasifican en *controladas* y *supervisadas* [10]:

Zona Controlada: Es toda zona en las que son o pudieran ser necesarias medidas de protección y disposiciones de seguridad específicas para :

1. Controlar las exposiciones normales o prevenir la dispersión y contaminación en las condiciones normales de trabajo;
2. Prevenir las exposiciones potenciales, o limitar su magnitud.

Zona Supervisada: Toda zona no definida como zona controlada, pero en la que se mantienen bajo vigilancia las condiciones de exposición ocupacional, aunque normalmente no sean necesarias medidas protectoras ni disposiciones de seguridad concretas.

3.4.5. Monitoreo de áreas

Señalización

Las zonas han de señalarse como sigue [20]:

Signo: El “trébol” radiactivo color magenta, enmarcado en orla rectangular color amarillo, de la misma anchura que la circunferencia exterior del trébol, como se muestra en la figura 3-14.

Leyenda complementaria: Alusiva al tipo de zona en la parte superior y al tipo de riesgo en la parte inferior, un ejemplo puede ser a mujeres en estado de gestación.



Figura 3-14: Símbolo de señalización de zonas con exposición a radiación ionizante.

Todas las señales correspondientes a las distintas zonas se situarán en forma visible en la entrada y en los lugares significativos de las mismas.

Áreas de trabajo

En las zonas controladas se utilizan dispositivos para detección y medida de la radiación ionizante adecuados para evitar en lo posible la irradiación externa de los TOE durante el desarrollo de la práctica.

Dosimetría personal: Según el tipo de práctica, se usan diferentes dosímetros para controlar y medir la exposición a las radiaciones ionizantes de los TOE. En el caso de los profesionales de radiofarmacia usan dosímetros personales de lectura directa, mostrados en la figura 3-15-1, como complemento de los dosímetros diferidos a la altura del tórax (figura 3-15-2) y dosímetro de anillo (figura 3-15-3) en la no mano dominante (o ambas manos), ya que esta mano no realiza tareas de *habilidad fina*, lo cual implica que esta será la extremidad con mayor exposición ya que, por ejemplo, sostendrá los viales con actividad. La dosimetría directa les da una alerta auditiva en caso de estar expuestos a radiación ionizante y les permite aplicar los principios de protección radiológica de forma inmediata.

Dosimetría ambiental: Para el control ambiental de las exposiciones a radiaciones ionizantes, se emplean detectores de lectura directa en puntos estratégicos para mitigar dicha exposición, como se muestra en la figura 3-16. Estos detectores cuentan con alarmas audibles y lumínicas para poner al TOE en alerta de la exposición que hay en el área y tomar medidas inmediatas para mitigar o eliminar la razón de exposición.

3.4.6. Procedimientos de seguridad para el personal

Todo personal directamente relacionado con actividades en las que se utilicen las fuentes radiactivas o equipos generadores de radiación ionizante, utiliza dosímetros para la medición de la exposición a radiación ionizante. Los procedimientos básicos que permiten alcanzar razonablemente los objetivos de seguridad radiológica al personal se basan en la observación de:

3 Contexto



3-15-1 Detector de lectura directa. Imagen tomada del proveedor del detector.



3-15-2 Detector de lectura diferida de cuerpo completo. Imagen propia.



3-15-3 Detector de lectura diferida de extremidades. Imagen tomada del proveedor del detector.

Figura 3-15: Dosimetría de los trabajadores ocupacionalmente expuestos usados en radiofarmacia.

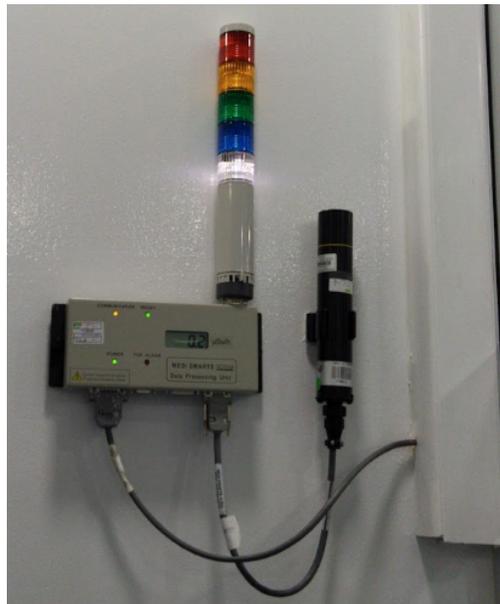


Figura 3-16: Detectores ambientales usados en radiofarmacia. Imagen tomada en el SRFC.

Tiempo de exposición, el cual debe ser mínimo;

Distancia entre el TOE y la fuente o generador de radiación ionizante debe ser suficiente;

Blindaje adecuado entre el TOE y la fuente o generador de radiación ionizante debe ser suficiente y;

Monitoreo de las áreas de trabajo.

Dentro de una radiofarmacia de alta complejidad, se manejan blindajes estructurales, móviles y de mobiliario. En los blindajes móviles si tienen mamparas, pigs para transporte de unidosis, bultos para el transporte de pigs, blindajes para jeringas y viales, gafas y guantes plomados, entre otros. En el caso de mobiliario, se tiene las celdas de síntesis blindadas, las cabinas de flujo laminar blindadas y contenedores de residuos radiactivos también blindados. La figura 3-17 muestra algunos de los blindajes móviles y de mobiliario presentes en la radiofarmacia de alta complejidad del INC.

3.5. Matrices de riesgo radiológico

Una matriz de riesgo es una herramienta para identificar los riesgos más significativos inherentes a las actividades de una institución, permitiendo evaluar la gestión de estos [21]. El riesgo es la posibilidad o probabilidad de que un resultado negativo ocurra y las consecuencias de ese resultado [22]. Actualmente el país cuenta con la Guía Técnica Colombiana 45 (GTC 45) para la identificación de los peligros y la valoración de los riesgos en seguridad y salud ocupacional, cual puedes ser aplicada por instituciones u organizaciones prestadoras de servicios, que cuenten con TOE y busquen el mejoramiento continuo de su sistema de gestión y el cumplimiento de los requisitos legales [23].

Una matriz de riesgo enfocada en protección radiológica es una herramienta que se encarga de identificar y evaluar los posibles riesgos radiológicos asociados a las prácticas (médicas o no médicas) que emplean radiaciones ionizantes en TOE, pacientes y público. Para realizar esta evaluación del riesgo radiológico se pueden analizar desde diferentes enfoques:

Prescriptivo: Evaluar los riesgos verificando el cumplimiento con los requisitos de la normativa [24].

Diferenciado: Evaluar los riesgos radiológicos asociados a la categorización de las practicas desarrolladas dentro de la instalación [11].

Reactivo: Evaluar el comportamiento de una instalación ante exposiciones accidentales ocurridas en instalaciones homólogas [25].

Proactivo: Se basa en el uso de técnicas de análisis de riesgo, permite evaluar un listado de sucesos que pudieran potencialmente conducir a un accidente [26].

La GTC 45 fusiona los enfoques prescriptivo y diferenciado, sin embargo, no tiene presente al público y a los pacientes en la evaluación de riesgos radiológicos.

3 Contexto



3-17-1 Imagen superior guantes plomados y la imagen inferior pigs de transporte para unidades de ^{99m}Tc .



3-17-2 Imagen superior gafas plomadas y la imagen inferior blindajes para viales.



3-17-3 Bulto de plomo para transporte de pigs con radiofármacos PET.



3-17-4 Celda blindada para síntesis de ^{18}F -FDG y dosificación del mismo.

Figura 3-17: Mobiliario y blindajes móviles de una radiofarmacia de alta complejidad. Imagen tomada en el SRFC.

La metodología incorporada en el software SEVRRRA, une los dos últimos enfoques para realizar la evaluación de riesgos radiológicos partiendo de históricos propios y de otras instituciones, para la creación de un listado de sucesos que inicien eventos adversos radiológicos y así, analizar las barreras que pueden mitigar, parcial o totalmente el *suceso iniciador* (SI), y evaluar las

3.5 Matrices de riesgo radiológico

consecuencias que puede tener la ocurrencia del SI dependiendo de quien sea el afectado [1]. La figura 3-18 muestra un esquema general de la metodología SEVRRA.

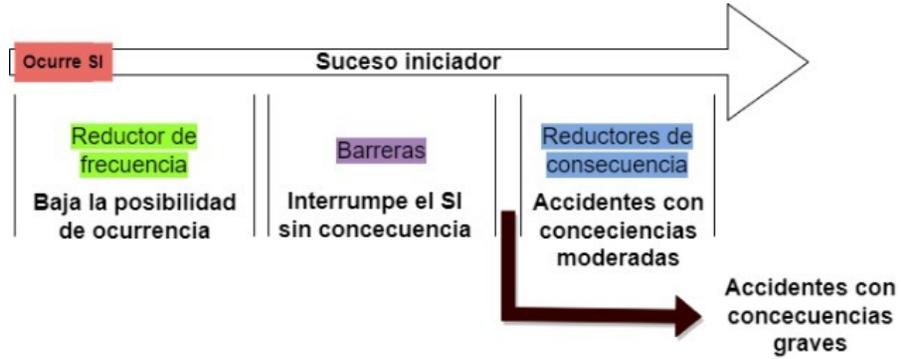


Figura 3-18: Síntesis metodología implementada en software SEVRRA. Figura propia.

4 Metodología

4.1. Adaptación de la metodología TECDOC 1685/S

4.1.1. Etapas asociadas a la radiofarmacia de alta complejidad

Siguiendo la metodología del TECDOC 1685/S [1] se realizó un análisis de los procesos del SRFC por etapas, para posteriormente analizar y clasificar los posibles SI según al proceso que pertenezcan. Para entender el SRFC desde la óptica de los trabajadores, se realizó una rotación de 4 meses por las diferentes áreas del mismo. Ésta perceptiva permitió, además de realizar un entendimiento de las etapas que componen al SRFC, observar cuales son esas tareas o sub-procesos en los cuales se encuentra oportunidades de mejora asociadas protección radiológica.

Dentro de una radiofarmacia (independiente de su complejidad) hay etapas que son transversales a cualquier radiofármaco y otras que dependen específicamente del radiofármaco que se trabaje. La figura 4-1 muestra cuales son las etapas transversales y las figuras 4-2, 4-3 y 4-4 las etapas específicas de los radiofármacos en una radiofarmacia de alta complejidad.

Una de las etapas que también es trasversal, pero que se analizó por separado, es la gestión de desechos radiactivos. Se le dedicó particular atención por la cantidad de residuos generados por el Servicio y la variedad de estos, ya que se tienen viales, agujas, jeringas, generadores, papel de cromatografía, unidosis, entre otros. Además, la necesidad de segregar de forma correcta los residuos y de permitir el tiempo de decaimiento adecuado antes de la liberación, son sub-etapas importantes para la buena gestión del riesgo radiológico (figura 4-5).

4.1.2. Análisis de los posibles sucesos iniciadores

Revisión de los incidentes reportados por el Servicio

El SRFC cuenta con un protocolo para la atención de incidentes que afecten su correcto funcionamiento. Se revisó el histórico de incidentes relacionados con el SRFC desde el año 2013 hasta el año 2020. En total se registraron 35 sucesos, los cuales se analizaron en tres categorías: desviaciones, incidentes e investigaciones. Las desviaciones describen sucesos que no están relacionados con material radiológico pero que afectan el correcto funcionamiento del SRFC,

4.1 Adaptación de la metodología TECDOC 1685/S

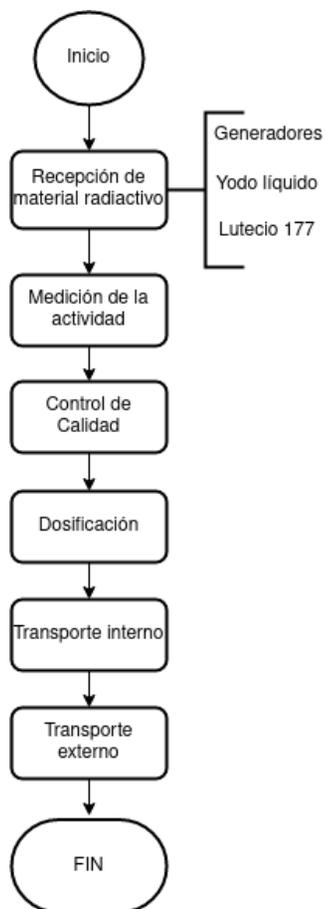


Figura 4-1: Procesos transversales a todos los radiofármacos de una radiofarmacia de alta complejidad.

los incidentes son todas aquellas situaciones que se relacionan con material radiactivo y las investigaciones están asociadas a irregularidades en el historial dosimétrico de los TOE.

Incidentes reportados en la literatura

Se realizó la revisión con el manual de seguridad del ciclotrón, del cual se analizaron 2 casos posibles:

1. Posibilidades de falla del blanco ^{13}N , ^{18}F : En este caso es de especial importancia la presión de operación para cada objetivo (200- 400 psi para ^{13}N y 900 psi para ^{18}F). En caso de derrame del material radiactivo, este permanecerá dentro del blindaje y la limpieza podría comenzar después del decaimiento del isótopo, minimizando el riesgo radiológico. En caso de ruptura, parte de la actividad del ^{18}F se escapará al sistema de ventilación.
2. Fuga de actividad al sistema de ventilación del ciclotrón: Una segunda circunstancia

4 Metodología



Figura 4-2: Proceso para radiofármacos producidos por generador.

a considerar es la liberación de actividad al medio ambiente a través del sistema de ventilación.

Partiendo del primer caso se revisó el artículo "Target foil rupture scenario and provision for handling different models of medical cyclotrons used in India", en él se encontró que la actividad inducida en la lámina objetivo aumenta con sus usos sucesivos y esto aumenta el desgaste y ruptura. Además se complementa con lo hallado en el artículo del 2015 "Riesgo radiológico y regulaciones aplicables al ciclotrón autoblandado instalado en Paraguay" el cual sugiere los siguientes sucesos iniciadores:

1. Ingreso accidental al búnker del ciclotrón después de una parada de emergencia.
2. Fuente atascada en el conducto de transferencia fuera del búnker.
3. Probabilidad de falla del blanco de ^{18}O (coincide con los casos expuestos en el manual).

4.1 Adaptación de la metodología TECDOC 1685/S



Figura 4-3: Proceso para radiofármacos producidos por ciclotrón.

4.1.3. Estimación de frecuencias

La metodología del TECDOC 1685/S [1] propone una clasificación de frecuencias partiendo de la realización de 500 procedimientos al año; es claro que para el volumen de producción de una radiofarmacia de alta complejidad esta propuesta es inadecuada, ya que las frecuencias de producción de radiofármacos dependen totalmente de la solicitud del cliente, es decir, de la programación de producción que se haga de radiofármacos; por esta razón, las frecuencias deben ser reescaladas a la producción del radiofármaco que se trabaje.

Errores humanos

Se estimó la frecuencia por fallo humano con la ecuación 4-1, donde P_{EH} es probabilidad de error humano por tarea y F_T es frecuencia anual con que se realiza la tarea. La P_{EH} es estimada dependiendo de las condiciones en las cuales se realice la tarea, de forma cotidiana o no, bajos

4 Metodología

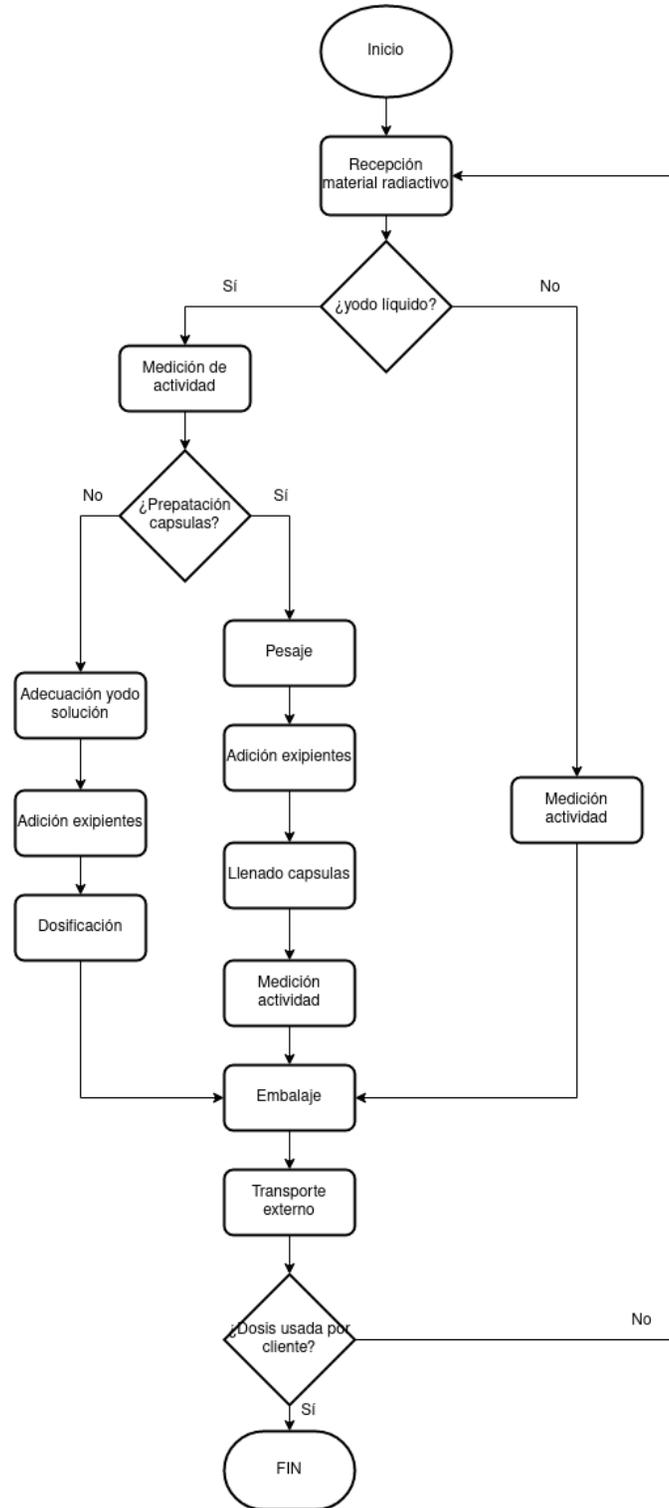


Figura 4-4: Proceso para producción de unidades de ^{131}I .

4.1 Adaptación de la metodología TECDOC 1685/S

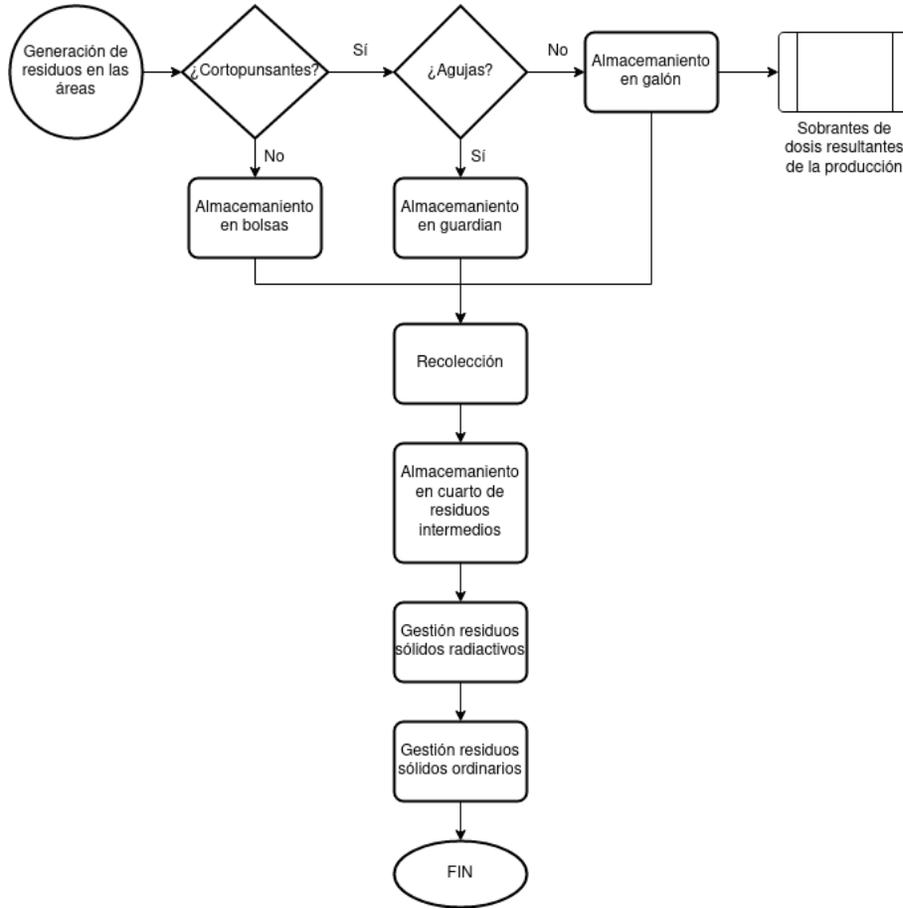


Figura 4-5: Proceso gestión de desechos radiactivos en el Servicio de Radiofarmacia y Ciclotrón.

estrés, entre otras consideraciones.

$$f = P_{EH}F_T \quad (4-1)$$

Errores provocados por equipos

Para estimar la frecuencia de los errores por falla de equipos se empleó la ecuación 4-2, donde n es el número de fallos y T el intervalo de tiempo en el que ocurren los fallos en años.

$$f = \frac{2n + 1}{2T} \quad (4-2)$$

4.2. Cálculos de dosis

4.2.1. Dosis efectiva a trabajadores ocupacionalmente expuestos

Para calcular la dosis equivalentes y efectivas, se consideraron los siguientes criterios, la ecuación 4-3 para exposiciones externas y los factores de dosis propuestos en el ICRP 78 [27] para dosis internas en trabajadores:

$$D_{nor} = \frac{\Gamma \cdot A}{d^2} \quad (4-3)$$

1. La cantidad de veces que se repite la tarea en el año;
2. Distancias mínimas a las cuales es realizada la tarea;
3. Los tiempos máximos de exposición;
4. Actividades o dosis efectivas máximas en la tarea;
5. Naturaleza del isótopo.

Donde la constante Γ describe la naturaleza y geometría del isótopo [28]. La A es la actividad de la fuente con la cual se desarrollo la tarea y d a la distancia entre la fuente generadora de radiación ionizante y la persona expuesta, discriminando entre trabajador y público.

4.2.2. Dosis efectiva a pacientes

Para el cálculo de dosis de los pacientes se tuvo en cuenta la actividad y los factores de dosis de cada radiofármaco, reportados en el ICPR 103 publicado en el 2007 en su anexo B [17].

4.2.3. Dosis efectivas al público

En este caso se tuvieron las mismas consideraciones que a pacientes ante posibles exposiciones externas e internas. Adicionalmente, para las situaciones de emergencia de vertimientos radiactivos (tanto líquidos como gaseosos) en las cuales las consecuencias recaen principalmente en el público, se establecieron criterios para los isótopos más producidos en el SRFC (^{18}F , ^{131}I y ^{99m}Tc), ya que en la normativa legal vigente (resolución 18 0005 [12]) no se especifican para algunos de ellos; lo anterior partiendo de la metodología sugerida por el TECDOC-1000 [29]. En este caso, para vertimientos líquidos, se tuvieron en cuenta variables como:

- Caudal del cuerpo de agua al cual se vertiera el material radiactivo;
- Características del afluente (ancho, profundidad, velocidad);

- Contacto de la población con el afluente;
- Tasa de liberación del vertimiento;
- Vida media del isótopo;
- Coeficientes de dosis ingerida e inhalada.

Y para vertimientos gaseosos se tuvieron en cuenta variables como:

- Velocidad geométrica del viento;
- Altura del edificio que libera los isótopos;
- Concentración total de aire y suelo (suponiendo que por precipitación también se produce exposición);
- Tasa de liberación del vertimiento;
- Coeficientes de dosis ingerida e inhalada.

4.3. Clasificación de las consecuencias

La clasificación de consecuencias fue realizada a través de métodos cuantitativos, estimando la dosis efectiva o equivalente según el rol expuesto: TOE [17], público o paciente [30], [31]; y comparando con los umbrales de dosis para causar efectos tisulares.

4.3.1. Consecuencia sobre el paciente

Los cálculos de las dosis normales (D_{nor}) recibidas por pacientes en procedimientos diagnósticos fueron calculados de acuerdo con el radiofármaco a administrar y siguiendo los valores tabulados reportados por los ICRP 53 [30], 108 [31] y lo expuesto por Russell et, al. [32]. Para aquellos eventos que conllevan a exposición accidental a pacientes se tomaron como dosis potenciales (D_{pot}) el doble de la dosis efectiva recibida de la exposición normal (D_{nor}).

Para los criterios de clasificación de las consecuencias en pacientes las siguientes diferencias la radioterapia externa (RTE) y en terapias radiometabólicas (TRM):

1. En RTE las tasas de dosis son de 2-10 Gy/min, mientras que en TRM, son muy inferiores, de alrededor de 3 mGy/min [33]. Esto implica que la proporción entre daño letal y daño subletal sea diferente en ambas técnicas de tratamiento, así como los efectos biológicos asociados a los tejidos. En la RTE errores en la prescripción o calibración de un equipo pueden impactar en pocos minutos a uno o múltiples pacientes.

4 Metodología

2. En TRM las terapias suelen administrarse entre 1 y 6 ciclos de tratamiento, con 6-8 semanas entre cada ciclo [34], [35], [36] a diferencia de la RTE fraccionada, en el que el tratamiento se fracciona en 25-32 sesiones diarias. El número limitado de sesiones y el tiempo que transcurre entre cada una de ellas incrementa la reparación subletal de tejidos y órganos en riesgo en la TRM frente a la RTE.
3. Las prescripciones en TRM se hacen basadas en actividad estándar administrada de acuerdo con el riesgo y patología, y no en términos de dosis absorbida como en RTE. En TRM, los ensayos clínicos y las guías no se basan en dosis como en RTE sino en actividad administrada, por lo que, incluso en los ensayos clínicos se incluyen variaciones en la dosis absorbida entre pacientes superiores a 25 % [34], [35], [36].
4. Las toxicidades causadas tras administración de TRM suelen ser poco probables, de bajo grado y transitorias, a diferencia de los posibles desenlaces de la RTE. La RTE cuenta con restricciones de dosis a órganos en riesgo para minimizar la probabilidad de complicaciones (dosis absorbida, relaciones dosis-volumen irradiado, o dosis absorbida media) [37]; la superación de los umbrales o límites de dosis incrementa el riesgo de presentar toxicidades más severas. En TRM, las toxicidades descritas son principalmente leves y reversibles [38]; por ejemplo, el nivel de nefrotoxicidad informado se limita a eventos relacionados con la enfermedad, y para la terapia con $^{177}\text{Lu-PSMA}$, parece ser insignificante con las actividades actuales [39], [40].
5. A diferencia de los medicamentos citotóxicos y los agentes quimioterapéuticos, en radiofarmacia las unidades son producidas de forma individual para cada paciente y no por lotes. Por lo que, los controles de calidad son realizados a cada una de las unidades que son despachadas. En la TRM se producen medicamentos con técnicas de marcación específicas, y problemas en la producción del medicamento llevan a que el radiofármaco no quede marcado correctamente, por lo cual el mismo, no pasa los controles de calidad y no puede ser despachado para su administración.
6. En la RTE se utilizan aceleradores lineales con emisión de alta fluencia de fotones de alta energía para impactar un blanco predefinido. Los errores asociados a la calibración o desempeño del acelerador lineal causan efectos directos en las dosis recibidas por los pacientes. Para la producción de radiofármacos terapéuticos, se reciben cantidades fijas de material radiactivo para ser marcado a través de diferentes técnicas químicas y producir los radiofármacos; estas cantidades son fijas y no se pueden multiplicar.

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, se replanteó la clasificación de las consecuencias descritas en el TECDOC-1685/S [1], tal y como se muestra en la tabla 4-1:

Tabla 4-1: Límites de clasificación para las consecuencias en pacientes.

Consecuencia	Consecuencias descritas en el TECDOC-1685/S	Análisis	Consecuencia metodológica adaptada
Muy altas o muy graves (CMA)	Ocasionan muertes o daños limitantes a varios pacientes. Se asume que la magnitud de los errores de dosis es superior al 25 % respecto a la dosis prescrita. Pueden ser por subdosis o por sobredosis.	No es posible causar la muerte o daños limitantes debido a la dosis de radiación recibida. No es posible causar daños a más de un paciente al producirse en unidosis los radiofármacos y no en lotes. La misma actividad administrada a un número de pacientes puede llevar a diferencias iguales a superiores al 25 % en la dosis absorbida sin afectar el pronóstico del tratamiento. Diferencias en la actividad administrada de hasta 25 % no conllevan a un cambio de conducta clínica.	No se considera posible tener consecuencias muy altas para la práctica de radiofarmacia de alta complejidad.
Altas o graves (CA)	Ocasionan la muerte o daños limitantes a un solo paciente, afectando a todo o gran parte del tratamiento. Se incluyen también en este nivel las exposiciones que afectan a múltiples pacientes cuyos errores de dosis están entre el 10 y el 25 % respecto a la dosis prescrita (incluyendo el 25 %).	No es posible causar la muerte o daños limitantes debido a la dosis de radiación recibida. La misma actividad administrada a un número de pacientes puede llevar a diferencias iguales o superiores al 10 % en la dosis absorbida sin afectar el pronóstico del tratamiento. Las toxicidades reportadas suelen ser principalmente leves y reversibles. Sin embargo, existe probabilidad de toxicidad irreversible, sea por la administración del radiofármaco, la concomitancia con otras terapias o por el curso de la enfermedad.	Exposiciones que no ponen en riesgo la vida del paciente, sin embargo, pueden afectar su calidad de vida. Se incluyen toxicidades irreversibles. El principal sistema en riesgo para las terapias radiometabólicas es el hematopoyético. El umbral de dosis para la toxicidad hematológica es considerado generalmente en 2 Gy [41]. Es decir, se considera que la consecuencia es alta si, la dosis absorbida en médula ósea es mayor a 2 Gy: $D_{pot} \geq 2\text{Gy}$
Medias o moderadas (CM)	Clínicamente no ponen en riesgo la vida del paciente, son exposiciones que afectan a un paciente en un solo ciclo de tratamiento. Se incluyen toxicidades transitorias y reversibles.		Clínicamente no ponen en riesgo la vida del paciente, son exposiciones que afectan a un paciente en un solo ciclo de tratamiento. Se incluyen toxicidades transitorias y reversibles. Es decir: $2\text{Gy} > D_{pot} \geq D_{nor}$
Bajas (CB)		Disminución de la defensa en profundidad. $D_{pot} = D_{normal}$	No provocan desviaciones de dosis, es decir,

4.3.2. Consecuencia sobre los trabajadores y el público

Las dosis por irradiación externa normal se calcularon, por evento, usando la ecuación 4-3. La tabla 4-2 muestra la clasificación de las consecuencias para trabajadores y público.

4.4. Barreras

Según la metodología del TECDOC 1685/S [1], las barreras tienen una clasificación de acuerdo a su robustez, la cual es dada por la capacidad de mitigar o no el SI. Las de tipo 1, con mayor clasificación se dan en enclavamiento o bloqueos de los equipos (factor de ponderación de 32), las de tipo 2 (ponderación de 16) cuando existen alarmas que muestren el riesgo (bien sean visuales, auditivas o ambas), las de tipo 3 (ponderación de 8) que hablan de procedimientos de trabajo que se ejecutan por diferentes personas y las del tipo 4 (ponderación de 4) las cuales hacen referencia a los procedimientos realizados por la misma persona pero en diferentes momentos.

Tabla 4-2: Límites de clasificación para las consecuencias en radiofarmacia para TOE y público.

Consecuencia	Consecuencias descritas en el TECDOC-1685/S	Análisis
Muy altas o muy graves (CMA)	Son aquellas que provocan efectos deterministas severos, siendo mortales o causantes de un daño permanente que reduce la calidad de vida de las personas afectadas.	La dosis letal $LD_{50/60}$, entendida como la dosis absorbida tras la cual el 50% de la población fallecerá en 60 días, es de 4-6 Sv tras una irradiación corporal total [42]. Por lo tanto, se considera una consecuencia CMA, si la dosis efectiva: $D_{potA} > 4 \text{ Sv}$.
Altas o Graves (CA)	Son aquellas que provocan efectos tisulares, pero que no representan un peligro para la vida y no producen daños permanentes a la calidad de vida	Los efectos deterministas de la radiación ionizante incluyen eritema (dosis umbral de 3-5 Gy), opacidad del cristalino (dosis umbral de 2-10 Gy) y esterilidad permanente (dosis umbral de 2.5-6 Gy) [42] y [43]. Se considera una consecuencia grave, todo suceso que lleve a una dosis efectiva superior a 2 Sv, es decir: $D_{potA} \geq 2 \text{ Sv}$.
Medias o moderadas (CM)	Son aquellas que provocan exposiciones anómalas (o no previstas como normales, es decir, superan las restricciones de dosis o el límite de dosis establecidos en las regulaciones) que están por debajo de los umbrales de los efectos tisulares. Sólo representan un aumento de la probabilidad de ocurrencia de efectos estocásticos.	Si bien el aumento de probabilidad de eventos estocásticos a dosis de radiación bajas es aún incierto, recientemente el estudio LSS (<i>Life Span Study</i>) ha mostrado que, la relación dosis respuesta puede ser estadísticamente significativa con dosis $< 100 \text{ mGy}$ [44]. Por esta razón, se considera que, la consecuencia es moderada si su valor es superior al límite de dosis: $2 \text{ Sv} > D_{potA} \geq \text{Límite de dosis}$
Bajas (CB)	No se producen efectos sobre los trabajadores y público, pero se degradan las medidas de seguridad	Si la dosis potencial es superior a la dosis normal, pero inferior al límite de dosis anual, se considera una consecuencia baja: $\text{Límite de dosis TOE-público} > D_{potA} \geq D_{nor}$

5 Resultados

5.1. Análisis retrospectivo de incidentes

Para este análisis se entendió el funcionamiento y la distribución espacial del SRFC. Se clasificaron los incidentes reportados según la cantidad de estos registrados por año, su impacto en la instalación y si estos involucraban materiales radiactivos. En la figura 5-1-1 muestra que el año con mayor número de incidentes fue el 2016 con 11 reportes, de los cuales 9 fueron investigaciones, la figura 5-1-2 muestra que el 45.4% de los sucesos reportados involucran material radiactivo, siendo el 2017 el año con mayor número de incidentes reportados y la figura 5-1-3 muestra que en el área de síntesis es donde más eventos se presentan, con un 50% de total de los incidentes registrados. Este análisis permitió realizar un acercamiento a los posibles SI iniciadores que se formularon en las matrices de riesgo:

Área de yodo

1. Intervención de la celda de yodo por daño en micropipeta (daño atípico).
2. Descontaminación de la celda de yodo (intervención periódica).

Marcación

Se registraron derrames de radiofármaco, por fallas en el émbolo de la jeringa que contenía el radiofármaco o daño en el ágrafe del frasco que contenía el radionúcleido.

Síntesis

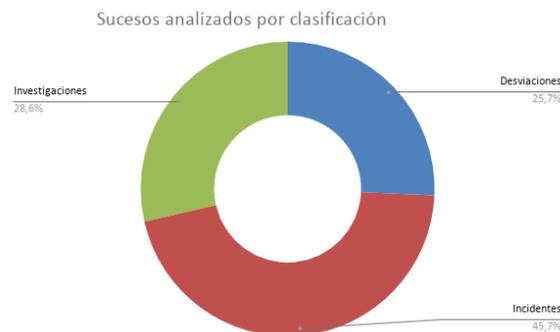
La mayoría de los incidentes registrados en el área, se dieron por fallas en sistema de extracción de gases.

1. Contaminación de la celda durante revisión de la misma antes de iniciar la jornada laboral.
2. No verificación de la integridad de los insumos antes de utilizarlos.

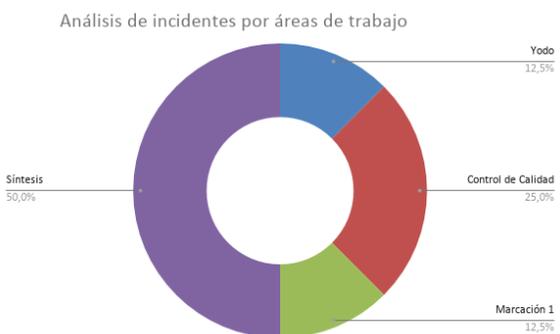
5.1 Análisis retrospectivo de incidentes



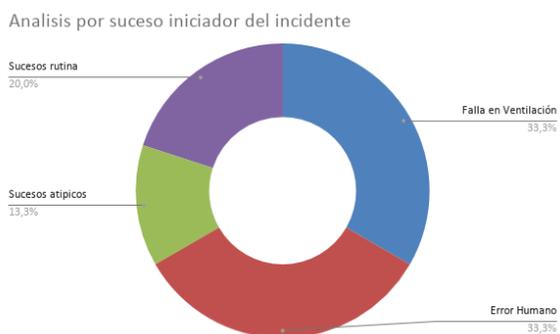
5-1-1 Análisis del total de sucesos adversos registrados en el SRFC por año con muestra total de $n = 35$ incidentes entre el 2013 y el 2020.



5-1-2 Análisis del total de sucesos adversos registrados en el SRFC según clasificación de desviación, incidente e investigación.



5-1-3 Análisis del total de incidentes registrados en el Servicio por áreas.



5-1-4 Análisis del total de incidentes registrados en el Servicio por suceso iniciador.

Figura 5-1: Análisis incidentes reportados en el periodo del 2013 al 2020, según clasificación del registro y áreas.

Control de calidad

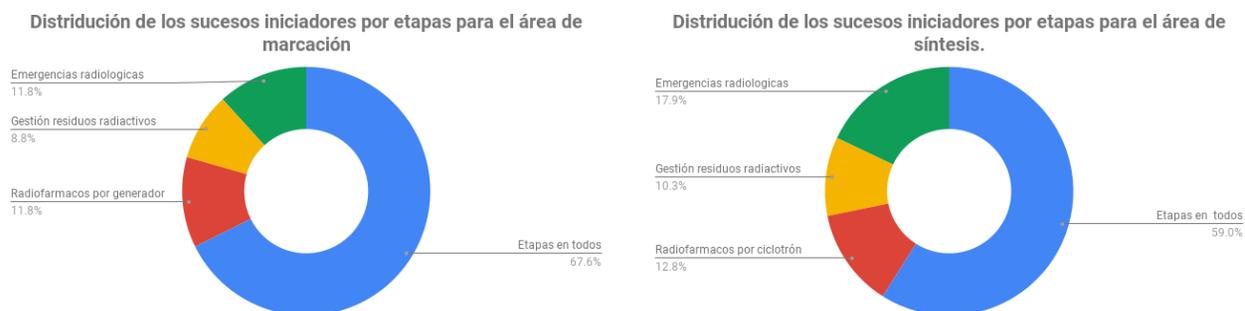
La mayoría de los sucesos en esta área se dieron por acontecimientos atípicos como:

1. Rompimiento del capuchón de la jeringa que contenía radiofármaco durante su manipulación.
2. Derrame durante segregación de residuos del cromatógrafo.
3. Contacto directo de la aguja de la jeringa que contenía radiofármaco por cambio de mano durante su manipulación.

La figura 5-1-4 evidencia que los SI predomina por errores humanos y las fallas en la ventilación del SRFC con un 33.3% del total de los incidentes reportados.

5.2. Sucesos iniciadores

Tomando como referencia lo reportado por la literatura, el análisis retrospectivo de los incidentes reportados y el periodo de observación en el SRFC, se proponen SI adecuados a la práctica de la instalación. La producción de diferentes radiofármacos tiene algunas etapas iguales en sus procesos, los SI asociados a estas etapas son descritos en la tabla 5-1. Ya que hay etapas particulares para la producción de los isótopos y las frecuencias de estas dependen de la demanda durante la producción, se decidió realizar tres matrices de riesgo: una asociada al marcación de los radiofármacos, otra a la síntesis y otra a la dosificación de los mismos.



5-2-1 Análisis del sucesos iniciadores en la matriz de riesgo para marcación.

5-2-2 Análisis del sucesos iniciadores en la matriz de riesgo para síntesis.



5-2-3 Análisis del sucesos iniciadores en la matriz de riesgo para dosificación.

Figura 5-2: Análisis SI por matrices de riesgo individuales.

Las figuras 5-2, muestran que los procesos específicos de cada matriz son de los que más SI aportan; lo anterior sin tener en cuenta los SI que están presentes en todos los radiofármacos, enunciados en la tabla 5-1.

Tabla 5-1: SI asociados a sus etapas respectivas, siendo estas etapas genéricas para todos los procesos, dosificación, marcación y síntesis.

Etapas	SI
Recepción	<p>El bulto llega contaminado del proveedor, lo que puede producir contaminación interna por contacto de las manos del TOE con el bulto y exposición externa por permanencia del TOE cerca del bulto contaminado.</p> <p>El bulto llega mal etiquetado, lo cual ocasiona una mala clasificación del índice de transporte del mismo y ya que el blindaje no es suficientemente robusto, se puede ocasionar exposición externa al TOE.</p> <p>El bulto llega con deterioro exterior ocasionando una posible exposición externa del TOE ya que la integridad del bulto no cumple con los requerimientos necesarios para proteger al TOE de la radiación ionizante emitida por la actividad que contiene el bulto.</p> <p>Se inicia jornada sin realizar control diario del activímetro, ocasionando que el TOE deba repetir tareas con el activímetro y posibilitando la liberación de unidosis con actividades incorrectamente verificadas, generando sub/sobre exposición en el paciente.</p> <p>Se realiza uso inmediato del activímetro apenas se enciende el equipo, impidiendo la estabilización del equipo y ocasionando que el TOE deba repetir tareas con el activímetro y posibilitando la liberación de unidosis con actividades incorrectamente verificadas, generando sub/sobre exposición en el paciente.</p> <p>Selección de canal incorrecto al momento de medir el radiofármaco ya dosificado, ocasionando que el TOE deba repetir tareas con el activímetro y posibilitando la liberación de unidosis con actividades incorrectamente verificadas, generando sub/sobre exposición en el paciente.</p> <p>Modificación errónea de los parámetros críticos del activímetro durante trabajos de reparación y mantenimiento del equipo, ocasionando que el TOE deba repetir tareas con el activímetro y posibilitando la liberación de unidosis con actividades incorrectamente verificadas, generando sub/sobre exposición en el paciente.</p>
Medición de la actividad	<p>Durante el control de calidad se realiza la siembra del radiofármaco en la tira de cromatografía, fuera de la cabina plomada y sin protección del biombo plomado, posibilitando la exposición a cristalino y a cuerpo completo del TOE que ejecuta esta tarea.</p> <p>Las muestras de los radiofármacos a los cuales se les realiza control de calidad se mantienen dentro de la cabina plomada mientras decaen y pueden ser desechadas. Si durante el proceso de control de calidad la tira de cromatografía es contaminada con algunas de las muestras, por caída de esta dentro de la cabina, es posible que al control de calidad sea erróneo y que se deba repetir la tarea, ocasionando una exposición externa y de cristalino indeseada en el TOE.</p> <p>La muestra con la que se realiza el control de calidad tiene una actividad tal (superior a 1 mCi), que satura los detectores de los equipos de control de calidad y obliga a repetir el mismo, ocasionando una exposición indeseada en el TOE por repetir la tarea.</p> <p>Durante la dosificación del los radiofármacos se intercambian las etiquetas de dos unidosis de pacientes con nombres parecidos ocasionando que el trabajador deba repetir la dosificación de las unidosis involucradas y generando una exposición externa indeseada al TOE. Además, en caso de ser liberadas las unidosis puede producir una desviación en la dosis prescrita al paciente.</p> <p>Deficiencia de blindaje del bulto radiactivo que provoca dosis anómalas (sobreradiación) de los TOE, ocasionando exposiciones externas indeseadas en los trabajadores ya que, puede ser que el blindaje no sea lo suficientemente robusto para la unidosis embalado en él.</p> <p>Al momento de entregar los pigs embalados en el blindaje se entrega bulto contaminado ocasionando exposiciones internas y externas a los TOE que están en contacto con el bulto contaminado y a personas del público que transportan los bultos que contienen material radiactivo.</p>
Transporte externo	<p>Ingreso de personal no autorizado a las zonas controladas ocasionando posible exposición externa durante el transporte del material radiactivo sin las consideraciones de proyección radiológica asociadas al bulto transportado o en caso de robo, además exposición interna por manipulación del mismo.</p> <p>Ingreso de personal no autorizado a las zonas controladas.</p>

5 Resultados

Se debe resaltar que en la figura 5-2-2 se analizaron más SI de emergencias radiológicas que en las otras dos matrices, lo anterior porque se formularon emergencias particulares asociadas al ciclotrón.

5.3. Frecuencias de los posibles SI

Antes de realizar la asignación de la frecuencia de que ocurra un SI, se debe reescalar la ponderación sugerida por el TECDOC 1685/S [1] ya que esta se limita la evaluación a 500 sucesos por año. El SRFC del INC produce en promedio 7913 unidosis entre cápsulas de ^{131}I , dosis de ^{131}I líquido y radiofármacos con ^{99m}Tc , ^{177}Lu , ^{223}Ra , ^{68}Ga , ^{18}F . La figura 5-3 muestran de la producción anual por isótopo.



Figura 5-3: Producción de radiofármacos anuales del SRFC del INC. El color naranja corresponde a unidosis de ^{223}Ra .

La figura 5-3 evidenció de forma clara, que las frecuencias asociadas a la generación y dosificación de cada radiofármaco eran diferentes para cada uno, razón por la cual fue necesario reescalar las frecuencias de generación de los radiofármacos según su método de producción y reforzó la idea de separar las matrices de riesgo por áreas (dosificación, marcación y síntesis). En la tabla 5-2 se condensa la información asociada a las frecuencias reescaladas para los radiofármacos producidos en el SRFC.

5.4. Consecuencias

Se debe recalcar que un mismo suceso iniciador puede tener consecuencias sobre varios roles (TOE, público y/o paciente), por esta razón se analizó sobre quien recaían las consecuencias en

Tabla 5-2: Reescalamiento de frecuencias. Anualmente se producen mas de 7000 unidosis.

Radiofármacos por ciclotrón	
Fa	$F > 149$
Fm	$3 < F < 149$
Fb	$0.03 < F < 3$
Fmb	$f < 0.03$
Yodo	
Fa	$F > 33$
Fm	$1 < F < 33$
Fb	$0.01 < F < 1$
Fmb	$F < 0.01$
Radioarmacos por generador	
Fa	$F > 636$
Fm	$13 < F < 636$
Fb	$1 < F < 13$
Radiofármacos listos para dosificar	
Fa	$F > 5$
Fm	$0.1 < F < 5$
Fb	$0.01 < F < 0.1$
Fmb	$F < 0.01$

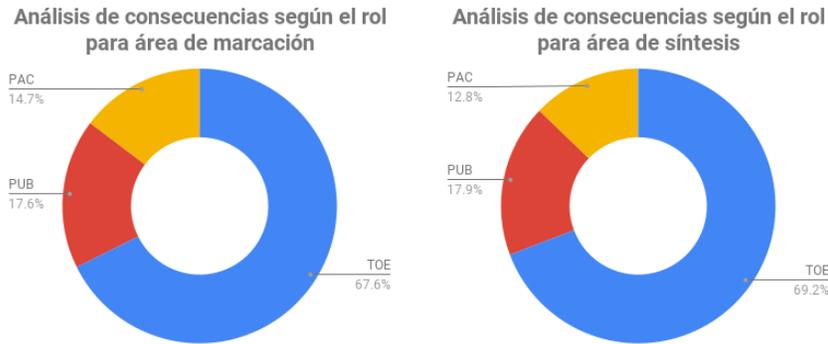
caso de ocurrir el SI y así mismo, se evaluó la magnitud de las consecuencias según los límites establecidos para cada rol.

Las figuras 5-4 muestran sobre quien recaían las consecuencias según la matriz analizada. En todas predominó que los mayores afectados por la práctica son los TOE, seguidos por el público y finalmente el paciente.

Como resultado del análisis de la magnitud de las consecuencias, se encontró en la matriz de marcación que todas las consecuencias fueron bajas; para la matriz de síntesis solo se dio una consecuencia media asociada a la posibilidad de falla del objetivo ^{18}F (figura 5-5-1) con el SI *Intervención de la celda contaminada por parte del personal de ingeniería para hacer mantenimientos correctivos de la misma*, y para la matriz de dosificación se obtuvieron riesgos altos para dos SI (figura 5-5-2):

- Confusión en las cápsulas ya dosificadas ocasionando exposición externa al TOE por repetir tarea y generando desviación en la dosis del paciente, con consecuencia en el paciente.

5 Resultados



5-4-1 Consecuencias matriz de riesgo para marcación. 5-4-2 Consecuencias matriz de riesgo para síntesis.



5-4-3 Consecuencias matriz de riesgo para dosificación.

Figura 5-4: Distribución de las consecuencias para cada matriz, según los roles, pacientes (PAC), público (PUB) y TOE.

- Liberación de desechos radiactivos gaseosos con niveles de actividad específica por encima de los límites de dispensa generando exposición interna y externa en el público y el medio ambiente, con consecuencia en el público.

5.5. Reductores de frecuencia, consecuencia y barreras

Reductores de frecuencia

Durante el tiempo de observación se encontraron 12 reductores de frecuencia asociados a cinco instructivos, dos planes, dos descripciones de actividad y tres manuales creados por el SRFC asociados a la gestión de la protección y seguridad radiológica. La intención de estos documentos

5.5 Reductores de frecuencia, consecuencia y barreras



5-5-1 Clasificación consecuencias para matriz de riesgo para síntesis.

5-5-2 Clasificación consecuencias para matriz de riesgo para dosificación.

Figura 5-5: Clasificación de las consecuencias para cada matriz.

es estandarizar los procedimientos, protocolos y las cadenas de respuesta ante cualquier SI que pueda ocurrir dentro del SRFC. Al incluir los reductores de frecuencia, a las frecuencias reescaladas de las matrices iniciales, se observan cambios en la distribución de las frecuencias, eliminando las frecuencias altas, aumentando las frecuencias muy bajas y disminuyendo las frecuencias bajas en la matriz de dosificación como lo muestra la figura 5-6-1, aumentando las frecuencias muy bajas y disminuyendo las frecuencias bajas y medias en la matriz de síntesis como se muestra en la figura 5-6-2 y eliminando las frecuencias altas en la matriz de marcación, como se evidencia en la figura 5-6-3.

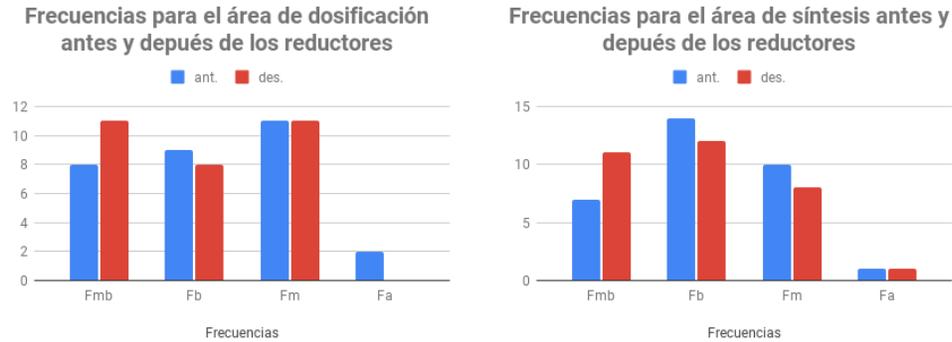
Reductores de consecuencia

Adicionalmente, se encontraron ocho reductores de consecuencia, asociados a elementos de protección radiológica, cronogramas de verificación y mantenimiento de equipos dentro del SRFC y a la existencia de procedimientos que permitan gestionar sucesos de emergencia y el uso de los elementos para atención de derrames radiactivos.

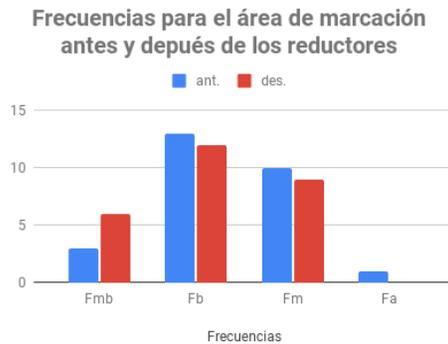
Barreras

En total se encontraron 23 barreras, en su mayoría asociadas a procedimientos que permiten controlar y minimizar la posibilidad de SI debidos a malas prácticas. Las barreras que predominaron durante el estudio fueron de tipo 3 con robustez de 8, como lo muestra la figura 5-7.

5 Resultados



5-6-1 Frecuencias para matriz de riesgo para dosificación. **5-6-2** Frecuencias para matriz de riesgo para síntesis.



5-6-3 Frecuencias para matriz de riesgo para marcación.

Figura 5-6: Clasificación y reclasificación de las frecuencias de cada matriz.

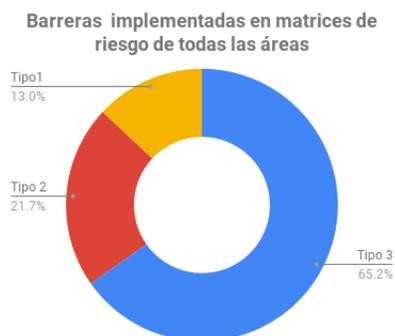
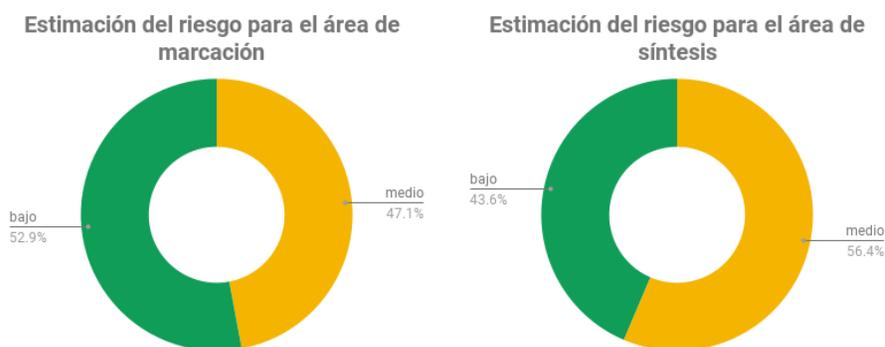


Figura 5-7: Barreras aplicadas a las diferentes áreas, clasificadas por tipo de barrera y robustez de la misma. Las de tipo 1, son enclavamientos o bloqueos de los equipos, las de tipo 2 son las alarmas, las de tipo 3 se refieren a procedimientos de trabajo que se ejecutan por diferentes personas y las del tipo 4 hacen referencia a los procedimientos realizados por la misma persona pero en diferentes momentos.

5.6. Riesgos

Integrando el resultado de las variables de seguridad (frecuencia, probabilidad de falla, consecuencias, barreras y robustez de las mismas) y se logró ponderar el riesgo para los 109 SI evaluados, distribuidos en las matrices de marcación, síntesis y dosificación. En todas las matrices se obtuvieron riesgos bajos y medios, con una distribución relativamente equiparada como lo muestran las figuras 5-8-1 y 5-8-3, sin embargo, en la figura 5-8-2, se muestra como para la matriz de síntesis el riesgo medio supera al riesgo bajo.



5-8-1 Riesgo para matriz de marcación. 5-8-2 Riesgo para matriz de síntesis.



5-8-3 Riesgo para matriz de dosificación.

Figura 5-8: Resultado de la estimación de riesgo para cada matriz.

6 Discusión

Al tener como requisito para la obtención de la certificación BPRF, las licencias exigidas por el Ministerio de Minas y Energía bajo su brazo regulador el SGC, el Ministerio de Salud y Protección Social exige a las radiofarmacias hacer evaluaciones de seguridad de sus prácticas, donde se evalúen las exposiciones normales de los trabajadores, pacientes y público. Sin embargo, ni la certificación de BPRF, ni las licencias expedidas por el SGC, dan una metodología particular para realizar estas evaluaciones, dejando a las instalaciones seleccionar la metodología de evaluación del riesgo radiológico. Por esta razón, los resultados aquí mostrados, responden a la necesidad nacional de contar con una evaluación del riesgo radiológico en las radiofarmacias de alta complejidad, adaptada a los estándares internacionales como lo es la metodología de matrices de riesgo. Se debe resaltar que la legislación colombiana no exige la estimación de dosis potenciales, siendo esta coyuntural para una buena gestión del riesgo radiológico, como se describe en este documento.

Como la resolución 4245 [7] exige a las instalaciones realizar practicas seguras articulando normas nacionales como las resoluciones 90 874 [9] del 2014 y la 18 1434 [10] del 2002 emitidas por el Ministerio de Minas y Energía, con normas internacionales como la farmacopea europea [8]; se obliga a las instalaciones a cumplir con estrictos requerimientos de control en la preparación de radioafármacos, lo cual impacto fuertemente en la gestión del riesgo radiológico, ya que al incluir el control de calidad de radiofármacos y el doble chequeo por dos profesionales de una misma tarea, se elimina en un 100 % la posibilidad de consecuencias catastróficas en los pacientes.

Los criterios de clasificación de consecuencias aquí mostrados, ofrecen una solución para la realización de matrices de riesgo, al poder clasificar las consecuencias de acuerdo con las dosis absorbidas o efectivas sobre las cuales se presentan efectos tisulares, y no como un ejercicio de comparación y clasificación cualitativa. Frente a la clasificación de las consecuencias en la exposición de pacientes, los argumentos presentados son sólidos para no extrapolar evidencias encontradas en la RTE a la TRM, logrando realizar una matriz de riesgo más aproximada a la realidad de la práctica.

Si bien, los cálculos de dosis normales y potenciales son coyunturales en la gestión de riesgo radiológico y en la clasificación de las consecuencias, la implementación de un programa de

atención de emergencias robusto, la aplicación de protocolos de descontaminación antes del inicio de la jornada laboral, medir en diferentes etapas la actividad de las unidades, la doble verificación de todos los procedimientos por dos profesionales durante la ejecución de la misma tarea y el control de calidad de los radiofármacos, son algunas de las barreras que minimizan y/o evitan las consecuencias indeseables ante incidentes radiológicos.

En la regulación a las exposiciones del público, la legislación nacional se queda corta en gestión del riesgo radiológico, reflejo de ello son los pocos isótopos que se encuentran reglamentados en la 18 0005 [12], los cuales, no son de todo acordes con la producción actual de las radiofarmacias de alta complejidad. Un ejemplo de ello son los residuos radiactivos de ^{177}Lu , los cuales no cuentan con límites de dispensa para residuos sólidos y gaseosos y solo hasta el 2016, en la resolución 41 178 [50], se agregaron niveles de dispensa para vertimientos líquidos de otros isótopos en los que se incluye el ^{177}Lu . Esto implicó que, para efectos de este trabajo, se calcularan dichos valores de dispensa para residuos líquidos y gaseosos partiendo de las condiciones individuales de la instalación. Lo anterior se logró gracias al compromiso del SRFC y el INC con la evaluación y gestión radiológica, ya que, partiendo de un estudio previo realizado para los vertimientos líquidos de ^{131}I , se lograron extender variables como el caudal del cuerpo de agua al cual llegan los vertimientos y la caracterización de la población con la cual tiene contacto el cuerpo de agua e incluyendo otras, como la tasa de consumo de agua por persona, las concentraciones de los isótopos en el aire y lo que caería de estos en caso de lluvias según las precipitaciones en el tiempo de estudio, se logró realizar un cálculo a la medida de las liberaciones de la instalación.

Aunque el SRFC del INC no general liberaciones por encima los límites de dispensa, al considerar situaciones de emergencias radiológicas, se evidenció que la resolución 18 0005 [12] no contempla procedimientos o protocolos estandarizados en caso de superar los límites permitidos para los isótopos regulados, este vacío jurídico hace que las instalaciones no examinen este tipo de situaciones y, por ende, no estén preparadas para accionar medidas correctoras. Además, durante el análisis de las posibles situaciones en las cuales se realizan vertimientos de agua en instalaciones que manejan materiales radiactivos, se planteó la posibilidad de como evaluar el impacto radiológico en caso de que dichas liberaciones se realizaran en instalaciones que no cuenten con alcantarillado. Este tipo de situación se revisó cualitativamente estudiando el caso de liberación de vertimientos por infiltración al suelo, repasando bibliografía a nivel nacional (e internacional) en torno a este tipo de situaciones, lo cual reflejó un nuevo vacío regulatorio al no contar con legislación que permita realizar maniobras seguras en torno a este tipo de situaciones.

Finalmente, la evaluación de seguridad del SFRC no arroja riesgos muy altos o altos, ya que las exposiciones en la práctica no tienen efectos catastróficos o de muerte en TOE, pacientes o público, aún ante los escenarios más conservadores. Esto debido en parte, a la clasificación de las fuentes utilizadas (fuentes de calibración categoría 5, es decir, no peligrosas y fuentes

6 *Discusión*

abiertas de uso medico categoría 4, es decir, improbablemente peligrosa) y a todas las funciones de seguridad implementadas por el Servicio, generando que las prácticas desarrolladas en el, asociadas a radiaciones ionizantes, sean seguras. Por otro lado, la metodología aplicada para el análisis de las desviaciones de proceso y el análisis del histórico de los incidentes radiológicos, permitió incorporar los resultados a la matriz de riesgo de una forma dinámica, logrando impactar el número de sucesos iniciadores, su frecuencia y las funciones de seguridad, al poner a prueba los enclavamientos, procesos y procedimientos diseñados para la práctica, generando un programa de vigilancia radiológica seguro y específico para la instalación.

7 Conclusiones

1. Emplear las matrices de riesgo como herramienta para la estimación del riesgo radiológico, permite realizar evaluaciones menos cualitativas, posibilitando identificar los puntos de mejora (a través de las funciones de seguridad), de forma inmediata y particularizada al SI que podría generar el riesgo radiológico, razón por la cual se seleccionó esta herramienta para realizar la evaluación del riesgo radiológico en la radiofarmacia de alta complejidad.
2. El conocimiento detallado del funcionamiento del SRFC, de sus etapas y desarrollo de sus procesos, fue clave para la identificación de las funciones de seguridad que intervienen en los procesos y así mismo evaluar el riesgo radiológico.
3. El estudiar los incidentes reportados por la instalación y los posibles SI asociados a la practica encontrados en la literatura, permitió ver la necesidad de analizar el contexto nacional de este tipo de instalaciones y por ende, es indispensable que los entes reguladores contemplen escenarios más cercanos a la realidad nacional, en los cuales se establezcan límites de dispensa para los isótopos empleados en la práctica nacional y procedimientos claros en caso de superar dichos límites, para así poder analizar SI en situaciones de; por ejemplo, liberaciones de vertimientos líquidos en un momento de emergencia.
4. Al calcular las dosis normales de la práctica y no contemplar las dosis potenciales, se limita la posibilidad de realizar una clasificación más conservadora y adecuada para la práctica, ya que no analiza situaciones de riesgo posibles (aunque poco frecuentes) dentro de las instalaciones. Además, partir de los umbrales dosis para efectos tisulares y los límites de dosis para la clasificación de las consecuencias, se permite realizar una estimación del riesgo radiológico adecuado a las prácticas desarrolladas en la instalación.
5. El reconocimiento del SRFC, el análisis retrospectivo de incidentes, la búsqueda en la literatura de incidentes y el dialogo continuo con los profesionales de la instalación, es clave para identificar los SI de las diferentes etapas de la producción de radiofármacos.
6. Aún contemplando los escenarios más complejos y de mayor riesgo, los resultados arrojados permiten concluir que las practicas realizadas en el SRFC del INC son seguras.

Bibliografía

- [1] OIEA, TECDOC-1685/S, Aplicación del método de la matriz de riesgo a la radioterapia, Disponible en: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TE_1685_S_CD/PDF/IAEA-TECDOC-1685.pdf.
- [2] Foro Iberoamericano de Organismos Reguladores y Nucleares, “SEVRRRA”. Disponible en <https://www.foroiberam.org/sevrrra> (Consultado en 2020).
- [3] IAEA, Producción de radiofármacos. Disponible en: <https://www.iaea.org/es/temas/produccion-de-radiofarmacos> (Consultado en 2020).
- [4] Y. Chain, L. Illanes, Radiofármacos en medicina nuclear Fundamentos y aplicación clínica, 2015, Diposible en: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/46740/Documento_completo.pdf?sequence=1.
- [5] NTC 3970:1996, Transporte de mercancías peligrosas Clase 7 Materiales radiactivos. Embalaje/envase y transporte. Disponible en: <https://web.mintransporte.gov.co/consultas/mercapeli/Reglamento/Anexos/NTC3970.pdf>.
- [6] C Duménigo, M Guerrero, R López, A.B Paz, “MATRICES DE RIESGO EN MEDICINA NUCLEAR. MODELACIÓN EN SEVRRRA” Proceedings XI Latin American IRPA Regional Congress on Radiation Protection and Safety -IRPA 2015,Buenos Aires, Argentina, 2015.
- [7] Resolución No. 4245 del 19 de Octubre del 2015, Ministerio de Salud y Protección Social. Disponible en: <https://www.minenergia.gov.co/documents/10180//23517//21433-3684.pdf>.
- [8] Guías de procedimientos radiofarmacéuticos. Real Farmacopea Española, 1998-2004.
- [9] Resolución No. 90 874 del 11 de Agosto del 2014, Ministerio de Minas y Energía. Disponible en: <https://www.minenergia.gov.co/documents/10180/23517/26138-Resolucion-9+0874-11Ago2014.pdf>.
- [10] Resolución No. 18 1434 de Diciembre 5 de 2002, Ministerio de Minas y Energía. Disponible en: http://legal.legis.com.co/document/Index?obra=legcol&document=legcol_75992041d70cf034e0430a010151f034.

- [11] Resolución No. 18 0052 del 21 de Enero del 2008, Ministerio de Minas y Energía. Disponible en: <https://www.minenergia.gov.co/documents/10180//23517//21941-1662.pdf>.
- [12] Resolución No. 18 0005 del 5 de Enero del 2010, Ministerio de Minas y Energía. Disponible en: https://www.minenergia.gov.co/documents/10180/23931303/RES180005_2010.pdf/056063f3-298a-4b68-9999-53113d137d03.
- [13] ICRP 140: Radiological Protection in Therapy with Radiopharmaceuticals (2019). Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0146645319838665>.
- [14] Powsner R. & Powsner E. (2006). Essential Nuclear Medicine Physics. Malden, MA: Blackwell Publishing.
- [15] Resolución No. 18 1682 del 9 de Diciembre del 2005, Ministerio de Minas y Energía. Disponible en: <https://www.minenergia.gov.co/documents/10180//23517//21433-3684.pdf>.
- [16] OIEA, SF-1, Nociones fundamentales de seguridad. Disponible en: https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1273_S_web.pdf.
- [17] ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4).
- [18] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Implications for Occupational Radiation Protection of the New Dose Limit for the Lens of the Eye, IAEA-TECDOC-1731, IAEA, Vienna (2013).
- [19] INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE. (2020). MANUAL PARA PROTECCIÓN RADIOLÓGICA EN LA RADIOFARMACIA (Versión 4 ed.). INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE.
- [20] NTP 304 Radiaciones ionizantes normas de protección. Disponible en: http://www.mtas.es/insht/ntp/ntp_304.htm.
- [21] IGED. Matriz de Riesgo, Evaluación y Gestión de Riesgos. 2017 Disponible en: <http://www.sigweb.cl/wp-content/uploads/biblioteca/MatrizdeRiesgo.pdf>.
- [22] Sjöberg L, Drotz-Sjöberg BM [La percepción del riesgo] Radiation and society: comprehending radiation risk. Seguridad Radiológica [Internet]. 1997 Disponible en: <http://www.radioproteccion.org.ar/15-2.htm>.
- [23] ICONTEC. GUÍA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS PELIGROS Y LA VALORACIÓN DE LOS RIESGOS EN SEGURIDAD Y SALUD OCUPACIONAL. GTC-45/2012 Disponible en: <http://repository.udistrital.edu.co/bitstream/11349/6034/2/ParraCuestaDianaMarcelaVasquezVeraErikaVanessa2016-AnexoA.pdf>

Bibliografia

- [24] IAEA. International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation, 2003 Disponible en: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/P1578_S_web.pdf.
- [25] IAEA. Safety report series 40, 2005 Disponible en: https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1207_web.pdf.
- [26] IAEA TECDOC 1526, 2007 Disponible en: https://www-pub.iaea.org/mtcd/publications/pdf/te_1526_web.pdf.
- [27] International Commission on Radiological Protection (ICRP). Individual Monitoring for Internal Exposure of Workers. ICRP Publication 78. Annals of the ICRP Vol.27/3-4, (1998).
- [28] Smith DS, Stabin MG. Exposure rate constants and lead shielding values for over 1,100 radionuclides. Health Phys. 2012 Mar;102(3):271-91. doi: 10.1097/hp.0b013e318235153a. PMID: 22420019.
- [29] ICRP, 1995b. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides (Part 4). Inhalation dose coefficients. ICRP Publication 71. Ann. ICRP 25(3/4).
- [30] Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53. Ann. ICRP 18. ICRP, 1988.
- [31] Environmental Protection - the Concept and Use of Reference Animals and Plants. ICRP Publication 108. ICRP, 2008 Ann. ICRP 38 (4-6).
- [32] Russell, J. R., Stabin, M. G., Sparks, R. B., & Watson, E. (1997). Radiation Absorbed Dose to the Embryo/Fetus from Radiopharmaceuticals. Health Physics, 73(5), 756–769. doi:10.1097/00004032-199711000-00003\begingroup\let\relax\relax\endgroup[Pleaseinsert\PrerenderUnicode{}intopreamble]
- [33] Konijnenberg MW. Is the Renal Dosimetry for [90 Y-DOTA 0, Tyr 3] Octreotide Accurate Enough to Predict Thresholds for Individual Patients Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals. 2003 Aug;18(4):619–25.
- [34] Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. [177Lu] Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. The Lancet. 2021 Feb;397(10276):797–804.
- [35] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. New England Journal of Medicine. 2017 Jan 12;376(2):125–35.

- [36] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1–133.
- [37] Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1991;21(1).
- [38] De los Reyes A, Llamas-Olier A, Martí A, Fierro F, Rojas L, Martínez MC, et al. Eficacia de lutecio-177 DOTATATE/TOC en pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados en estado avanzado. Ensayo clínico fase II. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2021;25(1).
- [39] Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Ping Thang S, Akhurst T, et al. [177 Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(6).
- [40] Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benesova M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(8).
- [41] Hindorf, C., Glatting, G., Chiesa, C., Lindén, O. & Flux, G. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 37, 1238–1250 (2010).
- [42] Saha, G. B. *Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine*. (Springer New York, 2006). [doi:10.1007/978-0-387-36281-6](https://doi.org/10.1007/978-0-387-36281-6).
- [43] Jaschke, W., Schmuth, M., Trianni, A. & Bartal, G. Radiation-Induced Skin Injuries to Patients: What the Interventional Radiologist Needs to Know. *CardioVascular and Interventional Radiology* 40, 1131–1140 (2017).
- [44] Grant, E. J. et al. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958–2009. *Radiation Research* 187, 513–537 (2017).
- [45] Estudio del OIEA sobre las cataratas [online]. Disponible en: <https://rpop.iaea.org/RPOP/RPoP/Content-es/News/relid-cataract-study.htm>.
- [46] Worgul BV, Kundiyev YI, Sergiyenko NM, Chumak VV, Vitte PM, Medvedovsky C, Bakhanova EV, Junk AK, Kyrychenko OY, Musijachenko NV, Shylo SA, Vitte OP, Xu S,

- Xue X, Shore RE. Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. *Radiat Res.* 2007 feb;167(2):233-43. doi:10.1667/rr0298.1.
- [47] Smith Michael. *Radiation Protection and Dosimetry*. M. G. (Ed.). (2003) doi:10.1007/978-0-387-49983-3.
- [48] Guerrero C, Duménigo, C. Experiencia de la aplicación de la matriz de riesgos del medicamento nuclear en un hospital capitalino. Cuba: Centro de Protección e Higiene de las Radiaciones, CPHR. 2018.
- [49] Amador, B, Torres, V. Análisis de riesgo radiológico en medicina nuclear terapéutica paciente específico. *J. health med. sci.*, 4(4):215-223, 2018. 11 de noviembre de 2021.
- [50] Resolución No. 41 178 del 16 de Diciembre del 2016, Ministerio de Minas y Energía. Disponible en: <https://www.minenergia.gov.co/documents/10180//23517//37308-Resoluci%C3%B3n-41178-2Dic2016.pdf>.