

Limitación de la dosis de radiaciones para los sujetos participantes en programas de investigación médica o biomédica con radiofármacos: normativa aplicable en España

Artículo publicado en la revista *Seguridad Nuclear*

La referencia para citar este artículo es:

Cortés-Blanco A, Fernández Pérez I, Esteban Gómez J. Limitación de la dosis de radiaciones para los sujetos participantes en programas de investigación médica o biomédica con radiofármacos: normativa aplicable en España. *Seguridad Nuclear* 2004;31:7-14.

© Copyright Anabel Cortés Blanco, Ismael Fernández Pérez* y Julia Esteban Gómez. 2004
División de Farmacología y Evaluación Clínica. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano
*Área Jurídica.
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
Alcalá 56. 28071, Madrid, España

Reservados todos los derechos. Este artículo está sujeto a copyright. Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita de los autores, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio o procedimiento (excepto su descarga desde la página web al disco duro del usuario y/o su impresión en papel, siempre y cuando se cite su procedencia y se conserve su integridad), traducción, almacenamiento en un sistema de recuperación, transmisión en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, la modificación y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo público.

Este texto puede ser referenciado siempre que se cite su procedencia.

Las imágenes son propiedad de sus autores.

 A. Cortés-Blanco, I. Fernández Pérez y J. Esteban Gómez *

Limitación de la dosis de radiaciones para los sujetos participantes en programas de investigación médica o biomédica con radiofármacos: normativa aplicable en España

Centrándose en los sujetos participantes en programas de investigación médica o biomédica con radiofármacos, este artículo presenta una revisión de las recomendaciones y la normativa vigente en España relativas a la

protección sanitaria contra los riesgos que se derivan de las radiaciones ionizantes para dichos participantes.

Además, se describe el marco legal y el límite de dosis de radiaciones ionizantes que se debe aplicar.

1. Introducción

Los radiofármacos son medicamentos que han adquirido gran importancia en la práctica clínica por su aplicación para diagnóstico por imagen y terapia. También merece la pena destacar la investigación clínica que se está llevando a cabo empleando radiofármacos, poten-

ciada por el rápido desarrollo de la tecnología utilizada en Medicina Nuclear y los grandes avances en Radiofarmacia. Esta investigación clínica permite, entre otras posibilidades, incorporar a la práctica clínica nuevos radiofármacos más sensibles y específicos para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. Por su parte, la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con radiofármacos abre una nueva era en la investigación farmacéutica y biológica en múltiples campos (*Fowler et al, 1999; Price, 2000*).

Los radiofármacos están compuestos de un principio activo que se marca con un radionucleido, siendo éste último responsable de que emitan una dosis de radiación ionizante utilizada con fines diagnósticos o terapéuticos. Aparte de

estos usos beneficiosos de las radiaciones ionizantes, el daño biológico que producen se puso ya de manifiesto a raíz del descubrimiento de la radiactividad y los rayos X a finales del siglo XIX.

Al inicio del siglo XX se publican las primeras recomendaciones y regulaciones referentes a la protección contra el uso de las radiaciones y se crean las primeras organizaciones para la protección radiológica. La Comisión Internacional de Protección Radiológica (conocida por su acrónimo inglés ICRP) es el organismo que establece las directrices en el campo de la protección radiológica a nivel mundial, para lo cual emite una serie de recomendaciones que luego cada país adapta e incorpora a su normativa legal. Hay otros organismos que también llevan a cabo

*A. Cortés-Blanco es evaluadora y asesora clínica en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, División de Farmacología y Evaluación Clínica, Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano.

I. Fernández es técnico jurídico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Área Jurídica.

J. Esteban es jefa de Sección y Evaluadora clínica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, División de Farmacología y Evaluación Clínica, Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano.

recomendaciones en este terreno como la Agencia Internacional de Energía Atómica (AIEA), la Comunidad Europea de la Energía Atómica (Euratom), la Comisión Internacional de Medidas y Unidades Radiológicas (ICRU), etc.

El objetivo de este artículo ha sido comentar las recomendaciones y la normativa vigente en España, relativas a la protección sanitaria contra los riesgos que se derivan de las radiaciones ionizantes para los sujetos participantes en programas de investigación médica o biomédica con radiofármacos. Además, se describe el marco legal que permite la administración de un radiofármaco a dichos participantes en España, y el límite de dosis de radiaciones ionizantes por exposición médica que se debe aplicar o recomendar en estos casos.

2. Recomendaciones y normativa vigente en España sobre la protección radiológica contra los riesgos de las radiaciones ionizantes para los sujetos participantes en programas de investigación médica o biomédica con radiofármacos

Las recomendaciones y regulaciones en materia de seguridad nuclear en el ámbito internacional y nacional son numerosísimas. Sin embargo, este artículo se enfoca en las recomendaciones y normativa vigente en España relativas a la protección radiológica contra el uso de las radiaciones ionizantes para los sujetos participantes en programas de investigación médica o biomédica con radiofármacos.

2.1 Recomendaciones

Las primeras regulaciones tendientes al control de los radiofármacos surgen a partir de la Segunda Guerra Mundial, coincidiendo con el desarrollo de la aplicación clínica de estos medicamentos. Están orientadas fundamentalmente a los aspectos de la protección radiológica, debido sobre todo a la potencial

peligrosidad de los radiofármacos.

La ICRP es una red internacional independiente formada por especialistas en varios campos de la protección radiológica. Establece las directrices en dicho campo a través de una serie de recomendaciones y, si bien no son de obligado cumplimiento, la mayoría de las organizaciones y países siguen sus recomendaciones. Prepara dichas recomendaciones considerando los principios fundamentales y las ba-

“Los radiofármacos son medicamentos que, debido a su composición, emiten radiaciones ionizantes utilizadas con algún objetivo médico.”

ses cuantitativas sobre los que pueden establecerse medidas apropiadas de protección radiológica, a la vez que deja a los organismos nacionales de protección la responsabilidad de formular los consejos específicos, los códigos de práctica o las regulaciones que mejor se adapten a las necesidades de su país (*Popli, 2001*).

En sus recomendaciones emitidas a través de la publicación nº 26 y nº 60, la ICRP establece un sistema de protección radiológica basado en tres principios básicos: justificación, optimización y limitación de dosis. El objetivo principal de este sistema es asegurar que no se adopte ninguna práctica a menos que su introducción produzca un beneficio neto y positivo (justificación), que todas las exposiciones necesarias se mantengan tan bajas como sea razonablemente posible teniendo en cuenta los factores económicos y sociales (optimización), y que las dosis recibidas por los individuos no excedan ciertos límites establecidos (limitación de

dosis). Estas dos publicaciones se incorporan a la normativa española mediante las *Directivas 84/466/Euratom* y *96/29/Euratom*, respectivamente.

A lo largo de los años, la ICRP ha ido proporcionando información sobre las dosis de radiación para los pacientes que reciben radiofármacos. La publicación nº 52 de la ICRP recoge las normas de buena práctica clínica en Medicina Nuclear, entre las que se incluye la protección radiológica de las personas sometidas a exposiciones médicas con radiofármacos para diagnóstico o tratamiento. Dicha publicación establece que el uso de las radiaciones ionizantes procedentes de los radiofármacos en investigación está sujeto a las recomendaciones de la publicación nº 26 de la ICRP, y concreta que:

— La justificación de las exploraciones de imagen o tratamientos con radiofármacos, nuevos o experimentales, incluidos en un proyecto de investigación médica y que puedan beneficiar a los pacientes del ensayo, puede evaluarse de forma similar a otras exposiciones médicas pero minuciosa debido al carácter experimental de los procedimientos.

— La irradiación deliberada de las personas que participan en dichas investigaciones u otros estudios en que no se pretende beneficio a las personas irradiadas, en circunstancias en que la exposición no se asocia a ninguna enfermedad que puedan padecer, deberá realizarse bajo las siguientes condiciones: a) por personal cualificado y entrenado, b) con consentimiento de las autoridades que dirigen la institución donde se produce la irradiación, aconsejadas por expertos apropiados, y estará sujeta a la normativa local y nacional, c) los participantes deberán conocer los riesgos estimados de la irradiación, y ser voluntarios capaces de ejercer libremente su voluntad. Los requisitos en las condiciones sobre la seguridad de los voluntarios y sobre la capacidad de

comprender el riesgo deberán ser más rigurosos cuanto mayor sea la dosis de radiación proporcionada. Se deduce que los niños y otras personas consideradas incapaces de otorgar su consentimiento informado, sólo deben recibir la radiación con objeto de dichos estudios si la dosis esperada es baja (por ejemplo, del orden de una décima parte de los límites de dosis equivalente aplicables a los miembros individuales del público) y si existe consentimiento válido otorgado por las personas legalmente responsables de dichos participantes. Los individuos expuestos bajo estas condiciones no obtienen beneficio directo de su exposición y es, por lo tanto, necesario asegurar que su detrimento es aceptable, y además establecer límites autorizados. Sin embargo, la magnitud del detrimento asociado con la exposición depende de la edad y del estado de salud del individuo expuesto y no es posible fijar límites de aplicabilidad general. Por lo tanto, se deberán autorizar límites apropiados para cada proyecto de investigación.

2.2 Normativa

Sobre el tema que nos ocupa, consideramos necesario, para una mayor claridad, hacer un recorrido no sistemático por la legislación, tanto nacional como internacional:

La *Directiva 96/29/Euratom*, que establece las normas básicas relativas a la protección sanitaria de los trabajadores y de la población contra los riesgos que resultan de las radiaciones ionizantes, completa la *Directiva 84/466/Euratom* del Consejo, de 3 de septiembre de 1984, por la que se establecen las medidas fundamentales relativas a la protección radiológica de las personas sometidas a exámenes y tratamiento médicos.

Si bien podríamos entender que esta norma no es de aplicación a la investigación médica en la que exista exposición a radiaciones ionizantes, por tratar sobre la protección sanitaria sobre todo de los trabajadores, en su conteni-

do hace referencia expresa a los sujetos de investigación. En el artículo 2, donde se recoge su ámbito de aplicación, establece que se aplicará a todas las prácticas que impliquen un riesgo derivado de las radiaciones ionizantes que emanen de una fuente natural y artificial.

En su artículo 4 exige autorización previa de la autoridad competente de los Estados miembros para la realización de actividades

“La ICRP establece un sistema de protección radiológica basado en tres principios básicos: justificación, optimización y limitación de dosis”

que conlleven prácticas que impliquen la adición deliberada de sustancias radiactivas en la producción y fabricación de productos medicinales. También en este artículo exige la autorización previa para la administración de sustancias radiactivas a personas y, en la medida en que afecte a la protección de seres humanos, frente a la radiación /.../ con fines de diagnóstico, tratamiento o investigación de carácter médico.

Aunque de forma tangencial, esta directiva establece unos principios básicos que han de ser aplicables a la investigación en la que puedan quedar expuestos a radiaciones ionizantes sujetos que formen parte de un ensayo clínico, aunque no establece ninguna limitación a la exposición.

La *Directiva 96/29/Euratom* ha sido transpuesta al ordenamiento español por el *Real Decreto 783/2001*, de 6 de julio, por el que se aprueba el Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes.

En el artículo 6 de este real decreto se recoge el mandato de que deberán incluirse restricciones de dosis en los procedimientos que se apliquen a los voluntarios participantes en programas de investigación médica y biomédica.

En su artículo 7 establece la responsabilidad de la aplicación de los principios recogidos en esta norma al titular de la práctica, en este caso sería el investigador, aunque esta responsabilidad al menos se comparte con el promotor del ensayo, tal y como se desprende del estudio de la legislación sanitaria sobre la investigación con seres humanos.

En el Título VI del Reglamento sobre protección sanitaria, que trata de las intervenciones, entre los principios generales establece que únicamente se emprenderá una intervención cuando la reducción del detrimento de la salud debido a la radiación sea suficiente para justificar los efectos nocivos y los costes de la intervención, incluidos los costes sociales. Aunque este título no sea de aplicación a la investigación médica, aquí se recoge un principio básico a la hora de autorizar cualquier investigación médica, incluidas aquellas en que se produce la exposición a radiaciones, la relación beneficio/riesgo, que se repetirá a lo largo de toda la legislación sobre medicamentos e investigación clínica.

Centrando más el tema, pasamos a estudiar la *Directiva 97/43/Euratom*, de 30 de junio de 1997, de protección de la salud frente a los riesgos derivados de las radiaciones ionizantes en exposiciones médicas. Esta directiva complementa la *Directiva 96/29/Euratom*, y establece los principios generales de protección radiológica de las personas frente a las exposiciones que tiene su origen entre otras en:

— La exposición de pacientes para su diagnóstico o tratamiento médico

— La exposición de personas sanas o de pacientes que participan voluntariamente en programas de

investigación médica o biomédica, de diagnóstico o terapia.

El artículo 3 de esta directiva establece que las exposiciones médicas deberán mostrar un beneficio neto suficiente, teniendo en cuenta los posibles beneficios diagnósticos o terapéuticos que producen, incluidos los beneficios directos para la salud de una persona y los beneficios para la sociedad, frente al detrimento individual que pueda causar la exposición, considerando la eficacia, los beneficios y los riesgos de otras técnicas alternativas disponibles que tengan el mismo objetivo pero que no implican exposición a las radiaciones ionizantes, o implican una exposición menor.

Asimismo establece en particular, que las exposiciones médicas serán examinadas por un Comité Ético y que se prestará especial atención a la justificación de la exposición cuando no haya un beneficio directo para la salud del sujeto que la sufre.

El apartado 2 del artículo 4 manda a los Estados miembros garantizar que para cada proyecto de investigación médica y biomédica las personas participen voluntariamente, que sean informadas sobre el riesgo de la exposición y se establezcan restricciones de dosis para

las personas para las que no se espera un beneficio médico directo de la exposición.

La *Directiva 97/43/Euratom* se ha incorporado al ordenamiento jurídico español a través del *Real Decreto 815/2001*, de 13 de julio, por el que se regula la justificación del uso para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas. Tal y como se recoge en su preámbulo, mediante este real decreto se obliga a justificar todas las exposiciones médicas con objeto de proteger la salud frente a los riesgos derivados de las radiaciones ionizantes.

Así en el ámbito de aplicación recoge como objeto del mismo las exposiciones médicas de personas sanas o de pacientes que participan voluntariamente en programas de investigación médica o biomédica, de diagnóstico o terapia.

En su artículo 2 recoge al igual que el artículo 3 de la directiva la obligatoriedad de que la exposición conlleve un beneficio neto suficiente, incluidos los beneficios directos para la salud de las personas y para la sociedad. En este mismo artículo se solicita la prestación de una especial atención cuando no haya beneficio directo para la salud de la persona expuesta, dejando la decisión final de la justificación a

criterio del especialista correspondiente.

En el artículo 6 de este real decreto se recoge la responsabilidad del médico especialista que corresponde en cada caso, de valorar la correcta indicación del procedimiento, la elección del radiofármaco apropiado y la actividad que debe administrarse.

En el artículo 10 se recoge que el Ministerio de Sanidad y Consumo adoptará medidas para que los médicos prescriptores dispongan de recomendaciones sobre criterios clínicos de referencia en exposiciones médicas que incluyan las dosis de referencia para los distintos tipos de procedimientos. No obstante, no hemos localizado ninguna recomendación o disposición del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la limitación de dosis a tener en cuenta en la exposición médica a radiaciones ionizantes.

Por último, para terminar con este recorrido por la legislación sobre la protección de las personas frente a las radiaciones ionizantes, aunque nos parezca que se aparta un poco de la temática del presente artículo, no podemos dejar de hablar del *Real Decreto 223/2004*, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, toda vez que es la norma que recoge las garantías y principios a tener en cuenta a la hora de planificar y realizar un proceso investigador de tipo médico con la intervención de sujetos humanos.

Este real decreto incorpora al Ordenamiento español la *Directiva 2001/20/CE* del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

En el momento presente, no vamos a recorrer y comentar la directiva, ciñéndonos únicamente al real decreto. Así, en el preámbulo se establece la obligación de aplicar las



► **Figura 1.** Sujeto participante en un programa de investigación médica con radiofármacos.

normas de buena práctica clínica, como conjunto de requisitos éticos y científicos de calidad reconocidos a escala internacional y como garantía de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo.

En el capítulo II del real decreto sobre la protección de los sujetos del ensayo, nos encontramos con los postulados éticos que han de seguirse a la hora de realizar un ensayo clínico, a destacar:

— Sólo se podrá iniciar un ensayo clínico cuando el Comité Ético de Investigación Clínica y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hayan considerado que los beneficios esperados para el sujeto del ensayo y para la sociedad justifican los riesgos. Este criterio ha de ser evaluado de forma constante a lo largo de la realización del ensayo. Aquí es necesario hacer un paréntesis para definir lo que se entiende por Comité Ético, que será un organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y documentos que se utilicen para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado.

— El ensayo ha de estar configurado para reducir al mínimo cualquier riesgo previsible en relación con el sujeto.

— Los sujetos participantes en ensayos sin beneficio potencial directo, por ejemplo sujetos sanos, recibirán del promotor la compensación pactada, sin que ésta sea tan elevada que pueda inducir a un sujeto a participar por motivos diferentes al interés científico.

En los artículos 4 y 5 del mismo Decreto se establece que cuando se trate de menores de edad o adultos

incapacitados, el bienestar del sujeto ha de prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

El artículo 6 de la norma trata sobre los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los sujetos. Así, establece que el riesgo que los sujetos asuman estará justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad. Aquí establece unos requisitos más estrictos cuando se trate de pobla-

“Conforme a la legislación española vigente se pueden utilizar radiofármacos para investigación médica en sus condiciones de uso autorizadas para comercialización en España, distintas de las autorizadas, o incluso radiofármacos no autorizados para comercialización.”

ción infantil y en mujeres gestantes y en período de lactancia.

El artículo 7 establece que el investigador ha de obtener el consentimiento informado del sujeto participante por escrito, después de asegurarse que éste ha entendido los riesgos que corre por someterse al mismo.

Como podemos ver, el real decreto sobre ensayos clínicos da forma a los mandatos que sobre investigación en la que exista exposición a radiaciones ionizantes incorpora el *Real Decreto 815/2001*, ya visto, como el beneficio a esperar por el sujeto expuesto a la radiación, y la obligatoriedad del dictamen del Comité Ético. Como vemos, todas estas normas configuran un cuerpo legal, aunque amplio, bastante completo y garantista de los derechos de las personas que se configuran, en algún momento como sujetos en un proyecto de investigación médica o biomédica con radiofármacos.

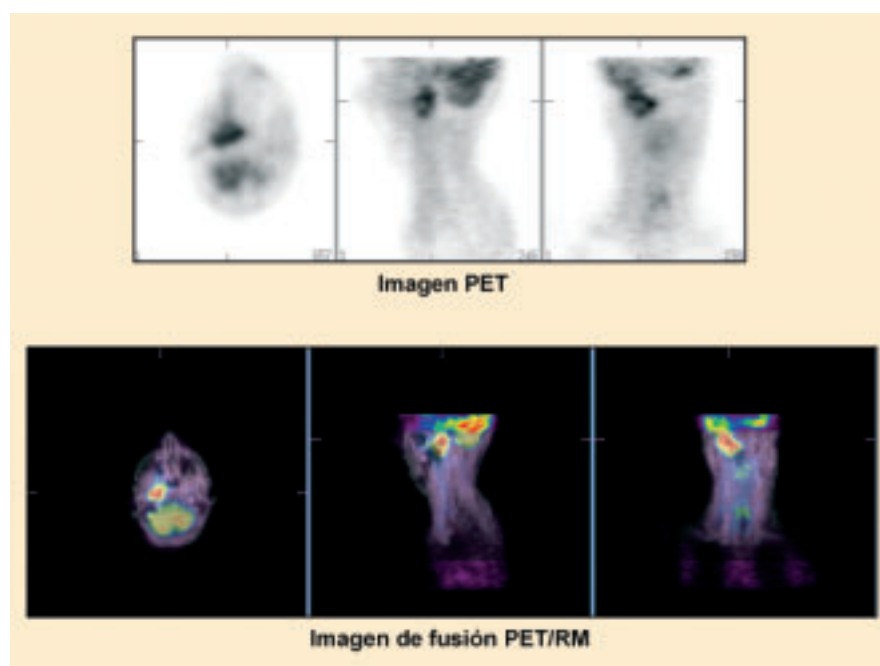
No hemos olvidado la revisión del *Real Decreto 478/1993*, por el que se regulan los medicamentos radiofarmacéuticos de uso humano, y del *Real Decreto 1841/1997*, de 5 de diciembre, por el que se establecen los criterios de calidad en Medicina Nuclear. No obstante, no consideramos necesario realizar una cita exhaustiva toda vez que los mismos no incorporan medidas sobre protección contra radiaciones ionizantes para los sujetos participantes en proyectos de investigación.

De la lectura de este apartado hemos de llegar a la siguiente conclusión, no se puede llevar a cabo en España la administración de un radiofármaco a un sujeto en el marco de un proyecto de investigación médica o biomédica, sin el sometimiento de dicho proyecto a la normativa aplicable a los ensayos clínicos.

3. Recomendaciones y normativa vigente en España sobre el límite de dosis de radiaciones ionizantes para los sujetos participantes en programas de investigación médica o biomédica con radiofármacos

La investigación médica empleando radiofármacos con fines diagnósticos se está potenciando por los avances de la Radiofarmacia y el desarrollo de nuevas técnicas en el campo de la Medicina Nuclear. Los usos terapéuticos de los radionucleidos aumentarán en el futuro debido a los avances de la inmunoterapia y de los métodos que utilizan las características metabólicas únicas de los tumores. También la industria farmacéutica está promoviendo el uso de los radiofármacos para investigación, porque permiten obtener datos cuantificables objetivamente sobre variables fisiológicas o patológicas útiles para el manejo clínico de múltiples enfermedades.

La incorporación de los radiofármacos a la legislación sanitaria



► **Figura 2.** Imagen de tomografía por emisión de positrones con fludesoxiglucosa (18F) (imagen PET) y fusionada con imagen de Resonancia Magnética (imagen PET/RM) en un paciente con un carcinoma de cabeza y cuello.

ha servido para regular la investigación clínica que se lleva a cabo con estos medicamentos y la evaluación previa a la que se someten para obtener la autorización sanitaria de la Administración. Dentro del marco de la legislación española vigente, se pueden utilizar radiofármacos para investigación médica en sus condiciones de uso autorizados para comercialización en España, distintos de los autorizados, o incluso radiofármacos no autorizados para comercialización.

A los efectos de lo dispuesto en el *Real Decreto 223/2004*, se considera ensayo clínico toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia. Se considera medicamento en investigación la forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos

los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

Se excluyen del ámbito de aplicación de este real decreto los estudios observacionales, definidos como los estudios en que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica (aquellas establecidas en la autorización de comercialización). La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la Medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos

epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

Conforme al *Real Decreto 223/2004*, sólo se podrá iniciar un ensayo clínico con radiofármacos cuando el Comité Ético de Investigación Clínica y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hayan considerado que los beneficios esperados para el sujeto del ensayo y para la sociedad justifican los riesgos. Este criterio ha de ser evaluado de forma constante a lo largo de la realización del ensayo. Sin embargo, cuando se trate de menores de edad o adultos incapacitados, el bienestar del sujeto ha de prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad. Además, el riesgo que los sujetos participantes en ensayos clínicos sin beneficio directo asuman estará justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad, con requisitos más estrictos cuando se trate de población infantil y en mujeres gestantes y en período de lactancia.

En la actualidad, un Comité Ético o un organismo regulador encargados de evaluar un protocolo para la experimentación de un radiofármaco están obligados a examinar la legislación vigente tanto en materia de medicamentos como de exposición a radiaciones (*Crawley, 1998*). El *Real Decreto 815/2001* obliga a justificar todas las exposiciones médicas con objeto de proteger la salud frente a los riesgos derivados de las radiaciones ionizantes, incluyendo las exposiciones médicas de personas sanas o de pacientes que participan voluntariamente en programas de investigación médica o biomédica, de diagnóstico o terapia. Establece que estará justificado el uso de las radiaciones ionizantes frente a dicha exposición si proporciona un beneficio neto suficiente, prestando especial atención a la justificación cuando no haya un beneficio directo para la salud de la persona que se somete a la exposición médica (es el caso de los voluntarios sanos), y que la decisión final de la justificación de la

exposición quedará a criterio del especialista correspondiente.

La administración de sustancias radiactivas a pacientes o voluntarios en el Reino Unido debe cumplir la normativa del *Administration of Radioactive Substances Advisory Committee* (conocido por su acrónimo inglés ARSAC), perteneciente al Comité Nacional de Protección Radiológica de Gran Bretaña. ARSAC ha publicado unas recomendaciones para la administración clínica de radiofármacos a los sujetos participantes en investigación médica o biomédica (*Notes for Guidance on the Clinical Administration of Radiopharmaceuticals and Use of Sealed Radioactive Sources, 1998*). Así, recomienda establecer restricciones de dosis para los sujetos que no obtengan beneficio médico directo de la exposición a radiaciones ionizantes por investigación con radiofármacos mientras que deben establecerse dosis de referencia para los pacientes que pudieran recibir un beneficio diagnóstico o terapéutico de dicha investigación. En ambos grupos poblacionales la dosis de radiación administrada debe ser la mínima que permita obtener información adecuada. Además, deben evitarse todas las administraciones innecesarias.

La valoración de la seguridad clínica de los radiofármacos empleados en investigación médica con fines diagnósticos debe incluir la estimación o determinación de las dosis de radiación absorbidas en varios tejidos corporales, órganos y cuerpo entero y una estimación de la dosis efectiva teniendo en cuenta la posología y forma de administración utilizadas (*Cortés-Blanco A, Esteban Gómez J, 2003*). El ARSAC solicita, en sus recomendaciones anteriormente mencionadas, aportar estimaciones de dosis efectiva al presentar una solicitud de un proyecto de investigación que incluya exposición médica a radiaciones ionizantes. Dichas estimaciones se basarán en la mejor información disponible has-

ta ese momento. Una vez que el proyecto haya concluido, el Comité permite aportar información más fiable sobre dosimetría.

La investigación médica de las indicaciones terapéuticas de los radiofármacos debería realizarse por personal cualificado, tanto en el manejo y evaluación de radiofármacos para uso terapéutico, como sobre todo en el estudio de su distribución en la médula ósea puesto

“El valor del límite de dosis anual para exposiciones múltiples a la radiación por procedimientos médicos de investigación de 10 mSv/año para las personas sanas puede ser orientativo.”

que la dosis radiactiva que recibe la médula puede ser el parámetro limitante de la toxicidad. Pueden precisarse además estudios de búsqueda de dosis en pacientes para establecer la dosis máxima terapéuticamente efectiva (*Woodbury et al, 1996*).

Además, las recomendaciones del ARSAC incluyen unas consideraciones a tener en cuenta cuando se seleccionan los sujetos participantes en programas de investigación con radiaciones ionizantes, relativas a la edad y número de los sujetos participantes, la inclusión de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, la participación de trabajadores profesionalmente expuestos y los riesgos de un individuo derivados de su participación en varios proyectos de investigación. A este respecto, es inaceptable que un sujeto participe en varios proyectos de investigación que supongan una dosis de radiación acumulada importante. Esto es especialmente importante para los voluntarios sanos quienes no deberían exponerse normalmente a

una dosis de radiación procedente de todas las exposiciones médicas por investigación que exceda la restricción anual de 10 mSv (incluyendo todos los procedimientos médicos que empleen radiaciones ionizantes). Los investigadores deben revisar siempre la exposición previa a la radiación de los sujetos participantes propuestos, tanto radiación procedente de investigación como de diagnóstico o tratamiento. La exposición médica debida a procedimientos diagnósticos o tratamientos no debe incluirse como parte de la restricción anual de dosis propuesta para investigación de 10 mSv, pero debe comentarse con el voluntario como parte del proceso de obtención del consentimiento informado.

El objetivo de la aplicación del principio de límite de dosis es limitar el riesgo de ocurrencia de efectos estocásticos (aquellos que relacionan la probabilidad de contraer una enfermedad con la dosis de radiación ionizante recibida) y la prevención de efectos deterministas (aquellos que se presentan a partir de una determinada dosis de radiación denominada dosis umbral). Los límites de dosis no son un instrumento para mantener las dosis bajas, sino simplemente valores que no deberían sobrepasarse asegurándose así que ningún individuo está expuesto a un daño excesivo (*Popli, 2001*).

La ICRP recomienda utilizar la dosis efectiva como magnitud para expresar los límites de dosis. La dosis efectiva describe el efecto de la radiación ionizante en el organismo irradiado, teniendo en cuenta la dosis que reciben diversos tejidos corporales y su sensibilidad relativa al cáncer inducido por la radiación o a efectos hereditarios graves. Para los radiofármacos administrados por vía oral, también se tiene en cuenta la fisiología y tiempo de retención corporal (*Popli, 2001*).

En España no existen ninguna recomendación o disposición de las autoridades competentes que ofrezca datos objetivos sobre el lí-


mite de dosis que debe establecerse para las exposiciones médicas a radiaciones ionizantes de personas sanas o de pacientes que participan voluntariamente en programas de investigación médica o biomédica, de diagnóstico o terapia. El uso de radiaciones ionizantes en estos sujetos se basa en la justificación de la exposición desde el punto de vista médico y en la aceptación de dicha exposición por parte del sujeto participante (por supuesto, una vez que ha sido informado exhaustivamente de los

beneficios y riesgos de someterse a la radiación de la exposición). Por tanto, el valor del límite de dosis anual para exposiciones múltiples a la radiación por procedimientos médicos de investigación de 10 mSv/año para estas personas puede servir de modo orientativo, pero la justificación del ensayo clínico con radiofármacos debe realizarse de forma individualizada.

4. Agradecimientos

Nuestro agradecimiento va dirigido a Ignacio Amor Calvo y María

Luisa Ramírez Vera, por su consejo técnico sobre el límite de dosis de radiaciones ionizantes para sujetos participantes en investigación médica o biomédica con radiofármacos. También agradecemos a Carmen López Cid su apoyo en la revisión comentada de las recomendaciones y normativa vigente contra los riesgos que se derivan de las radiaciones ionizantes en dichos sujetos.

Las imágenes son cortesía del Dr. Hongming Zhuang del Hospital de la Universidad de Pensilvania. 

Bibliografía

- Cortés-Blanco, A. y Esteban Gómez, J. *Radiofármacos de uso humano: marco legal e indicaciones clínicas autorizadas en España*. Seguridad Nuclear 2003;26 (1^{er} trimestre):5-15.
- Crawley, FP. *Protección radiológica en la investigación médica y biomédica*. En: Dirección General de Medio Ambiente, Seguridad Nuclear y Protección Civil. Actas del seminario internacional celebrado en Madrid el 27 de abril de 1998. Protección radiológica 102. Aplicación de la "Directiva sobre exposiciones médicas" (97/43/EURATOM). 1998. p. 46-72.
- Directiva 84/466/EURATOM del Consejo, de 3 de septiembre de 1984, por la que se establecen las medidas fundamentales relativas a la protección radiológica de las personas sometidas a exámenes y tratamiento médicos (D.O.C.E. de 05/10/94).
- Directiva 96/29/EURATOM del Consejo, de 13 de mayo de 1996, por la que se establecen las normas básicas relativas a la protección sanitaria de los trabajadores y de la población contra los riesgos que resultan de las radiaciones ionizantes (D.O.C.E. de 29/06/96).
- Directiva 97/43/EURATOM del Consejo, de 30 de junio de 1997, relativa a la protección de la salud frente a los riesgos derivados de las radiaciones ionizantes en exposiciones médicas, por la que se deroga la Directiva 84/466/Euratom (D.O.C.E. de 09/07/97).
- Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (D.O.C.E. de 01/05/2001).
- Fowler, JS.; Volkow, ND.; Wang, GJ.; Ding, YS. y Dewey, SL. *PET and drug research and development*. J Nucl Med 1999; 40:1154-63.
- International Commission on Radiological Protection. "Recommendations of the International Commission on Radiological Protection," ICRP Publication 26, Annals of the ICRP Vol. 1, No. 3 (1977).
- International Commission on Radiological Protection. "Protection of the Patient in Nuclear Medicine" ICRP Publication 52, Annals of the ICRP Vol. 17, No. R (1987).
- International Commission on Radiological Protection. "Recommendations of the International Commission on Radiological Protection" ICRP Publication 60, Annals of the ICRP Vol. 21, No. 1-3 (1991).
- Notes for Guidance on the Clinical Administration of Radiopharmaceuticals and Use of Sealed Radioactive Sources [en línea]. The Administration of Radioactive Substances Advisory Committee, 1998. Disponible en:<<http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/arsac/nfg-dec1998.pdf>> [Consulta 1 de junio de 2004].
- Popli. ICRP – The International Commission on Radiological Protection [en línea]. Disponible en:<http://www.radiographers.org/onlinejournal/oct2001/popli_icrp.htm> [Consulta 1 de junio de 2004].
- Price, P. *Monitoring response to treatment in the development of anticancer drugs using PET*. Nucl Med Biol 2000; 27:691.
- Real Decreto 478/1993, de 2 de abril, por el que se regulan los medicamentos radiofarmacéuticos de uso humano (B.O.E. de 07/05/1993).
- Real Decreto 1841/1997, de 5 de diciembre, por el que se establecen los criterios de calidad en Medicina Nuclear (B.O.E. 19/12/1997).
- Real Decreto 783/2001, de 6 de julio, por el que se aprueba el Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes (B.O.E. de 26/07/2001).
- Real Decreto 815/2001, de 13 de julio, sobre justificación del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas (B.O.E. 14/07/2001).
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (B.O.E. 07/02/2004).
- Woodbury, DH.; Leiberman, L.; Leutzinger, E.; DeWitt, L. y Farkas, RJ. *Pathway for FDA approval of new radiopharmaceuticals*. En: Henkin RB et al, eds. Nuclear Medicine, vol. I. St. Louis: Mosby; 1996. p. 350-6.