

Fundamentos de Física Médica

Volumen 8

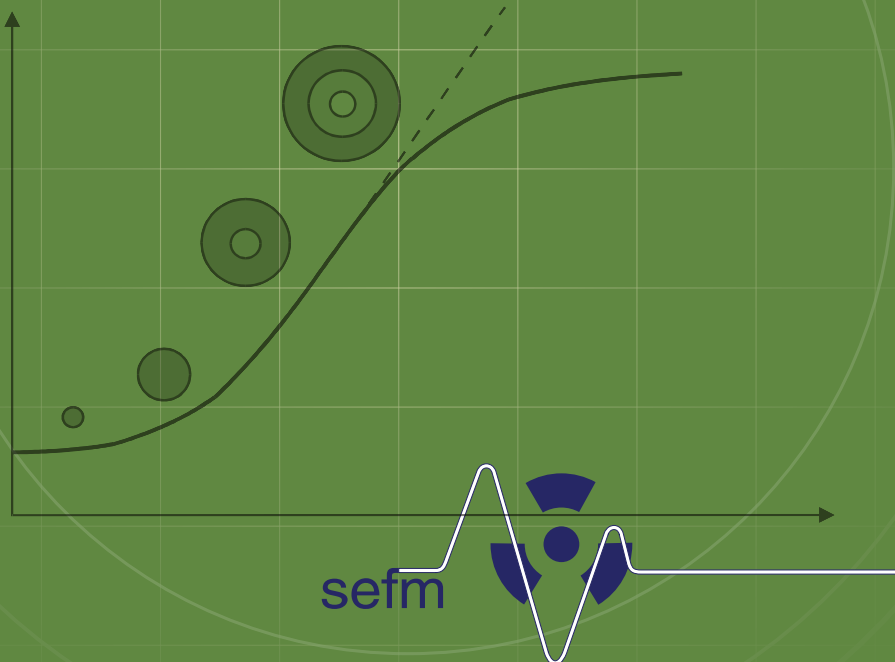
Radiobiología y principios de Oncología

Editor de la colección:

Antonio Brosed Serreta

Editor del volumen:

Damián Guirado Llorente



Fundamentos de Física Médica

Volumen 8

Radiobiología y principios
de Oncología

Editor de la colección:

Antonio Brosed Serreta

Editor del volumen:

Damián Guirado Llorente



© Sociedad Española de Física Médica
E-mail: secretaria@sefm.es
Página web: www.sefm.es

Edición:

ADI  **SERVICIOS
EDITORIALES**
<http://www.auladoc.com>

Depósito legal: M-41301-2016
ISBN: 978-84-944186-3-1

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo, sin el permiso de los editores.

ANTONIO BROSED SERRETA

Licenciado en Ciencias Físicas por la Universidad de Zaragoza en 1959 y, tras dos años trabajando en la cátedra del Profesor Don Justiniano Casas, ingresó en la Junta de Energía Nuclear (JEN) en 1962. En Enero de 1966, fue enviado al "Laboratorio de dosimetría de radiaciones ionizantes" de la Oficina Internacional de Pesas y Medidas (BIPM) en Sévres (Francia). Bajo la dirección del Profesor André Allisy trabajó y aprendió la metrología correspondiente a la dosimetría con haces externos.



Desde 1968 hasta su jubilación en 2007 sus actividades se han desarrollado en dos vertientes: la primera corresponde a la investigación y desarrollo en metrología de radiaciones ionizantes (RI), que comprendió el establecimiento de patrones nacionales y laboratorios de calibración en el seno de la entonces JEN y en el Laboratorio de Metrología de RI (LMRI) de la actual CIEMAT, y la segunda corresponde a labores docentes relacionadas con la metrología de RI, dosimetría física en radioterapia y radioprotección y desarrolladas en diferentes ámbitos.

Coautor y autor de artículos en revistas nacionales y extranjeras, de capítulos de libros y de numerosas comunicaciones a Congresos, fue nombrado en 1969 miembro a título personal del Comité Consultivo de Radiaciones Ionizantes (CCRI, Section I) del BIPM, labor que desarrolló hasta su jubilación. Ha sido presidente del Comité de Dosimetría en Radioterapia (CDR) de la Sociedad Española de Física Médica (SEFM), desde su origen en 1979 hasta su desaparición en 1997 y presidente de la Comisión Científica de la SEFM desde su creación en 2000 hasta 2007.

Ha recibido distinciones de la SEPR (2000), de la SEFM (2001) y del BIPM (2009).

DAMIÁN GUIRADO LLORENTE

Licenciado en Ciencias Físicas y Doctor por la Universidad de Granada. Especialista en Radiofísica Hospitalaria. Trabaja en la Unidad de Radiofísica del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, donde es tutor de residentes. Ha sido miembro del Comité de Redacción y director de la Revista de Física Médica. Ha desarrollado su trabajo clínico y de investigación fundamentalmente en las áreas de dosimetría en Radioterapia, control de calidad y Radiobiología.



Presentación

Los contenidos del presente volumen y de toda la colección, surgen a partir de los textos del curso “FUNDAMENTOS DE FÍSICA MÉDICA”, organizado por la SEFM (Sociedad Española de Física Médica) y la UNIA (Universidad Internacional de Andalucía).

Desde el año 2004, en los meses de enero y febrero y celebrado en el magnífico recinto de la sede Antonio Machado de la UNIA, en Baeza (Jaén), el curso ha pretendido ofrecer una formación básica que cubre en gran medida los conocimientos teóricos que figuran en el programa de la especialidad de Radiofísica Hospitalaria (RFH), así como introducir a otros titulados superiores en el campo de la Física Médica.

En consecuencia, estos textos van dirigidos a especialistas en formación en la especialidad de RFH, (fundamentalmente los residentes de primero y segundo año de la especialidad), así como a titulados superiores que quieran adquirir o mejorar sus conocimientos en el área de la Física Médica.

Los objetivos del curso tal como fue concebido son:

- Cubrir gran parte del *programa teórico de formación* de la especialidad de RFH.
- *Uniformizar* los conocimientos teóricos de base para todos los especialistas en formación.
- *Armonizar* el léxico y la terminología en el ámbito de la Física Médica.

Por medio de esta colección, se pretende además, difundir el contenido de nuestros cursos entre todos los profesionales de la Física Médica de habla hispana que deseen acercarse a nuestros textos y tener a su disposición un libro de consulta en español.

El curso se estructura en 9 módulos, de duración entre 10 y 20 horas cada uno, que son eminentemente teóricos a fin de introducir a los especialistas en formación en las diversas áreas de la especialidad. A lo largo de estos años se ha desarrollado por medio de clases magistrales combinadas con seminarios, discusiones y trabajos en grupo. A partir de dichos módulos docentes han surgido los diez volúmenes que componen esta serie, revisados y ampliados con la participación de los autores y del editor de la colección, Antonio Brosed Serreta.

Mi agradecimiento sincero a todos los profesores participantes a lo largo de estos años, así como a los autores de los textos por su dedicación y esfuerzo desinteresado.

Finalmente, quiero agradecer a la Junta Directiva de la SEFM el apoyo incondicional recibido a lo largo de todas las ediciones del curso y el haber hecho realidad ahora, la publicación de sus contenidos. Mi agradecimiento especial, a Alejandro García Romero cuyo entusiasmo y dedicación han sido claves para llevar a buen término la publicación de estos libros.

Teresa Eudaldo Puell
Directora del curso

Autores

Rafael Guerrero Alcalde

Licenciado en Ciencias Físicas y Diploma de Estudios Avanzados por la Universidad de Granada. Especialista en Radiofísica Hospitalaria. Trabaja en la Unidad de Radiofísica del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Ha desarrollado su trabajo clínico y de investigación fundamentalmente en las áreas de dosimetría en Radioterapia y simulación Monte Carlo.

Damián Guirado Llorente

José Manuel de la Vega Fernández

Licenciado en Ciencias Físicas por la Universidad de Córdoba, Máster en Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud por la Universidad Autónoma de Barcelona y Doctor por la Universidad de Granada. Especialista en Radiofísica Hospitalaria. Trabaja en la Unidad de Radiofísica del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Ha desarrollado su trabajo clínico y de investigación fundamentalmente en las áreas de dosimetría en Radioterapia, control de calidad y análisis de datos.

Manuel Vilches Pacheco

Licenciado en Ciencias Físicas y Doctor por la Universidad de Granada. Experto Universitario en Protección Radiológica por la Universidad Complutense. Especialista en Radiofísica Hospitalaria. Ha trabajado como especialista en Radiofísica en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada, donde ejerció durante diez años como

tutor de residentes, y en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves, donde ejerció como Jefe de Protección Radiológica durante cuatro años. Es actualmente Jefe de Radiofísica y de Protección Radiológica del Centro Médico de Asturias / IMOMA. Ha desarrollado su trabajo clínico y de investigación fundamentalmente en las áreas de dosimetría en Radioterapia, control de calidad y Radiobiología.

Amadeo Wals Zurita

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla. Especialista en Oncología Radioterápica. Adscrito a la Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Oncología Integral y Radiofísica de los Hospitales Virgen del Rocío y Virgen Macarena de Sevilla. Trabaja como facultativo especialista de área en el Servicio de Radioterapia del Hospital Virgen Macarena. Su labor asistencial está dedicada principalmente al cáncer de pulmón y los tumores cerebrales y de cabeza y cuello. Sus áreas de interés son los registros epidemiológicos del cáncer y la Radiobiología.

Índice

Tema 1. Principios de Oncología. Epidemiología y etiología del cáncer	23
1. Introducción	25
2. La Oncología	25
3. Demografía y epidemiología	28
3.1. El cáncer	31
3.2. Datos generales del cáncer	32
3.3. Incidencia, supervivencia y mortalidad	34
3.4. Prevalencia	36
4. Estrategias de intervención	36
4.1. La prevención primaria	37
4.2. El cribado del cáncer. Programas de detección precoz	39
4.3. Tratamiento adecuado de los pacientes y mejora de su calidad de vida	44
4.4. Investigación	45
5. Neoplasias malignas más prevalentes	47
5.1. Cáncer de pulmón	47
5.2. Cáncer de mama	48

5.3. Cáncer de colon y recto.....	49
5.4. Cáncer de próstata.....	50
5.5. Cáncer de estómago.....	52
5.6. Cáncer de vejiga.....	53
6. Factores de riesgo de cáncer.....	53
7. Referencias.....	55
8. Bibliografía.....	56

Tema 2. Principios de Oncología. Clasificación, pronóstico y tratamiento del cáncer..... 57

1. Clasificación de los tumores.....	59
2. Metodología del estudio de un paciente oncológico.....	62
2.1. Estudio histopatológico.....	62
2.2. Estudio de extensión.....	64
2.3. Evaluación del paciente.....	67
3. Factores pronósticos.....	68
3.1. El sistema TNM de estadificación.....	70
4. Modalidades de tratamiento oncológico.....	72
4.1. Cirugía.....	73
4.2. Radioterapia.....	75
4.3. Tratamiento sistémico farmacológico.....	77
5. Reevaluación y seguimiento tras la terapia oncológica.....	79
6. Referencias.....	83

Tema 3. Efectos subcelulares de la radiación . . . 85

1. Introducción	87
2. Interacción de la radiación con el medio celular	89
2.1. La formación de radicales	91
2.2. Efecto sobre otras moléculas	95
3. Modificación físico-química de la respuesta	96
3.1. El efecto del oxígeno	96
3.2. Otras vías de modificación de la respuesta	102
4. El ADN nuclear y la información genética	104
4.1. Estructura del ADN	104
4.2. El código genético	105
4.3. Organización multinivel del genoma	108
5. Daño radioinducido en el ADN	111
5.1. Acción directa e indirecta	111
5.2. Tipos principales de daño al ADN	114
6. Reparación del daño celular	117
6.1. Evidencias de la existencia de reparación	117
6.2. Mecanismos de reparación	120
7. Efectos en el genoma. Mutaciones y aberraciones cromosómicas	122
7.1. Aberraciones cromosómicas y de la cromátida	125
8. Eficacia tóxica de las radiaciones ionizantes	127
8.1. Eficacia biológica relativa	127
8.2. LET y efecto oxígeno	130
9. Epigenética y genómica	131
9.1. Regulación epigenética	131
9.2. Genómica	132

10. Referencias.....	133
11. Bibliografía.....	134
12. Créditos de imágenes de Wikipedia.....	136

Tema 4. Efectos celulares de la radiación. 137

1. Introducción	139
2. Ciclo celular	141
2.1. Fases del ciclo celular	141
2.2. Control del ciclo y retraso mitótico	144
3. Muerte celular.....	147
3.1. Definición y cuantificación de la muerte celular	148
3.2. Vías de muerte celular.....	156
3.3. Carácter determinista de los efectos de la muerte celular .	161
4. El síndrome agudo de irradiación	163
5. Modelos matemáticos de supervivencia	165
5.1. Modelo exponencial	167
5.2. Modelos de blanco celular complejos	169
5.3. Modelo lineal-cuadrático	173
6. El fraccionamiento de la dosis absorbida.....	175
6.1. Isoefecto de los esquemas de irradiación fraccionada	177
6.2. Obtención experimental del cociente α/β	179
6.3. El tiempo entre fracciones y la reparación incompleta.....	182
6.4. Influencia de la tasa de dosis absorbida.....	183
7. Factores que influyen en la supervivencia	187
7.1. El efecto oxígeno	187
7.2. La transferencia lineal de energía (LET)	189
7.3. La fase del ciclo celular.....	190

8. Interpretaciones biológicas del modelo lineal-cuadrático	192
9. Radiobiología de las dosis absorbidas extremadamente altas ...	195
9.1. Extensión del modelo LQ a dosis por fracción elevadas.	196
9.2. Respuesta sistémica a la irradiación: efecto " <i>abscopal</i> "	200
10. Referencias	201
11. Bibliografía	201

Tema 5. Estimación del riesgo para los efectos estocásticos de las radiaciones ionizantes ..205

1. Introducción	207
2. Aspectos biológicos cuando las dosis absorbidas son bajas	208
2.1. Hormesis y respuesta adaptable, inestabilidad genómica y efecto vecindad	210
2.2. Efectos estocásticos de las radiaciones ionizantes	214
2.3. Efectos deterministas de la radiación sobre el embrión y el feto	218
2.4. Relación dosis-respuesta para efectos estocásticos	219
3. Riesgo a dosis absorbidas bajas. Epidemiología	221
3.1. Definición de riesgo	221
3.2. El riesgo de padecer cáncer como consecuencia de la exposición a la radiación	223
4. Bases científicas para la estimación del riesgo	230
4.1. Procedencia de los datos sobre los efectos de la radiación	231
4.2. La estimación de dosis para los supervivientes japoneses .	232
4.3. La extrapolación a bajas dosis y la forma de la curva de dosis-respuesta	237
4.4. Proyección del riesgo	239
4.5. Transporte de los riesgos entre poblaciones distintas	244

4.6. Magnitudes básicas en la estimación del riesgo	246
5. Los límites de dosis de la ICRP	248
5.1. Definición de detrimento	249
5.2. Efectos hereditarios	252
5.3. Establecimiento de los límites de dosis	254
5.4. Estimación aproximada del riesgo de una exposición a la radiación ionizante.....	256
6. Referencias.....	257
7. Bibliografía.....	259

Tema 6. Fraccionamiento e isoefecto en Radioterapia261

1. Introducción	263
2. Tejidos de respuesta precoz y tardía. Radiobiología experimental	265
3. Fraccionamiento y modelo lineal-cuadrático	266
4. Isoefecto en el modelo lineal-cuadrático	269
4.1. Histogramas de dosis-volumen (<i>HDV</i>)	279
4.2. Efecto de la distribución de dosis	282
5. Hipofraccionamiento	284
6. Reparación incompleta	288
6.1. Modelos de reparación	288
6.2. Modelo de isoefecto con reparación incompleta.....	290
6.3. Hiperfraccionamiento.....	292
7. Braquiterapia. Efecto de la tasa de dosis	295
7.1. Braquiterapia de alta tasa de dosis (<i>HDR</i>)	296

7.2. Braquiterapia de baja tasa de dosis (<i>LDR</i>)	296
7.3. Efecto de la tasa de dosis	297
7.4. Implantes permanentes de Braquiterapia.....	299
8. Conclusiones	303
9. Referencias	304
10. Bibliografía	306

Tema 7. Efecto de la proliferación en la Radioterapia fraccionada309

1. Introducción	311
2. Influencia de la proliferación tumoral en los resultados de la Radioterapia	313
2.1. Interrupciones en el transcurso de un programa de Radioterapia.....	313
2.2. Demora en el inicio de la Radioterapia.....	315
3. La proliferación en la ecuación de isoeffecto	316
3.1. Repoblación acelerada.....	319
3.2. Demora en el inicio de la Radioterapia.....	320
4. Simulación de la Radioterapia fraccionada	322
4.1. Procedimiento de simulación.....	322
4.2. Efecto de las demoras en el comienzo del tratamiento....	324
4.3. Efecto de las interrupciones en los tratamientos.....	325
5. Conclusiones	328
6. Anexo "Actuaciones en caso de interrupción de los tratamientos".....	328
7. Referencias.....	333

Tema 8. Relaciones dosis-respuesta en Radioterapia341

1. Introducción	343
2. Respuesta de los tumores a la radiación.....	345
2.1. Modelos de crecimiento tumoral	345
2.2. Relaciones dosis-respuesta para los tumores	349
2.3. Efecto volumen en los tumores.....	356
2.4. Dosis uniforme equivalente.....	358
3. Respuesta de los tejidos sanos a la radiación	359
3.1. Estructura de los tejidos sanos y modelos de dosis-respuesta	360
3.2. Tolerancia	361
3.3. Efecto volumen en los tejidos sanos	367
3.4. Métodos de reducción de los histogramas dosis-volumen	370
4. Datos actuales de tolerancia.....	372
4.1. Actualización de los criterios de dosis de tolerancia del tejido sano	373
4.2. Registro de los efectos adversos en los órganos de riesgo.	376
5. Individualización de la Radioterapia	377
6. Problemas para la estimación de las relaciones dosis-respuesta a partir de los datos clínicos.....	380
7. Referencias.....	381
8. Bibliografía.....	383

Tema 9. Métodos estadísticos para el análisis de la respuesta de los tejidos a la radiación385

1. Introducción	387
------------------------------	------------

2. De la significación estadística a la evidencia científica	389
3. Medidas de asociación. Intervalos de confianza	392
4. Modelos de regresión	395
4.1. Modelo lineal múltiple	396
4.2. Modelo logístico	398
5. Análisis de supervivencia	400
5.1. Conceptos fundamentales en el análisis de supervivencia.	400
5.2. Curvas de supervivencia: método de Kaplan-Meier.	402
5.3. Modelo de Cox.	405
6. Estudios epidemiológicos	406
6.1. Características diferenciadoras de un estudio.	407
6.2. Principales estudios epidemiológicos.	408
7. Referencias	411
8. Bibliografía	413

Tema 1:
Principios de Oncología.
Epidemiología y
etiología del cáncer

Amadeo Wals Zurita

Principios de Oncología. Epidemiología y etiología del cáncer

*Amadeo Wals Zurita
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla
amadeo.wals@gmail.com*

1. Introducción

Vamos a empezar el recorrido de estos temas definiendo la Oncología en general, hablando de la epidemiología y de la etiología del cáncer. Es decir cómo se distribuye por una población estudiada, qué grado de afectación se observa y el estudio de las causas de esta enfermedad.

En este tema y en el siguiente nos acercaremos a la Oncología a través de la epidemiología. Describiremos las vías de propagación y extensión de un tumor. Trataremos el proceso de “estadificación” así como la evaluación del paciente.

En el siguiente tema describiremos las modalidades de tratamiento actuales y de futuro inmediato de esta enfermedad tan variable en su presentación, comportamiento y pronóstico.

Estos temas, lógicamente, no pretenden ser un tratado exhaustivo de los tópicos aquí contemplados. La pretensión del autor es incitar al estudio de estas cuestiones intentando con las referencias citadas abrir al lector interesado algunas puertas de entrada a la información que en este texto se apunta.

2. La Oncología

La Oncología se define por la RAE como la *“Parte de la medicina que trata de los tumores”*.

Extendiéndonos un poco más, diremos que es una especialidad médica que se dedica al estudio y tratamiento de las neoplasias (tumores de características malignas o benignas), principalmente malignas (cáncer). La palabra "oncología" viene del griego "onkos" (masa o tumor) y el sufijo "logia" (estudio de). Los médicos especialistas en Oncología pueden dedicarse a tratar a los pacientes mediante fármacos específicos –los llamados en España "oncólogos médicos"–, o usar de forma predominante las radiaciones ionizantes para el control de la enfermedad –llamados oncólogos radioterápicos–. La "oncología quirúrgica" como tal especialidad no existe, pero cada especialidad médica de ámbito quirúrgico tiene entre sus habilidades profesionales el manejo de los tumores que incumben a su especialidad cuando tienen indicación de tratamiento mediante cirugía.

Como en la práctica totalidad de las ramas de la Medicina, el ejercicio correcto y acorde con la demanda de la sociedad actual de la Oncología precisa de profesionales bien formados, no solo en el conocimiento que les compete, sino también con una actitud para el trabajo conjunto, crítico, cercano con los demás profesionales. Esto último se ve reflejado en las sesiones conjuntas con periodicidad semanal, quincenal, etc., que se desarrollan en todos los hospitales cuya cartera de servicios dispone de atención integral al paciente con cáncer. Son las llamadas generalmente "subcomisiones de tumores". Estas subcomisiones abordan los casos clínicos de pacientes con sospecha o con diagnóstico reciente de algún tipo de cáncer. El objetivo es ofrecer de forma colegiada al paciente la mejor opción terapéutica para su caso concreto, una vez analizadas y evaluadas las distintas pruebas y estudios necesarios. Véase un ejemplo de estructura de una subcomisión de tumores en la figura 1.

Así por ejemplo, un paciente remitido al hospital por su médico desde su área sanitaria de atención primaria al especialista médico que se encarga del estudio del aparato respiratorio (neumólogo), sería evaluado inicialmente por dicho especialista que luego presentaría el caso en la "subcomisión de tumores torácicos" (o de cáncer de pulmón) donde se haría una propuesta conjunta de tratamiento. Lógicamente la aceptación y decisión final es del paciente, y esto sucederá tras cumplir el profesional sanitario con la "obligación" de informar para obtener el consentimiento del enfermo al tratamiento. Esto es un "acto clínico" que eleva la calidad de la asistencia y que conduce a una relación médico-paciente que se viene a denominar "toma de decisiones compartidas", donde el principio de autonomía del paciente hace que se someta al tratamiento por su libre y soberana decisión. En la actualidad, este proceso de información y consentimiento posterior del paciente está asociado a cada una de las etapas del procedimiento terapéutico. En este proceso se pueden producir cambios, solicitudes de más información o aclaraciones de lo ya explicado, e incluso revocaciones por parte del paciente de su consentimiento a continuar con la te-

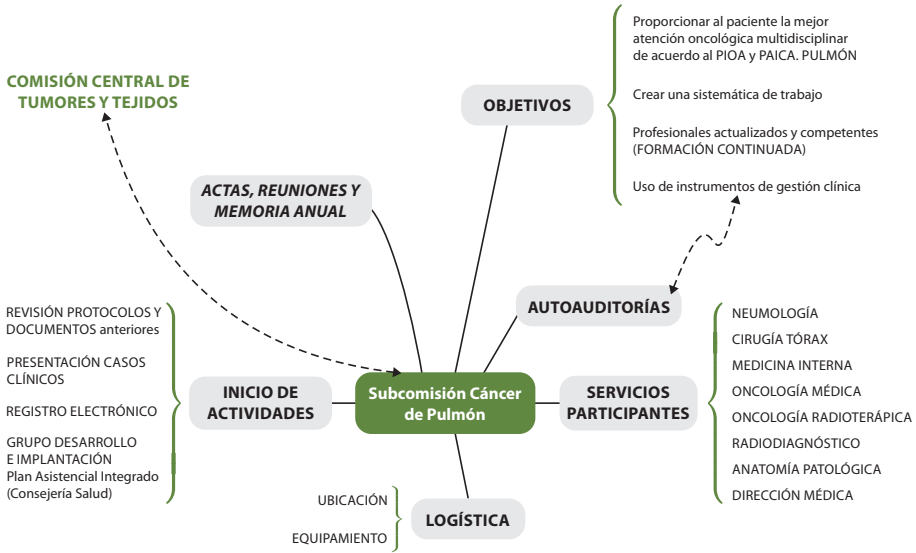


Figura 1. Esquema de una subcomisión hospitalaria de cáncer de pulmón en el Hospital Virgen Macarena de Sevilla.

rapia indicada. Por todo ello, otros profesionales como enfermería, radiofísicos o técnicos superiores en Radioterapia, pueden compartir la responsabilidad de informar en los aspectos en los que tienen capacidad. Además, deberíamos informar sobre los resultados que un paciente puede esperar en nuestro centro en comparación con los de otras unidades (Guirado y cols. 2009).

Como ya hemos dicho, la Oncología no se entiende sin una participación activa de distintos profesionales sanitarios. Veamos: un oncólogo médico no podrá tratar con quimioterapia sin un diagnóstico de cáncer realizado por un especialista en "anatomía patológica", que analizará una muestra de tejido obtenida a su vez por otro especialista en neumología (si seguimos con el ejemplo anterior del paciente con cáncer de pulmón). Así mismo, los servicios de imagen (Radiodiagnóstico y Medicina nuclear) informarán de que la extensión del tumor está localizada en su órgano de origen (pulmón) y que, por tanto, podremos ofertar un tratamiento combinado con Radioterapia. Y la participación de un oncólogo radioterápico en el tratamiento requiere de la participación del radiofísico hospitalario en el diseño de un plan de irradiación.

Nos podemos imaginar los distintos profesionales que participan y que no han sido citados en este ejemplo. Queda claro que definir el procedimiento como una "cadena" o "rueda" donde el eje es el paciente cobra sentido.

El consejo genético es otra de las tareas que la Oncología puede realizar, habitualmente en familiares de pacientes con tumores en los que se conocen las bases hereditarias.

Y el objetivo final que se busca en esta práctica de la Oncología es que el paciente con cáncer pueda ser, finalmente, devuelto a la sociedad en condiciones físicas y psíquicas lo más parecidas posibles a la situación previa al diagnóstico de cáncer. Si esto no es posible, lo cual sucede en no pocas ocasiones, que los cuidados paliativos y de soporte permitan llevar al paciente una vida digna hasta el final de sus días.

3. Demografía y epidemiología

"Conocer algo es haber logrado las respuestas al qué, cuándo, cómo, y por qué de ese algo".

(Sócrates)

La demografía estudia de forma estadística la estructura y dinámica de las poblaciones humanas y los procesos específicos que determinan su aparición, evolución y terminación.

La epidemiología es, en la acepción más común, el "estudio de las epidemias" es decir, de las "enfermedades que afectan transitoriamente a muchas personas en un sitio determinado".

Su significado deriva del griego "epi" (sobre) "demos" (pueblo) "logos" (ciencia). Una definición técnica es la que propone que la epidemiología es "el estudio de la distribución y determinantes de enfermedades en poblaciones humanas".

Sin embargo, población y salud se encuentran tan estrechamente ligadas que las disciplinas que las estudian, la demografía y la epidemiología, tienen un origen común en la Inglaterra de fines del siglo XVII. Fue un médico inglés llamado John Snow el precursor de la epidemiología cuando en 1854 demostró que el brote de cólera de su ciudad era causado por el consumo de agua contaminada con heces fecales. Mediante la cartografía de los pozos de agua de un distrito londinense localizó la fuente del brote y tras su recomendación de cierre del pozo los casos comenzaron a disminuir. Este médico rompió paradigmas existentes en su época y sentó las bases teórico-metodológicas de la epidemiología.

A partir del siglo XIX la demografía y la epidemiología progresivamente se separan y focalizan su marco de actuación. La epidemiología se aleja paulati-

namente de los problemas poblacionales y se encamina, a partir del descubrimiento de los microbios a fines del siglo XIX, hacia el estudio de las enfermedades y sus gérmenes relacionados; y luego, en la segunda mitad del siglo pasado, hacia la identificación de los factores de riesgo en un nivel individual de producción de la enfermedad.

Una pregunta que a menudo hacen los pacientes que han recibido el diagnóstico de cáncer es "¿por qué?", "¿qué puede haberlo provocado?". Para responder a estas cuestiones, el clínico debería poseer una cierta maestría sobre la etiología del cáncer, dado que además su conocimiento representa el primer paso para su prevención.

El acercamiento a los síntomas y signos de una enfermedad concreta se inicia con la experiencia de una persona afectada por ella. La identificación de características específicas de una enfermedad necesita de la comparación de un paciente que padece la enfermedad con otros que también están afectados por ella (serie de casos), para identificar patrones comunes (enfoque descriptivo).

Trasladando este patrón específico de características a otros grupos humanos, por ejemplo, libres de la enfermedad, y comparándolos (estudios analíticos) es posible precisar mejor la especificidad de las características en estudio. Finalmente, trasladando estas características y asignándolas aleatoriamente a diferentes grupos, comparando nuevamente el resultado obtenido, se puede aislar aún más la relación de las variables estudiadas sobre el efecto (la enfermedad).

Los estudios epidemiológicos sobre el cáncer han desempeñado un papel crucial en apuntar que los tumores que se desarrollan en distintos órganos obedecen a causas predominantemente ambientales (aunque su origen es genético, es decir, por cambios en los genes que controlan la forma en que funcionan nuestras células).

Los tumores que se desarrollan en distintos órganos, no solo presentan morfología, manifestaciones clínicas y pronósticos distintos, sino que también obedecen a causas diferentes.

La epidemiología ha sido una de las disciplinas que más ha contribuido a llegar a estas conclusiones. Es la ciencia que ha cimentado la investigación y la práctica clínica.

En España, las actividades del *Grupo de Epidemiología Ambiental y Cáncer* del Centro Nacional de Epidemiología (CNE) recogen y amplían la experiencia del Servicio de Epidemiología del Cáncer, creado en 1991. Este grupo trabaja principalmente en tres líneas de investigación:

1. Monitorización de la situación del cáncer en España.
2. Epidemiología ambiental, ocupacional y estilos de vida.
3. Epidemiología genética y molecular del cáncer (especialmente en cáncer de mama).

Como ejemplo de trabajo de colaboración podríamos citar el proyecto *Mobi-Kids* (CREAL R.P. 2016), un estudio internacional multicéntrico que se lleva a cabo en 15 países. Este estudio examinará las posibles relaciones entre el uso de la tecnología de comunicación y otros factores ambientales y el riesgo de desarrollar tumores cerebrales. Incluirá más de 1 900 casos de tumores benignos y malignos diagnosticados en jóvenes de 10 a 24 años. Los resultados estarían disponibles a partir de 2015/2016.

Esta disciplina desempeña, por lo tanto, un papel central en la evaluación de las medidas para prevenir las diversas formas de cáncer.

Las contribuciones principales de la epidemiología a la Oncología son las siguientes:

- Describir la incidencia, mortalidad y prevalencia de los tumores en las poblaciones.
- Identificar posibles factores etiológicos.
- Cuantificar el riesgo o el grado de protección asociado a ciertas exposiciones.
- Indicar posibles mecanismos de carcinogénesis.
- Evaluar la eficacia de las acciones preventivas.

Muchas veces, los indicios sobre la etiología del cáncer proceden de la observación de cambios en la frecuencia de la enfermedad con el paso del tiempo. El examen de las tendencias seguidas por su incidencia y su mortalidad también pueden demostrar si la medida preventiva o terapéutica ejerce un efecto sobre la población.

Medidas de frecuencia

Medidas que caracterizan la aparición de una enfermedad o de otro atributo o hecho en una población, para un tiempo dado y una zona geográfica concreta. Existen dos formas de medir la ocurrencia de un problema de salud: la incidencia y la prevalencia.

- *Incidencia*: número de casos de enfermedad que comienzan o de personas que caen enfermas durante un período dado en una población de-

terminada. De modo más general, número de nuevos casos de una enfermedad en una población definida dentro de un plazo determinado.

- *Prevalencia*: número de casos de una enfermedad determinada en una población y en un momento dados.

Ambas medidas pueden expresarse en números absolutos, sin embargo, tanto en la cuantificación del riesgo como en la carga de enfermedad, el uso de medidas relativas (proporciones o tasas) es más útil; de forma que en ocasiones encontraremos incidencia y prevalencia refiriéndose a tasa de incidencia y tasa de prevalencia, respectivamente.

La incidencia del cáncer es el número de casos nuevos que aparecen en una población durante un plazo estipulado, que normalmente es de un año. Su valor suele expresarse por cada 100 000 habitantes.

La mortalidad por cáncer es el número de fallecimientos debidos a esta enfermedad durante un año entre la población de riesgo; lo mismo que con el indicador anterior, normalmente se presenta por 100 000 habitantes.

El riesgo absoluto asociado a un factor o a una exposición específica indica el grado de posibilidades de contraer un cáncer, pero no la existencia de un vínculo entre ese factor y la aparición de la enfermedad.

Para resolver si un factor se asocia a una enfermedad o no, hace falta alguna medida de esta relación. Una de ellas es el riesgo relativo. Esta variable compara el riesgo absoluto de la enfermedad en el grupo expuesto con el riesgo absoluto en el resto de la población. Cuanto mayor sea el riesgo relativo, más fuerte su asociación con la exposición.

3.1. El cáncer

El cáncer es un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la existencia de una proliferación anormal de células.

Lo que confiere la característica de malignidad a esta proliferación celular es su capacidad para invadir órganos y tejidos y diseminarse por el organismo a distancia del foco inicial.

El cáncer es una enfermedad genética, resultado de las alteraciones que presentan las células cancerosas en genes relacionados con el control del ciclo celular. La causa de estas mutaciones (alteraciones) es debida, la mayor parte de las veces, como ya hemos dicho más arriba, a factores ambientales. Estos pueden ser físicos, químicos, dieta, consumo de tabaco y alcohol, contaminantes y algunas infecciones. Estas alteraciones se relacionan frecuentemente con los mecanismos de envejecimiento celular.

En relación con el envejecimiento celular se destaca la importancia de los "telómeros". Los telómeros son unas estructuras celulares compuestas por repeticiones de secuencias de ADN localizadas en los extremos de los cromosomas, cuya función es proteger a éstos frente a la degradación que tiene lugar, de forma natural, durante la replicación de las moléculas lineales de ADN tras completarse cada ciclo de replicación (Blackburn 1991). La longitud de los telómeros es muy variable entre distintas especies, y en cada ciclo celular se acortan debido a un problema intrínseco de la replicación de los extremos de las secuencias del ADN. Por este motivo, se han considerado como si fueran un "reloj biológico" que refleja el historial de divisiones de nuestras células. Por tanto, una aproximación a la edad biológica de nuestros tejidos y órganos sería la longitud telomérica. Bien, por otro lado existe una proteína funcional (enzima) llamada "telomerasa" que se encarga de mantener estable la longitud de los telómeros. Esta enzima está activada o presente en determinados momentos evolutivos del organismo como la etapa embrionaria, y en determinadas líneas celulares en la etapa adulta (células madre de epitelios, células hematológicas y células germinales o reproductoras) de manera que la mayoría de células de nuestro organismo tienen una vida limitada. Las células con los telómeros más largos son las "células madre embrionarias". El delicado equilibrio entre acortamiento y alargamiento es vital para no entrar en un envejecimiento prematuro, por acortamiento excesivo, o en una replicación ilimitada que haría inmortales a células malignas por una actividad anómala de la telomerasa. Esta actividad aberrante de la telomerasa es un suceso frecuente en la transformación neoplásica maligna (Blasco y Hahn 2003), aunque existen otros mecanismos alternativos para el alargamiento de la longitud telomérica que funcionan en ausencia de la telomerasa en ciertos tipos de cáncer como el osteosarcoma o el glioblastoma multiforme.

Después de un determinado número de ciclos celulares los telómeros alcanzan una longitud críticamente corta que determina la parada del ciclo celular y la senescencia. La longitud telomérica es una de las barreras más importantes contra la proliferación incontrolada y, como ya hemos referido unas líneas más arriba, el 90% de los procesos tumorales cursan con una alteración de la actividad de la telomerasa en algún momento de su desarrollo. Hay que decir, no obstante, que una reactivación de la telomerasa no constituye un suceso transformador *per se*.

3.2. Datos generales del cáncer

Cuando hablamos de datos generales estamos diciendo que, de alguna forma, hemos recopilado previamente la información a mostrar. Estamos hablando de registros y bases de datos. Unos de los objetivos de los planes con-

tra el cáncer de las Comunidades Autónomas es conseguir unos sistemas de información que nos permitan conocer la realidad del problema del cáncer así como los resultados de las terapias asociadas. Véase: determinar la incidencia y tendencias temporales de cáncer, así como estimar la supervivencia de los cánceres más frecuentes. Para ello se recogen datos de los pacientes diagnosticados por primera vez de un cáncer. Y, si bien el Registro tiene una función básica, su utilidad potencial es más amplia, tanto desde el punto de vista de la investigación sobre cáncer, como de la planificación y evaluación de la atención a los pacientes con cáncer.

Estos registros de tumores (registros del cáncer) pueden hacerse a distintos niveles:

1. *Registros basados en la población.* El objetivo primordial es recoger todos los casos de cáncer que surgen en la población definida. Permiten medir el indicador de incidencia.
2. *Registros hospitalarios.* Su objetivo es mejorar la calidad del diagnóstico y del tratamiento de los pacientes. Se evalúan tratamientos y protocolos terapéuticos. Son la primera fuente de datos para el registro poblacional.
3. *Registros centrales.* Recogen información de varios otros (registros hospitalarios) y agrupan datos. Permiten realizar análisis comparativos.
4. *Registros con objetivos especiales.* Su objetivo es estudiar aspectos específicos de alguna enfermedad o grupo de enfermedades. Ejemplos: Registro Nacional de Tumores Infantiles y Registro de Cáncer de Mama del Programa de Detección Precoz.

Por otro lado estos registros electrónicos de información del cáncer nos permiten:

1. Planificar los recursos disponibles en la asistencia de los pacientes con cáncer.
 - a) Volumen asistencial.
 - b) Grado de cobertura de la asistencia.
 - c) Soporte organizativo-administrativo.
2. Evaluar los servicios, unidades y subcomisiones de tumores.
3. Contribuir a la investigación oncológica. Especialmente en relación con los estudios de supervivencia.

“El registro del cáncer juega un papel central en todos los aspectos del control del cáncer” (Muir y cols. 1985).

El análisis de esos datos nos permite decir que, en términos absolutos, el cáncer ha sido la primera causa de muerte en España, con 91 623 muertes en el año 2000 (57 382 en hombres y 34 241 en mujeres), lo que supuso el 25,6% de todas las defunciones. Más recientemente, y según el informe de Globocan (Globocan 2012), las defunciones en el año 2012 supusieron 102 762 casos (3/4 partes mayores de 65 años). Es decir un 12,1% más que en el año 2000, casi un 1% anual en estos 13 años (2000-2012). Y la predicción para 2015 es que siga subiendo hasta los 108 390.

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE) a 31 de enero de 2014 los tumores fueron la segunda causa de muerte en ambos sexos, responsables de 27,5 de cada 100 defunciones. La primera causa de muerte son las enfermedades del sistema circulatorio (30,3%). Si se distingue entre sexos, en hombres el cáncer es la primera causa de muerte y la segunda en mujeres.

El envejecimiento de la población, el incremento de la incidencia de muchos tumores malignos y la mejor supervivencia de los enfermos de cáncer debida a los avances diagnósticos y terapéuticos, han supuesto un aumento significativo del número de pacientes de cáncer (prevalencia).

Por tanto, el cáncer es un *problema de salud pública* por:

- El envejecimiento de la población.
- El incremento de la incidencia de muchos tumores malignos.
- La mejor supervivencia de los enfermos de cáncer.
- El aumento significativo del número de pacientes de cáncer.

La prevención primaria y la detección de lesiones precursoras son las únicas armas disponibles para contener el aumento de la incidencia de los tumores malignos. En la figura 2 vemos un resumen de los tres indicadores: incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años del cáncer en España en el año 2012.

3.3. Incidencia, supervivencia y mortalidad

Como ya se ha dicho, los registros poblacionales de cáncer son imprescindibles para conocer la incidencia y la prevalencia del cáncer y para evaluar la supervivencia de los pacientes.

La *supervivencia* de los pacientes con cáncer, medida como proporción de casos que logran sobrevivir un tiempo preestablecido (uno, tres, cinco años, por ejemplo) es el indicador más importante de la eficacia del sistema asistencial en la lucha contra el cáncer. Este indicador refleja en qué medida los casos son diagnosticados en un estadio potencialmente curable y el grado de eficacia de los procedimientos terapéuticos.

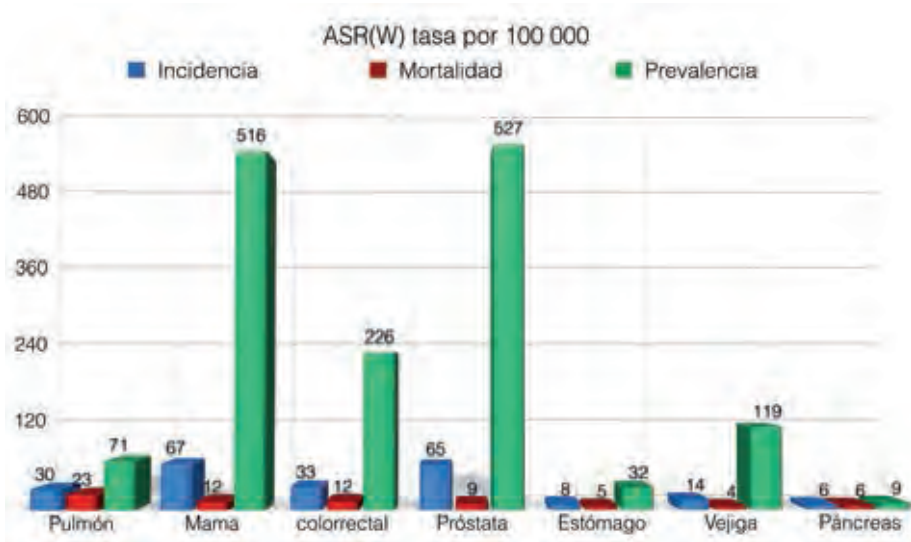


Figura 2. Incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años del cáncer en España en el año 2012. Tasa ajustada a la población estándar mundial (ASRw). Fuente: (Globocan 2012) V1.0.

Los datos de supervivencia pueden obtenerse de varias fuentes, por ejemplo: los ensayos clínicos y los registros hospitalarios. Sin embargo, a pesar de que los ensayos clínicos aleatorizados demuestran la eficacia de nuevos protocolos terapéuticos, con la incorporación de nuevos fármacos o técnicas de tratamiento, suelen incluir muestras muy seleccionadas de pacientes, por lo que los resultados de estos estudios no muestran la efectividad real de estos tratamientos para toda la población.

La peor supervivencia corresponde a los tumores de páncreas e hígado, para los que la probabilidad de sobrevivir 5 años tras el diagnóstico es igual o menor al 10%. Les siguen el cáncer de pulmón, esófago, los tumores de sistema nervioso y el cáncer de estómago, con supervivencias relativas iguales o inferiores al 30% a los 5 años. Entre los tumores más frecuentes, destaca la alta supervivencia del cáncer de mama en mujeres (78%). La supervivencia global es menor en hombres (44% a los 5 años) que en mujeres (56%), ya que los tumores masculinos con mayor incidencia tienen un comportamiento más agresivo.

En cuanto a mortalidad, para algunos tumores la tasa de mortalidad es un buen indicador de su incidencia, ya sea debido a la alta letalidad, por ejemplo

el cáncer de esófago, estómago, páncreas, hígado y pulmón, o a los problemas derivados de la distinción entre lesiones transicionales y malignas, como es el caso del cáncer de vejiga. La mortalidad en hombres y mujeres en España ha ido disminuyendo desde los años 90, ahora se encuentra en tasas similares a las de los países más desarrollados. La disminución en mortalidad podría explicarse por los avances en diagnóstico precoz y en terapias más eficaces según la Sociedad Española de Oncología Médica.

Para evaluar la efectividad de las políticas implementadas en la lucha contra el cáncer, así como para estimar los recursos asistenciales necesarios en el futuro, es fundamental conocer las tendencias de la mortalidad por cáncer en España.

3.4. Prevalencia

La *prevalencia* hace referencia al número de pacientes con cáncer en una determinada población, independientemente del momento en que fueron diagnosticados. La prevalencia depende de la frecuencia de aparición de la enfermedad (incidencia) y de la letalidad de la misma (supervivencia). La relación entre la incidencia, la mortalidad y la prevalencia se presenta de forma gráfica en la figura 3.

La prevalencia es un indicador útil para planificar los recursos asistenciales necesarios en relación con la carga de enfermedad que soporta la población. Sin embargo, a la hora de planificar los recursos necesarios hay que tener en cuenta que los requerimientos asistenciales de los casos diagnosticados recientemente son mayores que los de pacientes que han logrado sobrevivir un largo periodo de tiempo. En muchos casos, estos “grandes supervivientes” no reciben tratamiento alguno.

El mayor impacto en términos de prevalencia corresponde a los tumores de vejiga, próstata, cáncer colorrectal, cáncer de cavidad bucal y faringe y cáncer de pulmón en hombres. En mujeres, la mayor proporción de casos prevalentes corresponde a tumores de mama (un 36% del total), seguido del cáncer colorrectal y de cuerpo uterino.

4. Estrategias de intervención

En términos generales, las estrategias dirigidas a la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer en España pueden enmarcarse en cuatro frentes complementarios:

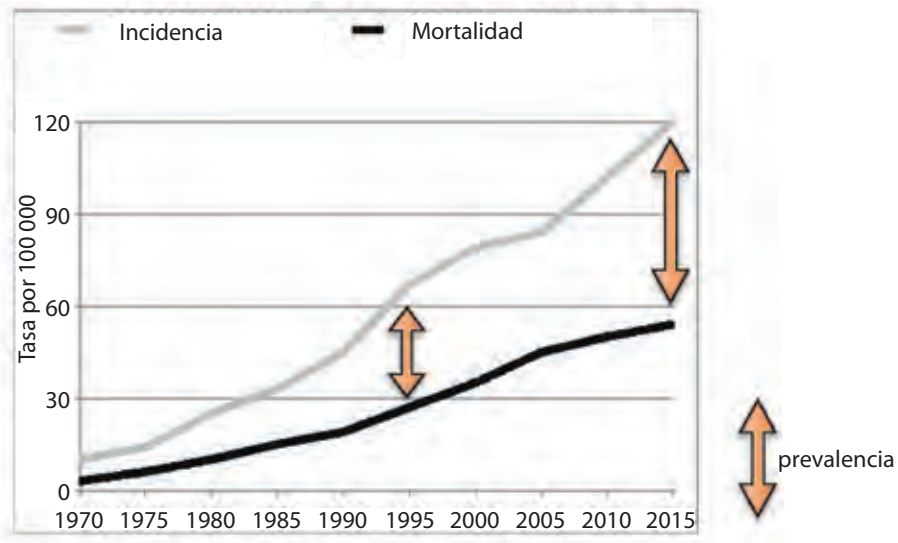


Figura 3. Relación entre incidencia, mortalidad y prevalencia.

1. Prevención primaria.
2. Programas de detección precoz (prevención secundaria).
3. Tratamiento de los pacientes y mejora de su calidad de vida.
4. Investigación.

Una definición de prevención es: las acciones orientadas a la erradicación, eliminación, o reducción del impacto de la enfermedad y la discapacidad. Aquellas incluyen medidas sociales, políticas, económicas y terapéuticas.

La prevención puede ser primaria: actos destinados a disminuir la incidencia de una enfermedad, que reducen el riesgo de nuevos casos. Secundaria: actos destinados a disminuir la prevalencia de una enfermedad, reduciendo su evolución y duración. Terciaria: actos destinados a disminuir la prevalencia de las incapacidades crónicas, para reducir las invalideces funcionales producidas por la enfermedad (Tabla 1).

4.1. La prevención primaria

La modificación de las tendencias y patrones de la mortalidad por cáncer en España depende de los esfuerzos dirigidos hacia la disminución de la prevalencia de personas fumadoras, sobre todo en los grupos de edad más jóvenes. En

Nivel	Definición	Ejemplo
Primaria	Disminución del riesgo en personas asintomáticas normales	<ul style="list-style-type: none"> • Cribado • Abandono del tabaco • Disminuir la exposición al sol
Secundaria	Disminución de la progresión de los procesos preneoplásicos	<ul style="list-style-type: none"> • Regresión de una leucoplasia con quimioprevención • Detección precoz
Terciaria	Disminución de la morbilidad de una enfermedad ya comprobada	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioprevención de segundos tumores malignos

Tabla 1. Niveles de prevención en el manejo del cáncer.

mujeres entre 15 y 45 años, el porcentaje de fumadoras se situó en torno al 45% en 1997, con lo que desapareció prácticamente la diferencia respecto a los hombres (datos referidos a la Encuesta Nacional de Salud de 1997). En la Encuesta Nacional de Salud de 2011-2012 (ENS 2012), publicada en 2013 por el Instituto Nacional de Estadística, la población de fumadores diarios en mayores de 14 años fue de 27,9% en hombres y de 20,2% en mujeres. En general, entre la población de ambos sexos en el tramo que va desde los 25 a los 65 años ese porcentaje sube a 28,5% aproximadamente en esa misma última encuesta.

También las personas con un consumo excesivo de alcohol deben ser objetivo de las campañas de promoción de la salud. La misma encuesta anterior nos dice que en la franja de edad entre los 15 y 34 años, un 23% de los hombres consume alcohol de manera “intensiva” al menos una vez al mes. En las mujeres esa cifra ronda el 9%.

La intervención sobre factores de riesgo conocidos ha de centrarse fundamentalmente en la prevención y abandono del hábito de fumar y la promoción de un estilo de vida saludable: moderar el consumo de alcohol, aumentar la ingesta de frutas, verduras frescas y de fibra reduciendo la ingesta de grasas, evitar la exposición excesiva al sol, aumentar el ejercicio físico y evitar la obesidad.

El sobrepeso y la obesidad han pasado desde el año 1987 al 2012 del 45 al 63% en hombres y del 33 al 44% en mujeres. Un 17% de la población igual o mayor de 18 años es obesa en España según la ENS (ENS 2012).

Estos factores se recogen en el *Código europeo contra el cáncer*. La Organización Mundial de la Salud ha publicado recientemente (octubre de 2014) la cuarta edición de este código contra el cáncer (OMS 2014).

Además de las intervenciones preventivas sobre riesgos individuales, existen también medidas de salud pública comunitaria de carácter preventivo

destinadas a minimizar en lo posible la exposición a sustancias cancerígenas tanto en el entorno laboral como en el medioambiente. Muchos de los agentes considerados en la actualidad como carcinógenos en humanos, han sido identificados a partir de estudios en trabajadores expuestos. En general, los niveles de exposición son mayores en el medio laboral, por lo que se requieren medidas reguladoras estrictas en este ámbito. No obstante, el contacto con estos agentes no está restringido a este medio, ya que las sustancias tóxicas originadas por los procesos industriales en muchas ocasiones son liberadas al ambiente (aire, suelos, aguas superficiales y profundas) como resultado de los métodos de producción, los accidentes, o la eliminación inadecuada de sustancias tóxicas y residuos peligrosos. La contaminación ambiental es también consecuencia de actividades ligadas al estilo de vida (uso de vehículos, calefacciones, etc.). Las estrategias de prevención deben ir encaminadas a reducir y, si es posible, eliminar la exposición a sustancias cancerígenas. Especial atención ha de prestarse a los contaminantes orgánicos persistentes y a la introducción de nuevos compuestos.

En ausencia de conocimiento, la toma de decisiones debe tener en cuenta la aplicación del principio de precaución.

Aumentar el *grado de conocimiento e información* de la población general sobre el cáncer es por tanto uno de los objetivos educacionales de la prevención primaria.

4.2. El cribado del cáncer. Programas de detección precoz

“El cribado, en el marco de los sistemas sanitarios, se refiere a la realización de pruebas diagnósticas a personas, en principio sanas, para distinguir aquellas que probablemente estén enfermas de las que probablemente no lo están. Es una actividad de prevención, cuyo objetivo es reducir, si se detectan lesiones precancerosas, el número de enfermos, evitar la mortalidad prematura y la discapacidad asociadas a la enfermedad y en definitiva, mejorar su pronóstico. El cribado también tiene desventajas y riesgos. Además de los potenciales efectos adversos asociados a las pruebas y al tratamiento, los pacientes en los que la detección precoz no suponga una mejora en su pronóstico sufrirán un periodo de morbilidad mayor por el adelanto diagnóstico. La detección de anomalías de pronóstico incierto o lesiones precursoras puede derivar en sobrediagnóstico y sobretratamiento.” Texto recogido en el informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado de cáncer y publicado en Madrid, en junio de 2013 por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Las técnicas de detección precoz (cribado poblacional) permiten el diagnóstico de los cánceres en una fase previa a su diseminación en la que los

	Población objetivo	Prueba de cribado	Intervalo entre pruebas
Cáncer de mama	Mujeres entre 50-69 años	Mamografía	2 años
Cáncer colorrectal	Hombres y mujeres entre 50 y 69 años	Test de sangre oculta en heces	2 años
Cáncer de cérvix	Mujeres entre 25 y 65 años	Citología cervical y vaginal	3-5 años

Tabla 2. Cribado poblacional.

pacientes pueden ser tratados más eficazmente. Además, algunas técnicas diagnósticas sirven para la detección de lesiones precursoras y posibilitan disminuir la incidencia. El indicador clave de la efectividad de los programas de detección precoz o cribado es la disminución de la mortalidad derivada de una reducción del número de casos diagnosticados en estadios avanzados. En el momento actual y avaladas por la Organización Mundial de la Salud en la cuarta edición del Código Europeo Contra el Cáncer, así como las recomendaciones del Ministerio, las técnicas de detección precoz que cumplen criterios para ser incluidas en programas poblacionales son las que se muestran en la tabla 2.

El grupo de trabajo citado anteriormente (Ministerio de Sanidad) considera que para el resto de tumores malignos no hay suficiente evidencia de que el cribado produzca un beneficio que compense los efectos adversos que podría suponer, por lo que no se justifica su realización, ni desde el punto de vista individual ni poblacional. Es decir, existen otras pruebas de potencial utilidad que están siendo evaluadas en ensayos controlados. Sin embargo, no hay que olvidar que antes de implantar estos programas, en los que se interviene sobre personas presuntamente sanas, hay que valorar la pertinencia de los mismos teniendo en cuenta la situación epidemiológica de la enfermedad a prevenir y calibrando los riesgos y beneficios para la población diana.

Por otra parte, la identificación de personas especialmente susceptibles de desarrollar algunos tipos de tumores permitirá adaptar los programas de vigilancia a grupos específicos de riesgo, aumentando su valor predictivo positivo y su rentabilidad en términos sanitarios.

El sistema sanitario debe organizarse con el objetivo de que en todos los casos se evite o se minimice en lo posible el retraso diagnóstico, y se garantice que todos los enfermos detectados por una u otra vía tengan acceso rápido a los tratamientos necesarios.

Resultado	Sujeto		Totales
	Con enfermedad	Sin enfermedad	
Positivo	<i>VP</i>	<i>FP</i>	<i>VP + FP</i>
Negativo	<i>FN</i>	<i>VN</i>	<i>FN + VN</i>
	<i>VP + FN</i>	<i>FP + VN</i>	

Tabla 3. Tabla de 2 x 2 con los posibles resultados de una prueba para sujeto con y sin enfermedad. *VP*: verdaderos positivos. *FP*: falsos positivos. *FN*: falsos negativos. *VN*: verdaderos negativos.

Finalmente, en el profesional sanitario puede existir la creencia de que diagnosticar precozmente un proceso es “siempre” mejor, porque el tratamiento aplicado sobre una enfermedad menos evolucionada tiene mayores posibilidades de éxito terapéutico. Sin embargo, en cada caso tiene que demostrarse que, efectivamente, tratar la fase preclínica es mejor que hacerlo cuando se manifiesta abiertamente la enfermedad. Los profesionales deben conocer los factores que contradicen esta supuesta “lógica” de los beneficios del tratamiento en fase asintomática.

Es decir, que un programa de cribado es eficaz si al tratar la enfermedad en el periodo inicial o de latencia se consigue prolongar la vida de la persona.

Las características de los estudios de cribado para que sean factibles son: en relación con la enfermedad, una fase presintomática identificable, un tratamiento eficaz y que constituya un problema de salud público. En relación con la población, esta debe estar definida y accesible. El programa debe tener una eficacia probada en ensayos aleatorizados, una planificación previa con un acceso garantizado a la población, al diagnóstico y al tratamiento. Por último, la prueba a realizar debe ser eficaz, reproducible, sencilla, segura, barata y aceptada por la población y los sanitarios.

Vamos a describir brevemente los criterios aplicados para medir la eficacia y efectividad de la prueba de detección precoz. Nos ayudaremos de la tabla 3.

Sensibilidad (% de enfermos con prueba positiva), es la capacidad de la prueba para detectar un cáncer existente. Si es baja, nos puede dar una falsa tranquilidad y pérdida de recursos.

$$\frac{VP}{(VP + FN)}$$

Especificidad (% de sanos con prueba negativa), es la exactitud con que la prueba demuestra la ausencia de un cáncer inexistente. Si es baja, se produce falsa alarma y consumo de recursos (más gastos).

$$\frac{VN}{(VN + FP)}$$

Valor predictivo positivo es el porcentaje de sujetos con prueba positiva que están enfermos.

$$\frac{VP}{(VP + FP)}$$

Valor predictivo negativo es el porcentaje de sujetos con prueba negativa que están sanos.

$$\frac{VN}{(FN + VN)}$$

Eficacia de la prueba, es el porcentaje de sujetos correctamente clasificados.

$$\frac{(VP + VN)}{(VP + VN + FP + FN)}$$

Índice de falsos positivos, se le resta el valor predictivo positivo a la unidad.

$$\frac{FP}{(VP + FP)}$$

Por otro lado, también se tiene en cuenta el rendimiento de la prueba de interés. Se define como la proporción de personas en la que la prueba permite descubrir la enfermedad en cuestión. Este rendimiento estará en relación con la prevalencia de la incidencia y de la duración del estado preclínico. En procesos poco frecuentes y con bajo rendimiento el programa de detección precoz se justificaría si existiese un gran beneficio para los pocos pacientes detectados. Otro factor importante es el estadio o fase de la enfermedad, es decir: ¿la enfermedad es incipiente o está extendida y en fase sintomática? Se presupone

que si la enfermedad se detecta en los inicios tendrá mayores posibilidades de control y curación. Rara vez una prueba que no diagnostique en fases presintomáticas o precoces tendrá un beneficio neto. Y por otro lado, si no existiese beneficio con la detección precoz, ¿para qué hacer la prueba?

Pero para la medición de la eficiencia también debemos tener en cuenta los costos, costo-efectividad y costo-beneficios.

Utilizar solo opciones que funcionan y hacerlo de forma adecuada es, en sí mismo, una forma de ser eficientes.

Los conceptos se definen como sigue:

- *Eficiencia*. Consecución del mejor nivel de salud posible con el mínimo coste.
- *Equidad*. Distribución de los recursos de acuerdo con las necesidades de salud de la población.
- *Eficacia*. Capacidad de lograr el resultado deseado o esperado en condiciones ideales.
- *Efectividad*. Capacidad de lograr el resultado deseado o esperado en condiciones reales.

4.2.1. Sesgos experimentales

Podemos cometer errores de interpretación por tener sesgos experimentales que nos confundan a la hora de evaluar los indicadores citados. Así, podemos cometer un sesgo de ventaja, que se define como el intervalo de tiempo desde el momento en que la enfermedad es detectable hasta el momento en que el paciente la hubiese detectado por sus síntomas. Esta circunstancia nos da unos mejores índices de supervivencia. Otro sesgo que se puede cometer es el llamado de duración. Es decir, la cantidad de casos detectados dependerá de la duración de la fase preclínica detectable, de forma que los casos indolentes se detectan mejor y los casos agresivos y con más muertes pasarán desapercibidos.

La autoselección de los pacientes es otro sesgo. Las personas que acuden al programa suelen ser las que más se preocupan por su salud, controlan mejor los factores de riesgo como el tabaco, la dieta, el alcohol y reconocen los signos y síntomas de alarma. Por consiguiente, esto podría producir aumento de supervivencias independiente del programa de detección precoz. Por último, el sobrediagnóstico: la posibilidad de reconocimiento de lesiones precancerosas tomadas como "cánceres in situ" que inflarían las estadísticas de supervivencia.

Para controlarlo se usan las tasas globales de mortalidad en poblaciones sometidas y no sometidas al programa de cribado.

En cuanto a las perspectivas futuras, la detección precoz se basa en métodos clínicos o de imagen que adelantan unos años el diagnóstico clínico. Las áreas de interés serían:

- Cribado de cáncer de cuello uterino con tests virológicos.
- Marcadores genéticos (BCRA1, BCRA2, APC, etc.).
- Estudios de exposición a carcinógenos mediante medidas de dosimetría molecular.
- Análisis de las secuencias de ADN celular.
- Investigaciones sobre la susceptibilidad individual y fenotipos metabólicos.
- Reclasificación de subtipos de cáncer.

4.3. Tratamiento adecuado de los pacientes y mejora de su calidad de vida

En los últimos años se observa una estabilización de la mortalidad para muchos tumores malignos, parcialmente atribuible a un mejor pronóstico de los pacientes con cáncer, que no se acompaña de cambios en las tendencias de la incidencia. Por ello, el número de pacientes diagnosticados de cáncer y en tratamiento aumenta considerablemente. El sistema sanitario debe adecuar sus recursos para hacer frente a esta situación, garantizando la equidad asistencial en todos sus ámbitos.

Por ello:

- Se han de fomentar las actuaciones protocolizadas en el tratamiento de los pacientes de cáncer.
- Es preciso desarrollar suficientemente la red pública de asistencia oncológica/radioterápica para garantizar la equidad en el acceso a la asistencia de mayor calidad.
- Se han de mejorar las prestaciones de cuidados paliativos y atención domiciliaria a pacientes terminales.

En las últimas décadas nuestra sociedad ha cambiado y con ello también su escala de valores. El paciente oncológico en situación avanzada también ha modificado sus prioridades y demanda una respuesta de acuerdo con las mismas, de las instituciones y del personal sanitario. Reclama bienestar; no una

curación imposible, sino una muerte digna. Se exige calidad de vida y por extensión calidad de muerte.

El 8 de enero de 1992 en Madrid se funda y registra la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) que reúne a diversos profesionales sanitarios: médicos oncólogos, médicos de cabecera y centros de salud, médicos anestesistas, enfermeras, asistentes sociales, psicólogos, religiosos y bioeticistas. Todos los que en su tarea diaria atienden, cuidan y consuelan a los pacientes que no son curables.

La supervivencia y la calidad de vida son las dos variables finales con las que se debe evaluar cualquier tratamiento oncológico.

No existe una definición única para el concepto de calidad de vida (CV): una definición sencilla de *"The Nursing Outcomes"* es: *"la satisfacción expresada por un individuo con las circunstancias de su vida actual"*. La OMS la define como: *"La percepción que el individuo tiene de su propia posición en la vida, en el contexto cultural y el sistema de valores en que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas y preocupaciones. Todo ello influenciado por la salud física del individuo, el estado psicológico, espiritualidad y relaciones sociales"*.

Esta nueva demanda obliga a medir "la calidad de vida". Es un parámetro cada vez más importante en la investigación clínica, en estudios fase III, que permite obtener descripciones de funcionamiento físico, social y emocional de los pacientes antes, durante y después del tratamiento. Algunos estudios muestran que el mero hecho de interrogar al paciente sobre su CV produce un beneficio significativo en su calidad de vida relacionada con su salud (Velikova y cols. 2004).

Para medir la calidad de vida no existe un instrumento único que pueda considerarse como *"gold standard"*. Los instrumentos genéricos tienen la ventaja de permitir comparaciones entre poblaciones distintas, mientras que los instrumentos más específicos para una determinada enfermedad aportan una mayor sensibilidad para objetivar cambios en grupos concretos.

4.4. Investigación

Aunque algunos de los determinantes más importantes del cáncer ya son conocidos y susceptibles de control, una parte importante de la etiología de muchos tumores es desconocida.

La investigación de las posibles causas del cáncer se enfrenta en este momento a nuevos retos:

- El descubrimiento de *factores de riesgo* que presentan una asociación débil con la enfermedad, pero que pueden ser muy prevalentes en

la población (componentes de la dieta, bajos niveles de exposición a agentes físicos y químicos, etc.).

- La dificultad de cuantificar el peso y significado de la susceptibilidad individual en el proceso de carcinogénesis.
- La falta de integración de los ámbitos de investigación epidemiológica, básica y clínica. Los tres ámbitos de investigación han de ser considerados y desarrollados potenciando la investigación interdisciplinar.

La investigación etiológica en cáncer ha de continuar para caracterizar mejor los factores de riesgo implicados, describir adecuadamente el proceso de interacción entre los genes y el medio ambiente y la identificación de grupos susceptibles. Tras los grandes avances en investigación básica se hace necesario garantizar una transferencia rápida de conocimiento que utilice dichos avances en beneficio de la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer.

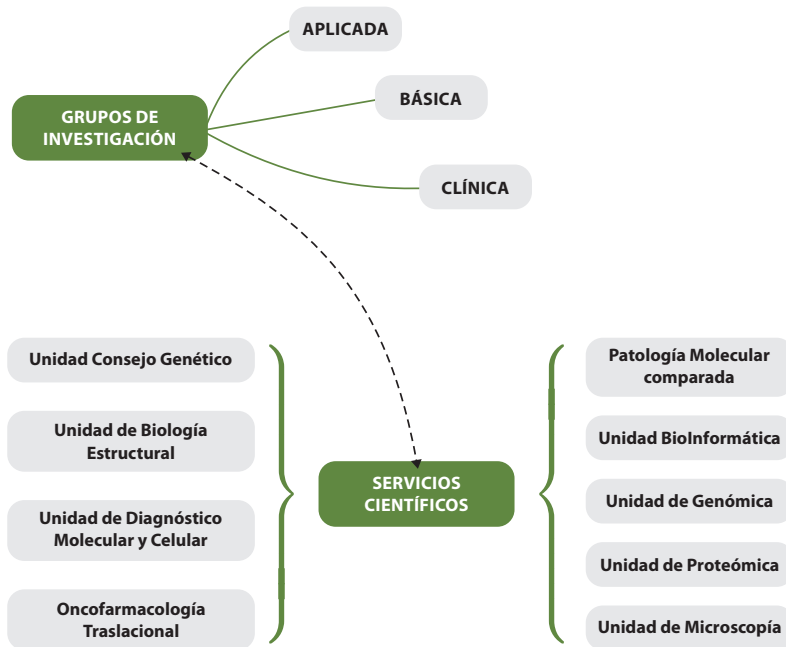


Figura 4. Posible estructura básica de un centro de investigación moderno (ejemplo). En esta investigación se integran y suman parcelas de conocimiento muy variadas pero a su vez relacionadas en sus fronteras. Véase en esta figura un ejemplo de unidades posibles en un centro de investigación del cáncer moderno.

5. Neoplasias malignas más prevalentes

En este apartado vamos a realizar una breve exposición de las características epidemiológicas de los tumores malignos más prevalentes en nuestro medio. Estos son: cáncer de pulmón, cáncer de mama en mujeres, cáncer de colon y recto, cáncer de próstata, cáncer de estómago y cáncer de vejiga.

5.1. Cáncer de pulmón

Como ya hemos referido más arriba, el cáncer de pulmón es una de las patologías neoplásicas más frecuentes y la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. Los factores de riesgo conocidos son el hábito de fumar tabaco (activo o pasivo), el asbesto y el radón. También se podría relacionar con la contaminación del aire, antecedentes familiares y pacientes VIH positivos. Algunos factores dietéticos (ingesta de frutas y verduras) y de actividad física podrían disminuir el riesgo de padecer cáncer de pulmón.

Como ocurre con otras localizaciones, según la estirpe celular que origine el tumor podemos hablar de varios tipos de cáncer de pulmón. Desde antiguo y en la actualidad se siguen destacando dos grupos principales según las células sean pequeñas o no. Esto tiene trascendencia en el planteamiento terapéutico.

Cáncer de pulmón NO de células pequeñas (CPNCP)

El 90% de los casos están relacionados con la exposición al tabaco (voluntaria e involuntaria). Un 3-4% se relaciona con la exposición al asbesto. En Estados Unidos la segunda causa es el radón.

- *Carcinomas de células escamosas* (epidermoide) procedentes de las células de los epitelios de recubrimiento. Tienden a localizarse centralmente (ramas proximales de los bronquios) y con baja propensión a las metástasis cerebrales. Estos tumores sobreexpresan en la superficie celular el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) entre el 80-90% de los casos.
- *Adenocarcinomas*. Procedentes de células que forman parte de los epitelios de las glándulas. Suponen entre el 40 y el 50% de los casos y tienen más tendencia a desarrollar metástasis (cerebral). La sobreexpresión del EGFR supone entre el 30 y el 35% de los casos.
- *Otros*. Existen muchas más variedades menos frecuentes.

Cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP)

El 95% de los casos están asociados al consumo de tabaco. Suponen el 15-20% de todos los cánceres de pulmón y en los dos tercios de los casos se detectan con enfermedad diseminada. Esto significa que la enfermedad está fuera del hemitórax y sus correspondientes ganglios regionales mediastínicos.

Centrándonos en los cánceres de pulmón más frecuentes: los de células no pequeñas (CPNPC) se presentan clínicamente con más frecuencia en estadios localmente avanzados o metastásicos: estadios: I (10%), II (20%), III (30%) y IV (40%).

La cirugía, la radioterapia y la quimioterapia son comúnmente utilizadas para el tratamiento del CPNPC. Dependiendo del estadio de la enfermedad se usan solas o en combinación. Para los estadios I y II la cirugía es la mejor opción y la que ofrece los mejores resultados. Cualquier planteamiento terapéutico que pase por la curación debe tener una valoración por la cirugía torácica. El procedimiento quirúrgico (neumectomía, lobectomía, segmentectomía) dependerá de la extensión de la enfermedad y de la reserva cardiopulmonar que tenga el paciente. Para pacientes con reserva cardiopulmonar limitada podría ser una opción más favorable la radioterapia ablativa estereotáxica (SABR).

Los casos nuevos diagnosticados en el año 2012 en España fueron 26 715 y se produjeron 21 476 defunciones. La supervivencia relativa acumulada a 5 años en España para el periodo 2000-2007 según EUROCARE-5 fue del 10,7%, algo por debajo de la media europea (13%).

Pero la forma más eficiente y costo-efectiva de manejar este problema de salud pública para la sociedad es el abandono del hábito de fumar. No existen evidencias actuales que sustenten la puesta en marcha de programas de cribado poblacional en este tipo de cáncer.

5.2. Cáncer de mama

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres occidentales, se estima que en los países de la Unión Europea la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama antes de los 75 años es del 8%. El más común es el carcinoma ductal infiltrante originado en los conductos galactóforos que conducen la leche hacia el pezón desde el tejido mamario glandular.

En todos los registros españoles, el cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres, responsable de más del 25% de los casos de cáncer, seguido del cáncer de colon y de cuerpo del útero.

En el año 2012 la incidencia en España fue de 25 215 casos nuevos y 6 075 muertes. El factor de riesgo principal es el envejecimiento. Una mujer de 70 años tiene 10 veces más riesgo a corto plazo que una mujer de 30 años. Aunque también muestra una gran influencia hormonal, de forma que muchos de los factores de riesgo establecidos (menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, edad tardía del primer parto y obesidad en mujeres posmenopáusicas) suponen una mayor exposición de la glándula mamaria a los estrógenos circulantes. Por otra parte, la terapia hormonal sustitutiva tras la menopausia incrementa ligeramente el riesgo. La densidad mamaria también incrementaría el riesgo. Los hábitos alimenticios (obesidad) y el consumo de alcohol también están relacionados con el incremento del riesgo. Lo que no está claro es si bajar de peso disminuye el riesgo. Algunas patologías proliferativas benignas previas o cáncer previo también han sido citadas como otros factores a tener en cuenta. Los antecedentes familiares suponen un considerable aumento del riesgo. Las mujeres con alteraciones en alguno de los dos principales genes de susceptibilidad (BRCA1 y BRCA2) tienen una probabilidad entre 60% y 80% de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida. Sin embargo, estos dos genes solo explican una pequeña proporción de los casos familiares.

Las exposiciones a la radiación en la infancia y la juventud se han relacionado también con el incremento del riesgo. Como ejemplo de esto último, niñas en la pubertad (cuando se desarrollan las mamas) con numerosas radiografías de tórax realizadas para control de defectos de columna vertebral (escoliosis).

Por su importancia, la investigación, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama deben ser aspectos considerados como prioritarios dentro de la política sanitaria.

La supervivencia relativa a 5 años en España en el periodo 2000-2007 fue del 82,8% según EUROCARE-5, similar a la media europea (81,8%).

5.3. Cáncer de colon y recto

El cáncer colorrectal (CCR) es el cáncer con mayor incidencia en España en el año 2012, con un total de 32 240 casos nuevos. La mortalidad fue de 14 700 casos (12,3 tasa estandarizada por edad de población mundial). Su prevalencia a 5 años fue de 89 705 pacientes.

El riesgo aumenta muy considerablemente a partir de los 50 años (otra vez la edad), se diagnostican el 90% de los casos a partir de esa edad. En el 90% de los casos su origen es esporádico (solo relacionado con factores de riesgo medioambientales o externos al paciente) y el resto está relacionado

con factores hereditarios. Los antecedentes familiares de primer grado pueden duplicar el riesgo. Algunas patologías inflamatorias intestinales pueden incrementar el riesgo también, y menos del 5% se relacionan con personas que tienen una predisposición genética como la poliposis adenomatosa familiar y otras neoplasias colorrectales hereditarias.

El consumo excesivo de alcohol (> 45 g/día), el hábito de fumar y la obesidad están relacionados en mayor o menor grado con el incremento de riesgo. Tomar aspirina (la dosis no queda clara) más de 5 años se ha relacionado con una disminución del riesgo, como parece que también sucedería con las estatinas (fármacos para el control del colesterol elevado en sangre como la atorvastatina y la simvastatina). También una actividad física regular permite disminuir el riesgo. Someterse a la extirpación de pólipos adenomatosos (sobre todo los mayores de 1 cm) mediante colonoscopia también es beneficioso (relación con el cribado). Y, con resultados contradictorios, el cambiar los hábitos alimenticios en la edad adulta, mediante un mayor consumo de frutas y verduras y reducción del consumo de grasas y carnes rojas, no reduce el riesgo de CCR, salvo quizás a nivel distal (recto). Otros tumores como el cáncer de ovario también incrementan el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.

En estos tumores, los datos de mortalidad no reflejan la verdadera incidencia de la enfermedad, ya que la supervivencia ha mejorado en los últimos años, principalmente en personas más jóvenes. La tendencia reciente a la estabilización de la mortalidad puede reflejar las mejoras terapéuticas obtenidas con un diagnóstico precoz, por tratarse de tumores bastante accesibles a la exploración con sigmoidoscopia y a la generalización de las colonoscopias completas en grupos de riesgo identificados.

La frecuencia de estos tumores se ha relacionado con el desarrollo económico, pues es más alta en países más desarrollados.

En el año 2013 la población diana en España para el cribado poblacional era de 10 796 880 personas entre 50 y 69 años. La cobertura fue del 20% (2 279 547 personas).

La supervivencia relativa a 5 años para el periodo 2000-2007 fue según los datos del EURO CARE-5 del 56,8%, prácticamente la misma que la media europea.

5.4. Cáncer de próstata

En España, durante los últimos años, el cáncer de próstata se ha colocado en el tercer lugar como causa de muerte en hombres por detrás de los tumores de pulmón y de los colorrectales.

En 2012 la mortalidad fue de 5 481 casos y la incidencia de 27 853 nuevos casos. Es una neoplasia rara en hombres menores de 50 años, edad a partir de la cual la incidencia aumenta más rápidamente que en cualquier otro cáncer. El cáncer de próstata tiene su mayor impacto en el subgrupo de población con menor expectativa de vida: el 90% de los casos aparecen en mayores de 65 años y producen la muerte a una edad superior a los 75. Es decir, muchos de los casos presentan un riesgo biológico bajo. Un 15% de los casos podrían tener antecedentes familiares. La susceptibilidad genética jugaría un papel mas reducido (9%).

La dieta (el contenido en grasa) podría modular la aparición de cáncer de próstata clínico. La incidencia de cáncer oculto es similar en todas las poblaciones estudiadas, pero el desarrollo posterior a fases más avanzadas es distinto según los distintos países y sus hábitos de consumo. Otros factores de riesgo estudiados no han dado resultados concluyentes o dignos de mención.

El cáncer de próstata (como el de mama en la mujer) tiene una vinculación hormonal (andrógenos). Es decir, estas hormonas actúan como factores de crecimiento para el órgano en sí y para el tumor que se origine de él. Una situación como la hipertrofia benigna de próstata es manejada con fármacos (finasteride por ejemplo) que podrían ser usados para disminuir la incidencia de cáncer. De hecho, se demostró una menor incidencia global, aunque cuando aparecían estos cánceres eran más agresivos (alto grado). Esta situación podría estar en relación con un sesgo de detección: alteración en el marcador tumoral usado habitualmente (PSA: antígeno prostático específico), disminución del tamaño de la próstata en el tacto rectal. O sea, que los tumores más agresivos no se disminuyen con el uso de estos fármacos, así que ¿es útil usarlos como prevención? Por otro lado, la prevención mediante hábitos alimenticios que incorporen mayor consumo de fibra y vegetales reduciendo la ingesta de grasas no ha dado resultados congruentes.

Las tasas de mortalidad son, sin embargo, considerablemente inferiores a las de incidencia. En España, la tasa de incidencia ajustada por población mundial estimada para 2012 es de 65,2 casos por 100 000 habitantes. En muchos países occidentales, entre los que se encuentran Francia, Suecia y Alemania, el cáncer de próstata se ha convertido desde hace unos años en el tumor más frecuente en hombres.

El aumento de la mortalidad se atribuye a mejoras en el diagnóstico y en la certificación de la causa de muerte. Sin embargo, es un hecho aceptado que muchos tumores de próstata permanecen latentes: aproximadamente solo un tercio de los que se descubren en autopsias se han manifestado clínicamente. La supervivencia relativa a los 5 años estimada para España en el

periodo 2000-2007 es de un 84,6%, según datos del EUROCARE-5 similar a la europea (83,4%).

5.5. Cáncer de estómago

El cáncer de estómago ha sido durante la segunda mitad del siglo XX el tumor más frecuente del aparato digestivo en ambos sexos. Sin embargo, la caída de su incidencia y el ascenso de los tumores de colon y recto han colocado al cáncer gástrico en segundo lugar entre los tumores digestivos, tanto en tasas de mortalidad como de incidencia, en los países desarrollados. Su distribución presenta grandes variaciones geográficas, tanto entre países como entre regiones dentro de los mismos.

Es más frecuente en hombres, el doble que en mujeres. A pesar del descenso observado, todavía existen en nuestro país 12 600 casos con cáncer de estómago diagnosticados en los últimos 5 años.

España presenta una tasa estimada de incidencia para 2012 de 7,8 casos por 100 000 habitantes, algo superior a la media de la Unión Europea. Sin embargo, al analizar la mortalidad en España (5 por 100 000 habitantes), este tumor se sitúa en el cuarto puesto en importancia en hombres (por detrás de pulmón, próstata y colon) y el tercero en mujeres (después del de mama y el colorrectal). Según los últimos datos publicados por el INE, el cáncer gástrico fue la causa de muerte en 2012 en 3 479 hombres y en 2 196 mujeres. Su supervivencia sigue siendo baja, con un 25,6% en el periodo 2000-2007 según datos del EUROCARE-5.

Los factores mencionados como causa de la evolución del cáncer gástrico a nivel internacional están relacionados con el nivel socioeconómico de los individuos; el descenso de las tasas de incidencia y mortalidad por este tumor se suele interpretar como una consecuencia del desarrollo de los países industrializados. El nivel socioeconómico está relacionado con la exposición a distintos factores, como el tipo de dieta, las infecciones por *Helicobacter pylori*, el tabaco, y ciertas exposiciones laborales. Sin embargo, el hecho de que un país como Japón tenga unas tasas muy elevadas de cáncer de estómago indica que el nivel socioeconómico no es una variable que recoja adecuadamente todas las exposiciones de riesgo para el cáncer gástrico, y que factores culturales inherentes a los distintos estilos de vida, y muy especialmente a la dieta, pueden tener una importancia considerable.

Esto ayudaría también a explicar las grandes diferencias que nos encontramos en España entre algunas provincias. Otros factores de riesgo relacionados con este tumor son los antecedentes de gastrectomía parcial, la historia familiar, la anemia perniciosa, el grupo sanguíneo A y la exposición a radiaciones ionizantes.

5.6. Cáncer de vejiga

En España durante 2012 se produjeron 4 316 muertes por cáncer de vejiga en hombres y 933 en mujeres. Según datos de Globocan (Globocan 2012) el número de casos nuevos que se produjeron en España en 2012 fue de 13 789 y la prevalencia parcial (casos diagnosticados en los últimos 5 años) es muy alta, 47 225, número intermedio en situación a la de tumores más frecuentes, como el cáncer colorrectal.

El cáncer de vejiga ha representado el 6,5% de las defunciones por cáncer en hombres y un 2,3% en mujeres durante el año 2012. Supone la 5ª causa de muerte por cáncer en hombres y la 13ª en mujeres en España, la razón de sexos es de 4:1. El tipo histológico más frecuente es el de células transicionales (93%), seguido del de células escamosas (2%) y de los adenocarcinomas (1%).

La supervivencia relativa a 5 años en el periodo 2000-2007 fue según EUROCARE-5 del 70,4%, algo por encima de la media europea (68,6%).

La variabilidad geográfica del cáncer de vejiga se parece a la del cáncer de pulmón, lo que refleja el papel del consumo de tabaco, que constituye el agente etiológico más importante. Dentro de nuestro país las tasas más altas en los hombres se concentran en el suroeste (Cádiz y Sevilla).

La diferencia de patrones en la tendencia temporal y distribución geográfica respecto al cáncer de pulmón podrían atribuirse a la existencia de exposiciones ocupacionales y, posiblemente, a la frecuencia de consumo de tabaco negro en hombres, exposición que ha mostrado para este tumor un riesgo superior al de otros tipos de tabaco (Silverman y cols. 1992).

Existen datos que sugieren que algunos oficios están relacionados con un aumento del cáncer de vejiga, como los de procesar pintura, tintes, metal y productos del petróleo.

Por lo general la supervivencia relativa a 5 años aumentó de forma constante en el tiempo para todos los países europeos. Los mayores incrementos desde el periodo analizado 1999-2001 a 2005-2007 fueron para el cáncer de próstata, linfoma no de Hodgkin y el cáncer de recto (De Angelis y cols. 2014).

6. Factores de riesgo de cáncer

La situación descrita anteriormente nos recuerda una vez más que el cáncer es un problema de salud de primera magnitud en España y en los países de nuestro entorno. Aunque la etiología de la mayoría de los tumores malignos no se conoce, actualmente están identificados numerosos factores de riesgo relacionados con su incidencia.

Porcentaje de defunciones por cáncer atribuible a factores de riesgo conocido			
	(Doll y Peto 1981)	(Miller 1992)	(Harvard 1997)
Tabaco	30	29	30
Dieta adulto/obesidad	35	20	30
Sedentarismo			5
Ocupacional	4	9	5
Historia familiar		8	5
Infecciones	10		5
Factores perinatales y crecimiento			5
Factores reproductivos	7	7	3
Alcohol	3	6	3
Nivel socioeconómico			3
Contaminación ambiental	2		2
Radiaciones ionizantes/ ultravioletas			2
Medicamentos y procedimientos médicos	1	2	1
Sal/aditivos y contaminantes alimentarios			1
Factores geofísicos	3	1	
Productos industriales y de consumo	< 1		

Tabla 4. Porcentaje de defunciones por cáncer atribuible a factores de riesgo conocido.

Algunos de estos factores como la edad, el sexo, o determinadas alteraciones hereditarias, no pueden ser modificados para reducir nuestro riesgo individual de padecer un cáncer. La edad, por ejemplo, es uno de los determinantes de riesgo más importantes para desarrollar un tumor maligno.

Aparte de estos factores “no modificables”, existen otras muchas circunstancias que aumentan el riesgo de cáncer y que globalmente consideramos factores ambientales. Algunos de estos factores son los denominados hábitos o estilos de vida, como el consumo de tabaco, que es sin duda el carcinógeno más importante al que está expuesto el ser humano de forma habitual, la ingesta de alcohol, la dieta, la exposición al sol o el sedentarismo. Este tipo de exposiciones puede ser modificada (en algunos casos hasta su eliminación) o al menos reducida. También son factores ambientales las exposiciones que

tienen lugar en el medio laboral o en el lugar de residencia, bien por el aire que se respira o por el agua de bebida.

Algunos de los factores de riesgo no son modificables, como ya hemos citado, pero se estima que el 50% de la mortalidad por cáncer podría ser evitada si se pusiese en práctica lo ya conocido sobre las causas del cáncer según se desprende del *"Harvard report on cancer prevention"* (Harvard 1997). En la tabla 4 podemos ver un resumen de factores de riesgo conocidos y su porcentaje de defunciones atribuibles.

Como podemos apreciar, factores como el tabaco, dieta, ejercicio físico, obesidad e infecciones son factores con posibilidad de modificación.

7. Referencias

- [1] BLACKBURN E.H. (1991). *"Structure and function of telomeres"*. Nature 350: 569-73.
- [2] BLASCO M.A., HAHN W.C. (2003). *"Evolving views of telomerase and cancer"*. Trends Cell Biol. 13:289-94.
- [3] CREAL R.P. (2016). CREAL RADIATION PROGRAMME: Mobi-kids. <http://www.crealradiation.com/index.php/en/mobi-kids-project/about-mobi-kids>. [en línea: 2016].
- [4] DE ANGELIS R., SANT M., COLEMAN M.P., FRANCISCI S., BAILI P., PIERANNUNZIO D., TRAMA A., VISSER O., BRENNER H., ARDANAZ E., BIELSKA-LASOTA M., ENGHOLM G., NENNECKE A., SIESLING S., BERRINO F., CAPOCACCIA R. (2014). EURO CARE-5 Working Group. *"Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study"*. Lancet Oncol. 15:23-34.
- [5] DOLL R., PETO R.(1981). *"The causes of Cancer. Quantitative estimates of voidable risk of Cancer in the United States today"*. New York, NY; Oxford University Press.
- [6] ENS (2012). *"Encuesta Nacional de Salud 2011-2012"*. Instituto Nacional de Estadística. Notas de prensa (14 de marzo de 2013). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- [7] GLOBOCAN (2012). <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> [en línea: 2016].
- [8] GUIRADO D., NAVARRO A.M., WALIS A., VILCHES M. (2009). *"Una perspectiva multidisciplinar del proceso de consentimiento informado en radioterapia"*. Rev. Fis. Med.10:207-14.

- [9] HARVARD (1997). Harvard Report on Cancer Prevention. Volume 1: "Summary. Cancer Causes and Control". 7, S55-S58. Volume 2: "Prevention on Human Cancer. Cancer Causes and Control", 8 Suppl 1:S1-3.
- [10] MILLER A.B. (1992). "Planning cancer control strategies". In: Chronic Diseases in Canada. Vol 13, Nº 1. Toronto, Ontario: Health and Welfare.
- [11] MUIR C.S., DÉMARET E., BOYLE P. (1985). "The cancer registry in cancer control: an overview". In: Parkin D.M., Wagner G., Muir C.S., eds, "The Role of the registry in cancer control" (IARC Scientific Publications 66), Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp 13-26.
- [12] OMS (2014). ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (IARC): "Código Europeo contra el cáncer". http://cancer-code-europe.iarc.fr/images/doc/ecac_es.pdf [en línea 2016].
- [13] SILVERMAN D.T., HARTGE P., MORRISON A.S., DEVESA S.S. (1992). "Epidemiology of bladder cancer". Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 6:1-30.
- [14] VELIKOVA G., BOOTH L., SMITH A.B., BROWN P.M., LYNCH P., BROWN J.M., SELBY P.J.(2004). "Measuring Quality of Life in Routine Oncology Practice Improves Communication and Patient Well-Being: A Randomized Controlled Trial". J. Clin. Oncol. 22:714-24.

8. Bibliografía

- [1] CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. (2005). "La situación del cáncer". Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Edita Ministerio de Sanidad y Consumo.
- [2] DEVITA V.T., HELLMAN S., ROSENBERG S.A. (2003). "Cancer: Principles and Practice of Oncology". Lippincott. 6ª edición.
- [3] DÍAZ RUBIO E. (2003). "Guía docente en oncología". AstraZeneca Oncology.
- [4] EL EPICENTRO. DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA, FACULTAD DE MEDICINA DE LA P.U. CATÓLICA DE CHILE. <http://escuela.med.puc.cl/recursos/recepidem/index.htm> [en línea: 2016].
- [5] EUROCARE. <http://www.eurocare.it> [en línea: 2016].
- [6] HERRERO C., TORRENT C., CASAS A., GONZÁLEZ M., SANZ-ORTIZ J., VALENTIN V. (2004). Manual SEOM de Cuidados Continuos.
- [7] INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. <http://www.isciii.es> [en línea: 2016].
- [8] PLAN INTEGRAL DE ONCOLOGÍA 2007-2012. Junta de Andalucía.

Tema 2:

Principios de Oncología.
Clasificación, pronóstico y
tratamiento del cáncer

Amadeo Wals Zurita

Principios de Oncología. Clasificación, pronóstico y tratamiento del cáncer

*Amadeo Wals Zurita
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla
amadeo.wals@gmail.com*

1. Clasificación de los tumores

En un individuo sus órganos tienen dos componentes principales: el parénquima y el estroma. El parénquima es el tejido que hace del órgano algo funcional, es la parte “noble” que ejerce la función para la que está creado ese órgano. Por ejemplo, los hepatocitos en el hígado, las neuronas en el cerebro o las nefronas en el riñón. En cambio al estroma lo conforman los tejidos de sostén, generalmente el tejido conectivo que da “forma” al órgano y acceso a vasos sanguíneos, nervios, ganglios linfáticos, etc.

Los tumores o neoplasias están constituidos por esos dos mismos componentes principales: el parénquima y el estroma. El parénquima de una neoplasia está formado por la estirpe celular que prolifera y es el componente neoplásico propiamente dicho, que tiende a adoptar una arquitectura más o menos similar a la del órgano de origen. El estroma neoplásico es el almacén de tejido conectivo donde se sustenta y prolifera la neoplasia y está sustentado en parte por el organismo y en parte por tejido neoformado a partir de señales originadas en la misma neoplasia. Lo más frecuente en los tumores es que uno de los componentes sea neoplásico y el otro no, y lo más frecuente es que la parte neoplásica sea el epitelio.

En la figura 1 se representa de forma esquemática la morfogénesis embrionaria con los distintos sistemas que componen al individuo adulto. La histología tumoral depende de la capa original de la que depende el órgano o sistema donde se asienta el tumor.

Del ectodermo (cresta neural) derivan los tumores neuroectodérmicos: de forma genérica se les conoce con la sigla TNEP. Pueden ser del sistema nervio-

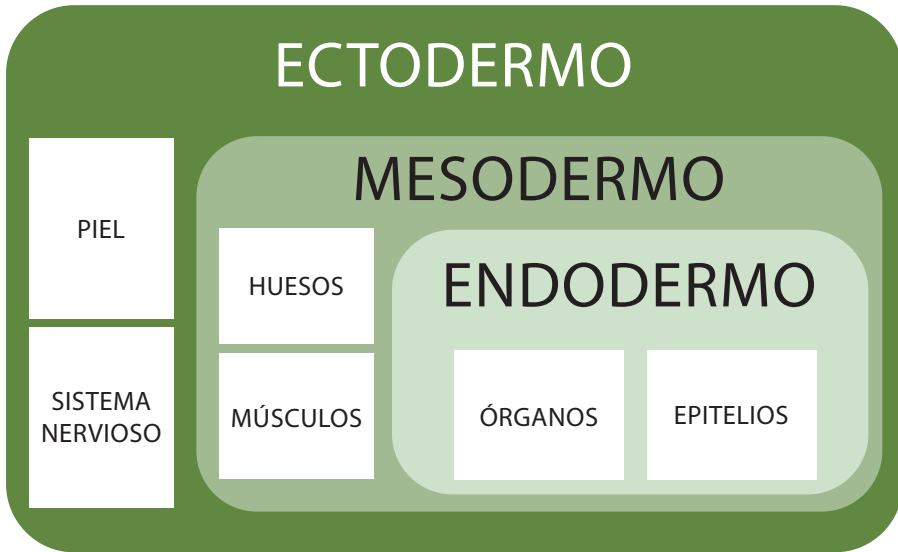


Figura 1. La morfogénesis embrionaria: las tres capas principales del embrión, ectodermo, mesodermo y endodermo de las cuales derivan todas las estructuras del individuo adulto.

so central (meduloblastomas), del periférico (sarcoma de Ewing) o del sistema nervioso autónomo (neuroblastomas).

Del epitelio plano estratificado como la piel surgen tumores denominados carcinoma espinocelular y carcinoma basocelular. Otros epitelios planos son las mucosas que revisten esófago, cavidad oral, vagina y cuello uterino. Estos, a diferencia de la piel, no están queratinizados en sus últimas capas. De ellos surgen los carcinomas escamosos. Otros epitelios estratificados disponen sus células de forma cilíndrica. Por ejemplo los conductos de glándulas mayores (parótidas), uretra y yeyuno. De estos surgen los adenocarcinomas.

Del mesodermo derivan los tumores mesenquimatosos, como los sarcomas óseos o de tejidos blandos (músculos), tumores del tejido linforreticular y hematopoyético (leucemias, linfomas y mielomas que son prácticamente todos malignos), y en la variante benigna tendríamos a los lipomas, fibromas, condromas y osteomas.

Del endodermo surgen los tumores epiteliales. Estos son los más frecuentes y se denominan carcinomas y adenocarcinomas. De los epitelios cilíndricos y glandulares surgen los adenocarcinomas tubulares, ductales y papilares. Sus variantes benignas se denominan papilomas y adenomas.

Un tipo especial de tumores son los de células germinales. Se originan a partir de células primordiales germinales que migran durante la embriogénesis hacia el esbozo de las gónadas. Son típicos de la edad pediátrica, aunque también surgen en adultos. Ejemplos son los seminomas, disgerminomas, teratomas, tumor de seno endodérmico, coriocarcinoma y carcinoma embrionario.

Como ya hemos dicho más arriba los carcinomas son los tumores más frecuentes y constituyen alrededor del 80% de todos los cánceres. Su diseminación suele seguir un orden: primero invaden localmente, luego afectan a los ganglios linfáticos loco-regionales y posteriormente se extienden por vía hematológica.

Todas estas “denominaciones” tumorales se engloban en una rama del conocimiento llamada histopatología, que se ocupa del estudio de las enfermedades a través del estudio de los tejidos. Esta disciplina está en el ámbito de actuación del médico especialista en anatomía patológica.

El médico anatómo-patólogo estudia los tejidos proporcionados de una muestra (biopsia generalmente) por otro especialista (cirujano habitualmente), e identifica las células que los componen, así como su tejido de soporte. Puede entonces detectar características que definen claramente una proliferación celular maligna: invasividad, angiogénesis y metástasis (casi siempre a ganglios linfáticos).

La invasividad necesita que la célula tumoral se libere de su situación fija mediante la pérdida de adhesión, la degradación de la matriz extracelular y la capacidad de moverse. Todas estas condiciones implican una pérdida de la regulación genética.

La angiogénesis es la capacidad de las células cancerosas de inducir la formación de nuevos vasos sanguíneos que permitan un aporte nutricional adecuado para su crecimiento. También da la posibilidad de diseminarse a distancia al permitir acceder al torrente circulatorio. Parece razonable pensar que cuanto más potencial metastásico tenga un tumor, mayor será su capacidad angiogénica.

La metastatización de las células tumorales suele producirse de forma agrupada con la adhesión al endotelio vascular (trombo tumoral). Las metástasis pueden ser linfógenas (las más frecuentes) al penetrar las células tumorales en los pequeños vasos linfáticos en su camino hacia el ganglio linfático regional. Pueden ser hematológicas cuando las células penetran en un vaso pequeño (vénula) y forman un émbolo que viaja hasta que se enclava en un vaso de menor calibre. Desde aquí las células iniciarán la invasión fuera del vaso constituyendo la metástasis.

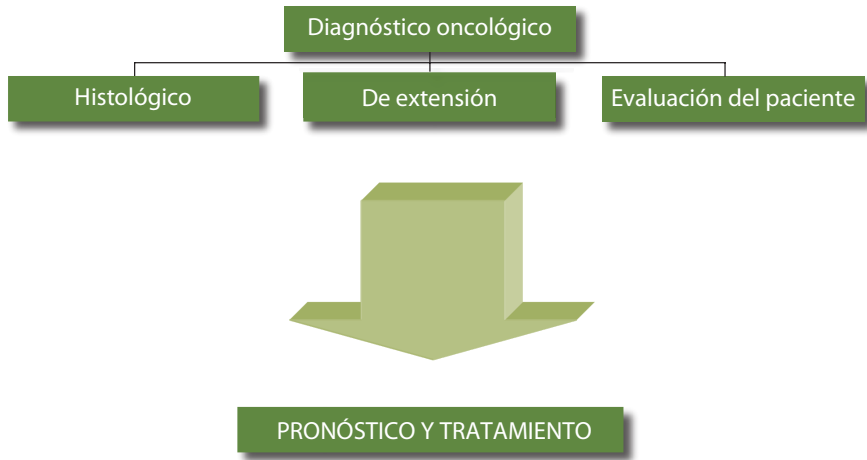


Figura 2. Pilares del diagnóstico oncológico para establecer un pronóstico y tratamiento adecuados.

2. Metodología del estudio de un paciente oncológico

Cuando se sospecha que una persona puede tener un cáncer, los médicos están obligados a ser rigurosos y objetivos con el diagnóstico. Existen una serie de connotaciones emocionales y de futuro que rodean a esa etiqueta (paciente oncológico) que exige un gran celo profesional.

Como refleja la figura 2 el diagnóstico oncológico se apoya en tres pilares:

- Estudio histopatológico.
- Estudio de extensión.
- Evaluación del paciente.

2.1. Estudio histopatológico

El estudio histopatológico realizado por el médico especialista en anatomía patológica es fundamental. Debe ser realizado con el mayor grado de certeza posible. No se deberá tomar ninguna decisión terapéutica en un paciente con un diagnóstico de presunción basado en pruebas de imagen o análisis por muy evidentes que parezcan.

La biopsia es el procedimiento de elección. Se puede obtener mediante diferentes métodos de imagen diagnóstica: ecografías, TC y endoscopias. Las citologías tomadas por punción-aspiración con aguja fina se han extendido para el diagnóstico, pero no pueden sustituir a una biopsia quirúrgica que propor-

ciona material en cantidad suficiente para una tipificación correcta del tumor, que es la base para un posterior planteamiento terapéutico.

La clasificación de los tumores se basa en la estirpe celular fundamentalmente. El tumor se denomina en función de la célula normal de la que procede. Un tumor puede ser sencillo, es decir, proceder de una estirpe celular única, como los epiteliales (carcinomas) o mesenquimales (sarcomas); aunque también puede ser compuesto, es decir, derivar de más de un tipo celular. Como ejemplo de tumores compuestos tenemos los carcinosarcomas.

Dentro del estudio histopatológico se encuentran técnicas como la inmunohistoquímica. Esta técnica se basa en la utilización de anticuerpos dirigidos contra sustancias o proteínas específicas que son producidas o expresadas por las células en estudio. Por ejemplo: se obtiene una muestra (biopsia) en un paciente que presenta una lesión pulmonar, se etiqueta como adenocarcinoma y existen dudas sobre su origen primario pulmonar. El paciente presenta sintomatología urinaria compatible con patología de próstata sin filiar. Sabiendo que los tumores de próstata son habitualmente adenocarcinomas que expresan un antígeno llamado PSA (sigla que proviene del inglés "*prostate-specific antigen*"), el patólogo realiza la técnica de inmunohistoquímica con anticuerpos específicos para el PSA en la muestra. Si da positivo para PSA estará en condiciones de afirmar que el origen de la lesión pulmonar es una metástasis de un adenocarcinoma de próstata.

Más sofisticado es el diagnóstico molecular que trata de detectar anomalías en el ADN, ARN o en proteínas responsables de una determinada enfermedad. En Oncología están en marcha muchos estudios donde se buscan anomalías genéticas en los tumores que presentan los pacientes y comprobar posteriormente si existen medicamentos dirigidos hacia ellas. También permiten descartar tratamientos no efectivos. Por ejemplo: si se detecta una mutación en el receptor de membrana para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR por su sigla en inglés, "*epidermal growth factor receptor*") esta proteína se convierte en blanco o diana para un fármaco llamado Afatinib.

En la actualidad está surgiendo, gracias a la innovación tecnológica, una nueva forma de diagnosticar llamada "biopsia líquida". Con esta tecnología, también llamada test de biomarcadores basado en sangre, bastará con realizar una extracción de sangre al paciente y, a partir de esa muestra, se conocerá el diagnóstico del tumor; dada su simplicidad, se podrá repetir cuantas veces se quiera para conocer, con precisión, la evolución de la enfermedad. Con esta prueba se busca detectar células circulantes tumorales así como fragmentos de ADN tumoral. Esta nueva técnica no invasiva permite la detección temprana de tumores, estudiar su heterogeneidad, así como monitorizar su evolución y respuesta tras iniciar los tratamientos.

2.2. Estudio de extensión

El siguiente pilar importante para la evaluación global del paciente es la extensión que presenta su enfermedad oncológica. Esto permitirá establecer un pronóstico inicial y una valoración terapéutica. El paciente es “clasificado” en estadios. Si esto se hace de forma incorrecta el paciente puede ser infratratado y no ser “curado”, o sobretratado y producirle una toxicidad “gratuita” e innecesaria.

Un paciente bien clasificado permitirá y facilitará una evaluación posterior de resultados clínicos, necesaria para la pertinente actualización de los procedimientos terapéuticos.

El estudio de extensión es un conjunto de exploraciones y técnicas destinadas a obtener la información de la diseminación del cáncer. Esta metodología reglada busca la afectación local, regional y a distancia (sistémica). Se hará con las mínimas exploraciones necesarias para conseguir incluirlo en un grupo homogéneo en pronóstico y tratamiento.

Las ventajas de este estudio son:

- Simplifica la información.
- Ofrece información pronóstica.
- Selecciona grupos de tratamiento.
- Facilita la evaluación estadística.
- Favorece el intercambio de información.

Las limitaciones son:

- *Interpretación subjetiva.* Derivada de codificar la enorme variabilidad tumoral en unas pocas categorías.
- *Ignora la evolución temporal del cáncer.* La clasificación, que se hace en un momento determinado, posteriormente cambiará tanto si es por progresión y extensión de la enfermedad o por experimentar una reducción en respuesta al tratamiento.
- *Migración de los estadios.* Con la mejora de las técnicas diagnósticas se consigue mejorar los resultados clínicos (supervivencia) sin que existan cambios importantes en los tratamientos (fenómeno de Will Rogers). Tumores considerados como precoces son clasificados ahora como avanzados y mejoran el pronóstico de su anterior grupo, así como del grupo al que pasan, pues representaban tumores “precoces” con un mal comportamiento y ahora, son tumores avanzados con mejor pronósti-

co. Así se observa una mejora de la supervivencia cuando se comparan los resultados actuales con los controles históricos.

Veamos ahora los pasos a seguir para la consecución de la información de la extensión del cáncer.

- **Historia clínica** que deberá incluir los antecedentes tanto familiares como personales. Recogerá los síntomas que puedan modificar el estadio de la enfermedad, como ocurre en los linfomas (síntomas B). Agresividad por la rapidez de crecimiento de la tumoración. Síntomas de diseminación: dolor óseo, dificultad para respirar (disnea), síntomas neurológicos (cefaleas, parálisis). También los síndromes “paraneoplásicos”, que se refieren a las manifestaciones del cáncer (signos y síntomas) que no se explican por efecto local o regional del tumor ni por sus metástasis. Los síndromes paraneoplásicos se producen por la síntesis de proteínas o péptidos que promueven la producción de hormonas, por la generación de enzimas anormales o por la liberación de autoanticuerpos que dañan a los tejidos propios del paciente o impiden su función.

Se pueden clasificar los síndromes paraneoplásicos en endocrinos, neurológicos, hematológicos, cutáneos y otros. El síndrome paraneoplásico más frecuente es la hipercalcemia tumoral, una alteración metabólica que ocurre en el 20-30% de los enfermos con cáncer. El mecanismo principal es la producción de factores que estimulan la osteólisis acelerada: una proteína relacionada con la hormona paratiroidea.

- **Exploración física** que proporciona información sobre las características clínicas y localización del tumor. Es necesario conocer la situación general del enfermo porque esto condicionará el posible tratamiento. Así mismo servirá de guía para realizar pruebas complementarias que no fueron incluidas inicialmente y que estarían indicadas tras los hallazgos exploratorios.
- **Pruebas complementarias** que permiten afianzar los hallazgos de la historia clínica y exploración física. Detallan la extensión y diseminación del tumor y ayudan a decidir el abordaje del diagnóstico histopatológico. Existen tres grandes grupos:
 - *Las pruebas endoscópicas*, entre las que se pueden citar fibroscopias y ecoendoscopias. Estas pruebas consisten en introducir una óptica flexible en cualquier cavidad y tracto natural del cuerpo (tráquea y bronquios, esófago, estómago, intestino grueso, etc.).

- *Las pruebas de imagen:* radiología simple, ecografías, tomografías computarizadas, resonancias magnéticas, pruebas de Medicina nuclear: gammagrafías, tomografías de emisión de positrones, etc.
- *Los marcadores tumorales (MT):* son sustancias, habitualmente proteínicas o péptidos, producidas por las células tanto normales como neoplásicas y que reflejan su crecimiento o actividad. La diferencia está en la cantidad. Algunos marcadores tienen una mínima expresión en condiciones de normalidad y sufren una elevación importante en el suero o en la orina cuando existe un cáncer determinado. Pero dado que es una producción del tejido normal, pueden existir elevaciones relacionadas con patologías no tumorales que las eleven (falsos positivos) y que hay que tener en cuenta a la hora de la interpretación clínica. Originalmente se postuló que estos marcadores podrían indicar el diagnóstico y origen del cáncer así como servir para un diagnóstico precoz en personas por otro lado asintomáticas. Esto solo se ha demostrado útil en el carcinoma de próstata y PSA. Sin embargo, para tumores “diseminados” pueden ayudar a orientar el diagnóstico. Un nivel alto de CA-125 (glicoproteína o antígeno carbohidrato 125) es un fuerte indicativo de cáncer de ovario. También son útiles en el seguimiento clínico tras los tratamientos para detectar una posible recurrencia tumoral. El CA-15.3 (antígeno carbohidrato 15.3) en el cáncer de mama o el CEA (antígeno carcinoembrionario, producido por las células de los embriones que ayuda a adherirse entre ellas) en el cáncer colorrectal pueden indicar recurrencia antes de que el paciente muestre algún síntoma que indique la presencia de enfermedad.

El reto de estas sustancias que se usan para “marcar” la presencia de enfermedad tumoral maligna estriba en que son numerosas y no específicas (salvo raras excepciones) y, como se ha dicho anteriormente, su presencia en un individuo normal obliga a buscar un punto de “corte” o nivel a partir del cual se debe considerar como “patológica” la situación. Siempre hay que descartar un proceso benigno como posible causa del incremento de estos niveles, la mayoría de los MT van a presentar valores incrementados en el caso de que el paciente sufra insuficiencia renal y hepática, ya que es en estos órganos donde se produce el catabolismo de esas sustancias, por lo que es necesario valorar estas funciones conjuntamente con los MT. El manejo informático y estadístico de una cantidad de datos elevada está llevando en la actualidad a la creación de modelos que están permitiendo acercar un diagnóstico, no solo del tipo de cáncer, sino incluso del origen (órgano) e histología de forma más o menos rápida (muestra de sangre periférica) como apoyo a las pruebas más definitivas (biopsias). Así, la creación de protocolos estandarizados de uso para los marcadores tumorales permite una toma de decisiones basada en pruebas (evi-

dencias en una traducción del inglés más libre). El uso fuera de las indicaciones “aprobadas” por las guías de práctica clínica origina un número excesivo de biopsias en su mayoría negativas.

2.3. Evaluación del paciente

La valoración individualizada de cada paciente es otra parte importante en la tarea de extraer una visión global del problema planteado en un enfermo de cáncer. Hemos evaluado el tumor y debemos también evaluar al hospedador de dicho tumor. Las actuaciones terapéuticas ante un mismo diagnóstico van a ser completamente distintas según la situación del paciente. Evidentemente cuando se hace el estudio de extensión que se ha descrito más arriba ya estamos evaluando al paciente, pero en este apartado nos centraremos en las situaciones que pueden influir en la tolerancia a las distintas terapias, así como el estado anímico y los deseos del paciente en relación con la toma de decisiones respecto a dichos tratamientos.

Para la evaluación del paciente oncológico es necesario atender a los siguientes aspectos:

- *La historia y exploración física* ya citadas anteriormente.
- *Evaluación de la función medular (médula ósea origen de los productos hematológicos), hepática y renal* que nos permitirá conocer la existencia de enfermedades concomitantes y la tolerancia a determinados tratamientos oncológicos (quimioterapia por ejemplo).
- *El estado general (“performans status”, PS)* que define la situación de normalidad o deterioro del individuo en relación con la enfermedad neoplásica u otras patologías existentes en ese momento. Este dato es importante dado que evalúa la calidad de vida y es un factor pronóstico importante de supervivencia y predictivo, ya que a un peor PS mayor

Estado general	Escala de ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
0	Actividad normal
1	Sintomático; casi siempre en situación ambulatoria
2	Necesidad de estar un tiempo encamado, < 50% de la totalidad del día
3	Necesidad de encamamiento > 50% del día
4	Incapacidad para abandonar el encamamiento

Tabla 1. La escala del ECOG establece 5 niveles de actividad y es sencilla de usar. Se emplea con frecuencia en la práctica clínica oncológica.

es el riesgo de complicaciones con las terapias oncológicas y menor la probabilidad de respuesta a ellas. Véase la tabla 1.

- *El estado nutricional.* Punto también crítico y que influye con peso en el apartado anterior (PS) porque muchos pacientes, en especial los que presentan enfermedad en estadios avanzados, sufren lo que se denomina caquexia tumoral. La caquexia es el cuadro de desnutrición y pérdida de peso que generalmente se asocia a la anorexia (pérdida de apetito), a la astenia (cansancio) y a la anemia, sobre todo en la fase final del paciente en cuidados paliativos. Hasta el 80% de los pacientes oncológicos con enfermedad avanzada puede presentar caquexia. El origen patogénico es complejo y multifactorial. La caquexia no solo es síntoma de cáncer avanzado, otras enfermedades también conducen a esta situación en sus fases finales (tuberculosis, SIDA). Dentro de las principales razones de la pérdida de peso en los pacientes oncológicos están las interacciones inmunes huésped-tumor, que incrementan la expresión cerebral de sustancias proinflamatorias (citoquinas) que alteran las señales que informan al cerebro del estado de consumo y gasto energético. Existen tumores que rápidamente inducen caquexia, como son los de páncreas y estómago; otros, sin embargo, no presentan el cuadro tan evidente. Es el caso del cáncer de mama o las leucemias. La alimentación de un enfermo de cáncer puede ser de lo más normal o necesitar dietas especiales.
- *Evaluación del dolor.* Este síntoma debe ser evaluado con prontitud y corregido lo antes posible. El manejo es independiente de que el diagnóstico definitivo esté o no establecido. Hay que catalogar el origen y el tipo de dolor. Cuantificar su intensidad mediante escalas analógico-visuales. Evaluar la repercusión que el dolor tiene en la calidad de vida de la persona. Prescribir los fármacos más adecuados y evaluar la respuesta analgésica en pocos días u horas según el caso.
- *El estado emocional.* Este factor es básico también para el bienestar del paciente. La ansiedad, depresión, insomnio son síntomas muy frecuentes y, por otra parte, lógicos tras el diagnóstico de enfermedad grave. Cuando se detectan puede ser necesario, según el grado de manifestación, la evaluación profesional psicológica y la prescripción de fármacos adecuados.

3. Factores pronósticos

El pronóstico es un juicio que se forma el médico en relación con los cambios que pueden ocurrir durante el curso de la enfermedad. También sobre su

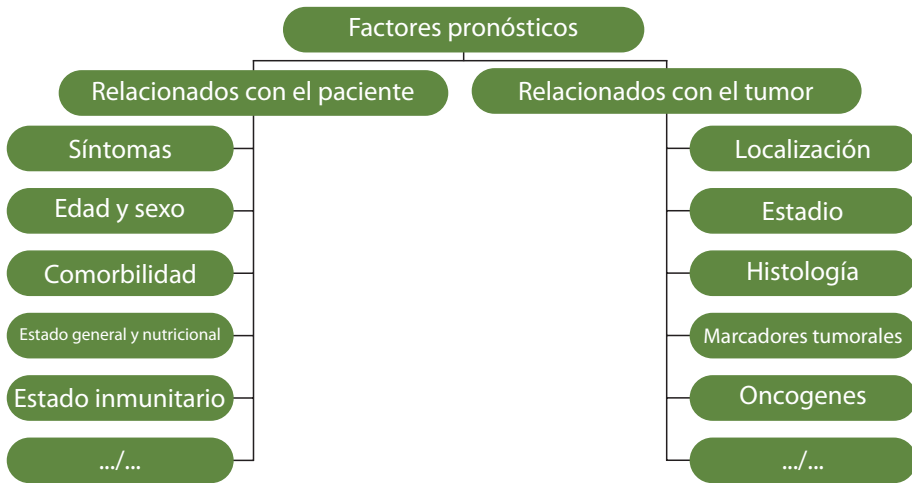


Figura 3. Factores pronósticos agrupados por su relación con el paciente o con el tumor.

duración y final por los síntomas que la han precedido o la acompañan. Los factores pronósticos son los datos capaces de dar información sobre la posible evolución que va a presentar un paciente. Deberán cumplir con los siguientes puntos:

- Método de predicción sencillo.
- Ampliamente disponibles.
- Sensibles.
- Reproducibles en cualquier situación clínica.

El objetivo es ayudar a definir el pronóstico individual de grupos clínicos, seleccionar pacientes que pueden necesitar otros tratamientos y asignar terapias más eficaces en función del perfil genético.

Véase en la figura 3 un resumen de los factores pronósticos agrupados por su relación con el tumor o con el paciente.

Los motivos por los cuales se necesita conocer estos factores son:

- Predecir, en la medida de lo posible, el resultado del tratamiento para un paciente concreto.
- Aliviar la ansiedad del paciente.
- Seleccionar la terapia adecuada y planificar un plan de tratamiento específico.

- Analizar y comparar los resultados de los tratamientos realizados.
- Ayudar en las auditorías de calidad.

El pronóstico en tumores sólidos está influenciado principalmente por la extensión antes y después de los tratamientos aplicados.

3.1. El sistema TNM de estadificación

La *International Union Against Cancer* (UICC) tiene definido un sistema para la estadificación de los tumores basado en la extensión del tumor primario (T), la extensión a los ganglios (nodos) linfáticos regionales (N) y la diseminación a distancia o metástasis (M).

El Dr. Pierre Denoix definió en 1940 por vez primera el sistema TNM en el *Institut Gustave-Roussy*, Francia. En 1953 se publicó la primera clasificación TNM y en 1968 la primera edición de bolsillo de esta clasificación. Desde entonces se fueron adhiriendo distintas organizaciones y sociedades científicas. En 1982 se publicó la primera versión gráfica o atlas del sistema TNM.

En la actualidad estamos en la 7ª edición de 2009 cuyos cambios se toman en consideración a partir de enero de 2010. En ella aparecen 9 nuevas clasificaciones: por ejemplo, tumores del estroma gastrointestinal, tumores neuroendocrinos, sarcomas uterinos o carcinomas gastro-esofágicos; 6 modificaciones importantes o mayores: en esófago, estómago, pulmón, vulva, piel y próstata; se elimina el concepto de "Mx", ya que, considerando la clasificación "M0" para la ausencia clínica de metástasis y "M1" para la presencia clínica o por imagen de metástasis, si tras una prueba invasiva como una punción biopsia de la lesión supuestamente metastásica el resultado es negativo, se clasifica como "M0" y no como "Mx".

El TNM es sin duda el principal sistema de clasificación de la extensión tumoral en la anatomía del paciente. Las letras que componen esta sigla, como se ha apuntado antes, indican lo siguiente:

- T: extensión local del tumor primario. Nos informa del tamaño tumoral y de su relación con estructuras anatómicas vecinas.
- N: hace referencia a la afectación o no de los ganglios linfáticos regionales.
- M: indica la existencia o ausencia de metástasis a distancia.

El sistema presenta unas reglas generales:

- Todos los casos deben ser confirmados histológicamente.
- Se describen dos clasificaciones principales:

- Clínica (cTNM): se basa en los datos obtenidos mediante exploración física y las pruebas complementarias de laboratorio, radiológicas y endoscópicas. Es previa al tratamiento.
- Patológica (pTNM): es postquirúrgica. El objetivo es el estudio de extensión mediante biopsias de zonas sospechosas de extensión tumoral y clasificar finalmente al paciente tras una cirugía oncológica reglada.

El sistema TNM generaría 24 categorías, muchas de las cuales tendrían el mismo manejo terapéutico. Por ello, para simplificar la toma de decisiones, se reúnen en grupos homogéneos en pronóstico y tratamiento: son los *estadios*.

Como descriptores complementarios se han definido el "factor de certeza" (C) y de "enfermedad residual" (R). El factor de certeza es necesario para evaluar la validez de la clasificación, ya que los métodos diagnósticos pueden afectar a la exactitud de la clasificación.

- Factor C de certeza. Evidencia obtenida por:
 - C1: medios diagnósticos convencionales (exploración física, pruebas de laboratorio habituales y radiología simple).
 - C2: medios diagnósticos especiales (ecografía, TC, RMN, gammagrafía, endoscopia, etc.).
 - C3: tras exploración quirúrgica, incluyendo citología y biopsia.
 - C4: tras cirugía definitiva y exámenes patológicos de la pieza.
 - C5: por la autopsia.
- Factor R de presencia de enfermedad residual:
 - Rx: no se puede valorar la presencia de tumor residual.
 - R0: ausencia de tumor residual.
 - R1: tumor residual microscópico.
 - R2: tumor residual macroscópico.

Esta clasificación es aplicable a la mayoría de las localizaciones y enfermedades neoplásicas (46 en total). Algunas excepciones son las neoplasias hematológicas (leucemias y linfomas) y los tumores del sistema nervioso central o el melanoma.

Antes de esta clasificación cada sociedad científica o grupo de expertos desarrollaba la clasificación más pertinente para el manejo de la patología maligna de su competencia. Por ejemplo:

- Cáncer colorrectal: clasificación de Dukes y la modificación de Astler y Coller.
- Linfoma de Hodgkin y otros linfomas: clasificación de Ann Arbor.
- Melanoma: niveles de Clark e índice de Breslow.
- Carcinomas y adenocarcinomas uterinos: clasificación de la FIGO.

Estas clasificaciones se siguen utilizando hoy en día en la práctica clínica.

4. Modalidades de tratamiento oncológico

El tratamiento oncológico sigue sustentándose en tres pilares principales: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Y en el orden citado. Conforme se han ido desarrollando a lo largo de la historia, el papel de cada una de estas opciones terapéuticas se ha ido modificando en función de los avances técnicos y el conocimiento más íntimo de los mecanismos que permiten al tumor crecer y extenderse por el cuerpo.

Según datos obtenidos del *National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* y el *National Cancer Data Base* alrededor del 65% de los cánceres invasivos están confinados en su lugar de origen o presentan afectación local y regional al tiempo del diagnóstico. Los datos del SEER también demuestran que se consigue el control local permanente en dos tercios de tales pacientes mediante la cirugía, Radioterapia o una combinación de ambas. Por otro lado, las publicaciones sugieren que el patrón de recurrencia de la enfermedad se reparte por igual en local, local y a distancia y a distancia exclusivamente.

Las estrategias de tratamiento van cambiando a lo largo del tiempo e incorporan las opciones de un modo secuencial o concomitante proporcionando una mejora en los efectos sobre el tumor. La cirugía sigue siendo hoy en día la primera arma con intención curativa. La Radioterapia ha sido y sigue siendo fundamental para un tratamiento radical de algunas neoplasias hematológicas y algunos tumores sólidos en estadios precoces donde la conservación del órgano y su función es importante para el paciente (por ejemplo, carcinomas de cuerda vocal). En otro papel sirve como complemento a la cirugía oncológica en tumores más avanzados y para paliar síntomas como el dolor óseo de origen metastásico. Así mismo, en combinación con la quimioterapia proporciona buenos resultados en tumores localmente avanzados donde la cirugía no es factible o sería muy agresiva y mutilante.

La quimioterapia no es un tratamiento curativo para los tumores sólidos, a excepción de algunos tumores germinales muy quimiosensibles y para los

tumores de origen hematológico (linfomas y mielomas). Su papel principal es complementario a la cirugía para evitar que el tumor se disemine a distancia (tratamiento adyuvante). También se usa como preparación previa a la cirugía oncológica (neoadyuvante) buscando reducir el volumen tumoral.

Esquemáticamente:

- Cirugía: tratamiento local o locorregional.
 - Intención curativa.
 - Intención paliativa.
- Radioterapia: tratamiento local o locorregional.
 - Complementario a cirugía.
 - Intención paliativa.
 - Intención curativa.
- Quimioterapia: tratamiento sistémico.
 - Complementario a los anteriores.
 - Intención paliativa.
 - Intención curativa.

Veremos a continuación cada uno de estos tipos de tratamiento con más detalle.

4.1. Cirugía

La cirugía es el tratamiento más antiguo del cáncer y hasta no hace mucho tiempo el único que podía curar a los pacientes con esta enfermedad.

Citando a la *Sociedad Española de Oncología Quirúrgica* (SEOQ): "Con la evidencia científica actual, la posibilidad de curación de un cáncer sobre órgano sólido depende de que el tumor pueda ser extraído quirúrgicamente (lo que técnicamente se denomina resecabilidad), aunque en algunas situaciones específicas se dispone de alternativas no quirúrgicas que pueden acercarse en el control local de la enfermedad", por ejemplo, la Radioterapia de la próstata (Lennernäs y cols. 2015).

La cirugía puede ser una forma "fácil" y segura para curar a los pacientes con tumores sólidos cuando dichos tumores están limitados a la zona anatómica en la que se originaron. Sin embargo, cuando los pacientes consultan por primera vez, casi el 70% tienen micrometástasis fuera del lugar de origen. Extender la cirugía a las áreas de probable afectación regional (ganglios linfáticos) puede

controlar la enfermedad, aunque dicha afectación es con frecuencia indicador de alta probabilidad de afectación a distancia (micrometástasis indetectables) que harán que el paciente presente una recurrencia de su enfermedad pasado un tiempo.

Un papel importante del oncólogo quirúrgico es la obtención de muestras de tejido para el análisis histológico: las llamadas biopsias, sobre las que hemos hablado antes pero que ahora tratamos con algo más de detalle. Se pueden clasificar del siguiente modo:

- **Biopsia aspirativa:** aspiración de células a través de una aguja guiada dentro de un tejido sospechoso. Suele servir como diagnóstico provisional de que el tejido es maligno. No sirve para establecer un diagnóstico definitivo.
- **Biopsia con aguja:** se refiere a la obtención de un cilindro de tejido a través de una aguja de diseño especial. Con esta técnica el tejido obtenido es suficiente para establecer el diagnóstico de la mayoría de los tumores.
- **Biopsia incisional:** es la extirpación de una pequeña cuña de tejido de una masa tumoral. Frecuentemente son necesarias para diagnosticar grandes masas. Son las preferidas para el diagnóstico de sarcomas de tejidos blandos y osteosarcomas, debido a la magnitud de los procedimientos quirúrgicos para extirpar estas lesiones.
- **Biopsia excisional:** en este caso, se realiza una extirpación de todo el supuesto tejido tumoral con un pequeño margen o sin margen de tejido normal. Estas biopsias son el procedimiento de elección para la mayoría de los tumores si pueden realizarse sin contaminar nuevos planos quirúrgicos ni comprometer el tratamiento quirúrgico definitivo.

El papel de la cirugía en el tratamiento del cáncer podemos dividirlo en 6 áreas. En cada área, las relaciones con otras modalidades de tratamiento son esenciales para el éxito de los resultados.

- Tratamiento quirúrgico definitivo para el cáncer primario, selección de una terapia local apropiada e integración con otras modalidades de tratamiento adyuvante.
- Cirugía de reducción de masa en enfermedad residual (por ejemplo, en el cáncer de ovario).
- Resección quirúrgica de la enfermedad metastásica con intención curativa (por ejemplo, metástasis pulmonares en pacientes con sarcoma o metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal).

- Cirugía para el tratamiento de urgencias oncológicas (por ejemplo, perforación intestinal o hemorragias).
- Cirugía paliativa.
- Cirugía reconstructiva y rehabilitadora.

4.2. Radioterapia

La práctica de la Radioterapia requiere del conocimiento de una serie de principios derivados de tres áreas diferentes:

- La Radiofísica aplicada: el oncólogo radioterápico debe conocerla como el cirujano debe conocer el manejo de todo el equipo necesario en un quirófano.
- La Biología celular, tisular y tumoral. Principios básicos de Radiobiología y cinética celular.
- Principios terapéuticos basados en la experiencia clínica.

Las dos primeras se tratan en otros volúmenes de esta colección y en el primer tema de este volumen, y no se repetirán aquí. Nos centraremos en los aspectos clínicos. El objetivo de un tratamiento con Radioterapia es conseguir un control tumoral completo (respuesta completa) minimizando todo lo posible los efectos secundarios, tanto agudos (durante la irradiación) como los tardíos que darán lugar a secuelas más o menos importantes.

Una vez decidido que el paciente será sometido a tratamiento radioterápico deben llevarse a cabo unos procedimientos previos: obtención de imágenes de TC en posición de tratamiento, para ello se emplearán técnicas de inmovilización y marcaje adecuados a cada caso; localización exacta del volumen blanco y la delimitación de los órganos críticos, que limitan la dosis absorbida de prescripción. Posteriormente, se inicia el proceso de planificación en el que se considerarán las diferentes técnicas posibles del tratamiento.

Los tumores son variables en lo que respecta a su "radiosensibilidad" y, por tanto, el resultado de la Radioterapia no es igual en todos los tipos de cáncer. Por otro lado, según la localización anatómica algunos son más fáciles de tratar que otros sin que se generen efectos secundarios graves o secuelas importantes. Existen límites en la cantidad de radiación que una persona puede recibir a lo largo de su vida en sus distintos órganos y sistemas, y eso obliga a plantear distintas modalidades disponibles para el tratamiento con Radioterapia.

En la especialidad médica que es la Oncología radioterápica, la tecnología y la Biología se acercan buscando mejorar el control local mediante planificaciones con fotones, partículas cargadas, modificadores bioquímicos que buscan

sensibilizar las células hipóxicas y no hipóxicas para mejorar las interacciones entre los agentes quimioterápicos y la radiación. También combinándose con la cirugía que despeja el campo quirúrgico para una Radioterapia intraoperatoria.

Existen en la Radioterapia clínica aproximaciones estereotáxicas como la radiocirugía, la estereotaxia extracraneal fraccionada (con hipofraccionamientos más o menos extremos) y la Braquiterapia. Una Radioterapia sistémica, como la irradiación corporal total, usada como acondicionamiento previo a trasplante de progenitores de médula ósea en ciertas patologías hematológicas. También tratamientos con radisótopos. Se estudia la Biología molecular y genética para análisis de resistencias a la radiación, la modificación en la expresión genética radioinducida, la mutagénesis y carcinogénesis. Se evalúa la repercusión de la tasa de dosis absorbida (baja tasa) y lo que en control y tolerancia pueden ofrecer los fraccionamientos alterados.

La utilización de la Radioterapia según el tipo de cáncer varía ampliamente e internacionalmente, algo que refleja la variabilidad en la práctica clínica y que quizás no es lo más deseable. De forma global podemos afirmar que más del 50% de todos los pacientes con cáncer deberían recibir Radioterapia. Esta afirmación se hace tras las revisiones de algunos autores (Delaney y cols. 2005) de guías de práctica clínica publicadas y datos epidemiológicos. Ayudándose de software y simulaciones Monte Carlo llegan a estimaciones de uso en los diferentes tipos de cáncer. Con un intervalo de confianza del 95% se estima entre 51,7% y 53,1%. La tabla 2 contiene, como un ejemplo, datos del trabajo publicado por el autor citado arriba.

Localización del cáncer	% óptimo RT	% RT Suecia	% RT USA
mama	83	81	42
pulmón	76	71	39
próstata	60	51	27
recto	65	56	40
cérvix	58	83	44
cerebro	92	37	59

Tabla 2. Datos extraídos del trabajo de Delaney (Delaney y cols. 2005). Porcentaje óptimo de uso de Radioterapia y el uso que se hace en un país europeo como Suecia y en Estados Unidos de America.

Evidentemente los propios autores reconocen algunas limitaciones de su trabajo:

- No se han contemplado los cánceres de piel (no melanoma) y enfermedades benignas.
- No se han considerado otras formas de Radioterapia (Braquiterapia o Radioterapia metabólica).
- La propia controversia en el uso recomendado de la Radioterapia a pesar de las indicaciones de las guías.
- El efecto de las decisiones de los pacientes (la toma de decisiones ante varias opciones disponibles para el tratamiento de su cáncer, cirugía o Radioterapia, por ejemplo, para un carcinoma de cuerda vocal T1N0).
- Indicaciones raras que no son incluidas en la estimación global. Los pacientes que presentan algunas pocas metástasis y son irradiados en esas localizaciones pueden suponer un incremento de 1-2% del uso total de Radioterapia.

En Andalucía, por ejemplo, en el año 2013 el porcentaje de uso de Radioterapia en cáncer de próstata localizado estaba por debajo de lo esperado en un 30%, tras el análisis de 12 hospitales públicos que cuentan con Servicios de Radioterapia (Expósito y cols. 2015).

La Radioterapia es usada, como se ha citado, en más de la mitad de los casos de cáncer (52,3%), pero es que, afinando, podremos decir que quizás en el 15% de ellos es la principal forma de tratamiento. En contraste, muchos pacientes reciben quimioterapia, pero su contribución a la tasa de cura global del cáncer estaría alrededor del 2% (Joiner y cols. 2009).

4.3. Tratamiento sistémico farmacológico

El tratamiento farmacológico del cáncer tiene sus orígenes en el trabajo de Paul Ehrlich que propuso el término quimioterapia. Fueron los agentes alquilantes los primeros que se usaron como resultado de un programa secreto de guerra química durante las dos guerras mundiales del siglo XX. Fue el Departamento de Defensa de los Estados Unidos el que reclutó a farmacólogos para estudiar el potencial terapéutico del uso de los agentes activos de las armas químicas en la Medicina. Tras estudios de autopsias realizadas a personas expuestas al gas mostaza se dieron cuenta de la afectación del sistema linfático con reducción importante de la linfa. Entonces razonaron y se preguntaron si podría usarse para tratar un tumor linfático: el linfoma. Con ayuda de un cirujano de tórax y tras experimentación previa en ratones, inyectaron un derivado

del gas mostaza (mustina) a un paciente con linfoma no Hodgkin con una respuesta tumoral inicial espectacular (Goodman y cols. 1946).

Desde entonces el desarrollo de fármacos antineoplásicos ha ido creciendo en número y en especificidad.

De los fármacos inicialmente citotóxicos, es decir que destruyen las células, y que se siguen usando de forma cotidiana en la práctica clínica hemos pasado al desarrollo de fármacos citostáticos. Estos últimos no destruyen, sino que inhiben señales (agentes diana) que dejan a la célula cancerosa en estado quiescente, sin capacidad proliferativa o con una activación del sistema de apoptosis (muerte celular programada).

Otro tipo de tratamiento sistémico es la terapia hormonal. Se usa para tratar algunos tipos de cánceres que dependen de hormonas para su crecimiento. Esta terapia impide que las células malignas sean estimuladas por la hormona (es un "factor de crecimiento") deteniendo su producción o bloqueando los receptores a los que dicha hormona va dirigida. Los antiestrógenos se usan como tratamiento en el cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Pero también se puede usar una ablación ovárica (los ovarios son los principales productores de estrógenos en las mujeres en edad fértil) mediante una cirugía laparoscópica o mediante Radioterapia.

Dentro del arsenal terapéutico también se dispone de terapias biológicas que utilizan directa o indirectamente el sistema inmune del paciente para combatir la enfermedad neoplásica. Anticuerpos monoclonales, citoquinas y factores estimulantes de estirpes celulares hematológicas (leucocitos) se usan con ese objetivo.

En la actualidad la inmunoterapia ha dado un paso muy importante en el manejo terapéutico de muchos de los tumores. Si bien es verdad que las células tumorales tienen como una de sus características principales la capacidad de escapar a la vigilancia inmunológica del paciente, existen algunos tumores que son más inmunogénicos que otros. Es decir, se ha visto cómo dentro de algunos tumores existen poblaciones de linfocitos, macrófagos y otras células hematológicas relacionadas con la inmunidad que conllevan en algunas ocasiones un mejor pronóstico de la enfermedad. Son células del sistema inmune del paciente que serían reclutadas de alguna forma pero que, por señales inhibitorias originadas en las células del tumor, no terminan de "atacar" y permanecen en el entorno sin actuar o directamente reciben señales de muerte celular programada.

Agentes que bloquean las señales inhibitorias hacia los linfocitos T están ya desarrollados y en uso dentro de ensayos clínicos. Otra forma en experimentación es dotar a los linfocitos T de receptores para determinados antígenos

de las células tumorales (Dai y cols. 2016). Es lo que se conoce como CAR-T cells (*Chimeric Antigen Receptors*). Son antígenos procedentes del tumor del paciente que, mediante recombinación e ingeniería genética, se colocan en la superficie de los linfocitos T del paciente y que son reinfundidos para que eliminen a las células ya “señaladas”. Se están desarrollando y usando con éxito en leucemias, mielomas y linfomas.

Como todos los agentes farmacológicos y biológicos existen toxicidades asociadas; en este caso, se puede originar una destrucción de tejidos normales por el fenómeno de autoinmunidad, dado que el antígeno usado puede también existir en las células normales.

5. Reevaluación y seguimiento tras la terapia oncológica

Tras los tratamientos oncológicos indicados y administrados (que pueden durar varios meses e incluso algún año) el paciente se enfrenta, si no lo ha hecho ya en algún momento como parte del protocolo clínico, a otra batería de pruebas para reevaluar la respuesta del tumor a la terapia. La pregunta “¿cómo ha ido doctor?” u otra similar, es típica cuando en la consulta el médico está comunicando el final de la terapia (entiéndase: último ciclo de quimioterapia tras una cirugía practicada meses atrás, o la última sesión del programa de Radioterapia externa). Esa consulta médica al final de los tratamientos sirve para reajustar medicaciones de apoyo y control de síntomas originados por la propia terapia. Para evaluar la respuesta clínica del síntoma que se ha buscado controlar en caso de pacientes paliativos (dolor óseo en un paciente con metástasis, por ejemplo).

Si el paciente tenía un tumor visible a la exploración manual (véase, en el área de cabeza y cuello, un tumor de lengua no intervenido o con ganglios linfáticos agrandados en el cuello) se podrá reevaluar una respuesta y una contestación como primer paso a la pregunta del paciente “¿cómo ha ido doctor?” Lo más habitual es que se deje al paciente unos días de recuperación antes de solicitar las pruebas médicas (análisis de sangre, nuevos TC o RNM, endoscopias, etc.) que describirán si la enfermedad neoplásica persiste en mayor o menor grado o si se ha conseguido lo que se denomina “respuesta completa” que significa que no se encuentran evidencias actuales de la enfermedad tratada.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1979 definió unos criterios clínicos de respuesta. Estos establecían unos parámetros estandarizados para registrar la respuesta al tratamiento oncológico, la recurrencia y el intervalo libre de enfermedad. Se basaba en una medida bidimensional, y no establecía

un tamaño mínimo de las lesiones ni el número de lesiones diana que debían ser seleccionadas para el seguimiento. Se definían así:

- **Respuesta completa:** desaparición de toda lesión en un intervalo no menor a 4 semanas.
- **Respuesta parcial:** reducción del 50% o más de la masa tumoral. Evaluación bidimensional.
- **Estable:** lesiones sin incremento superior al 25% pero con reducciones inferiores al 50%. Evaluación bidimensional.
- **Progresión:** incremento igual o superior al 25% de las lesiones existentes o aparición de lesiones nuevas.

Posteriormente, en el año 2000, un grupo internacional de trabajo que incluía a la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos y el Grupo de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá, introdujeron y publicaron los criterios RECIST ("*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*"), llamados posteriormente criterios RECIST 1.0, ya que se revisaron en 2009 para incluir a la resonancia y la tomografía por emisión de positrones (criterios RECIST 1.1). El objetivo era estandarizar y simplificar los criterios de respuesta de tumores sólidos.

En un estudio basal de TC (antes de los tratamientos) se establecen las lesiones medibles y lesiones no medibles. También las lesiones diana y las no diana.

- **Lesiones medibles:** el tamaño es de 10 mm o más en su eje máximo (con un TC de 5 mm de espesor de reconstrucción).
- **Lesiones no medibles:** el tamaño es menor de 10 mm. O realmente no son medibles, como los derrames o linfangitis carcinomatosas.
- **Lesiones diana:** lesiones medibles elegidas en el estudio basal y que deben ser representativas de la enfermedad. Máximo de 2 lesiones por órgano y hasta 5 lesiones en total. Se usa la suma de sus diámetros máximos para la evaluación de respuesta en los controles posteriores.
- **Lesiones no diana:** resto de lesiones medibles y no medibles. Serán documentadas (ejemplo: múltiples metástasis pulmonares) pero no hace falta medirlas en cada reevaluación aunque sí informar de sus cambios. Pequeñas variaciones en ellas no serán evaluadas como respuesta o progresión.

Estos criterios RECIST 1.1 los resumimos en la tabla 3.

Respuesta	Definición RECIST 1.1
<i>Evaluación de lesiones diana</i>	
Respuesta completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones diana o adenopatías de menos de 10 mm de eje corto.
Respuesta parcial (RP)	Disminución de al menos el 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana con respecto a la obtenida en el estudio basal.
Progresión enfermedad (PE)	Aumento de al menos el 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana tomando como referencia la menor suma obtenida durante el seguimiento (incluido el estudio basal si ésta es la menor). La suma de los diámetros debe haber aumentado en al menos 5 mm. Aparición de una o más lesiones nuevas.
Enfermedad estable (EE)	No cumple ninguno de los criterios anteriores.
<i>Evaluación de lesiones no diana</i>	
Respuesta completa (RC)	Desaparición de lesiones no diana y normalización de los marcadores tumorales.
Progresión enfermedad (PE)	Progresión inequívoca de las lesiones no diana existentes.
No-RC/No-PE	Persistencia de una o más lesiones no diana o mantenimiento de los marcadores tumorales por encima del límite alto de la normalidad.

Tabla 3. Criterios RECIST 1.1.

Lesiones diana	Lesiones no diana	Lesiones de nueva aparición	Respuesta final
RC	RC	No	RC
RC	No-RC No-PE	No	RP
RC	NE	No	RP
RP	No-PE o NE	No	RP
EE	No-PE o NE	No	EE
NE	No-PE	No	NE
PE	Cualquiera	Sí o No	PE
Cualquiera	PE	Sí o No	PE
Cualquiera	Cualquiera	Sí	PE

Tabla 4. Respuesta al tratamiento. RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; PE: progresión de enfermedad; NE: no evaluable.

Entonces, si se evalúan tanto las lesiones diana como las no diana, ¿cómo se considera finalmente la respuesta del paciente? La tabla 4 resume la valoración global.

Finalmente es necesario decir que todos los tratamientos principales citados deben ser integrados en un entorno multidisciplinar donde otras especialidades médicas y no médicas deben trabajar conjuntamente para que la persona enferma pueda sentir desde el principio de su historia oncológica que el trato personal y humano de todos los profesionales que participan en su atención no disminuye o se pierde. Que sus deseos y preferencias sean tenidos en cuenta y que su calidad de vida, dentro de lo posible, no se menoscabe ni se le haga perder su dignidad como persona.

Sin embargo, y a pesar de los avances conseguidos en el tratamiento del cáncer que han permitido “devolver” a muchos pacientes a una sociedad civil activa, con su enfermedad controlada o “curada”, un importante grupo morirá de su enfermedad neoplásica.

Como apunta en su página web la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL): “La mejora de la atención de enfermos en fase avanzada y terminal es uno de los retos que tiene planteados la Sanidad Española. Las medidas para llevarlo a cabo deben incluir:

- la implementación de recursos específicos,
- la mejora de la atención en los recursos ya existentes (atención primaria, hospitales generales y centros de larga estancia),
- la formación de profesionales y
- la educación de la sociedad y su participación a través del voluntariado.”

Facilitar el uso de analgésicos opioides es vital para mejorar la atención según recomienda la propia Organización Mundial de la Salud.

Evidentemente algo muy importante es no etiquetar de terminal a un paciente potencialmente curable.

Para que un paciente sea terminal oncológico los elementos fundamentales son, según la SECPAL:

- 1º. Presencia de una enfermedad avanzada, progresiva, incurable.
- 2º. Falta de posibilidades razonables de respuesta al tratamiento específico.
- 3º. Presencia de numerosos problemas o síntomas intensos, multifactoriales y cambiantes.

- 4º. Gran impacto emocional en el paciente, la familia y en el equipo terapéutico, muy relacionado con la presencia, explícita o no, de la muerte.
- 5º. Pronóstico de vida inferior a 6 meses.

Esta situación compleja produce una gran demanda de atención y de soporte, a los que debemos responder adecuadamente. Comunicarse con el paciente en situación terminal y con su familia es un escollo difícil en la práctica asistencial. Sin embargo, la comunicación es una herramienta terapéutica esencial que da paso al principio de autonomía, a la confianza, al consentimiento informado. El conocimiento de “la verdad” deberá ser un camino. Será en varias entrevistas, de forma lenta, progresiva y continua cuando el paciente tome conciencia de esa verdad. Y por mucha información que se le dé al paciente terminal, nunca se deberá quitar toda esperanza.

Por último, citando el modelo biopsicosocial de enfermedad, debe recordarse que el paciente es un “ser” físico, con una espiritualidad, unos sentimientos y un intelecto. Que vive dentro de un grupo social determinado que condiciona también sus relaciones y escala de valores, que podrá condicionar la decisión final a la hora de optar por un procedimiento terapéutico u otro distinto.

6. Referencias

- [1] DAI H., WANG Y., LU X., HAN W. (2016). “*Chimeric antigen receptors modified T-Cells for cancer therapy*”. JNCI J. Natl. Inst. 108:djv439.
- [2] DELANEY G., JACOB S., FEATHESTONE C., BARTON M. (2005). “*The role of radiotherapy in cancer treatment. Estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines*”. Cancer 104:1129-37.
- [3] EXPÓSITO J., LINARES I., CASTILLO I., MARTINEZ M., VARGAS P., HERRUZO I., MEDINA J.A., PALACIOS A., BAYO E., PERACAULA F., JAÉN J., SÁNCHEZ J.A., ORTÍZ M.J. (2015). “*Evaluation of the utilization of external radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer in Andalusia. Spain*”. Radiat. Oncol. 10:265.
- [4] GOODMAN L.S., WINTROBE M.M., DAMESHEK W., GOODMAN M.J., GILMAN A., MCLENNAN M.T. (1946). “*Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl)amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia, and certain allied and miscellaneous disorders*”. J. Am. Med. Assoc. 105:475-76. Reprinted in JAMA 1984;251:2255-61.

- [5] JOINER M.C., VAN DER KOGEL A.J., GORDON STEEL G. (2009). *"Introduction: the significance of radiobiology and radiotherapy for cancer treatment"*. In Basic Clinical Radiobiology. Edited by Joiner M. and van der Kogel A. Hodder Arnold.
- [6] LENNERNÄS B., MAJUMDER K., DAMBER J.E., ALBERTSSON P., HOLMBERG E., BRANDBERG Y., ISACSSON U., LJUNG G., DAMM O., NILSSON S. (2015). *"Radical prostatectomy versus high-dose irradiation in localized/locally advanced prostate cancer: A Swedish multicenter randomized trial with patient-reported outcomes"*. Acta Oncol. 54:875-81.
- [7] RECIST. <http://www.irrecist.com/recist/> [en línea 19-9-2016].
- [8] SECPAL. <http://www.secpal.com//Documentos/Paginas/guiacp.pdf> [en línea 19-9-2016].

Tema 3: Efectos subcelulares de la radiación

Manuel Vilches Pacheco

Efectos subcelulares de la radiación

*Manuel Vilches Pacheco
Instituto de Medicina Oncológica
y Molecular de Asturias (IMOMA)
Centro Médico de Asturias
manuel.vilches@imoma.es*

1. Introducción

Es popular reconocer en las radiaciones ionizantes un agente físico especialmente peligroso. El miedo a las radiaciones es común e interfiere en muchas ocasiones con una toma de decisiones racional en ámbitos tan dispares como la producción nuclear de energía o las aplicaciones médicas.

Pero ¿por qué decimos que las radiaciones ionizantes son tan peligrosas? ¿Cómo es posible comparar la peligrosidad de agentes físicos, químicos y biológicos tan dispares? Sabemos que la peligrosidad de estos agentes es generalmente proporcional al grado de exposición a los mismos, así que ¿cómo comparar grados de exposición a agentes de naturaleza tan diferente?

Parecería lógico en el caso de las radiaciones ionizantes comenzar esa comparación con algún agente físico de naturaleza lo más similar posible. Tomemos por ejemplo la energía calorífica. A fin de cuentas, la exposición a ambos agentes actúa a nivel atómico y molecular mediante transferencias dinámicas microscópicas de energía. En el caso de la radiación, la excitación o ionización de electrones, y en el caso de la energía calorífica, la activación de modos vibracionales moleculares. Cuando tomamos un sorbo de café, unos 3 ml, a 60 °C (23 °C de temperatura por encima de la corporal normal, 37 °C), nuestro cuerpo absorbe una energía calorífica de 69 calorías (289 J). Si esa misma cantidad de energía fuera absorbida por la exposición a radiación ionizante por un individuo adulto (70 kg), significaría una dosis absorbida de radiación de 4,1 Gy en el cuerpo entero. Todos sabemos el efecto que hará en nosotros ese sorbo de café, pero ¿qué efecto tienen esos algo más de 4 Gy absorbidos en el cuerpo completo de un individuo? La respuesta es que esa dosis absorbida es la $DL_{50,60}$ para el organismo humano, lo que significa que en una población

de personas expuestas a esas dosis, la mitad morirá en los siguientes 60 días tras la irradiación (en ausencia de asistencia médica). Este capítulo debería permitir al lector entender dónde surge esa tremenda diferencia.

El efecto pernicioso de las radiaciones, incluido su efecto carcinogénico, será la manifestación de un daño originalmente provocado en las células. El uso terapéutico de las radiaciones ionizantes se basa también en el efecto que las mismas tienen en los tejidos vivos; y éste, a su vez, será en gran medida una manifestación del efecto que estas radiaciones tienen sobre las células que forman esos tejidos. Es lógico que los efectos celulares de la radiación sean el punto de partida en el estudio radiobiológico.

Pero estos efectos celulares serán, a su vez, la manifestación de una compleja secuencia de mecanismos subcelulares de lesión que tienen su inicio en la interacción de la radiación con las moléculas que forman la materia celular. Por ello, deberemos comenzar estudiando los efectos físicos y químicos que la radiación producirá en el medio, si bien los mecanismos físicos, ionización y excitación de electrones principalmente, no son diferentes de los estudiados para los medios inertes en un curso de dosimetría y no serán por tanto tratados aquí.

Sabemos también que en el proceso que va desde la interacción física hasta el daño biológico tienen un papel determinante los mecanismos, estrictamente biológicos, de control del ciclo celular, así como los de señalización y reparación de las lesiones que ocurren en el interior de la célula, y también deberemos dedicarles nuestra atención. En este nivel celular y subcelular encontraremos las claves que explican, por ejemplo, la característica que hace de las radiaciones ionizantes un agente especialmente peligroso, el distinto efecto que los distintos tipos de radiación tienen sobre los tejidos, o la influencia que el fraccionamiento de la dosis, la tasa de radiación o la presencia de oxígeno tienen en el efecto final de una dosis absorbida de radiación.

Conocer desde un punto de vista operativo las ecuaciones que nos permitirán realizar valoraciones de la eficacia terapéutica de un determinado esquema de fraccionamiento, o el riesgo que supondrá para un ser humano la exposición a una determinada dosis absorbida de radiación, no requiere necesariamente conocer con excesivo detalle los fundamentos celulares y subcelulares de estos efectos; pero este conocimiento será sin duda una gran ayuda para aquel que desee superar esa concepción instrumental y avanzar en un conocimiento más profundo de esta parte tan importante de nuestro trabajo cotidiano como radiofísicos, o se aventure a iniciar un trabajo de investigación en el campo de la modelización de la respuesta radiobiológica.

2. Interacción de la radiación con el medio celular

La acción de la radiación sobre la materia viva se inicia en un nivel molecular. No describiremos aquí los mecanismos de interacción de los distintos tipos de radiación ionizante con la materia, que se suponen conocidos.

Esta interacción a nivel molecular se produce en tiempos del orden de 10^{-18} s (que es el tiempo aproximado que una partícula ionizante tarda en atravesar una molécula orgánica típica), y tiene un carácter probabilístico. Por tratarse de un suceso muy localizado en el tiempo y el espacio, la interacción radiación-materia no puede, por tanto, ser modificada por ningún mecanismo biológico conocido. Como consecuencia de esta interacción, la molécula sufrirá una ionización que alterará sus propiedades químicas de forma significativa, o una excitación, que puede también tener consecuencias químicas aunque menores.

Podemos estimar el número de ionizaciones que cada gray de radiación producirá en el interior del núcleo celular, sin más que tener en cuenta la masa del núcleo y el hecho de que, en término medio, se consumen 25 eV en cada ionización y que aproximadamente solo la mitad de la energía se invierte en ionizaciones, pues la otra mitad se invertirá en excitaciones:

- Diámetro nuclear = $12 \mu\text{m}$ \rightarrow densidad = 1 g/cm^3 \rightarrow masa nuclear = $9 \cdot 10^{-13} \text{ kg}$
- $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ $\rightarrow 9 \cdot 10^{-13} \text{ J/núcleo} = 5,6 \cdot 10^6 \text{ eV/núcleo}$
- Energía invertida en ionizaciones = $2,8 \cdot 10^6 \text{ eV/núcleo}$
- 25 eV/ionización $\rightarrow 2,8 \cdot 10^6/25 \sim 100 \text{ 000 ionizaciones/núcleo}$

Una compleja secuencia de sucesos acontece tras esa interacción de la radiación con un átomo del medio celular (Tabla 1).

Como vemos, entre los efectos físicos de la interacción y sus consecuencias biológicas, media una compleja cadena de reacciones cuya naturaleza y distribución condicionarán la forma en que esas excitaciones y ionizaciones dan lugar a esos efectos biológicos.

Dado que el valor de la energía media necesaria para producir una ionización es prácticamente independiente del tipo y energía de la radiación incidente, podemos afirmar que el número y las características de las ionizaciones producidas para una misma dosis absorbida, serán independientes del tipo y energía de la radiación incidente. En cambio, como veremos más adelante, no serán idénticas las distribuciones espacio-temporales de esas ionizaciones, que sí dependen del tipo y energía de la partícula ionizante que las produce, y en esa diferencia hallaremos la razón de su diferente acción biológica.

Etapa	Tiempo	Suceso
Física	10^{-18} s	Una partícula cruza una molécula
	10^{-15} s	Intervalo entre ionizaciones sucesivas
Físico-química	10^{-14} s	Disociación de moléculas excitadas. Comienzo de reacciones
	10^{-13} s	Termalización de electrones y disociación de estados excitados
	10^{-12} s	Difusión de radicales
Química	10^{-11} s	Solvatación de electrones
	10^{-10} s	Completadas las reacciones de difusión rápida
	10^{-8} s	Productos moleculares formados. Decaimiento de excitaciones singlete
	10^{-7} s	Distribución de radicales homogénea
	10^{-6} s	Captura de radicales por moléculas reactivas
	10^{-3} s	Decaimiento de excitaciones triplete
	1 s	Concluyen las reacciones químicas
Biológica	> 1 s	Se inicia la respuesta biológica al daño celular
	Horas	Concluye la acción de los mecanismos reparadores
	Días	Aparición de los efectos tisulares agudos
	Meses	Aparición de efectos tisulares tardíos
	Años	Manifestación del daño carcinogénico

Tabla 1. Secuencia temporal de acontecimientos subcelulares tras un suceso de interacción.

La energía inicial depositada por el suceso físico de interacción, enorme desde una perspectiva microscópica y con una densidad espacial y temporal no accesible a otros agentes físicos y químicos, comenzará a disiparse rápidamente en el medio biológico, y esta dispersión ocurrirá mediante la reacción química encadenada. En los primeros instantes la materia mostrará estados muy inestables en un entorno químico previamente estabilizado, lo que facilita la reactividad y por tanto acorta la vida y recorrido de estas especies químicas generadas inicialmente.

La distribución espacio-temporal de los productos de esas reacciones químicas sí depende, a diferencia del número inicial de ionizaciones, de la naturaleza (tipo y energía) de la radiación incidente y será la razón por la que diferentes calidades de radiación manifiestan distinto poder lesivo.

2.1. La formación de radicales

Las ionizaciones y excitaciones moleculares perturban la estabilidad química de las moléculas y sirven como desencadenante para reacciones que concluirán con la formación de toda una familia de radicales químicos muy reactivos (átomos o moléculas con algún electrón desapareado, no necesariamente cargados pero con afinidad química potenciada).

La molécula de agua, por su abundancia (más del 80% de la masa celular), será el blanco más común de estas ionizaciones y excitaciones iniciadoras, que no son selectivas más allá de lo que viene condicionado por las secciones eficaces de interacción de los distintos átomos, y como resultado de estas interacciones se producirá la radiolisis de esta molécula, reacción que requiere al menos 13 eV, o la inducción de un estado molecular excitado (H_2O^*), lo que requiere al menos 7,3 eV (obsérvese que se trata de la energía mínima necesaria, no la energía media absorbida en el proceso). Por debajo de esas energías transferidas, tienen lugar lo que conocemos como transferencias térmicas, las cuales no tendrán efectos de interés biológico salvo para dosis enormes, para las cuales el incremento de temperatura puede ser significativo. La posibilidad de que dos partículas ionizantes produzcan conjuntamente una ionización sumando sendas transferencias de energía insuficiente, se ha considerado hasta la fecha vedada por principios fundamentales, pero experimentos recientes con láseres de muy alta intensidad demuestran que esta posibilidad es real, aunque en nuestro caso debe considerarse absolutamente improbable, dadas las fluencias implicadas.

La transferencia de energía tiene lugar en forma de sucesos discretos, que generan una traza química de productos resultantes de las interacciones ocurridas en el recorrido de la partícula ionizante; una partícula cargada del propio haz de radiación o un electrón del medio puesto en movimiento por una partícula del haz de radiación, pues las partículas no cargadas producen un reducido número de ionizaciones directas.

Debido a su movilidad en el medio, estos productos resultantes se extienden en su entorno próximo. Las especies químicas formadas están inicialmente muy próximas, lo que permite la reacción química entre ellas. Van así transformándose en otras diferentes y continúan separándose hasta que llega un momento en el que la separación es tan grande que difícilmente continuarán interaccionando entre sí. En ese momento consideramos que la cadena radioquímica generada por el suceso de interacción inicial ha concluido. Esto ocurre, aproximadamente, trascurridos 10^{-7} segundos. Se trata de un tiempo ínfimo, en el que difícilmente podrán intervenir mecanismos biológicos de ningún tipo. A partir de ese momento la reactividad química en el ambiente comienza a decrecer, los radicales son capturados y los estados

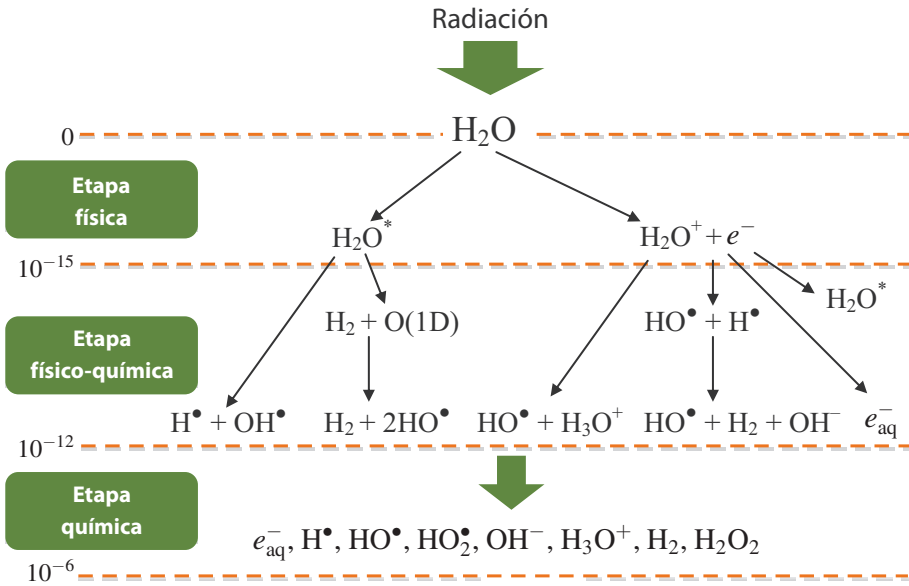


Figura 1. Radioquímica y radiólisis.

excitados decaen. El medio recupera su normalidad transcurrido, aproximadamente, un segundo.

A diferencia de la hidrólisis espontánea, cuyo resultado es la aparición de dos especies químicamente poco activas (H^+ y OH^-) en permanente equilibrio con la molécula no hidrolizada, la radiólisis dará lugar a especies químicamente muy activas, especialmente H^\bullet y OH^\bullet .

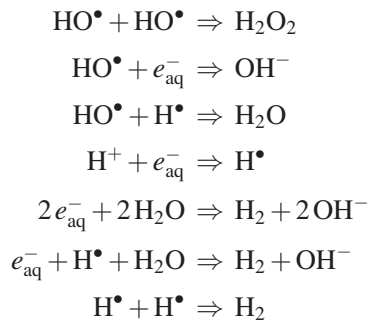
Podemos dividir de forma esquemática la secuencia de sucesos en tres etapas (Figura 1).

1. Etapa física (0 - 10^{-15} s): en la primera de las etapas la interacción deposita la energía y es seguida por un proceso muy rápido de relajación que concluye con la formación de moléculas de agua ionizada (H_2O^+), agua excitada (H_2O^*) y electrones libres.
 - a) $H_2O + rad \Rightarrow H_2O^*$
 - b) $H_2O + rad \Rightarrow H_2O^+ + e^-$
2. Etapa físico-química (10^{-15} - 10^{-12} s): en esta etapa ocurren varios procesos, entre los que destacan:

- a) Reacciones ion-molécula: $\text{H}_2\text{O}^+ + \text{H}_2\text{O} \Rightarrow \text{H}_3\text{O}^+ + \text{HO}^\bullet$
- b) Relajación disociativa: $\text{H}_2\text{O}^* \Rightarrow \text{HO}^\bullet + \text{H}^\bullet$
- c) Captura de electrones: $e^- + \text{H}^+ \Rightarrow \text{H}^\bullet$
- d) Solvatación de electrones por moléculas de agua: $e^- + \text{H}_2\text{O} \Rightarrow e_{\text{aq}}^-$

Esta segunda etapa lleva a la formación de dos radicales altamente reactivos, el HO^\bullet y el H^\bullet (oxidante y reductor respectivamente).

3. Etapa química (10^{-12} - 10^{-6} s): en esta etapa las especies generadas reaccionan entre sí y con las moléculas de soluto, a la vez que se difunden en el ambiente. La recombinación concluye tras un microsegundo, al menos para las concentraciones de radicales producidas por la radiación de baja LET. Los radicales formados en la etapa físico-química tienen vidas medias muy breves, del orden de 10^{-6} s, pero es ese tiempo suficiente para permitir su difusión en el medio y su interacción con otras moléculas de agua o entre ellos mismos, iniciando la producción en cascada de otras especies químicas. Algunas de las reacciones que tienen lugar en esta tercera etapa son las siguientes:



Las nuevas especies, entre las que destaca el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), son algo menos reactivas que sus predecesoras, pero pueden ser incluso más perjudiciales para la célula por tener menores radios de reacción (lo que implica que requieren encontrarse a una distancia menor de una molécula blanco para reaccionar y ser neutralizados) y, consecuentemente, mayores coeficientes de difusión (lo que significa que pueden recorrer mayores distancias antes de ser neutralizados), de forma que para estas sustancias será mayor la probabilidad de llegar a alcanzar moléculas vitales antes de ser neutralizadas, así como la de interaccionar de forma sinérgica junto a otros radicales, provocando daños más graves en las estructuras celulares (Tabla 2).

Especie	D ($\times 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$)	R ($\times 10^{-8} \text{ m}$)
HO^\bullet	2	2,4
e_{aq}^-	5	2,1
H_3O^+	8	0,3
H^\bullet	8	0,4

Tabla 2. Coeficientes de difusión (D) y radios de reactividad (R) de algunas especies químicas implicadas en la radiolisis. Tomada de Turner (Turner 2007).

Es difícil, pero no imposible, medir las proporciones en que los distintos radicales se producen en el medio irradiado. Mediante experimentos de radiolisis pulsada en los cuales las especies químicas generadas por un único e intenso pulso de radiación son identificadas con la espectroscopía de absorción óptica (UV e infrarrojo), la resonancia paramagnética o con medidas de conductividad que hoy día alcanzan tiempos de resolución del orden del picosegundo, es posible medir no solo la abundancia relativa de las especies químicas sino su variación con el tiempo, y calcular lo que conocemos como coeficientes de difusión y extinción. Las abundancias se consideran proporcionales a la dosis absorbida, lo cual es buena aproximación en un muy amplio rango de valores de dosis absorbida, por lo que es posible definir un *rendimiento radioquímico*, G , que expresamos en $\text{mol} \cdot \text{J}^{-1}$ o, utilizando unidades de dosis absorbida, $\text{mol} \cdot \text{Gy}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$.

Los valores típicos de G para el caso de irradiación de electrones (baja LET) y valores de pH entre 3 y 11 son $2,7 \cdot 10^{-8}$ para e_{aq}^- , OH^\bullet y H_3O^+ , $0,45 \cdot 10^{-8}$ para H_2 y $0,7 \cdot 10^{-8}$ para H_2O_2 , lo que significa que 1 Gy produce esos moles en un kilogramo (aproximadamente 1 litro) de material biológico. A las tasas de irradiación normales, $0,04 \text{ Gy} \cdot \text{s}^{-1}$ (recuérdese que trascurrido un segundo los productos de la radiolisis habrán sido reabsorbidos), tendremos concentraciones del orden de 10^{-9} mol/l , lo cual significa una concentración muy pequeña, aproximadamente cien veces más pequeña, que la concentración de los productos resultantes de la hidrólisis espontánea (10^{-7} mol/l).

Se ha comprobado experimentalmente que las abundancias relativas de las distintas especies químicas producidas depende en gran medida de las características de la radiación incidente, o más concretamente de la transferencia lineal de energía (LET), y del ambiente celular, especialmente del pH de la célula, y esta dependencia con el pH es más acusada para radiaciones de baja LET que para las de alta LET, lo que significa que los valores de G de estos radicales, difieren para distintos valores de LET y pH (Tabla 3).

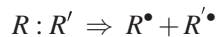
LET (keV/ μ m)	pH	G ($\times 10^{-8}$ mol/kg \cdot Gy)					
		e_{aq}^-	HO \bullet	H \bullet	H $_2$	H $_2$ O $_2$	HO $_2\bullet$
0,23	7	2,63	2,72	0,55	0,45	0,68	0,008
	0,5	0	3,0	3,78	0,41	0,81	< 0,01
12,3	7	1,48	1,78	0,62	0,68	0,84	—
61	7	0,72	0,91	0,42	0,96	1,00	0,05
108	7	0,42	0,54	0,27	1,11	1,08	0,07
	0,5	0	0,52	0,62	1,63	1,50	0,11

Tabla 3. Rendimiento radioquímico, G , en función de la LET de las partículas para algunas especies moleculares y radicales formados en la radiolisis del agua. Tomada de Buxton (Buxton 1982).

Es difícil determinar si estas diferencias en las concentraciones de las distintas especies químicas, que son en algunos casos muy significativas, tienen alguna influencia en el diferente efecto biológico que producen radiaciones de distinta LET, pero dado que se trata de los mediadores químicos del daño celular, cabe pensar que así sea.

2.2. Efecto sobre otras moléculas

Como ya se ha dicho, un 20% de la masa celular no es agua y esto implica que ni mucho menos resulta improbable que la interacción se produzca con una molécula distinta a la del agua. En tal caso tendremos reacciones de ruptura similares a la mostrada para la molécula de agua y que representamos de forma genérica como:



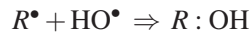
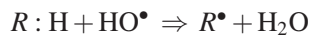
donde (:) representa un enlace covalente. Esta ruptura no se producirá, necesariamente, en el lugar de interacción, pues la energía transferida en ese punto puede propagarse en el interior de la molécula o incluso transferirse a una molécula próxima, de tal forma que la ruptura tendrá lugar en algún enlace especialmente débil entre aquellos por los que discurre este trasvase de energía.

Estas reacciones tendrán en general consecuencias similares a las originadas en la molécula del agua, produciendo una cascada de radicales que se expandirá en el ambiente intracelular, y no tendrán en sí mismas consecuencias biológicas, pues difícilmente la alteración de una única molécula podrá tener

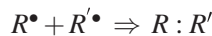
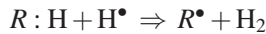
consecuencias biológicas, ya que todas se encuentran presentes en la célula en gran número y son por tanto reemplazables. Todas, salvo una, el ADN, al que dedicaremos especial atención un poco más adelante.

Mucho más probable será que el daño a las moléculas de soluto se realice con la mediación de los radicales procedentes de la radiolisis del agua. Estos reaccionan químicamente con las moléculas de soluto modificándolas mediante alguno de los siguientes mecanismos:

- Deshidrogenación + hidroxilación por radicales HO^\bullet ,



- Deshidrogenación y formación de nuevos compuestos por radicales H^\bullet ,



- Ruptura de enlaces dobles por e_{aq}^- y formación de nuevos compuestos por adición.

3. Modificación físico-química de la respuesta

Las abundancias relativas de todas estas especies químicas dependen del tipo de célula, de las características de la radiación y del entorno químico, especialmente de la presencia de determinadas sustancias que pueden aumentar o reducir la difusión de los radicales, o la abundancia preexistente de esas mismas especies que puede modificar el equilibrio químico asociado a toda reacción reversible.

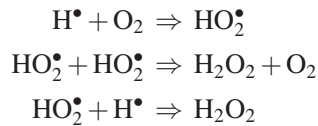
Podemos hablar entonces de modificación química de la respuesta y, en concreto, de la existencia de radiosensibilizantes y radioprotectores químicos.

3.1. El efecto del oxígeno

El más conocido de los radiosensibilizantes es el oxígeno. La presencia de oxígeno en el ambiente intracelular favorece el efecto de la radiación mediante tres mecanismos:

- la captura de electrones y radicales H^\bullet , lo que impide la recombinación del agua,
- la formación de peróxidos tóxicos y,
- la fijación del daño mediante el enlace con la molécula lesionada, mecanismo que compite, en los medios biológicos, con la acción de las enzimas reparadoras.

En un medio saturado de oxígeno es incluso posible la aparición de especies que en ausencia de oxígeno no se producirán, como el radical superóxido (O_2^-); pero más importante que estas nuevas especies es el hecho de que algunas de las especies generadas tienen vidas medias más largas y mayores recorridos libres, debido al barrido de radicales que el oxígeno realiza, que reduce la probabilidad de recombinación de las especies generadas, mediante la secuencia de reacciones siguiente:

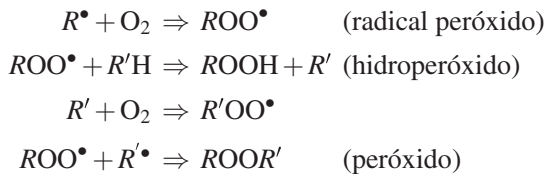


la cual tiene como consecuencia el mencionado aumento de radicales HO^\bullet , al haber sido fijados los radicales H^\bullet , que los neutralizan mediante la reacción de reversión:



Pueden ocurrir otras reacciones que involucren a los electrones solvatados o a otros radicales moleculares generados.

El oxígeno puede también ayudar a fijar las lesiones del ADN, volviéndolas más difícilmente reparables, mediante reacciones en cadena y formación de peróxidos:



Estos daños fijados serán detectados por los mecanismos de control del daño del ADN los cuales, en respuesta, inhibirán la progresión en el ciclo celular.

Ambos efectos, el barrido de radicales y la fijación del daño, contribuyen a que el daño producido por las radiaciones pueda acumularse y que diferentes sucesos ionizantes iniciales puedan colaborar para que este daño, aunque fuera inicialmente insuficiente para provocar un daño celular, termine acumulándose hasta producir en el ADN un daño letal e irreparable. El oxígeno es, por ello, un poderoso radiosensibilizador, frente al cual poco pueden hacer los mecanismos biológicos reparadores pues su intervención tiene lugar en las fases químicas de la interacción, y lo es para cualquier efecto que estemos considerando. Su ausencia hace que sean necesarias, para producir ese mismo efecto, dosis absorbidas entre 2 y 3 veces mayores que las necesarias en condiciones de buena oxigenación (saturación de oxígeno por encima del 95%).

Podemos definir la razón de potenciación por oxígeno (OER, "*oxygen enhancement ratio*") como el cociente entre la dosis absorbida necesaria para provocar un determinado efecto celular (por ejemplo, un fracción dada de muerte celular) en ausencia total de oxígeno (hipoxia) y la necesaria para producir ese mismo efecto en presencia de una determinada concentración de oxígeno:

$$\text{OER}(P_{\text{O}_2}) = \frac{D(P_{\text{O}_2} = 0)}{D(P_{\text{O}_2})} \Big|_{\text{isoeffecto}}$$

Su valor es, lógicamente, mayor que la unidad para cualquier valor de concentración de oxígeno, y alcanza un valor máximo que, como veremos más adelante, depende del tipo de radiación, pero en los casos en los que el efecto es más notable puede llegar a tomar valores próximos a tres.

Por supuesto, el valor de la OER dependerá de:

- La cantidad de oxígeno presente (Figura 2).
- La estirpe celular considerada, pues cada estirpe mostrará una diferente concentración y actividad de las enzimas de reparación con las que el oxígeno compete.

Como puede verse en la figura, la resistencia por hipoxia es máxima (OER próxima a la unidad) solo para valores muy bajos de oxigenación y crece bruscamente en un rango estrecho de valores (entre 0,3 y 3 kPa de presión parcial de oxígeno molecular). Por encima de este valor la ganancia de sensibilidad por oxigenación es pequeña, incluso para las concentraciones de oxígeno del aire (~ 20 kPa), o para ambientes de oxígeno puro (100 kPa).

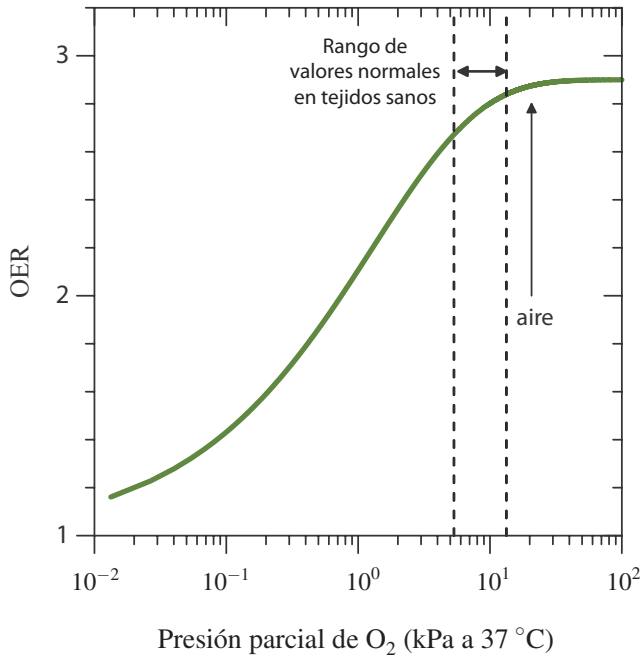


Figura 2. Dependencia de la OER con la concentración de O₂ en el medio celular para una línea celular y una radiación dadas. Solo en niveles de hipoxia acusados es observable el descenso de respuesta.

Al contrario de lo que ocurre con la eficacia biológica relativa para los distintos tipos de radiación (véase más adelante, apartado 8.1), el valor de la OER prácticamente no depende del nivel de efecto considerado, al menos para la mayoría de las calidades y tipos de radiación, pues la forma de la curva de respuesta en función de la dosis absorbida no se ve modificada más allá de una conversión de escala en la dosis absorbida (Figura 3). En realidad es posible observar una ligera dependencia apenas significativa para el caso de algunas radiaciones con valores de LET intermedios ($\sim 30 \text{ keV}/\mu\text{m}$).

En general, los tejidos normales mantienen un nivel de oxigenación variable entre la concentración de la sangre venosa ($\sim 5,3 \text{ kPa}$) y la de la sangre arterial ($\sim 13 \text{ kPa}$), valores que están en todo caso por encima de ese intervalo intermedio en el que el efecto es apreciable, por lo que podemos decir que los tejidos sanos se encuentran suficientemente oxigenados y no mostrarán el efecto radioprotector de la falta de oxígeno.

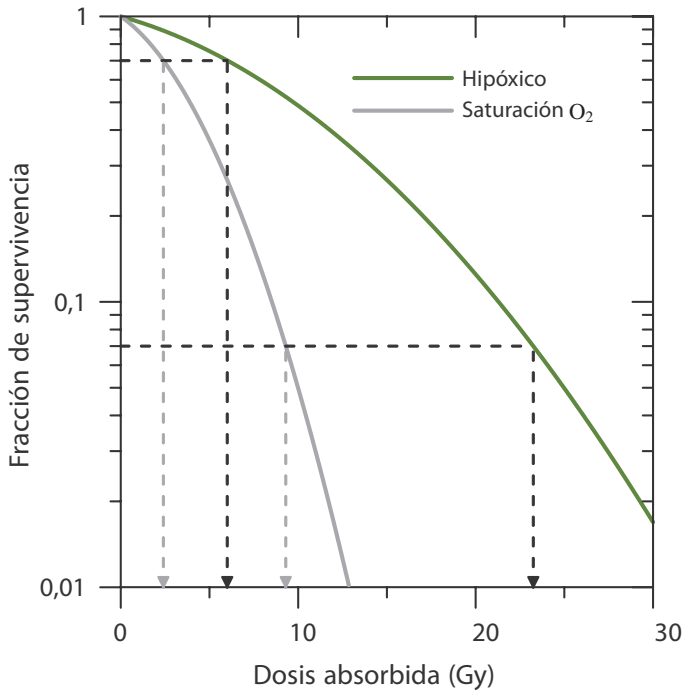


Figura 3. La OER no depende del nivel de daño considerado. En este ejemplo hipotético el valor de OER es 2,5 en condiciones de saturación de oxígeno, tanto para un 70% de supervivencia como para un 7%.

Los tejidos tumorales, por contra, crecen de forma desproporcionada y a pesar de su capacidad para generar nuevos vasos sanguíneos (capacidad que conocemos como angiogénesis y es hoy reconocida como una de las características del cáncer) su vasculatura es insuficiente y defectuosa, por lo que en general sufren, para diámetros mayores de 1 mm, cierto grado de hipoxia que puede llegar a ser muy importante y afectar a la radiorresistencia del tumor. Este es el caso de algunos tumores cerebrales que son, por ello, no radiocurables con radiaciones de baja LET y se consideran objetivos óptimos para la radioterapia con radiaciones de alta LET (iones ligeros y neutrones). Tan importante puede llegar a ser la hipoxia en tejidos tumorales que es posible encontrar núcleos necróticos incluso en el caso de tumores muy pequeños. La hipoxia del tumor se produce por dos vías. Podemos hablar de una hipoxia crónica producida por la limitación de la difusión del oxígeno en el entorno de cada capilar, lo que da lugar a un gradiente de oxigenación y la aparición en las regiones más alejadas del vaso de células hipóxicas, lo que llamamos hipoxia

por difusión limitada. Pero existe también una hipoxia aguda provocada por la mala funcionalidad del tejido vascular desarrollado en respuesta a los factores promotores segregados por el tejido tumoral, lo que llamamos hipoxia por perfusión limitada.

Aunque la reoxigenación parece ocurrir en todos los tumores, el ritmo al que ocurre y los mecanismos implicados no son bien conocidos. Una reoxigenación rápida (intervalo de horas) puede ocurrir por la reactivación de vasos o por la parada metabólica de las células dañadas. Una reoxigenación más lenta puede estar producida por la reducción del tamaño tumoral y el aumento de la difusividad del oxígeno por la muerte y eliminación de células.

Ha habido intentos de modificar la respuesta de los tejidos sanos y patológicos mediante la modificación del grado de oxigenación, pero todos ellos se enfrentan a la dificultad del fenómeno biológico, cuya distribución espacial y temporal (hipoxia aguda o crónica) es difícil de establecer en la clínica de forma que podamos diseñar una estrategia óptima para su abordaje. Entre estos intentos podemos encontrar el uso de cámaras de ambiente controlado (hipo e hiperbáricas) o el uso de fármacos que modulan la liberación de oxígeno de la hemoglobina. En principio, dado que el tejido sano está bien oxigenado, no se espera que un aporte adicional de oxígeno refuerce el efecto de la radiación para estos tejidos y, por el contrario, dado que tejido tumoral es ya de por sí hipóxico no se espera que una estrategia de reducción de oxígeno arterial implique una reducción adicional de respuesta que sí se conseguirá con el tejido sano bien oxigenado. Pero el éxito de estas estrategias ha sido escaso y aunque muestran una ventaja estadísticamente significativa en ensayos clínicos, hoy no se considera justificada su aplicación.

Se han intentado también modificaciones locales de la oxigenación, por ejemplo, mediante la aplicación de frío o presión para reducir la irrigación del tejido sano, o la aplicación de medicamentos vasoconstrictores de uso local, también con escaso éxito (la estrategia de aplicar frío en la piel se ha empleado con cierto éxito para proteger el cuero cabelludo de la acción depilatoria de la quimioterapia).

El efecto radiosensibilizante del oxígeno ha sido observado desde hace mucho tiempo, y es de gran importancia pues es una de las razones biológicas por las que la Radioterapia se suministra de forma fraccionada, a fin de eliminar las células tumorales bien oxigenadas, lo que permite la oxigenación de aquellas células tumorales que estaban hasta ese momento peor oxigenadas. Tenemos aquí la primera de las conocidas como 5 erres de la Radioterapia que han sido el fundamento tradicional del fraccionamiento: la *reoxigenación* del tejido tumoral.

Debe tenerse en cuenta además, que la situación de hipoxia parece estar relacionada con la evolución a formas más malignas de las células tumorales y un peor pronóstico de la enfermedad, mediante la selección de estirpes más resistentes a la hipoxia, la activación de mecanismos de adaptación a ambientes hipóxicos y la alteración de los mecanismos de reparación y control del ADN. Con todo lo dicho es fácil entender que el tratamiento clínico de la hipoxia tumoral es un campo de gran interés, pues la capacidad de modificar selectivamente esos efectos negativos que la hipoxia tiene en la respuesta tumoral significará una mejora radical de la Radioterapia. Hoy se están empezando a desentrañar los mecanismos moleculares implicados en la respuesta celular a la hipoxia, y se trabaja ya en medicamentos capaces de interrumpir esta respuesta y favorecer así la muerte celular por hipoxia de los tejidos tumorales, como complemento de la Radioterapia.

Interesante resulta también la dependencia que el valor de OER tiene con la LET. Estudiaremos esta relación en el apartado 8 de este tema, pero podemos adelantar aquí que para las radiaciones de alta LET, dada la mucho mayor concentración del daño en el ADN que para las de baja LET, la acción biológica no requerirá la coparticipación de varios sucesos ni la acumulación de las lesiones, cada una de las cuales será por sí misma suficientemente grave, de forma que para estas radiaciones el efecto del oxígeno será menor o inexistente.

3.2. Otras vías de modificación de la respuesta

Desde la década de los 60 se ha investigado la capacidad radiosensibilizante de sustancias con alta afinidad electrónica capaces de mimetizar la acción del oxígeno. Si utilizamos para este fin sustancias no metabolizables, estas solo serán consumidas en la fijación de las lesiones radioinducidas del ADN y otros elementos celulares, y tendrán por tanto una mayor difusividad en el medio celular lo que les permitirá llegar hasta las regiones más hipóxicas del tumor. Algunas sustancias han demostrado este efecto *in vitro* y también "*in vivo*" en experimentos con animales, pero muchos ensayos clínicos llevados a cabo no han dado resultados concluyentes, posiblemente por las bajas dosis que podemos administrar sin provocar daños en los tejidos sanos. Algunas sustancias, menos capaces pero mucho menos tóxicas, han permitido obtener ventajas terapéuticas en ensayos clínicos y se están incorporando a la práctica estándar. También han mostrado un efecto radiosensibilizante muchos de los citostáticos empleados en la quimioterapia del cáncer, y esto debe ser tenido en cuenta cuando se planteen tratamientos combinados.

La modificación química del entorno puede también dirigirse en el sentido contrario a la radiosensibilización, con el fin de proteger del efecto de la radia-

ción a los tejidos sanos. Para ello, pueden utilizarse sustancias antioxidantes capaces de barrer los radicales libres generados por la radiación en el medio celular, si bien administrados de forma inespecífica podrían reducir la eficacia de la Radioterapia y la quimioterapia. Una de las que mayor efecto ha demostrado tener es la amifostina, aunque los resultados son controvertidos y no es bien conocido su efecto sobre el control tumoral.

Hoy día la mayor parte de las estrategias terapéuticas para la modificación de la respuesta tisular, en uno u otro sentido, pasan por la acción sobre los mecanismos moleculares de la cadena de señales implicada en la respuesta celular, más allá de la simple concentración de radicales, lo que cabe esperar que tendrá un comportamiento más específico y característico de cada tipo de tejido.

Transfusión de sangre o aporte de eritropoyetina (para aumentar la liberación de oxígeno), nicotinamida (para mejorar la vascularización), cámaras hiperbáricas, respiración forzada de carbogen u oxígeno y otros métodos se han ensayado en Radioterapia de distintas localizaciones; y, si bien en metaanálisis muestran un efecto beneficioso para algunos tipos de tumores, la variabilidad tan alta hace necesario seguir investigando en los métodos de diagnóstico molecular que permitan identificar a los pacientes que realmente se beneficiarían de estas estrategias.

Una técnica que está viviendo una segunda juventud como modificador de la respuesta, toda vez que su uso como agente terapéutico exclusivo fue abandonado hace décadas, es la hipertermia.

La elevación selectiva de la temperatura de los tejidos tumorales ha sido considerada desde hace mucho tiempo como un posible método para potenciar el efecto de las radiaciones en estos tejidos. Este incremento de temperatura no debe exceder los límites tolerables por los tejidos, pues una temperatura por encima de 45 °C puede provocar daños térmicos y ablación.

Son varios los mecanismos por los cuales este incremento de temperatura puede actuar de forma selectiva y preferente en los tejidos tumorales:

- La hipertermia incrementa la perfusión y oxigenación de los tejidos tumorales hipóxicos.
- El efecto térmico es mayor en medio ácido y en la fase S del ciclo celular, situaciones ambas más comunes en los tejidos tumorales que en los sanos, y en las que las células son más radiorresistentes, por lo que la acción de la hipertermia y la Radioterapia pueden considerarse complementarias.
- Una acción más intensa y prolongada del incremento de temperatura en los tumores por la peor regulación térmica debida a la pobre vas-

cularización en el interior de estos tejidos. El incremento térmico daña el núcleo, las membranas plasmáticas y el citoesqueleto de las células, activando los mecanismos apoptóticos que, a diferencia de lo que ocurre en los tejidos sanos, se encuentran generalmente inactivos en los tumorales.

- El calentamiento del tejido ha demostrado interferir los mecanismos de reparación del daño en el ADN, si bien no está claro cuáles de estos mecanismos son los más afectados ni cómo ocurre esta interferencia.

4. El ADN nuclear y la información genética

4.1. Estructura del ADN

La célula eucariota es la unidad morfológica y funcional de los seres vivos superiores. Su característica más significativa es que posee un núcleo celular, delimitado por una membrana doble, en cuyo interior se dispone todo el contenido genético de la célula en forma de ácido desoxirribonucleico (ADN).

El ADN es un polinucleótido formado por la unión repetitiva de unidades llamadas nucleótidos, moléculas orgánicas formadas por la unión covalente de una base nitrogenada, un monosacárido de cinco carbonos y un grupo fosfato (Figura 4) que se unen entre sí mediante enlaces fosfodiéster, un tipo de enlace covalente entre los dos monosacáridos de los nucleótidos consecutivos mediado por un grupo fosfato (que puede ser simple, doble o triple).

Durante la mayor parte del tiempo, la molécula de ADN se encuentra como un par de cadenas apareadas que se unen, a través de puentes de hidrógeno entre las bases apareadas, formando una estructura tipo escala.

Solo cuatro formas de base nitrogenada aparecen formando parte del ADN: adenina, guanina, citosina y timina, y estas solo pueden emparejarse de forma determinada: adenina con timina y guanina con citosina. De esta forma ambas cadenas emparejadas contienen exactamente la misma información (aunque *reflejada*), que queda así duplicada; uno de los mecanismos evolutivos desarrollados por la célula para garantizar la integridad y continuidad de dicha información genética.

La secuencia de bases del ADN contiene toda la información hereditaria de la célula. Hagamos una aproximación a la forma en que esta información se organiza y procesa.

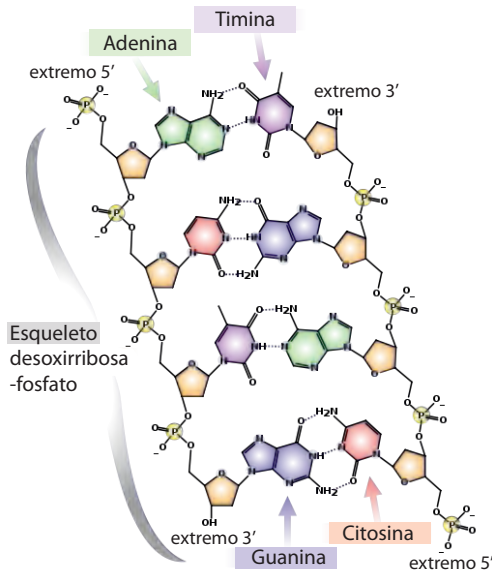


Figura 4. Estructura del ADN (tomada de Wikipedia).

4.2. El código genético

Los nucleótidos por separado no contienen información alguna. Vendrían a ser el equivalente a las letras de un alfabeto. La unidad mínima de información del código genético, lo equivalente a las palabras del lenguaje, son combinaciones de tres bases consecutivas en un orden determinado. Es lo que denominamos un codón. Cada codón codifica un aminoácido.

Los aminoácidos son moléculas orgánicas básicas, formadas por la unión de un grupo amino y un grupo carboxilo, que se unen formando moléculas mayores: la unión de dos forma un dipéptido, la de tres un tripéptido y así hasta largas cadenas o polipéptidos (más de diez aminoácidos) los mayores de los cuales (más de 100 aminoácidos) son lo que conocemos como proteínas. Las proteínas forman la mayor parte de la estructura plástica de los seres vivos, son las principales moléculas efectoras, son las piezas con las que se construyen los organismos, pero tienen también otras funciones muy importantes en la biorregulación y la defensa del organismo.

De los muchos aminoácidos necesarios para la vida solo 20 son codificados por los codones del ADN (se les conoce por ello como no esenciales). El resto o bien son producidos por mecanismos posteriores a la transcripción (aminoácidos modificados) o bien deben ser obtenidos a través de la alimentación (es lo

que se conoce como aminoácidos esenciales). Dado que existen cuatro nucleótidos diferentes en el ADN, estos pueden combinarse en ternas de 64 formas distintas. Estas 64 formas solo codifican 20 aminoácidos, tres combinaciones son utilizadas como señales de finalización (codones de terminación, identificados como ocre, ámbar y ópalo, que no codifican ningún aminoácido) y una cuarta combinación funciona como codón iniciador (que codifica la metionina). Por lo tanto, algunos aminoácidos son codificados por dos, tres, cuatro y hasta seis codones diferentes, en una prueba más de redundancia que denominamos degeneración del código (solo dos de los veinticuatro aminoácidos están codificados por un único codón). Véase la figura 5.

Los codones pueden sufrir cambios en alguna de sus bases, lo que puede provocar que cambie el aminoácido codificado, o bien se convierta en un codón terminador, lo que impedirá la síntesis de la proteína correspondiente a la secuencia de codones de la que forma parte. Es lo que se conoce como una mutación génica. En general los diferentes codones que sintetizan un mismo aminoácido comparten dos de los tres nucleótidos, lo cual facilita que una mutación puntual en el nucleótido en el que difieren no tenga ningún efecto, es lo que denominamos una mutación silenciosa y en la mayoría de los casos se trata del nucleótido situado en la tercera posición del codón. Los codones que tienen el mismo nucleótido en la segunda posición tienen características físico-químicas similares, de forma que mutaciones puntuales en la primera posición dan lugar a aminoácidos similares y pueden producir versiones ligeramente modificadas de los polipéptidos de los que forman parte. Las mutaciones que producen cambios en la segunda posición del codón, dan lugar a la incorporación de aminoácidos de propiedades muy diferentes.

Los codones se combinan en estructuras de información más complejas, que denominamos genes. El gen contiene la secuencia de codones (y por tanto aminoácidos) que forman una proteína determinada. Existen también genes que codifican ácido ribonucleico (ARN). La funcionalidad del gen viene determinada por la posición que ocupa en la organización de la secuencia de ADN.

En los organismos con reproducción sexual existen dos copias de cada gen, heredada cada una de ellas de uno de los progenitores, y el comportamiento fenotípico será el resultante de la acción conjunta de ambas copias. Si ambos genes son iguales, decimos que el individuo es homocigótico para ese gen, y si son distintas, heterocigótico.

En el contenido genético de la célula existen muchos genes no codificantes como resultado de mutaciones o fenómenos de reorganización del genoma. El mantenimiento de estos genes no codificantes podría ser una estrategia para aumentar la eficacia evolutiva de la célula al permitir la ocurrencia de mutacio-

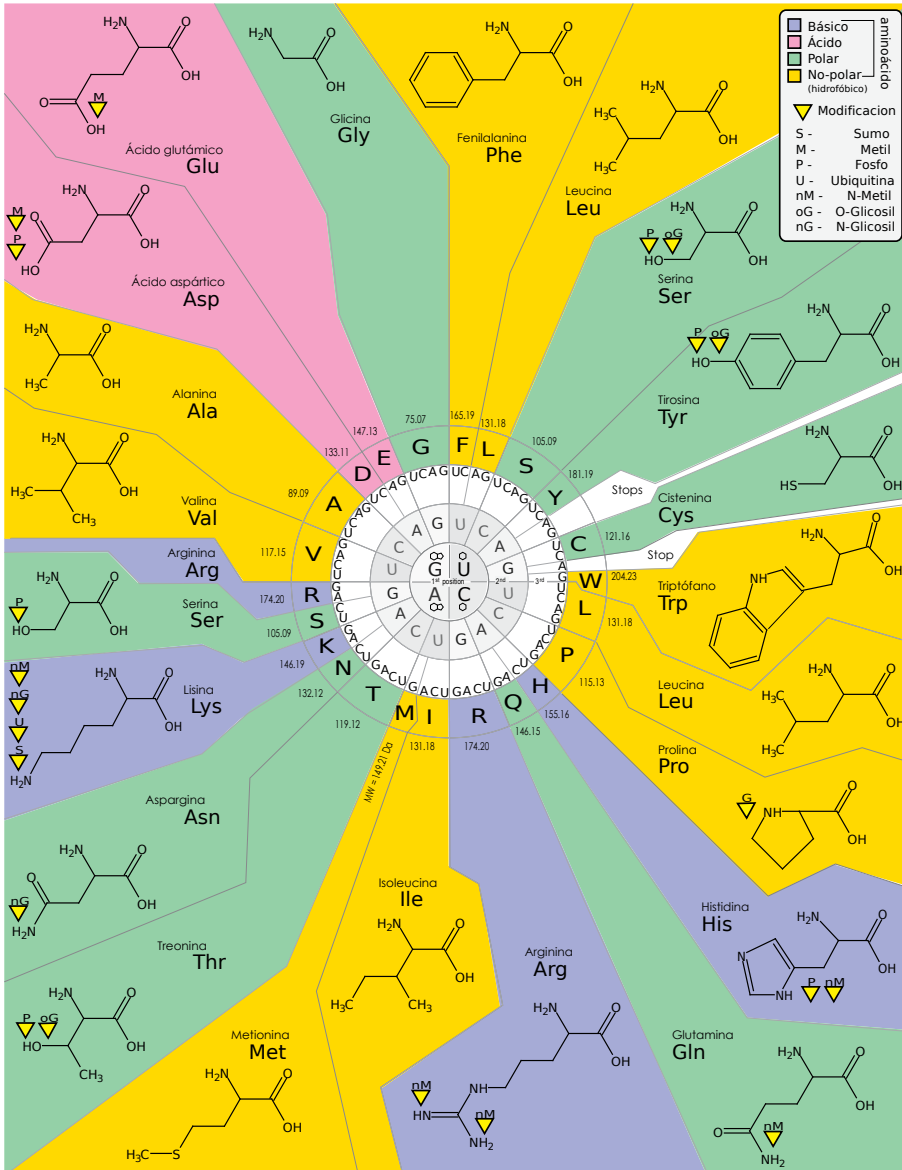


Figura 5. Código genético de traducción codones-aminoácidos. De los cuatro círculos concéntricos los tres más profundos indican la base en 1ª, 2ª y 3ª posición; el cuarto es el símbolo del aminoácido. (Tomada de Wikipedia).

nes que reactiven ese material celular dando nuevas oportunidades funcionales al organismo.

La información del ADN permanece en todo momento en el interior del núcleo celular. La transmisión de esa información a los centros celulares responsables de la síntesis de proteínas (los ribosomas) se realiza mediante el ARNm (ARN mensajero), el cual copia esta información y la transporta hasta el ribosoma. Allí, moléculas de ARNt (ARN de transcripción) específicas se fijan al codón que se está transcribiendo en cada momento y aportan al ribosoma el aminoácido correspondiente. El ribosoma, formado en su mayor parte por ARNr (ARN ribosómico), es el encargado de enlazar estos aminoácidos formando la cadena polipeptídica. Durante este proceso los fragmentos no codificadores de los genes son eliminados, y pueden tener lugar otros fenómenos de transformación postraduccionales que modifican el resultado de la transcripción permitiendo obtener un mayor número de productos a partir de la codificación elemental. Esta regulación de la expresión génica es lo que se conoce como epigenética.

4.3. Organización multinivel del genoma

El ADN humano contiene 3 200 millones de pares de nucleótidos (en realidad en cada célula existen dos copias de este material, pues heredamos una copia de cada uno de nuestros progenitores, por tanto, 6 400 millones de pares). El 70% de estos son contenido extragénico, no forman parte de los genes. En el restante 30%, relacionado con contenido genético, tenemos un gran número de pseudogenes y muchos elementos no codificadores (intrones) asociados a las partes codificantes (exones). En total, solo el 1,5% del ADN es contenido genético codificante. La cadena completa tiene una longitud aproximada de 2 metros. Es fácil comprender que la organización de este material que permita su uso eficaz en el interior de la célula no es una cuestión baladí y jugará un papel fundamental en cómo ese código es leído, interpretado y protegido (Figura 6).

En primer lugar, la doble cadena de ADN se enrolla sobre sí misma, formando una doble espiral, que es la forma típica y conocida de representar esta enorme molécula. Es lo que conocemos como estructura primaria del ADN. Esta doble hélice se enrolla a continuación en torno a unos corpúsculos de naturaleza proteínica, denominados nucleosomas, los cuales están formados por la unión de ocho histonas, proteínas de bajo peso molecular. Entre dos nucleosomas consecutivos existe un tramo de ADN espaciador, quedando el ADN formando una fibra que asemeja un collar de cuentas. Los nucleosomas, a su vez, se empaquetan con la ayuda de otra proteína histónica, la H1, que actúa a modo de grapa, en disposiciones regulares formando la fibra de cromatina de unos 30 nm de grosor. Esta fibra es lo que conocemos como estructura secundaria. La cromatina se organiza plegada en forma de bucles que mantienen cierto orden gracias a una fibra de proteína que le da soporte estructural.

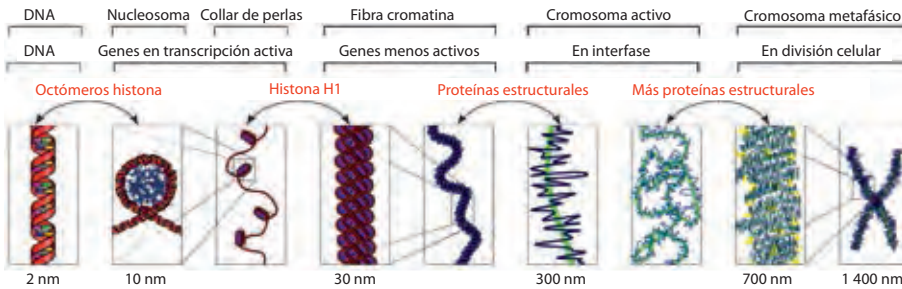


Figura 6. Organización multinivel del ADN (modificada de Wikipedia).

Durante la mayor parte del ciclo celular la cromatina aparece con este nivel de organización, sin mostrar una organización superior.

Pero en este estado, la cromatina puede aparecer en el núcleo celular en dos formas organizativas distintas. En el exterior del núcleo, aparece con esta forma muy condensada, fijada a la membrana nuclear e inactiva, denominada heterocromatina. En el interior del núcleo, aparece en una forma menos condensada, denominada eucromatina. Esta a su vez aparece en dos niveles distintos de empaquetamiento, menos condensado en los segmentos activos, que están siendo en ese momento procesados, y algo más empaquetada en aquellos segmentos que no se encuentran en ese momento siendo procesados por la célula. La organización en heterocromatina y eucromatina sirve a la célula para optimizar el uso de los recursos disponibles para la transcripción y manipulación del ADN, los cuales pueden concentrarse en la región activa del núcleo para hacerlos más eficaces. La heterocromatina no contiene solo ADN no codificante, lo que se conoce como heterocromatina constitutiva, sino también ADN silente que puede ser reactivado sin más que desempaquetarlo y trasladarlo a las regiones centrales del núcleo celular.

El ADN de cada célula no forma, en general, una única y larguísima cadena, sino que está fragmentado en cadenas menores, que llamamos cromosomas. Salvo que tenga lugar una lesión, cada cromosoma mantiene su integridad a lo largo del ciclo celular y en la mitosis. En los organismos superiores las células somáticas contienen dos copias diferentes de cada cromosoma, heredado cada uno de uno de sus progenitores.

Se ha descubierto también recientemente que los cromosomas no ocupan lugares aleatorios en el interior del núcleo, sino que se encuentran formando *ovillos* independientes y localizados que ocupan posiciones establecidas dentro del núcleo, de forma similar a los nidos de *"tagliatelle"* en su bolsa (Figura 7). Algunos se encuentran fijados a la corteza nuclear, y por tanto

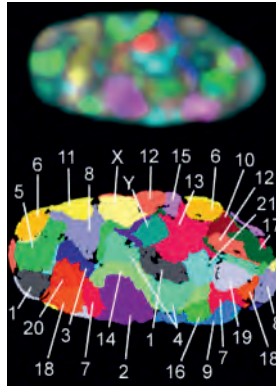


Figura 7. Territorios cromosómicos en el interior del núcleo. Cada color corresponde a un cromosoma que ha sido tintado diferencialmente (tomada de Wikipedia).

alejados de los centros de transcripción situados en el corazón del núcleo, donde sí encontraremos a otros.

Las posiciones que ocupan los diferentes cromosomas en el núcleo son en gran medida características de cada estirpe celular, y juegan al parecer un importante papel en el mecanismo por el cual un mismo genoma puede originar diferentes estirpes celulares. Estas posiciones pueden cambiar en determinadas circunstancias (incluyendo las distintas etapas de desarrollo celular y tisular), bien porque la célula requiera activar algunos genes silenciados, lo que puede ocurrir en respuesta a agresiones externas, o bien por alguna situación patológica que modifique el comportamiento de esa célula. Se ha observado que cuando un gen ubicado en un cromosoma silente periférico es requerido, la sección de cromatina requerida se extiende hacia el interior, donde se localizan centros especializados en la transcripción del ADN, identificados por la presencia de altas concentraciones enzimáticas y acúmulos de energía (en forma de ATP, adenosín trifosfato). Estos centros son también los lugares donde tienen lugar, principalmente, las actividades de reparación del genoma, de las que hablaremos más adelante.

La existencia de territorios cromosómicos parece estar también detrás del hecho de que ciertas estirpes celulares muestren preferencia por mutar a formas cancerosas específicas, relacionadas con mutaciones que implican el intercambio de genes entre cromosomas no homólogos determinados. Tal es el caso de las células B del sistema inmunitario. En estas, la traslocación de un gen MYC del cromosoma 8 y un gen IGH del cromosoma 14 está relacionada con la aparición del linfoma de Burkitt, y esta traslocación es posible debido a que en estas células ambos cromosomas se encuentran próximos. Es posible que esta

organización cromosómica haya sido el resultado evolutivo de la necesidad de facilitar el acceso a las enzimas de aquellos genes requeridos por el funcionamiento celular normal, y como medida para prevenir la ocurrencia de determinadas traslocaciones que podrían suponer una amenaza para la supervivencia. Desentrañar hasta qué punto la existencia de estos territorios es causa o efecto de la regulación genética es tarea pendiente.

5. Daño radioinducido en el ADN

5.1. Acción directa e indirecta

Que el ADN sea el blanco crítico de las lesiones producidas por la radiación puede resultar obvio, pero como científicos siempre estaríamos más cómodos si tuviéramos algunos resultados experimentales que sustentasen esta obviedad. Y afortunadamente los tenemos. El lector puede imaginar lo complicado que resultan estos experimentos pues, de forma general, requerirán la irradiación diferenciada de diferentes estructuras celulares. Esto se puede conseguir por dos vías principales. La primera es la incorporación de sustancias radiactivas a los distintos corpúsculos y moléculas empleando vectores químicos específicos. Las sustancias radiactivas empleadas deben ser emisores de radiación de muy corto alcance para asegurar que la absorción de energía tiene lugar en la proximidad de la molécula o corpúsculo marcado. Otra serie de experimentos se basa en el uso de aceleradores de partículas controlados microscópicamente, que permiten lanzar partículas individuales a regiones específicas de las células, las cuales se sitúan en cultivos monocapa reticulados para facilitar su localización e irradiación individual. Mediante estas técnicas ha sido posible establecer los siguientes hechos experimentales:

- La irradiación del citoplasma es 100 a 300 veces menos efectiva, cuando irradiamos con partículas de alta LET (radiación alfa).
- Un isótopo del hidrógeno de corto alcance, (H^3), produce más daño si se incorpora al ADN (timidina tritiada) que al ARN (uracilo tritiado) o a las proteínas (aminoácidos tritiados), o resulta hasta 1 000 veces menos efectivo si se distribuye uniformemente en el citoplasma (agua tritiada).
- El número de aberraciones cromosómicas (un tipo de manifestación del daño cromosómico que describiremos más adelante en este tema) está correlacionado con la muerte celular.
- El contenido de ADN está correlacionado con la radiosensibilidad. Las células con mayor contenido en ADN son más radiosensibles. La correlación no es perfecta, dado que la radiosensibilidad depende de otros

factores, tales como la capacidad de reparación, pero es mucho más significativa que con otros corpúsculos o moléculas de la célula.

- La abundancia de enzimas reparadoras de ADN reduce la radiosensibilidad.
- La modificación química del ADN (por ejemplo la sustitución con análogos halogenados de timidina), modifica la radiosensibilidad celular.

Los experimentos de irradiación con microhaces han supuesto una verdadera revolución en el estudio de la respuesta biológica a la irradiación. Desde los primeros experimentos realizados con iones (partículas alfa principalmente), que permitían su manipulación partícula a partícula, las técnicas han ido mejorando para permitir el uso de radiaciones de uso más común, como electrones; incluso se ha desarrollado la capacidad de focalizar, mediante una lente de difracción, fotones de rayos X sobre determinados orgánulos o regiones celulares, extendiendo estos estudios al rango de la baja LET.

Ya vimos que una dosis absorbida de 1 Gy produce en el núcleo celular unas 100 000 ionizaciones y otras tantas excitaciones, la mayor parte de las cuales implica fundamentalmente a la molécula de agua pero también a otras moléculas no vitales, originando una secuencia de reacciones que concluye con la formación de una concentración significativa de radicales químicos que, a su vez, sí pueden interactuar y modificar la molécula de ADN.

Frente a esta vía de daño tenemos la posibilidad de que la ionización se produzca directamente sobre la molécula de ADN. Si tenemos en cuenta que la masa del ADN celular es del orden de 10^{-14} g, es decir, algo menos del 2% de la masa del núcleo, tendremos unas 2 000 ionizaciones del ADN (y recordemos que solo un 5% del ADN corresponde a genes codificantes y es realmente significativa para el funcionamiento celular, al menos hasta donde sabemos actualmente). Estas dos vías de daño, la mediada por la acción de los radicales y la ionización del propio ADN, se han conocido tradicionalmente como acción indirecta y acción directa de la radiación.

Pero si tenemos en cuenta las distintas etapas de la cascada radioquímica (Figura 1) y la posibilidad, experimentalmente demostrada, de que la energía absorbida en la interacción de la radiación con un átomo perteneciente a una molécula pueda trasladarse en el interior de dicha molécula, provocando la ionización de un átomo diferente a aquel con el que ocurrió la interacción, y que esta transferencia puede incluso ocurrir entre átomos pertenecientes a distintas moléculas, podremos hacernos una idea aproximada de que todo el proceso que lleva de la interacción inicial al daño del ADN es mucho más complejo y que, lejos de esa dualidad directa-indirecta, existe en realidad una gradación de fenómenos.

Daño físico inicial	Ionizaciones en el núcleo celular	100 000
	Ionizaciones directas en el ADN	2 000
	Excitaciones directas en el ADN	2 000
Lesiones radioinducidas	Roturas simples de la cadena de ADN	1 000
	Daño en las bases	2 000
	Roturas de la cadena de ADN	40
	Alteraciones de la desoxirribosa	25
	LMDS ("locally multiply damaged sites")	440
Efectos celulares (% de células que los sufren)	Efectos letales	20-80%
	Aberraciones cromosómicas	100%
	Mutaciones	0,001%

Tabla 4. Proporción de algunos de los sucesos más significativos tras una dosis absorbida de 1 Gy.

Así, es posible hablar de una acción cuasidirecta, cuando el suceso de ionización ocurra no directamente en la molécula de ADN pero sí en un entorno tan próximo a la misma que, o bien la energía se transfiere produciendo la ionización del ADN, o bien la reacción química inicial implica directamente al ADN, que se verá expuesto a concentraciones muy elevadas de radicales antes de su completa difusión o de que puedan ser neutralizados por otros elementos químicos.

Desde esta perspectiva, el hecho de que una ionización se produzca directamente en la molécula del ADN no tendrá una especial significación; el hecho realmente significativo será la medida en que la descarga de energía química originada por el suceso de interacción alcanzará al ADN o se verá amortiguada por la interposición de otras moléculas menos vitales. De esta forma, una clasificación más significativa del daño sería aquella que diera cuenta de si el mecanismo de lesión es barrible ("*scavengable*") o no, es decir, si puede o no ser neutralizado por la presencia de determinados agentes químicos.

Sea por vía directa o indirecta, la radiación produce en la cadena de ADN una extensa variedad de lesiones entre las que destacaremos aquí solo las dos más significativas para el caso de la radiación ionizante: roturas simples y roturas complejas de la cadena.

El hecho de que, a pesar del importante número de lesiones inducidas, la supervivencia celular para una dosis de 1 Gy sea tan alta como el 80% (Tabla 4)

nos indica que, o bien no todas esas lesiones son relevantes, o bien existen mecanismos reparadores muy eficaces que pueden recomponer la estructura del ADN a su estado original. O un poco de ambas cosas, pues parece razonable que no todas las lesiones serán igualmente perniciosas.

Como veremos más adelante, distintos tipos de radiación producen también diferente grado de efecto para una misma dosis absorbida. Esto es debido a que su diferente valor de LET da lugar a diferentes distribuciones espacio-temporales de energía.

5.2. Tipos principales de daño al ADN

Se han identificado distintos tipos de daño en la molécula de ADN producidos por los distintos agentes físicos y químicos lesivos. Para el caso de la radiación ionizante se han identificado tres tipos principales de daño: daño a las bases, roturas simples y roturas complejas de cadena.

Debido a la modificación química producida por la acción de los radicales o por la ionización directa, la cadena de ADN puede perder su continuidad, produciéndose una rotura.

Existen diferentes técnicas para cuantificar el número de roturas en el ADN celular, y todas ellas están basadas en la medida de distribuciones de masas en los fragmentos de ADN resultantes tras la irradiación, lo cual se realiza generalmente mediante electroforesis.

Hasta hace relativamente poco tiempo, esta medida se realizaba sobre muestras con un gran número de células, pero hoy día es posible medir esa distribución de fragmentos para una célula única mediante lo que se denomina *ensayo cometa* (nombre común de la técnica de electroforesis en gel de célula única).

Con la preparación adecuada del material genético estas técnicas de análisis pueden, incluso, distinguir entre los distintos tipos de lesión del ADN, especialmente entre roturas simples y lo que conocemos como roturas complejas. Para liberar los fragmentos resultantes de estas roturas es necesario desnaturar la proteína que da soporte a la cromatina, por ejemplo mediante un baño en ambiente básico (alto pH). Para distinguir un tipo de rotura de otro, la cadena de ADN puede ser expuesta a la acción de enzimas que actúen sobre las bases desapareadas, con lo cual se pondrán de manifiesto las roturas simples. Sin ese baño enzimático, solo las roturas complejas producirán fragmentos de ADN.

Un único suceso químico puede producir una modificación de la cadena y provocar una rotura simple, bien alterando el enlace fosfodiéster, o el enlace entre la desoxirribosa y la base. Esta brecha en la molécula puede ser aprove-

chada por moléculas de agua para romper el puente de hidrógeno e interponerse entre dos bases apareadas y desestabilizar una región de la molécula. Estas roturas simples no son tan simples como su nombre parece indicar y pueden afectar la estabilidad de la cadena en una extensión de tres o cuatro pares de bases.

Estas roturas simples de cadena son producidas principalmente a través de la acción de radicales OH^\bullet , como demuestra el hecho de que su abundancia se reduce drásticamente cuando incorporamos a la célula algún neutralizador de radicales, como el dimetilsulfóxido.

Otros agentes químicos y físicos son capaces de producir radicales libres y lesiones en el ADN de este tipo simple, en proporciones comparables a la radiación (Tabla 5). El metabolismo natural y la inevitable agitación térmica producen aproximadamente 10 000 modificaciones del ADN por hora en una célula, del orden de las que produce 1 Gy, sin que esto se manifieste en daño celular. Según esto, tasas de dosis absorbida de 0,03 Gy/h suministradas de forma continuada supondrían tan solo un incremento del 3% en el número de lesiones al ADN y difícilmente tendría efectos observables. Pero lo cierto es que dosis absorbidas de 5 Gy en una semana, recibidas en todo el organismo, matan al 50% de individuos en unas semanas.

La razón de esta diferencia, la que hay entre radiaciones y otros agentes y también de la que hay entre los distintos tipos de radiación (a la que dedicaremos un apartado ulterior), hay que buscarla en la diferente distribución espacio-temporal del depósito de energía. Las radiaciones ionizantes depositan la energía mediante la ocurrencia estocástica de sucesos que generan altas concentraciones locales de energía en intervalos temporales muy cortos, lo que está "vedado" a la producción química y térmica de radicales. Esta otra forma de lesión radioinducida, a diferencia de las lesiones simples y de las producidas por el metabolismo, no será fácilmente reparable.

Agente	Lesión del ADN	Lesiones/célula
Bleomicina A2	Rotura simple	150
	Rotura doble	30
Luz ultravioleta	Dímero T-T	400 000
	Rotura simple	100
Peróxido de hidrógeno	Rotura simple	2 600 000

Tabla 5. Número de lesiones necesarias para producir una mortandad del 63% de la población celular, equivalente a 1 Gy de radiación de baja LET. Se muestran para cada agente los tipos de daño más relevantes. Tomada de Ward (Ward 1987).

Tradicionalmente se las ha denominado *roturas dobles de cadena* (DSB), en una clara simplificación, pero hoy día es más común referirse a ellas como sitios de daño múltiple localizado, o por sus siglas inglesas LMDS (“*locally multiple damage site*”). En los últimos años se han desarrollado técnicas de simulación del transporte de la radiación a nivel microscópico en las que se incorporan los procesos bioquímicos del daño al ADN, de forma que es posible investigar la forma en que cada tipo de radiación lesiona el ADN. Con estas simulaciones se ha evidenciado que el número de roturas dobles es igual para alta y baja LET pero no así el número de roturas complejas.

La radiación ionizante tiene la capacidad de depositar cantidades considerables de energía en espacios e intervalos temporales muy reducidos. Esa es la principal diferencia mecánica respecto a otros agentes físicos y químicos. Mientras que la agitación térmica, por ejemplo, implica la activación de estados moleculares vibracionales en todas las moléculas del medio, la interacción de la radiación ionizante está discretizada e implica a un número mucho menor de moléculas. Las partículas cargadas ionizantes tienen valores de LET entre 1 y 200 keV/μm, lo que implica entre 40 y 8 000 pares de iones por micrómetro.

Que estas roturas complejas son la causa principal del daño celular por radiación ionizante se refleja en el hecho de que es este tipo de lesión la que muestra mejor covarianza con la forma en que el efecto celular: muerte, mutación, aberración cromosómica, etc., se modifica por influencia de diversos factores (Tabla 6).

Factores considerados	Muerte celular	Roturas complejas	Roturas simples	Daños a bases	Entrecruzamiento ADN-proteínas
Alta LET	↑	↑	↓	↓	Desconocido
Hipoxia	↓	↓	↓	↔	↑
Tioles	↓	↓	↓	↔	↓
Hipertermia	↑	↑	↔	↔	↔
H ₂ O ₂	↔	↔	↑	↑	Desconocido

Tabla 6. Correlación del número de distintas lesiones radioinducidas con la muerte celular, en función de distintos factores de influencia. La correlación entre la muerte celular y el número de roturas complejas se manifiesta en la tabla en la igualdad de las columnas segunda y tercera.

6. Reparación del daño celular

6.1. Evidencias de la existencia de reparación

Como se ha comentado en el apartado anterior, la desproporción entre el número de lesiones producidas por la radiación en el ADN y la reducida mortalidad producida sugiere la existencia de mecanismos de reparación del ADN muy eficaces, pero no puede ser considerada una prueba de esa reparación, pues tal desproporción podría ser debida a que gran parte de ese daño producido no suponga un perjuicio significativo para la célula.

La acción de los mecanismos reparadores puede evidenciarse experimentalmente mediante la medida directa del tamaño de los fragmentos de ADN empleando la técnica de electroforesis en gel de célula única, lo que se conoce como ensayo cometa (Figura 8). En el experimento mostrado se irradian células de un mismo clon celular con dosis absorbidas iguales de 6 Gy. Posteriormente algunas de estas células (cuatro células en la imagen de la izquierda) son extraídas y analizadas de forma inmediata, disgregando su ADN y sometiéndolo a electroforesis. La extensión de la mancha (y su concentración local, identificada por el color, rojo para alta concentración, azul para baja) dan idea de la distribución de tamaños de los fragmentos de ADN producidos por la irradiación. Si realizamos este mismo análisis tras dejar a las células reposar un tiempo suficiente (4 horas), observaremos que una fracción importante de las mismas (cinco de seis en la imagen de la derecha) han reducido considerablemente la fragmentación original y muestran fragmentos de mayor tamaño, lo cual indi-

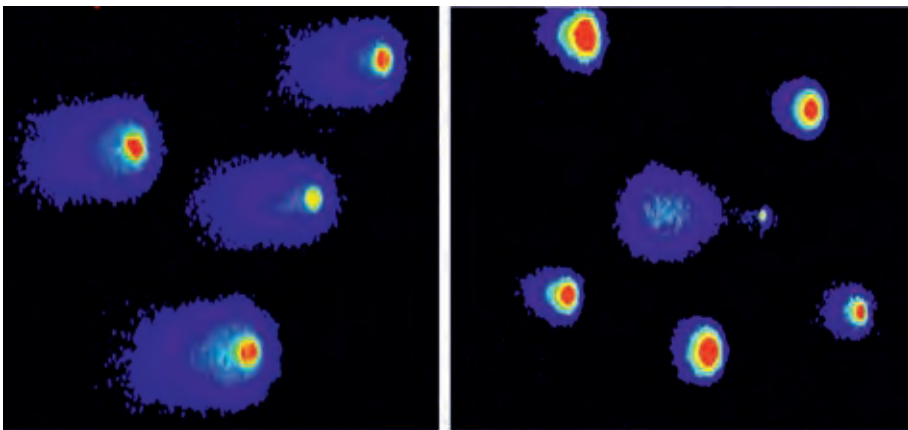


Figura 8. Demostración experimental de la reparación del daño al ADN, mediante la medida de fragmentos de ADN en células irradiadas con 6 Gy, sin reposo (izquierda) y tras 4 horas de reposo (derecha).

ca una importante reducción en el número de roturas del ADN. En esa imagen una de las células muestra una fragmentación mucho mayor que la original, lo cual indica que ha sufrido un proceso de apoptosis o muerte activa que explicaremos en el tema siguiente.

La existencia de mecanismos efectivos de reparación es responsable también de que las dosis absorbidas administradas de forma más extendida en el tiempo, bien mediante fracciones separadas en el tiempo o bien mediante el uso de tasas de dosis absorbida más pequeñas, sean menos efectivas que las administradas de forma aguda, pues esta extensión temporal aumenta el tiempo y los recursos disponibles para realizar la reparación de forma más eficaz.

Cabría pensar que este hecho es un argumento en contra de la administración fraccionada de la dosis, tan común en Radioterapia, pero en realidad ocurre todo lo contrario y la reparación celular es de hecho otra de esas cinco erres de la Radioterapia que justifican el fraccionamiento de la dosis absorbida como método óptimo de administración.

Los tejidos tumorales son tejidos muy proliferativos con tiempos de duplicación pequeños, lo que significa que recorren el ciclo celular con rapidez y presentan una pequeña fracción de células en estado quiescente. Además, la mayoría de tumores muestran mutaciones que afectan al sistema de respuesta al daño del ADN, tanto a los mecanismos de control como a los mecanismos reparadores, y es normal que así sea pues la naturaleza maligna de estos tejidos es en parte debida precisamente a la existencia de tales mutaciones, que permiten a la célula continuar progresando a pesar de la existencia de mutaciones muy importantes en su contenido genético. Las células tumorales tienen por tanto poco tiempo para reparar y son poco eficaces haciéndolo, independientemente de que las dejemos reposar, pues progresan hacia la división celular sin detenerse a reparar y no obtienen, por tanto, una gran ventaja del fraccionamiento y su respuesta al daño por irradiación muestra un comportamiento puramente estadístico y marcadamente exponencial, de forma que la fracción de mortalidad inducida por cada gray adicional es casi idéntica independientemente del nivel de dosis absorbida considerado. Los tejidos sanos muy proliferativos, tales como las mucosas, muestran también un comportamiento similar.

En cambio los tejidos sanos más relevantes y especializados son tejidos de lenta proliferación formados por células muy costosas de producir. En estos tejidos una gran cantidad de energía se emplea en mantener la célula en perfecto estado, garantizando su función y evitando su transformación en una célula malignizada que podría comprometer la función del órgano afectado. Son por ello células con una alta capacidad de reparación del daño al ADN.

Con todo lo dicho, parece lógico suponer que los tejidos sanos especializados y poco replicativos son en general más radiorresistentes que los tejidos sanos más proliferativos y los tejidos neoplásicos, pero esto no es cierto para todos los valores de dosis absorbida, dado que cuando las dosis absorbidas administradas alcanzan valores altos aparecen dos fenómenos que actúan contra esta resistencia al efecto de la radiación. En primer lugar los mecanismos de reparación se saturan o agotan en presencia de altos niveles de daño pues los recursos disponibles en la célula son limitados, lo que provoca la pérdida de eficacia reparadora y una intensificación del daño. Pero además, estos tejidos responden a la presencia de daño no reparado en el ADN activando mecanismos de suicidio celular, o más correctamente muerte celular activa, mediante los cuales la propia célula participa en su eliminación a fin de garantizar que ese daño en su ADN no la transforme en un peligro para el propio organismo al que pertenece. Volveremos sobre ello en el siguiente tema cuando estudiemos la supervivencia celular.

La reparación de una lesión en el ADN supone un importante esfuerzo y un gran consumo de recursos para modificar la estructura del ADN y configurarlo de forma que sea accesible a las proteínas reparadoras, y deberá ser iniciada con prontitud, en segundos, antes de que la célula entre en replicación o que el daño se agrave por la interacción con nuevas lesiones. Como hemos visto anteriormente, el ADN en el interior del núcleo no se encuentra distribuido uniformemente y sabemos que la organización del genoma tiene un papel muy importante en el funcionamiento celular. Los tramos que se encuentran en la región interior del núcleo están inmersos en un ambiente con alta concentración de enzimas capaces de decodificar, vigilar y reparar el ADN y presenta una estructura poco compactada (eucromatina). Su lesión tendrá con gran probabilidad una manifestación metabólica, pues se trata de ADN activo, pero a la vez, será reparada con mayor facilidad debido a su estructura y ubicación.

Para aumentar la probabilidad de lograr una correcta y rápida reparación, la primera respuesta de la célula al daño del ADN es el traslado al entorno de la lesión de una alta concentración de proteínas implicadas en la reparación y control de la lesión. Llamamos a estas agrupaciones "*foci*" radioinducidos (IRIF, "*Irradiation Induced Foci*"), aparecen transcurridos unos pocos minutos y son visibles al microscopio cuando usamos técnicas de tinción adecuadas.

En estos "*foci*" tiene lugar, inmediatamente después de la lesión, la fosforilación de las histonas, controlada por el gen ataxia-telangiectasia-mutado (ATM). Esta fosforilación no tiene lugar en los pacientes con síndrome ataxia-telangiectasia, cuyo gen ATM se encuentra en una forma mutada. Estos pacientes muestran una elevada radiosensibilidad y predisposición a padecer cáncer, relacionados con un mal funcionamiento del sistema de reparación del ADN.

Experimentos recientes arrojan dudas sobre la relación causa-efecto en la formación de "foci". Hasta ahora la interpretación aceptada indicaba que estos "foci" se formaban alrededor de las regiones dañadas, pero algunos experimentos sugieren la posibilidad de que, en realidad, estos "foci" se encuentren en lugares prefijados del núcleo, de forma que la célula puede agrupar allí la mayor parte de los recursos necesarios, y que las regiones dañadas en la eucromatina son transportadas a estas regiones para realizar su reparación. Esto facilitaría la disponibilidad de recursos en cantidad suficiente en el momento requerido, sin tener que distribuirlos por todo el núcleo. Un modelo así facilitaría la reparación de bajos niveles de daño, cuando estos "foci" no estuvieran saturados, y, garantizando una alta concentración de enzimas reparadoras, podría asegurar la completa reparación de los daños producidos, lo que algunos investigadores han propuesto como justificación de posibles efectos sublineales a baja dosis.

6.2. Mecanismos de reparación

La célula dispone de diferentes mecanismos de detección y reparación, algunos de ellos específicos para cada tipo de lesión, también para las producidas por las radiaciones ionizantes. Para cada uno de los tipos de daño al ADN producidos por la radiación existen distintos mecanismos reparadores (Figura 9).

Cuando ocurre una rotura simple la reparación podrá tomar como modelo la cadena inalterada simétrica. Los dos mecanismos reparadores utilizados por la célula en este caso, llamados de escisión (de base o de nucleótido), actuarán reemplazando la base o el nucleótido dañado por una base o nucleótido complementario del encontrado en la cadena opuesta.

En el caso de las roturas dobles, o en daños más complejos, la posibilidad de emplear como modelo la cadena opuesta no es trivial. Tampoco debe pensarse que una rotura compleja implica el daño de dos nucleótidos exactamente opuestos en el ADN; lo cual, por otro lado, no será necesario, pues el daño del entorno será suficiente para que los mecanismos reparadores no puedan emplear esa cadena opuesta como plantilla, pues la inserción de enzimas requiere cierta integridad estructural. En esta situación la célula debe recurrir a mecanismos de reparación más extravagantes que, en general, implicarán la adopción de soluciones aproximadas que pueden producir errores y modificaciones genéticas. Dos son los mecanismos empleados:

- La recombinación homóloga (HR), consiste en utilizar una cadena idéntica o similar de la cromátida hermana como modelo para la reparación. Es necesario por tanto que el ADN haya sido ya duplicado, lo que significa que esta vía de reparación estará solo disponible una vez finalizada

la fase de síntesis, es decir, en G2. El proceso se considera por ello carente de error. Para llevarse a cabo se requiere que la homología sea suficientemente extensa. En el cromosoma dañado, un tramo extenso en torno a la rotura compleja es eliminado para ser sustituido por el tramo correspondiente del cromosoma homólogo. La doble cadena del cromosoma homólogo es abierta y expandida para formar un bucle que se introduce en el cromosoma dañado para iniciar la copia simultánea de ambas cadenas del tramo eliminado. El proceso puede durar horas. Esta forma de reordenación de material genético es similar al mecanismo por el cual los cromosomas se combinan por entrecruzamiento en la meiosis celular.

- La recombinación no homóloga o unión de extremos no homólogos (NHEJ, "*Non-Homologous End Joining*") implica la unión directa de los extremos a ambos lados de la rotura, no requiere de molde y es la vía más rápida y frecuente de reparación de este tipo de lesión, pues puede actuar en cualquier momento del ciclo. En la mayoría de ocasiones permitirá a la célula continuar su ciclo proliferativo, lo que sería casi con seguridad imposible en caso de no llevarse a cabo la reparación pues significaría con toda probabilidad la pérdida de un fragmento cromosómico durante la mitosis. Pero no está exenta de errores y puede dar lugar a mutaciones, aunque, como ya se explicó, este será sin duda un suceso poco relevante en la mayoría de las ocasiones pues la mayor parte del contenido genético es no esencial. En ocasiones, la NHEJ utiliza como guía de la reparación microhomologías de cadenas cortas de entre 5 y 25 pares de bases. Como la microhomología no es exacta, los errores siguen siendo posibles, y de hecho este modo de reparación suele ir acompañada de delección, por lo que solo se utiliza cuando ninguna otra forma de reparación es posible.

Un sistema de reparación defectuoso se asocia con gran número de patologías incluido, por supuesto, el cáncer; también con el envejecimiento y, por supuesto, con una mayor sensibilidad a las radiaciones y a otros agentes físicos y químicos. La especie bacteriana más radiorresistente ("*Deinococo Radiodurans*") tiene especialmente potenciada la vía NHEJ de reparación. Pero también se observa que algunos cánceres muestran sobreexpresión de mecanismos reparadores no óptimos y que pueden promover la ocurrencia de errores de reparación (como la NHEJ guiada por microhomologías) en detrimento de mecanismos libres de errores.

Ejemplos típicos de mutaciones asociadas a pérdidas de la capacidad reparadora son BRCA1 y BRCA2 en cáncer de mama, asociados a la vía NHEJ.

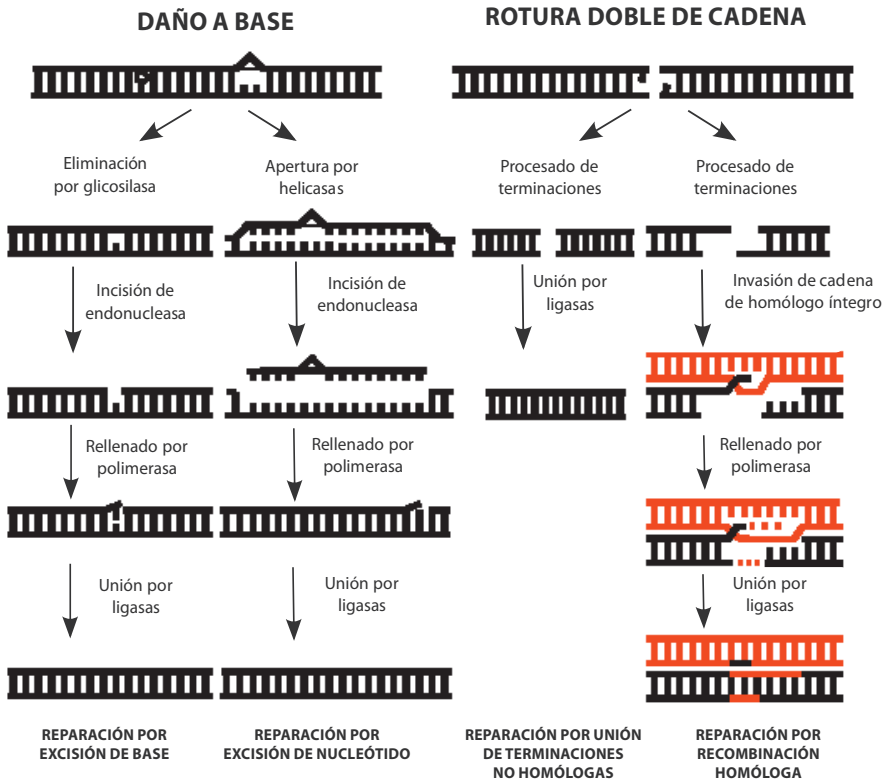


Figura 9. Representación esquemática de los cuatro mecanismos de reparación principalmente implicados en la respuesta al daño radioinducido al ADN. Modificada de UNSCEAR (UNSCEAR 2000).

7. Efectos en el genoma. Mutaciones y aberraciones cromosómicas

En caso de no ser reparadas o serlo incorrectamente, estas lesiones del ADN que acabamos de describir afectarán a la funcionalidad del ADN y tendrán una manifestación a nivel celular.

Algunas de estas lesiones del ADN son compatibles con la capacidad reproductiva celular pero modifican la secuencia de bases y resultan en la expresión anómala de proteínas. Llamamos a estas lesiones, *mutaciones*.

Una mutación es entonces un cambio permanente en la secuencia de nucleótidos de una célula. Este cambio puede tener o no consecuencias observables en el fenotipo de la célula. La mutación puede manifestarse de formas

muy variadas, desde grandes cambios somáticos hasta pequeñas diferencias que requieren análisis concienzudos para su identificación. Un alto porcentaje de las mutaciones de genes codificantes son perjudiciales, por lo que las células han desarrollado los mecanismos de reparación que ya vimos. Por otra parte, el organismo tiene también mecanismos inmunitarios capaces de detectar aquellas células mutantes cuya funcionalidad pueda suponer un riesgo para la salud. De esta forma, la mayoría de las mutaciones que finalmente se observan en los individuos son neutras y no implican ni mejoras ni mermas de capacidad.

Atendiendo a la causa que las produce, las mutaciones pueden clasificarse en dos tipos: espontáneas o inducidas. Entre las espontáneas destacan los errores de replicación, los errores de reparación, las lesiones fortuitas (como la despurinización producida por la rotura de enlace glucosídico base-azúcar, la desaminación y el daño oxidativo), y la transposición de elementos (transposones, secuencias de ADN que tienen una especial habilidad para cambiar su posición dentro del genoma). Entre las mutaciones inducidas encontraremos las producidas por la exposición a agentes mutágenos químicos (análogos de bases del ADN, agentes alquilantes y agentes intercalantes), biológicos (por ejemplo transposones víricos) o físicos, como las radiaciones no ionizantes (radiación ultravioleta), que produce dímeros de pirimidina, y las radiaciones ionizantes.

Las mutaciones tienen un papel relevante en la evolución y en los procesos carcinogénicos. La vida ha desarrollado esa plasticidad genética, esa capacidad de mutar, para adaptarse a entornos diversos y cambiantes, pero esa misma plasticidad está, como veremos, en el origen del cáncer, pues todos los cánceres están relacionados con una secuencia de mutaciones que dotan a esa estirpe celular patológica de su capacidad clonogénica infinita y su disposición a invadir otros tejidos.

Aunque es relativamente poco probable, una mutación puede ser el origen de una situación patológica de considerable gravedad.

En organismos multicelulares que producen células reproductivas especializadas, células germinales, bien diferenciadas de las células somáticas que constituyen el individuo, las mutaciones tendrán efectos bien diferentes según afecte a unas u otras. Si la mutación tiene lugar en una célula germinal, podría dar lugar a un descendiente mutante, una enfermedad hereditaria (por ejemplo, una mayor probabilidad de cáncer por la modificación de un gen relacionado con la reparación celular). En los organismos diploides, que contienen dos copias de cada cromosoma, aportados por el padre y la madre, según la mutación esté presente en uno o ambos ascendientes tendremos que hablar de mutaciones heterocigóticas: que afectan a un único alelo, mutaciones ho-

mocigóticas, que afectan a ambos alelos y mutaciones heterocigóticas compuestas, con una mutación diferente en cada alelo.

Si, por el contrario, la mutación tiene lugar en una célula somática (no germinal), esta mutación estará presente en todas las células descendientes de aquella, y en determinados casos puede estar implicada en el origen de un cáncer.

Pero el efecto de la mutación puede, en ocasiones, ser beneficioso, dotando al fenotipo mutado de una ventaja evolutiva ante los individuos no mutantes, lo que contribuye a la extensión de esa mutación entre la población. Aunque pocas mutaciones son ventajosas, es hoy aceptado que estas tienen un papel fundamental en la evolución. En general se acepta que la mayoría de mutaciones que superan los controles reparativos son neutras o silentes; y en esto podemos ver cierta forma de adaptación subcelular, pues las células parecen haber desarrollado mecanismos reparadores para aquellas mutaciones que implican un mayor nivel de riesgo.

Las mutaciones son silentes si tienen lugar en zonas no codificantes o producen codones sinónimos (mutaciones sinónimas), y son neutrales si sustituyen un aminoácido por otro químicamente equivalente, lo que produce una proteína sin cambios (por ejemplo, AAA → AGA sustituye lisina por arginina, las cuales pueden realizar la misma función en una determinada proteína). Pero en muchos casos tendrán algún efecto en la codificación de proteínas, y podremos distinguir aquellas mutaciones que llamamos no sinónimas y que producen una proteína diferente, aquellas sin significado, cuando resultan en un codón sin traducción y la producción de una proteína no funcional y las mutaciones con desplazamiento de marco, consistentes en la inserción o eliminación de un número de nucleótidos no divisible por tres, lo que puede provocar una variación muy importante del proceso de traducción, e incluso su interrupción.

También implicarán las mutaciones diferentes consecuencias para el individuo que las porte. Así podemos encontrar mutaciones letales; mutaciones deletéreas, aquellas que sin ser letales comprometen la viabilidad del individuo o su capacidad de reproducirse; mutaciones cuasi-neutrales, ligeramente deletéreas (lo más común) o ligeramente beneficiosas; mutaciones neutrales, sin efecto en el organismo (son las utilizadas en estudios de reloj biológico y evolución); mutaciones ventajosas y mutaciones condicionales, cuyos efectos fenotípicos dependerán de otros factores.

Estas modificaciones en las proteínas producidas pueden tener distintas manifestaciones en el fenotipo celular afectado. Algunas mutaciones implicarán una pérdida de función, que producirá generalmente fenotipos recesivos.

Otras conllevarán una ganancia de función (neomorfismos), que será generalmente dominante. Otras, las mutaciones antimórficas, o negativas dominantes, supondrán una pérdida de función pero producirán un fenotipo dominante (una de las más importantes es la mutación en p53 que se encuentra implicada en un gran número de cánceres). Finalmente es posible incluso encontrar reversiones o mutaciones de retroceso, que revierten una mutación anterior y restauran el fenotipo original.

Las mutaciones pueden ser de pequeña escala y afectar a uno o unos pocos nucleótidos. Puede tratarse de sustituciones puntuales, bien transiciones $A \leftrightarrow G$ y $C \leftrightarrow T$, o transversiones, $C \leftrightarrow A$ y $T \leftrightarrow G$, o bien inserciones (generalmente por errores de replicación o por trasposones) y deleciones.

7.1. Aberraciones cromosómicas y de la cromátida

Pero hay también ciertos cambios en el ADN que podemos llamar de gran escala, que afectan a la forma y organización del cromosoma. Las *aberraciones cromosómicas* son manifestaciones macroscópicas de daños severos en el ADN que en general tendrán consecuencias drásticas en el funcionamiento de la célula y, dada su baja ocurrencia natural, pueden emplearse como método de dosimetría biológica.

Las terminaciones normales de los cromosomas, que denominamos telómeros, no presentan afinidad por fusionarse con otros cromosomas, dado que en realidad no representan terminaciones y en ellos la cromatina muestra continuidad estructural. Pero cuando por la acción de algún agente externo la cromatina se fractura por completo en un punto, esto puede suponer una fractura del cromosoma. Los extremos generados en esta fractura sí son realmente terminaciones abiertas y los mecanismos celulares procurarán *curar* esa lesión enlazando allí algún fragmento cromosómico cercano, que puede ser o no el fragmento adecuado, si el agente ha producido la fragmentación de otro cromosoma, o simplemente porque en la reparación el fragmento no es reinsertado con la orientación correcta o en el lugar adecuado.

Podemos entonces encontrar distintas aberraciones: duplicaciones, deleciones e inversiones de segmentos cromosómicos o traslocaciones entre cromosomas no homólogos.

Algunas aberraciones cromosómicas son compatibles con la vida celular, y muchos tumores presentan aberraciones características. Pero existen aberraciones que llevan a la muerte celular. Estas son especialmente aquellas relacionadas con pérdida genética, como es el caso de fragmentos sin centrómero, pues estos no son debidamente rescatados en la mitosis y degeneran en formación de micronúcleos. Otras alteraciones cromosómicas generalmente leta-

les son los anillos, dicéntricos y puentes, aunque también las traslocaciones y las deleciones suelen serlo.

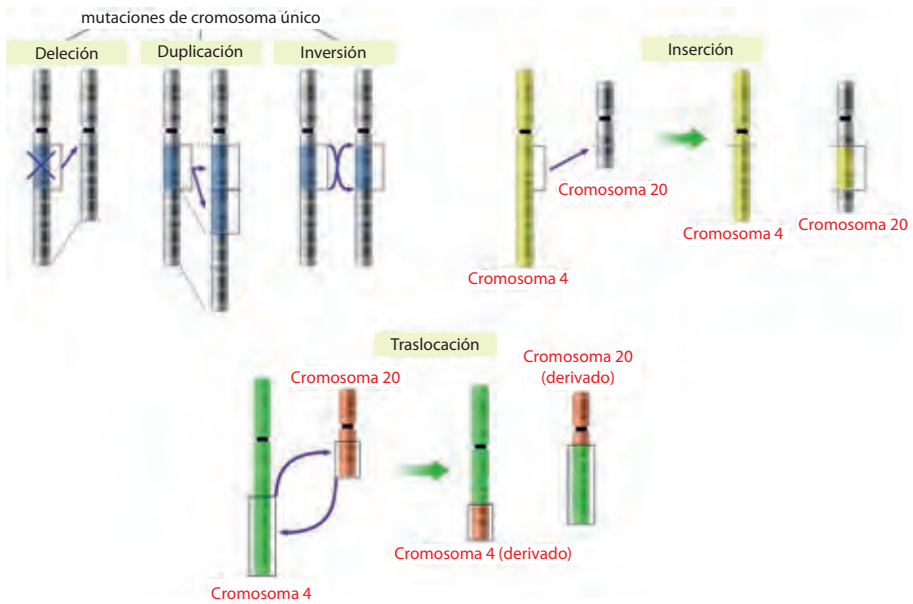


Figura 10. Algunas modificaciones cromosómicas típicas (tomada de Wikipedia).

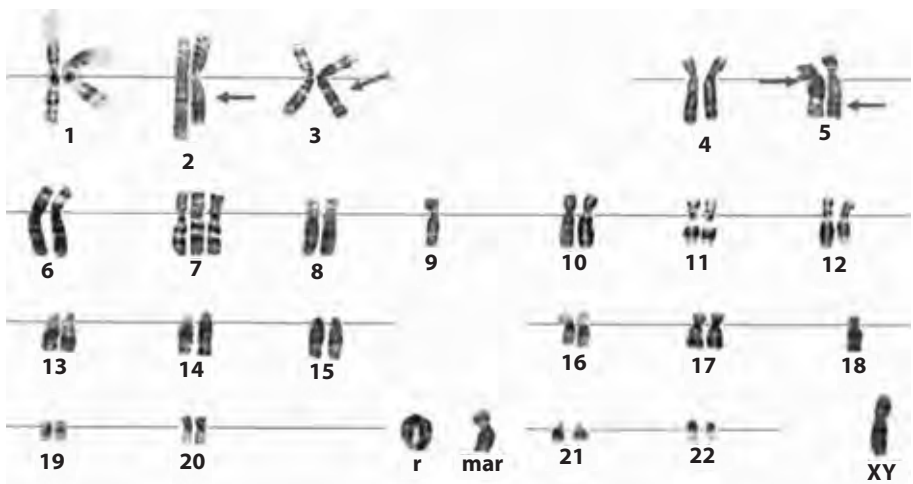


Figura 11. Cariotipo representativo de una célula de carcinoma de vejiga. Es visible un anillo "r" y un cromosoma marcador adicional (mar). Las flechas señalan puntos de ruptura.

Podemos representar de forma esquemática algunas de estas mutaciones de gran escala (Figura 10). Estas formas cromosómicas aberrantes son claramente visibles en microfotografía (Figura 11).

8. Eficacia tóxica de las radiaciones ionizantes

Distintos tipos de radiación muestran diferente toxicidad celular para igual valor de dosis absorbida en todos y cada uno de los efectos biológicos que podemos describir para la radiación. Es un hecho conocido, por ejemplo, que las partículas alfa tienen hasta diez veces más poder carcinogénico que la radiación gamma y los haces de electrones. También la diferente letalidad de distintas radiaciones ha sido medida experimentalmente con gran precisión mediante experimentos de supervivencia celular.

8.1. Eficacia biológica relativa

Para cuantificar la radiotoxicidad de un tipo de radiación utilizamos una magnitud adimensional que denominamos Eficacia Biológica Relativa (EBR, o *RBE* por sus siglas inglesas).

Para una calidad de radiación dada (que vendrá determinada por el tipo de radiación y su energía) se define la EBR como el cociente entre la dosis absorbida necesaria para producir un determinado efecto utilizando una calidad de radiación que consideramos de referencia (y que es actualmente la de RX de 250 keV) y la dosis absorbida necesaria para producir ese mismo nivel de efecto con la calidad de radiación considerada.

$$EBR(Q) = \frac{D_{RX\ 250\ keV}}{D_Q}$$

La función $EBR(Q)$ dependerá en general del efecto considerado, y no solo del tipo de efecto (muerte, carcinogénesis, número de aberraciones cromosómicas, etc.) sino también del nivel de efecto, pues la forma de la curva de respuesta frente a la dosis absorbida varía cuando cambiamos la calidad de la radiación (Figura 12).

Este cambio en la forma de la curva de respuesta significa que las distintas radiaciones tienen profundas diferencias en la estructura y reparabilidad del daño producido en el ADN, no solo en su frecuencia de ocurrencia. Las radiaciones de baja LET presentan respuestas crecientes con la dosis absorbida administrada, en tanto que las radiaciones de alta LET muestran respuestas exponenciales puras, sin variación en un amplio intervalo de dosis absorbida. En

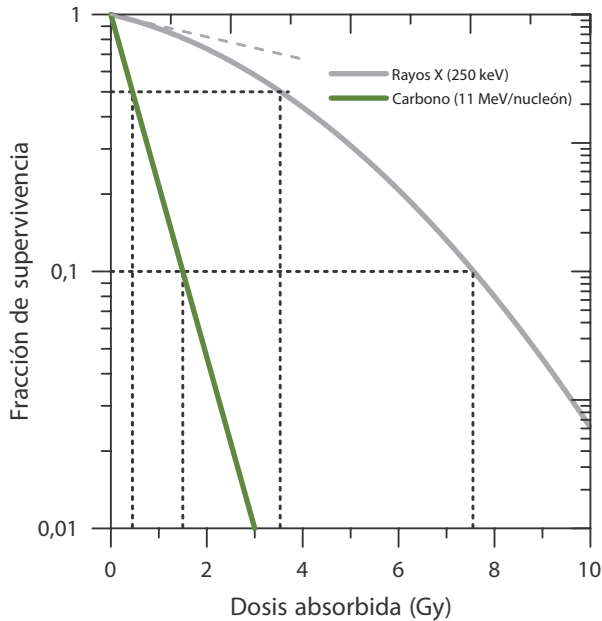


Figura 12. Supervivencia para una misma estirpe celular y dos calidades de radiación. El valor de EBR cambia con el nivel de efecto considerado. Tomada de Tinganelli (Tinganelli 2013).

el límite, para dosis absorbidas muy bajas, la EBR coincide con el cociente de pendientes iniciales que en el caso representado en la figura 12 tiene un valor de 6,5. Para una supervivencia de 50% la EBR toma el valor 5,1, y para una supervivencia del 10% la EBR se reduce hasta 4,3.

Se comprueba experimentalmente que, de forma muy aproximada, la EBR se encuentra bien correlacionada con el valor de LET para todos los tipos de radiación, tal como se muestra en la figura 13, si bien la variabilidad en esta dependencia no es pequeña. La LET será por tanto el parámetro indicador de la calidad de la radiación cuando nos refiramos a su eficacia biológica. Las radiaciones de alta LET provocan en el ADN lesiones de carácter más lesivo e irreparable debido a la fuerte concentración espacio-temporal de ionización. Las radiaciones de alta LET producen mayor número de roturas complejas debido a que el número de ionizaciones por "cluster" es mayor.

Esta relación entre LET y EBR presenta, independientemente del efecto considerado, una estructura en la que podemos distinguir tres regiones bien diferenciadas.

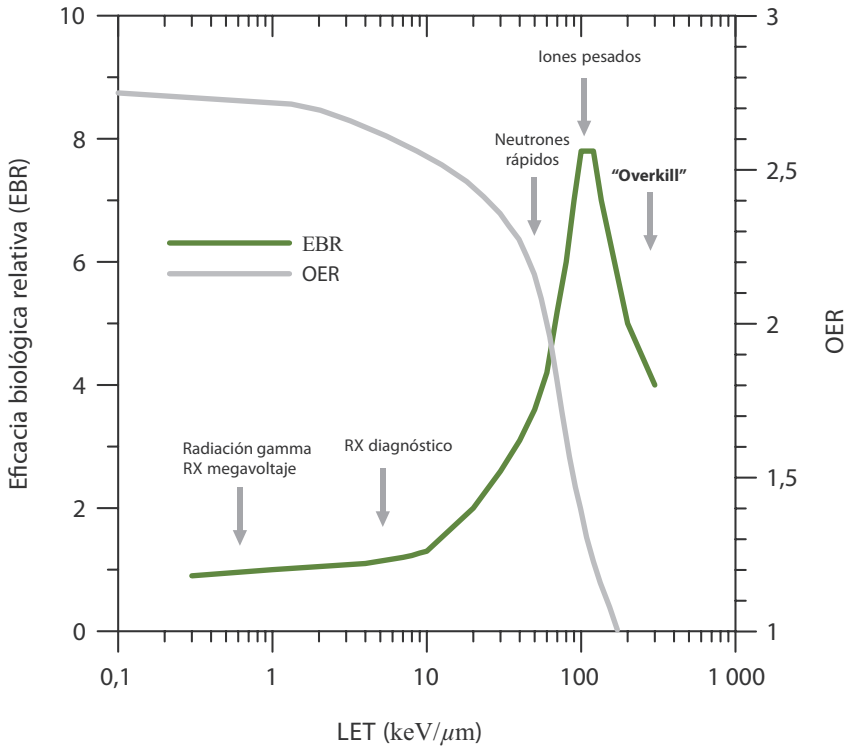


Figura 13. Patrón de dependencia de la EBR y la OER con la LET para muerte celular (fracción de supervivencia del 80%) en condiciones de oxigenación total.

Para valores muy bajos de LET, la EBR es prácticamente constante y toma un valor en torno a la unidad, ligeramente por debajo de la unidad para radiación gamma o RX de megavoltaje, con valores de LET menores de $5 \text{ keV}/\mu\text{m}$ (que es el valor de LET de la radiación de referencia para el efecto biológico, los RX de 250 keV), y ligeramente por encima de la unidad por encima de ese valor de LET y hasta valores en el entorno de los $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$, que es la región en la que encontramos a los protones ($\text{EBR} = 1 \sim 1,5$).

A partir de ese valor comienza una segunda región en la que la EBR aumenta de forma pronunciada hasta su valor máximo, el cual se alcanza, aproximadamente, en torno a los $100\text{-}200 \text{ keV}/\mu\text{m}$. El valor de LET para el cual la EBR toma valor máximo, y el valor de EBR en este máximo, dependen del efecto considerado.

Para valores de LET más elevados aparece una zona en la que la EBR disminuye. Esta reducción no puede interpretarse como una reducción en la ca-

Radiación	Energía	LET (keV/ μ m)	EBR
Fotones	200 keV	2,5	1,1
	^{60}Co	0,3	0,98
	18 MeV	0,25	0,95
Electrones	1 keV	10	1,2
	10 keV	2	1,1
	100 keV	0,5	0,99
	1 MeV	0,2	0,98
Iones	H^+ 2 MeV	17	1,5
	α 5 MeV	90	8
	^{12}C 100 MeV	160	4
Neutrones	2,5 MeV	15-80	1,5 ~ 8
	14,1 MeV	3-30	1,2 ~ 2,2

Tabla 7. Valores de EBR para algunos tipos de radiación empleados en Radioterapia y para un 67% de muerte celular.

pacidad letal de la radiación, lo cual no tendría ningún sentido, sino como una reducción relativa (por unidad de dosis absorbida) debida a que, para valores de LET tan altos, se produce una concentración innecesariamente alta de daño irreparable en una zona del ADN que ya habría sido suficientemente dañada sin tan alta densidad de ionización. La energía que depositamos en esa célula ya dañada no se emplea eficazmente en dañar otra célula y es por tanto desperdiciada, haciendo que por unidad de dosis absorbida esa radiación de tan alta LET resulte menos eficaz para producir el efecto. Denominamos a este fenómeno “*overkill*” (exceso de mortandad) y por esta razón los valores tan altos de LET no son recomendables para la Radioterapia.

La tabla 7 muestra algunos valores típicos de EBR de algunas de las radiaciones empleadas en Radioterapia, y para un 67% de muerte celular.

8.2. LET y efecto oxígeno

Como vimos, la presencia de oxígeno favorece el daño radioinducido aumentando la vida media de los radicales que transmiten ese daño e interfiriendo los mecanismos reparadores celulares, lo que permite que el daño subletal reparable se acumule hasta producir, por interacción de lesiones, un daño irreparable.

Dado que, como hemos visto las radiaciones de alta LET producen, en cada suceso lesivo, una concentración suficientemente alta de ionización y por tanto un daño que es directamente letal, sin necesidad de interacción con otros sucesos, cabe esperar que el efecto oxígeno no sea tan significativo para estas radiaciones de alta LET y alto valor de EBR y así se ha demostrado experimentalmente. Para radiaciones de alta LET el efecto oxígeno es menos intenso, y llega a ser incluso despreciable para valores de LET suficientemente altos (Figura 13). El efecto oxígeno empieza a ser despreciable ($OER < 2$) cuando la EBR de la radiación alcanza valores significativamente altos ($EBR > 4$).

Esto hace de los iones ligeros (especialmente el carbono) herramientas idóneas para tratar tumores en los que la hipoxia es significativa (p. ej. ciertos tumores cerebrales), y unido a sus buenas propiedades físicas y a la posibilidad de modular su tipo y energía de forma que la EBR máxima se alcance precisamente en la región del pico de Bragg, el cual se hará coincidir con el volumen tumoral, nos permitirá alcanzar con este tipo de radiaciones distribuciones de dosis absorbidas óptimas desde el punto de vista radiobiológico.

9. Epigenética y genómica

9.1. Regulación epigenética

Entendemos por regulación epigenética el conjunto de factores externos al genoma que afectan al desarrollo fenotípico de una célula u organismo. Algunos de estos mecanismos son incluso hereditarios. Se trata de procesos bioquímicos que modifican la manifestación fenotípica sin modificar el genotipo. En la actualidad se han descubierto y se siguen descubriendo muchos mecanismos de regulación epigenética y su implicación en muchos procesos biológicos, tanto en el funcionamiento normal como en el desarrollo de patologías, lo que ha modificado sustancialmente nuestra visión de la célula como un mecanismo programado por las instrucciones del ADN.

Los mecanismos epigenéticos están en ocasiones relacionados con señales ambientales, lo que supone una vía de adaptación al entorno mucho más rápida que los mecanismos evolutivos, lo que conocemos como plasticidad fenotípica. Ejemplos de plasticidad fenotípica son las adaptaciones que determinadas especies animales sufren en entornos cambiantes, por ejemplo, la capacidad de algunos peces y reptiles de cambiar de sexo en función de la proporción de sexos en su entorno próximo, las adaptaciones morfológicas ante la presencia de depredadores, los cambios de color estacionales en las crías de ciertas mariposas o la conversión en reina de una larva por la acción de la alimentación (consumo de jalea real).

Uno de los mecanismos moleculares de acción epigenética es la metilación del ADN, la unión de un metilo a la citosina, que produce el cierre de la cromatina y por tanto la silenciación de ciertos genes. Los patrones de metilación son heredables, también en sus formas patológicas (hipo e hipermetilación), por lo que están también asociados a la aparición de patologías hereditarias y a la aparición de estirpes celulares patológicas y, en particular, ciertos cánceres. También es posible actuar sobre la expresión genética modificando las histonas que constituyen el soporte estructural y organizativo del ADN o alterando la forma en que los cromosomas se ordenan en territorios cromosómicos. Así mismo es posible encontrar regulación epigenética en el transporte de la información genética hasta los ribosomas, mediante la acción de ARN de interferencia, que modifica o directamente cancela la transcripción. También se ha probado la contribución de estos mecanismos de regulación epigenética en el desarrollo de ciertos cánceres. No todo es genética en el desarrollo celular.

Genes relacionados con el sistema de reparación celular pueden también sufrir este tipo de modificación colaborando a un incremento en el riesgo carcinogénico, originando de esta manera un proceso de inestabilidad genómica, marca distintiva de la mayor parte de cánceres.

9.2. Genómica

La secuenciación del genoma y la descripción de un genoma estándar sano, establecido por consenso entre los principales grupos de investigación en la materia, y su disponibilidad pública para realizar comparaciones exhaustivas con el genoma de los individuos estudiados, ha significado un hito en la investigación biomédica, y sigue produciendo cada día nuevos y más sorprendentes descubrimientos.

Los procedimientos experimentales para la secuenciación de un genoma particular son tremendamente complejos, pero han ido simplificándose, automatizándose y abaratándose en los últimos cuarenta años (las primeras secuenciaciones datan de principios de los años 70 del siglo pasado) y siguen desarrollándose técnicas más eficientes. Esta revolución ha supuesto que hoy día existan un buen número de laboratorios de genómica y que muchos de ellos interactúen con los servicios clínicos en la búsqueda de mutaciones significativas para la aplicación médica, tanto en aplicaciones diagnósticas como pronósticas y terapéuticas.

El proyecto genoma humano se inició en 1990 con un presupuesto de 2 000 M€ y tardó 13 años en conseguir la secuenciación de un genoma completo. Hoy día es posible obtener la secuencia completa de un individuo en 24 horas y con un coste de 750 €, utilizando un equipamiento cuyo coste total

ronda los 300 000 €. Gracias a estos progresos ha sido posible identificar la causa genética de un gran número de enfermedades, incluso de síndromes muy poco frecuentes, casi individuales, y profundizar en nuestro conocimiento de los mecanismos mutacionales. Recientemente se han realizado importantes descubrimientos relacionados con los efectos de las radiaciones ionizantes y otros agentes mutagénicos y terapéuticos, y siguen realizándose a diario, en lo que sin duda podemos llamar una revolución de la genómica.

Así ha sido posible, por ejemplo, descubrir recientemente que, si bien es cierto que miradas individualmente las mutaciones son inespecíficas, es decir, no pueden asociarse a un agente concreto, lo cierto es que la exposición a un determinado agente mutagénico deja una traza particular e identificable que se manifiesta en la distribución estadística de mutaciones observadas en el tejido expuesto, lo que se conoce como *firma mutacional* del agente. Es aún un área en desarrollo pero puede suponer en un futuro próximo una revolución en prevención, epidemiología y, también, en las consecuencias legales de la exposición ocupacional.

Hoy casi puede asegurarse que la genómica ha abierto, al fin, la puerta a la tan deseada y buscada medicina personalizada.

10. Referencias

- [1] BUXTON G.V. (1982). "*Basic Radiation Chemistry of Liquid Water*". In: J.H. Baxendale and F. Busi, eds. *The study of fast processes and transient species by electron pulse radiolysis: proceedings of the NATO advanced study institute*. Dordrecht: Springer Netherlands, 241-266.
- [2] TINGANELLI W., MA N.Y., VON NEUBECK C., MAIER A., SCHICKER C., KRAFT-WEYRATHER W., DURANTE M. (2013). "*Influence of acute hypoxia and radiation quality on cell survival*". *J. Radiat. Res.* 54 Suppl 1:23-30.
- [3] TURNER J.E. (2007). "*Atoms, radiation, and radiation protection*". 3rd ed. Weinheim: Wiley-VCH.
- [4] UNSCEAR (2000). United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. "*Report. Sources and effects of ionizing radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*". United Nations. New York.
- [5] WARD J.F., EVANS J.W., LIMOLI C.L., CALABRO-JONES P.M. (1987). "*Radiation and hydrogen peroxide induced free radical damage to DNA*". *Br. J. Cancer Suppl* 8:105-12.

11. Bibliografía

- [1] ASAITHAMBY A., HU B., CHEN D.J. (2011). "*Unrepaired clustered DNA lesions induce chromosome breakage in human cells*". Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 108:8293-8.
- [2] AUTSAVAPROMPORN N., MEESUNGNOEN J., PLANTE I., JAY-GERIN J.P. (2007). "*Monte Carlo simulation study of the effects of acidity and LET on the primary free-radical and molecular yields of water radiolysis – Application to the Fricke dosimeter*". Can. J. Chem. 85:214-29.
- [3] BOLZER A., KRETH G., SOLOVEI I., KOEHLER D., SARACOGLU K., FAUTH C., MÜLLER S., EILS R., CREMER C., SPEICHER M.R., CREMER T. (2005). "*Three-dimensional maps of all chromosomes in human male fibroblast nuclei and prometaphase rosettes*". PLoS Biol. 3:e157.
- [4] CHUA M.L.K., ROTHKAMM K. (2013). "*Biomarkers of radiation exposure: can they predict normal tissue radiosensitivity?*". Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.) 25:610-6.
- [5] CITRIN D., COTRIM A.P., HYODO F., BAUM B.J., KRISHNA M.C., MITCHEL J.B. (2010). "*Radioprotectors and mitigators of radiation-induced normal tissue injury*". Oncologist 15:360-71.
- [6] DANHIER P., DE SAEDELEER C.J., KARROUM O., DE PRETER G., PORPORATO P.E., JORDAN B.F., GALLET B., SONVEAUX P. (2013). "*Optimization of tumor radiotherapy with modulators of cell metabolism: toward clinical applications*". Semin. Radiat. Oncol. 23:262-72.
- [7] EVERETT W.H., CUIEL D.T. (2015). "*Gene therapy for radioprotection*". Cancer Gene. Ther. 22:172-80.
- [8] FRIEDLAND W., PARETZKE H.G., BALLARINI F., OTTOLENGHI A., KRETH G., CREMER C. (2008). "*First steps towards systems radiation biology studies concerned with DNA and chromosome structure within living cells*". Radiat. Environ. Biophys. 47:49-61.
- [9] JOINER M., VAN DER KOGEL A. (2009). Eds. "*Basic clinical radiobiology*". 4th ed. London: Hodder Arnold.
- [10] LEHNERT S. (2008). Ed. "*Biomolecular action of ionizing radiation*". New York: Taylor & Francis.
- [11] LOMAX M.E., FOLKES L.K., O'NEILL P. (2013). "*Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy*". Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.) 25:578-85.

- [12] MAINGON P., GOVAERTS A.S., RIVERA S., VENS C., SHASH E., GRÉGOIRE V. (2014). "New challenge of developing combined radio-drug therapy". *Chin. Clin. Oncol.* 3:18.
- [13] MEABURN K.J., MISTELI T. (2007). "Cell biology: chromosome territories". *Nature* 445:379-81.
- [14] MISTELI T. (2007). "Beyond the sequence: cellular organization of genome function". *Cell* 128:787-800.
- [15] MISTELI T. (2010). "Higher-order genome organization in human disease". *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2:a000794.
- [16] MISTELI, T. (2011). "The inner life of the genome". *Sci. Am.* 304:66-73.
- [17] MISTELI T., SOUTOGLOU E. (2009). "The emerging role of nuclear architecture in DNA repair and genome maintenance". *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 10:243-54.
- [18] NEUMAIER T., SWENSON J., PHAM C., POLYZOS A., LO A.T., YANG P., DYBALL J., ASAITHAMBY A., CHEN D.J., BISSELL M.J., THALHAMMER S., COSTES S.V. (2012). "Evidence for formation of DNA repair centers and dose-response nonlinearity in human cells". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 109:443-8.
- [19] PATIL R., SZABÓ E., FELS J.I., BALOGH A., LIM K.G., FUJIWARAY, NORMAN D.D., LEE S.C., BALAZS L., THOMAS F., PATIL S., EMMONS-THOMPSON K., BOLER A., STROBOS J., MCCOOL S.W., YATES C.R., STABENOW J., BYRNE G.I., MILLER D.D., TIGYI G.J. (2015). "Combined mitigation of the gastrointestinal and hematopoietic acute radiation syndromes by an LPA2 receptor-specific nonlipid agonist". *Chem. Biol.* 22:206-16.
- [20] ROSEN E.M., DAY R., SINGH V.K. (2015). "New approaches to radiation protection". *Front. Oncol.* 4:381.
- [21] SCIFONI E., TINGANELLI W., WEYRATHER W.K., DURANTE M., MAIER A., KRÄMER M. (2013). "Including oxygen enhancement ratio in ion beam treatment planning: model implementation and experimental verification". *Phys. Med. Biol.* 58:3871-95.
- [22] SMITS K.M., MELOTTE V., NIESSEN H.E.C., DUBOIS L., OBERIJE C., TROOST E.G.C., STARMANS M.H.W., BOUTROS P.C., VOOIJS M., VAN ENGELAND M., LAMBIN P. (2014). "Epigenetics in radiotherapy: where are we heading?". *Radiother. Oncol.* 111:168-77.

12. Créditos de imágenes de Wikipedia

- [1] Figura 4: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4e/DNA_chemical_structure_es-2008-08-01.svg By derivative work: Jfreyreg (talk) DNA_chemical_structure_es.svg: Miguelsierra (DNA_chemical_structure_es.svg) [CC BY-SA 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>) or GFDL (<http://www.gnu.org/copyleft/fdl.html>)], via Wikimedia Commons.
- [2] Figura 5: Modificada de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Genetic_Code21-version-2.svg
- [3] Figura 6: Modificada de https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c3/Estructuras_cromatina.png
- [4] Figura 7: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/6e/PLoS_Biol_3.5.Fig1b_Nucleus46_Chromosomes.jpg By Andreas Bolzer, Gregor Kreth, Irina Solovei, Daniela Koehler, Kaan Saracoglu, Christine Fauth, Stefan Müller, Roland Eils, Christoph Cremer, Michael R. Speicher, Thomas Cremer [CC BY 2.5 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.5>)], via Wikimedia Commons.
- [5] Figura 10: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/26/Chromosomes_mutations-en.svg By GYassineMrabetTalk This vector image was created with Inkscape. (Own work based on Chromosomen mutationen.png) [Public domain or Public domain], via Wikimedia Commons.
- [6] Figura 11: Imad Fadl-Elmula. Chromosomal changes in uroepithelial carcinomas, Cell & Chromosome 2005 4:1 DOI: 10.1186/1475-9268-4-1 © Fadl-Elmula; licensee BioMed Central Ltd. 2005.

Tema 4: Efectos celulares de la radiación

Manuel Vilches Pacheco

Efectos celulares de la radiación

*Manuel Vilches Pacheco
Instituto de Medicina Oncológica
y Molecular de Asturias (IMOMA)
Centro Médico de Asturias
manuel.vilches@imoma.es*

1. Introducción

Los daños subcelulares que la radiación produce, principalmente aquellos daños del genoma que no han sido correctamente reparados, tendrán con frecuencia un efecto en el desarrollo de la célula (Figura 1).

Pero esta manifestación a nivel celular del daño genético, subcelular, no es inmediata sino que tendrá lugar a lo largo del ciclo vital de la célula, pues son pocas las funciones somáticas vitales que se asocian exclusivamente a un gen específico. Además toda célula dispone de dos alelos por lo que la función asociada se mantendrá al menos parcialmente, de forma que la lesión aleatoria de genes difícilmente provocará una pérdida inmediata de viabilidad de la célula. Además, la célula está dotada de un número suficiente de orgánulos que le permitirán continuar viva realizando las funciones básicas para su propio sostén. La célula irradiada continuará en general su ciclo vital sin que las lesiones del ADN se manifiesten. Durante ese tiempo antes de que la célula ponga en marcha el mecanismo de duplicación, ese daño podría ser reparado de forma que el daño inicial desaparecería y no tendría consecuencias de ningún tipo para la célula o su descendencia.

También puede ese daño genético manifestarse como una mutación inofensiva, la cual no implicará un riesgo para la vida de la célula o su descendencia, ni implicará trastornos funcionales graves. Muchas mutaciones tienen estas características, afectan a una célula somática e implican una modificación funcional mínima que será incluso difícilmente detectable sin el uso de técnicas moleculares.

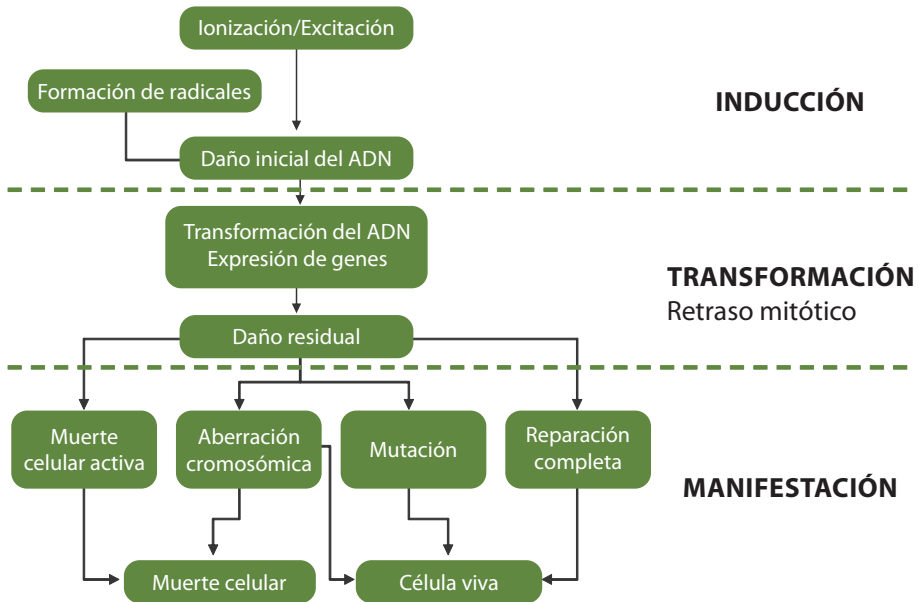


Figura 1. Las etapas del daño celular.

El daño puede manifestarse de forma catastrófica para la célula, provocando su muerte, o incluso para el individuo, si por ejemplo esa muerte se produce junto a la de otras muchas células de forma que comprometa la función de algún tejido vital; o si esa mutación no resulta letal para la célula sino que es compatible con la vida y origina la activación de algún gen promotor de tumores o la inactivación de un gen represor de tumores, lo que podría ser suficiente para iniciar un proceso carcinogénico.

Una última posibilidad es que esa mutación no tenga efecto somático en la célula en la que se produjo, pero de lugar a una inestabilidad genómica que resulte, a medio plazo y tras algunos ciclos reproductivos, en la pérdida de la capacidad proliferativa en la descendencia de la célula dañada o en la aparición de un genotipo carcinogénico en dicha descendencia.

Históricamente las mutaciones y las lesiones del ADN son vistas como conversiones moleculares únicas y aisladas, por lo que difícilmente, una vez producidas, podrá identificarse la causa que las produjo. Se dice por ello que el daño producido por la radiación es inespecífico. Hoy día, sin embargo, se presta atención al hecho de que estas lesiones no aparecen de forma aislada, pues los agentes que las producen difícilmente actuarán de forma tan localizada, sino que lo hacen junto a otras lesiones del ADN y la distribución estadística de to-

das ellas sí guarda cierta relación con el agente que las produjo. Estos patrones mutacionales característicos serían así una especie de firma mutacional propia de cada agente, lo que permitiría determinar si el agente actuó o no sobre una célula dada. En cualquier caso, incluso disponiendo de esa información, esta relación no será en ningún caso absolutamente determinista y no podrá descartarse la posibilidad de que la mutación estudiada haya sido de hecho producida por la acción de un agente distinto, aunque la probabilidad sea menor.

2. Ciclo celular

La célula eucariota, dotada de vida y en estado proliferativo, recorre desde el momento en que nace un ciclo vital que llamamos ciclo celular. La célula, surgida de la mitosis de su progenitora, crece hasta reproducirse a través de una nueva mitosis, produciendo dos células hijas. Estas células, a su vez, recorren ese mismo camino hasta sufrir ellas mismas sus respectivas mitosis, en lo que podemos interpretar como un ciclo celular continuado. Llegado el momento, bien por causas naturales o patológicas, este ciclo puede detenerse de forma temporal o definitiva, y la célula deja de crecer y reproducirse, bien por haber entrado en un estado de espera, o quiescente, bien por haberse transformado en una célula nueva, diferenciada y no proliferativa, bien por la pérdida definitiva de su capacidad reproductiva (que denominamos muerte reproductiva) o bien por la detención de todas sus funciones vitales, lo cual suele requerir la participación activa de la propia célula, lo que denominamos en general muerte celular activa o suicidio celular.

El conocimiento de este ciclo, que una célula y sus descendientes recorren una y otra vez, es relevante principalmente por dos razones: la primera porque la existencia de este ciclo condiciona la forma en que las células responden al daño genético y cómo este se manifestará, y la segunda porque el estado cambiante del ambiente celular y del propio genoma a lo largo de ese ciclo explicará la diferente radiosensibilidad que una misma célula muestra en idénticas condiciones externas pero en momentos diferentes de su desarrollo, o la diferente respuesta de los distintos tipos celulares.

2.1. Fases del ciclo celular

En el ciclo vital de cualquier célula (Figura 2), podemos identificar dos fases claramente diferenciadas. La más llamativa y característica es la fase de duplicación, o mitosis, que identificamos con la letra M (realmente la división celular puede producirse de dos formas diferentes, mediante mitosis o mediante meiosis, según se trate de una célula somática o de una célula germinal, respectivamente; por ahora solo nos ocuparemos de la primera, dejando la des-

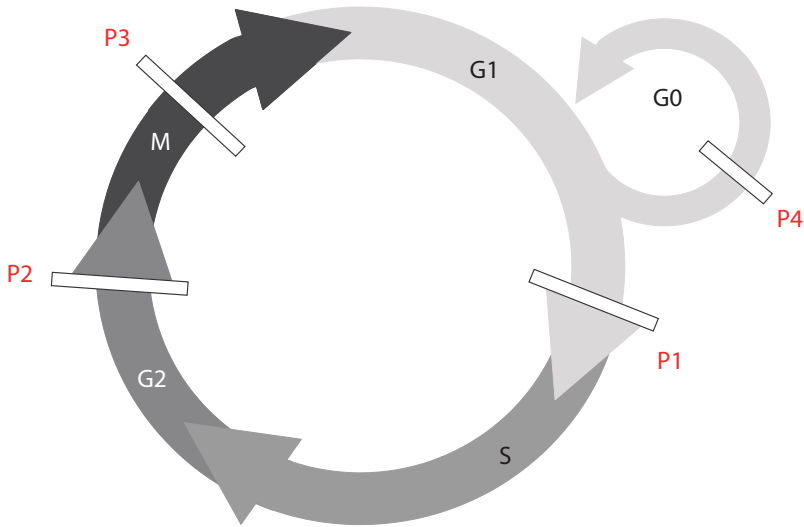


Figura 2. Representación esquemática del ciclo celular con sus fases y algunos puntos de control del ciclo.

cripción de la meiosis para otro apartado). La otra fase, llamada de síntesis e identificada con la letra S, se caracteriza porque en ella tiene lugar la duplicación del contenido celular, principalmente del genoma, pero también de otros orgánulos.

Entre estas dos fases se disponen dos fases de menor actividad, que identificamos con la letra G (de la palabra inglesa “gap” que se utiliza para referirse a ellas). Tendremos así una G1, tras la mitosis y precediendo a la síntesis, y una G2, tras la síntesis y precediendo a la mitosis. El término interfase se utiliza también para referirse a toda la parte del ciclo celular que no es mitosis y engloba las dos fases intermedias G1 y G2 y la fase de síntesis.

La duración del ciclo y de cada una de sus etapas depende de la estirpe celular, y para una estirpe dada dependerá también de las condiciones ambientales o de desarrollo de la célula o el individuo. El ciclo es secuencial e irreversible.

Describamos brevemente cada una de estas fases.

- *Fase de crecimiento (G1):* tras la división de la célula madre, cada una de las células hijas comienza su propio ciclo celular con una fase de crecimiento, G1, en la cual la célula aumenta su contenido citoplasmático sintetizando ARN y proteínas y aumenta también el número de orgánulos celulares. También en esta fase la célula se provee de reservas energéticas en forma de adenosín-trifosfato. Es en general la fase más

duradera del ciclo, y es fácil que ocupe entre el 40 y el 70 % del mismo, dependiendo del tipo celular considerado (en algunos casos, hasta el 90% del ciclo pertenece a esta fase). Durante todo ese tiempo el ADN celular permanece confinado en el núcleo en forma no condensada, como fibra de cromatina. En tal estado, el código genético resulta más accesible para procesar las instrucciones necesarias para el normal funcionamiento celular.

- *Estado quiescente (G0):* desde la fase G1 postmitótica, la célula puede entrar en un estado de reposo o quiescencia durante el cual la célula no progresa en el ciclo ni se desarrolla. Las condiciones que hacen que una célula entre en estado quiescente pueden ser muy variadas, pero en general guardan relación con las condiciones ambientales y la disponibilidad de nutrientes aunque también con la ausencia de señales de crecimiento desde el entorno celular, bien como parte del normal desarrollo tisular o bien por causa de una situación patológica. Algunas células, por ejemplo las neuronas, pueden permanecer en estado quiescente durante años. Otras, por ejemplo las células musculares cardíacas, en sus formas completamente maduras, diferenciadas, permanecen en G0 por el resto de su vida, sin posibilidad de volver a reincorporarse al ciclo celular (si bien cada día hay más evidencia de que todas las células pueden, llegado el momento, abandonar su estado de quiescencia).
- *Fase de síntesis (S):* cuando, respondiendo a su propia programación y a los estímulos externos, la célula emprende el camino de la replicación se pone en marcha la segunda etapa del ciclo. La etapa de síntesis abarca también entre el 40 y el 70 % del ciclo (el balance exacto entre las dos fases más duraderas, G1 y S depende de la estirpe celular y del estado de desarrollo) y, durante la misma, la célula duplica el contenido genético y el contenido proteínico del núcleo (también en este momento se duplica el centriolo desde el que se construirá el huso mitótico) y otros orgánulos, tales como mitocondrias, ribosomas, etc. Cada cromosoma, aun en forma no condensada, inicia el proceso de duplicación descrito en el capítulo anterior. La cromatina se desprende de buena parte de las proteínas estructurales y de soporte y la doble cadena se rasga. A partir de cada rama se genera una copia complementaria y como resultado de este proceso se obtendrán dos copias del cromosoma original. Este proceso es tremendamente exhaustivo y demandante de energía.
- *Fase premitótica (G2):* esta fase ocupa entre un 10 y un 15% del tiempo del ciclo. Continúa la síntesis de proteínas necesarias para la mitosis y la célula, que ha agotado su reserva energética durante la fase de síntesis, recupera y almacena la energía necesaria para afrontar la siguiente fase.

- **Mitosis (M):** la fase de división propiamente dicha apenas ocupa un 5% del tiempo del ciclo. La fase comienza con la condensación de los cromosomas en su forma metafásica y continúa con la ruptura de la membrana nuclear, la formación del huso, el alineamiento de los cromosomas y su migración a los centrómeros y la posterior división del citoplasma por estrangulamiento de la membrana nuclear (citocinesis).

2.2. Control del ciclo y retraso mitótico

La dinámica del ciclo se controla mediante dos familias de proteínas. Uno de esos grupos es el formado por las ciclinas y el otro una familia particular de proteínas cinasas que denominamos cinasas dependientes de ciclinas (CDK, de "cicle dependent kinasas"). Este control se realiza de forma continuada, sin transiciones bruscas, si bien la concentración de estas enzimas de control varía muy notablemente a lo largo del ciclo y es máxima en determinados momentos que podemos relacionar con el inicio de las diferentes fases (Figura 3).

Las cinasas (quinasas o kinasas, pues los tres nombres se utilizan casi con igual frecuencia) son proteínas capaces de regular la actividad de otras proteínas y enzimas mediante fosforilación. Las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) actúan sobre el conjunto de enzimas implicadas en la dinámica del ciclo. Para realizar esa función de control por fosforilación, las CDK requieren unirse

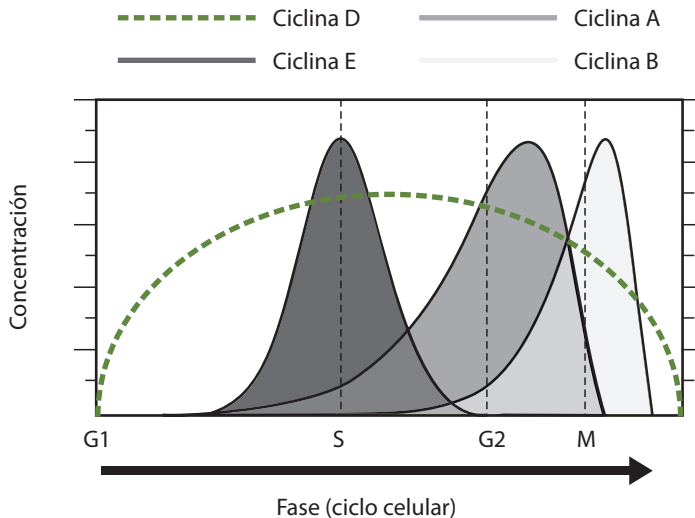


Figura 3. Representación esquemática de la concentración de los diferentes tipos de ciclinas a lo largo del ciclo celular. El cambio de las concentraciones promueve las transiciones entre las fases del ciclo.

a ciclinas, y están a su vez reguladas por otras cinasas dependientes de ciclinas y por otras enzimas, tales como las fosfatasas, lo que puede darnos idea de la enorme complejidad de este sistema de regulación. Es fácil imaginar que mutaciones de los genes relacionados con la codificación de cinasas pueden estar implicadas en el proceso carcinogénico y, en efecto, han sido observadas en una gran variedad de cánceres. Esto convierte la inhibición de estas cinasas en una diana terapéutica de interés que ya ha sido ensayada con éxito.

En el punto P1, situado al final de la fase G1, se verifica que el ADN original, que será utilizado como modelo en la siguiente fase de síntesis, se encuentra en buen estado. Si la verificación tiene éxito, la duplicación del ADN puede realizarse; en caso contrario se activan los mecanismos de reparación del ADN.

El segundo punto de control, P2, se ubica al final de la fase G2, inmediatamente antes de la entrada en mitosis. En este punto, la célula verifica que el ADN se ha replicado correctamente y que ambas copias son *aceptables*.

El proceso de verificación y reparación del ADN en cada punto de control no dura indefinidamente y tiene que concluir. Si llegado ese momento los controles indican que la calidad del ADN no es apta para garantizar la replicación, la célula puede entrar en un estado de senescencia que aunque es similar a la quiescencia (G0) no deben confundirse, pues la senescencia no es reversible. La célula puede también iniciar un proceso de muerte activa o apoptosis.

La mitosis se inicia con la activación del complejo ciclina-cinasa denominado factor promotor de la mitosis (MPF), el cual promueve a su vez la fosforilación en cadena de todas las enzimas requeridas para condensación y segregación de los cromosomas, la separación de los centrosomas y la unión al huso mitótico. La inactivación del MPF deshace estas transformaciones y restituye cada una de las células hijas al estado de interfase G1.

El tercer punto se sitúa dentro de la fase de mitosis, entre la metafase y la anafase, y verifica que todos los cromosomas se han unido correctamente al huso mitótico de forma que su reparto entre las células hijas sea correcto. Si no es el caso, la célula puede interrumpir temporalmente el ciclo, para permitir la acción de los mecanismos reparadores que modifiquen este ensamblaje defectuoso. Pero dado que la célula no puede revertir la mitosis y volver al estado previo de interfase, un error no reparado y detectado en este punto de control significará la iniciación de un proceso apoptótico.

Un cuarto punto de control se ubica en la fase G0 y tiene como misión verificar si se dan las condiciones para retornar al ciclo proliferativo.

Existen tres clases de genes que codifican proteínas relacionadas con el control del ciclo:

- genes que codifican proteínas necesarias para llevar adelante el ciclo, como por ejemplo aquellas implicadas en la síntesis;
- protooncogenes que codifican proteínas reguladoras positivas (ciclinas y cinasas), es decir proteínas que promueven la entrada en replicación y
- genes supresores tumorales que codifican proteínas capaces de detener el ciclo proliferativo.

La alteración, silenciamiento o sobreexpresión de cualquiera de esos genes puede estar relacionada con un proceso carcinogénico y, en ocasiones, no de forma trivial, pues la vida de la célula es un equilibrio sutil entre la opción de no reparar y sucumbir, y la de reparar a riesgo de realizar la duplicación de un material genético inapropiado. Así, se ha podido demostrar la relación de algunos cánceres con la sobreexpresión de proteínas implicadas en la reparación de los errores ocurridos durante la replicación.

La respuesta al daño celular, con la activación incrementada de todos esos mecanismos de control y reparación implicados, provoca que cuando las células son irradiadas el ciclo celular se retrase por algún tiempo. Este retraso se manifiesta en un alargamiento en el intervalo de tiempo hasta la siguiente mitosis, que conocemos como retraso mitótico (Figura 4). Esta es la primera respuesta fisiológica celular a la irradiación. Todas las células sufren retraso mi-

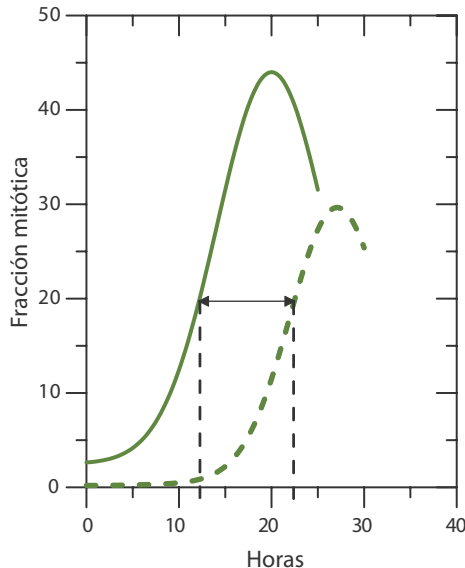


Figura 4. Definición gráfica esquemática del retraso mitótico.

tótico, y es la duración temporal de este retraso, no el número de células afectadas, la magnitud relacionada con la dosis absorbida (y es aproximadamente de 1 h/Gy). El retraso depende de la fase del ciclo en el que la célula se encuentra en el momento en que fue irradiada. Dado que la mitosis es un estado en el que la célula no puede mantener los procesos metabólicos vitales, la célula irradiada durante su mitosis continúa sin retraso.

El retraso mitótico se interpreta como una respuesta destinada a ofrecer a la célula la oportunidad de reparar el daño del ADN, si bien algunos experimentos han podido demostrar que esta estrategia no siempre tiene éxito y, por ejemplo, células a las que se ha extraído el gen p53 y que no manifiestan retraso en G1 resultan ser más radiorresistentes que sus hermanas normales. La parada en G2 sí parece en cambio estar relacionada con la reparación del daño y la radiosensibilidad.

Retraso y muerte no están relacionados, o al menos esta relación no es trivial, como muestra el distinto comportamiento que ambos fenómenos manifiestan cuando modificamos las condiciones de irradiación.

3. Muerte celular

La muerte celular es la más importante forma de respuesta a la radiación, al menos en los niveles de dosis absorbida con los que trabajamos en la Radioterapia del cáncer.

El efecto terapéutico de las radiaciones se basa en su capacidad de matar las células tumorales. También los efectos adversos del tratamiento son la manifestación de la inevitable muerte de células de los tejidos sanos adyacentes al tumor y cuya irradiación no podemos evitar en cierto grado (de hecho, la capacidad técnica para irradiar los tejidos tumorales evitando irradiar los tejidos sanos, esa irradiación indeseada del tejido sano adyacente, es clave para el éxito de la terapia).

En general, la muerte de la célula irradiada no ocurrirá de forma inmediata. El daño sufrido será principalmente un daño en el ADN, y este, como vimos en el capítulo anterior, difícilmente será de tal gravedad que impida a la célula realizar sus funciones vitales elementales. Puede tal vez modificar parcialmente su comportamiento, pero dado que el material genético está duplicado y cada carácter viene determinado por un par de genes homólogos, este cambio rara vez tendrá consecuencias drásticas que impliquen la muerte por falta de funcionalidad. En realidad, como veremos, la muerte de una célula (y otros efectos celulares) será un suceso regulado por todo el sistema de respuesta al daño en el ADN y no un mero proceso mecánico. La célula participa activamente en la

forma en que el daño subcelular trasciende al nivel celular, y, en algún determinado momento, llegado el caso, *elige* morir y la *forma* en que morirá.

Hay muchas formas de muerte celular, y varias de ellas aparecen como respuesta a la radiación en distinta proporción, dependiendo de la estirpe celular, las circunstancias en las que la irradiación se produce y el tipo de daño. De hecho, es muy probable que muchos mecanismos de muerte se activen simultáneamente aunque solo se haga patente aquél que actúa en cada caso con mayor rapidez, el cual no necesariamente coincidirá con el que se active con más facilidad. Una cosa y la otra no tienen por qué estar relacionadas, e investigar en profundidad el fenómeno requerirá la manipulación genética de los clones para inhibir unos mecanismos y observar la respuesta de otros. Cada una de estas formas de muerte se asocia a una particular respuesta bioquímica a ese daño, una pauta temporal diferente y una diferente manifestación en forma de cambios morfológicos. Describiremos las características de cada una de estas vías en un subapartado más adelante, centrándonos por ahora en algunos aspectos genéricos.

La muerte celular puede ser inmediata, y tener lugar antes de que la célula se divida, aunque esta no es la situación más frecuente. Llamamos a esto muerte en interfase y son particularmente algunas estirpes celulares especialmente proliferativas las que la sufren (el ejemplo más notable son los linfocitos) y en los tejidos tumorales surgidos de estas estirpes, los cuales mostrarán una especial radiosensibilidad y muy buena respuesta al tratamiento con radiación.

Pero será la muerte diferida, aquella que ocurre tras uno o más intentos de división celular, la que con mayor frecuencia observaremos en los tejidos proliferativos, tanto sanos como enfermos.

3.1. Definición y cuantificación de la muerte celular

Por toda esta complejidad, la muerte de cada célula tendrá lugar en un momento diferente después de la agresión. Algunas sobrevivirán, otras morirán sin llegar a dividirse, y otras lo harán tras experimentar unas pocas divisiones celulares. El número exacto de ciclos que realizará cada célula antes de morir a causa del daño es impredecible, aunque se acepta que en raras ocasiones la célula morirá después de haber logrado completar seis ciclos.

Es difícil por tanto cuantificar con exactitud la muerte celular desde una perspectiva individual (y hasta recientemente fue difícil distinguir los distintos modos de muerte, con sus diferentes pautas morfológicas, funcionales y temporales) y como alternativa se define lo que se conoce como muerte clonogénica.

Se define la supervivencia clonogénica de la célula como el mantenimiento de su capacidad para proliferar indefinidamente. Por el contrario, diremos que una célula ha sufrido una muerte clonogénica si ha perdido esta capacidad reproductiva infinita.

La muerte clonogénica solo tiene sentido para líneas celulares proliferantes, como es el caso de los tumores y gran parte de los tejidos sanos, pero no en el caso de células diferenciadas terminales (a pesar de ello y desde la perspectiva clínica, los efectos en estos tejidos pueden, y suelen, estar condicionados por la mortalidad de los tejidos indiferenciados y proliferativos de los cuales proceden).

Ciertamente, toda célula, incluso dotada de los nutrientes necesarios, sufrirá tarde o temprano un envejecimiento y acabará por morir. Será necesario entonces limitar el intervalo de tiempo, o mejor el número de divisiones celulares, que deberá vivir una célula para que podamos establecer que la misma ha mantenido su capacidad clonogénica. Dado que es raro observar que una célula muera por la acción de un agente externo después de haber realizado seis divisiones, podemos establecer ese número como criterio para decidir que la célula ha mantenido su capacidad de división. De esta forma, si la célula irradiada es capaz de generar una colonia con más de 50 individuos ($2^6 = 64$) diremos que ha formado un clon, y que ha mantenido su capacidad clonogénica.

La medida de la supervivencia, es decir, la determinación de la fracción de células de una población que sobreviven a un determinado nivel de exposición a un agente, puede realizarse por varios métodos. El ensayo clonogénico a partir de células irradiadas *in vitro* o "*in vivo*", ha sido la técnica más empleada hasta hace pocos años para la determinación de la supervivencia.

El ensayo clonogénico parte de un clon obtenido a partir de una muestra mantenida en laboratorio (lo que denominamos una *línea celular*) o de la biopsia de un tumor. El clon, que deberá tener un número suficiente de células, puede cultivarse en *monocapa*, adherido a la superficie de un contenedor y prácticamente bidimensional. Una vez alcanzado un número de células suficiente para el diseño experimental, el clon es disgregado en sus células individuales por medios químicos y mecánicos. Las células disgregadas se siembran en número conocido en nuevos recipientes con medio de cultivo, y son tratadas para paralizar su proliferación durante el intervalo de tiempo que transcurrirá desde la siembra hasta la realización del experimento. Cada recipiente es expuesto a dosis conocidas del agente cuyo efecto deseamos estudiar o no se irradia para usar como muestra control (dosis cero) respecto a la cual referir el efecto de la exposición. El uso de muestra control es necesario para sustraer el efecto de todos los posibles factores de influencia no controlados de forma explícita

en el diseño experimental y que se concretaran en lo que conocemos como *eficacia de siembra*. Tras la exposición, los contenedores se mantienen en condiciones óptimas de temperatura y nutrientes para permitir la proliferación de las células supervivientes. Transcurrido un tiempo suficiente (entre 1 y 2 semanas) se fijan y tiñen las colonias y se contabiliza el número de ellas formadas en cada contenedor. Algunas células pueden generar "minicolonias", pues aunque dañadas, mantienen una capacidad clonogénica limitada que termina por perderse definitivamente transcurridas algunas, pocas, generaciones. Esas células no se consideran por tanto supervivientes.

La proporción entre el número de colonias resultantes y el de células sembradas nos determinará la fracción de "supervivencia" entendida esta como mantenimiento de la capacidad clonogénica ilimitada de la descendencia:

$$S = \frac{n^{\circ} \text{ colonias formadas}}{n^{\circ} \text{ colonias sembradas}} \times \frac{1}{EC} \quad (1)$$

Dado que, incluso sobre células intactas, la manipulación experimental produce cierta pérdida en la eficacia de siembra, será necesario corregir por un factor denominado *eficacia de cultivo* (*EC*). Para calcularlo, junto a los agregados irradiados se incluyen agregados "control" no irradiados. La eficacia de siembra vendrá dada por:

$$EC = \left(\frac{n^{\circ} \text{ colonias formadas}}{n^{\circ} \text{ colonias sembradas}} \right)_{\text{control}} \quad (2)$$

Actualmente el cultivo en monocapa está siendo complementado en el laboratorio de radiobiología tumoral con el de *esferoides celulares* (Figura 5). El esferoide celular es un agregado tridimensional de células, que se desarrolla en suspensión en un medio de cultivo en un contenedor cuyas paredes han sido cubiertas con agar para evitar que el esferoide se adhiera y adopte una distribución monocapa. Esto da lugar a agregados altamente simétricos (aproximadamente esféricos) y suponen un modelo más realista de los tumores, pues, a diferencia del cultivo en monocapa, en ellos se reproducen, y pueden ser estudiados, fenómenos de cinética celular que tienen lugar en los tumores reales tridimensionales.

Los esferoides celulares son una herramienta muy útil para el estudio de la biología tumoral. Su uso permite estudiar algunos aspectos esenciales para comprender la dinámica del crecimiento, por ejemplo:

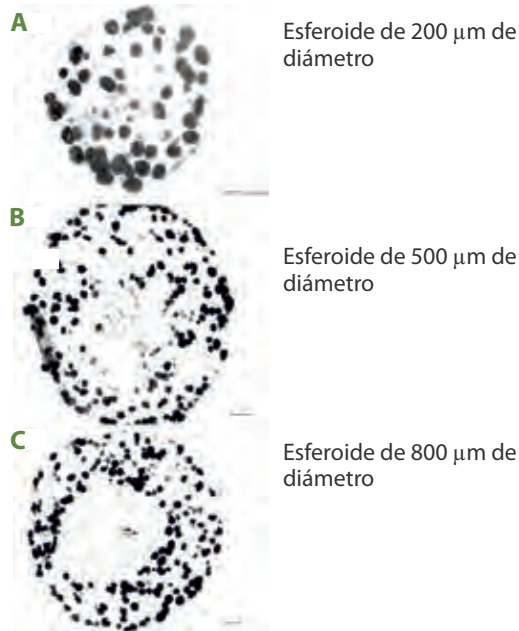


Figura 5. Secciones de tres esferoides tumorales de tamaño creciente. En el mayor de ellos es visible el núcleo necrótico (caracterizado por la ausencia de tinción metabólica). Tomada de Olea (Olea y cols. 1992).

- El aporte de nutrientes, su difusión a través del empaquetado celular y su distribución en el esferoide, especialmente la medida de la concentración de oxígeno mediante electrodos.
- Penetración de fármacos y agentes quimioterápicos.
- Procesado de productos del metabolismo.
- Dependencias topológicas de la proliferación celular.
- Variabilidad en la distribución celular en función de la profundidad.

El esferoide irradiado puede disgregarse para realizar un ensayo clonogénico. Pero si irradiamos y disgregamos un esferoide, la disgregación impide que su comportamiento siga siendo estudiado más allá del ensayo clonogénico, y esto dificulta o imposibilita el estudio de aspectos muy importantes de la respuesta tumoral a la radiación, como, por ejemplo, el efecto del fraccionamiento en la irradiación de cada esferoide individual (irradiándolo repetidamente), o su respuesta a largo plazo.

Por ello, se han propuesto otros métodos de cuantificación de la supervivencia que no requieren la disgregación y destrucción del esferoide. Entre estos métodos, el de mayor aceptación hasta la fecha ha sido el estudio de recrecimiento.

En este tipo de ensayo se asume que el número de células en el esferoide es proporcional al volumen, es decir, que cada célula ocupa un volumen fijo. El tamaño del esferoide justo antes de ser irradiado es determinado por la medida de dos diámetros aproximadamente perpendiculares entre sí. Después de la irradiación el esferoide es medido de nuevo repetidas veces, con intervalos de tiempo establecidos. Se genera de esta forma una curva de crecimiento que no adopta en general una forma exponencial, como cabría esperar si el ritmo proliferante fuera constante (Figura 6).

Un ritmo proliferante constante significa que la población aumenta en una proporción fija para intervalos de tiempo iguales, por ejemplo, que la población se duplica en un intervalo de tiempo fijo, T_{dup} , lo que genera un crecimiento exponencial (ecuación (3)).

$$N = N_0 \cdot 2^{t/T_{dup}} = N_0 \cdot e^{t \cdot \ln 2 / T_{dup}} \quad (3)$$

En su lugar, se adopta un modelo de crecimiento conocido como gompertziano (ecuación (4)), en el cual el volumen del esferoide no crece indefinidamente, sino que está limitado, lo que reproduce la situación clínica y experimental más común, en la que el volumen tumoral no crece indefinidamente por varias razones, entre las cuales las más importantes son la menor disponibilidad de nutrientes y el aumento de la presión de los tejidos adyacentes a medida que el tumor aumenta su tamaño. En este modelo las células proliferan de acuerdo con una curva que inicialmente tiene una forma prácticamente exponencial pero que presenta un ritmo proliferativo decreciente (lo que introduce en cierta forma la reducción de capacidad clonogénica de las capas internas del esferoide):

$$V^{sup}(t) = V_0^{sup} \cdot \exp \{A [1 - \exp(-at)]\} \quad (4)$$

Si en este modelo de crecimiento consideramos la posibilidad de que tras la irradiación una fracción de la población celular haya perdido la capacidad proliferativa tendremos un modelo en el que se distinguirán dos contribuciones al volumen total del esferoide: una fracción de células proliferativas, supervivientes, que proliferan de acuerdo con el modelo gompertziano, y una frac-

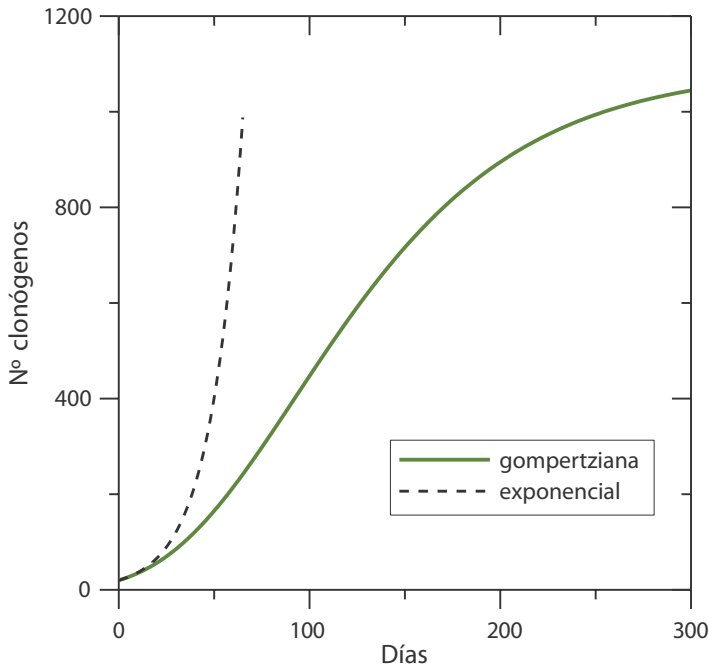


Figura 6. Representación gráfica esquemática de los dos modelos de crecimiento más utilizados.

ción de células no proliferativas, o esterilizadas, para las cuales se asume una cierta curva de eliminación del esferoide (generalmente, una forma sigmoidea decreciente).

La forma general del modelo viene dada entonces por las siguientes ecuaciones:

$$V(t) = V^{\text{sup}}(t) + V^{\text{est}}(t) \quad (5)$$

$$V(t) = (V_0 - V_0^{\text{sup}}) \frac{1 + \exp(-kT)}{1 + \exp[k(t - T)]} + V_0^{\text{sup}} \exp\{A[1 - \exp(-at)]\} \quad (6)$$

El ajuste del modelo para los datos experimentales de recrecimiento es posible para toda la amplia gama de respuestas observadas experimentalmente, y una vez realizado, suministra de forma directa el valor de la fracción de supervivencia.

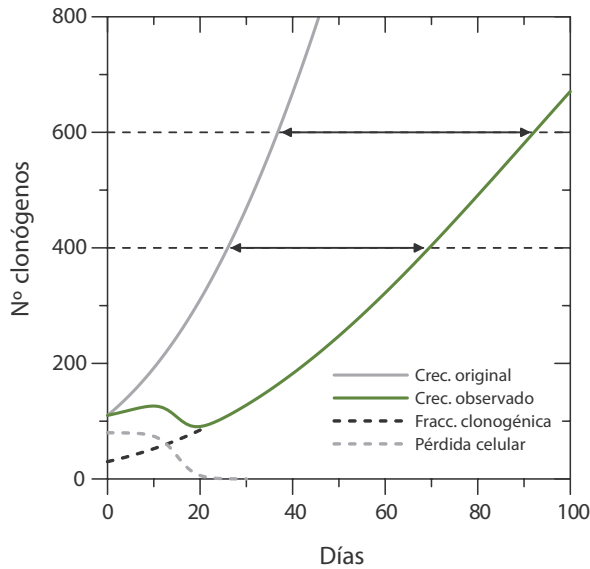


Figura 7. Representación esquemática de los componentes de la curva de crecimiento en esferoides.

Distintos métodos matemáticos permiten comparar el crecimiento gompertziano de esferoides control y esferoides irradiados, y se obtiene así la fracción de supervivencia. Algunos de estos métodos se basan en la observación del retraso temporal que la irradiación provoca respecto del crecimiento del esferoide observado antes de ser irradiado (Figura 7), si bien este método tiene algunos problemas metodológicos tales como la definición precisa de este retraso temporal, que en general dependerá del volumen de equivalencia considerado para establecer el intervalo temporal. La curva gris continua muestra el crecimiento gompertziano de una población original de un esferoide con 110 células. La curva negra continua muestra el crecimiento observado tras irradiar ese esferoide a una dosis absorbida dada. La línea negra de trazos muestra el crecimiento de la fracción superviviente (aproximadamente 30 células, es decir, aproximadamente un 30% de supervivencia). La suma de ambas curvas da como resultado la variación de volumen realmente observada. Como puede apreciarse, el esferoide irradiado tarda más tiempo en alcanzar un mismo número de células, pero es obvio que este tiempo varía dependiendo de si lo evaluamos para un total de 400 células o para un total de 600 células.

Un método más preciso para calcular la fracción de supervivencia en esferoides consiste en hacer una regresión de los datos al modelo completo, (ecuación (6)), incluída la pérdida celular, para determinar directamente la fracción

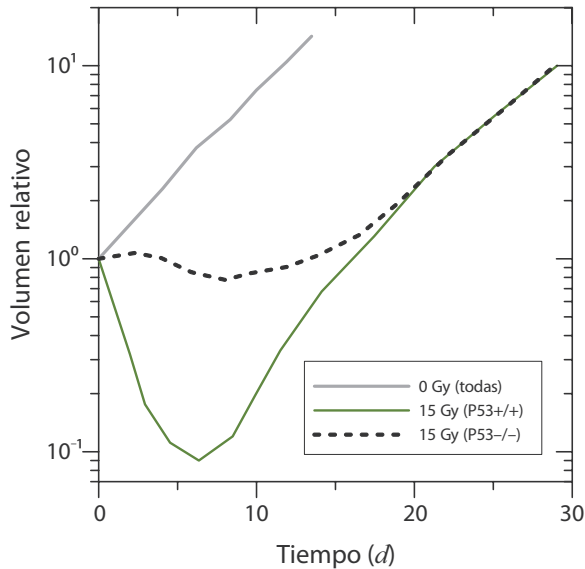


Figura 8. Supervivencia tras 15 Gy para dos cepas de una misma línea celular. Una de las cepas mantiene los genes relacionados con p53 y su capacidad apoptótica, mientras en la otra estos genes no están presentes. La primera muestra una respuesta rápida a la radiación, si bien el retraso en el tiempo de duplicación es idéntico en ambas cepas, lo que muestra que la mortalidad ha sido idéntica (figura adaptada de Joiner y Kogel (Joiner y Kogel 2009)).

de células supervivientes a partir de la forma de la curva de recrecimiento tras la irradiación.

El modelo ajustado permite determinar directamente la fracción superviviente, sin verse afectado este cálculo por la forma particular de la componente de eliminación celular pues este comportamiento inicial transitorio no guarda relación con la radiosensibilidad, sino con la rapidez con que las células mueren en respuesta a la irradiación y son eliminadas del esferoide, lo cual no es estrictamente lo mismo. Podemos ver esto en el estudio de supervivencia de dos estirpes celulares (Figura 8) idénticas salvo por la presencia/ausencia de los genes que codifican la proteína p53, una proteína supresora de tumores, clave en el control del ciclo celular y el mecanismo de apoptosis (del que se hablará más adelante). Sin irradiar, ambos tipos celulares proliferan de forma idéntica, pero tras la irradiación, la cepa que tiene activos los genes que codifican p53 muestra una rápida respuesta apoptótica (muerte inmediata), con decrecimiento del volumen tumoral, mientras que la cepa en la que estos genes no están presentes no muestra esa respuesta rápida sino que la muerte ocurre de forma diferida en el tiempo, tras algunos ciclos celulares. A pesar de esta

diferencia transitoria en la respuesta inicial, la supervivencia en ambas cepas es idéntica (aproximadamente una supervivencia del 10%), como muestra la coincidencia de ambas curvas de recrecimiento trascurrido tiempo suficiente.

Los ensayos de supervivencia *in vitro* han suministrado información cualitativa muy importante, aunque sus resultados cuantitativos discrepan con los derivados de la observación clínica, debido a que la radiosensibilidad es solo una de las variables implicadas en la respuesta "*in vivo*". La aplicación directa a la práctica clínica de los valores obtenidos de estos ensayos arroja resultados casi siempre decepcionantes. Pero a pesar de esa diferencia estos ensayos han sido el punto de partida para el estudio sistemático de los esquemas de fraccionamiento más adecuados, y proporcionan aún hoy, una aproximación a algunos de esos parámetros de los modelos y han permitido, por ejemplo, demostrar experimentalmente la existencia de fenómenos sorprendentes, como la hipersensibilidad a bajas dosis de algunos tejidos o la influencia de determinados condicionantes, ambientales o de otro tipo, en la respuesta celular, y siguen por ello siendo parte imprescindible de la investigación radiobiológica.

El estudio de la supervivencia celular para altos valores de dosis absorbida, que resulta hoy relevante por la generalización de técnicas de irradiación hipofraccionadas, en las que se administran altas dosis de radiación en pocas sesiones, tiene su propia problemática, dado que implica supervivencias celulares muy pequeñas, del orden del 1%, y la cuantificación de colonias o tamaños iniciales tiene por ello una alta incertidumbre. Se puede utilizar en este caso la citometría de flujo, la cual permite contabilizar individualmente las células supervivientes con incertidumbres muy reducidas.

3.2. Vías de muerte celular

Desde el descubrimiento de la apoptosis, o *muerte programada*, que es en cierta manera una forma de suicidio o participación activa de la célula en su propia muerte, gran parte de la investigación se ha dirigido a la búsqueda de mecanismos moleculares similares en las otras formas de muerte, caracterizadas especialmente por sus aspectos morfológicos.

Esas investigaciones han permitido concluir que la célula participa activamente en la mayoría de los modos de muerte y que algunos de ellos están implicados en el desarrollo normal de los tejidos y el organismo, y no solo en la respuesta patológica al daño celular.

3.2.1. Senescencia

Las células proliferativas normales tienen en realidad un poder limitado de reproducción de unas decenas de ciclos reproductivos. Una excepción a este

comportamiento general es el de ciertas líneas celulares tumorales que tienen una capacidad proliferativa ilimitada y pueden ser mantenidas *in vitro* por tiempo indefinido.

La senescencia es el proceso por el cual la célula normal deja de dividirse. Es un cambio de estado, consecuencia final del envejecimiento progresivo, representado por el acortamiento de los telómeros el cual, llegado un momento, puede poner en marcha los mecanismos de respuesta al daño del ADN, si bien puede ser también inducido mediante la exposición a agentes tóxicos o estrés oxidativo sin acortamiento de telómeros, lo que se conoce como senescencia prematura (en oposición a la senescencia natural o replicativa). La célula senescente continúa metabólicamente activa aunque sufre modificaciones morfológicas que permiten su identificación microscópica.

La propensión a sufrir o no la senescencia depende en gran medida de la estirpe celular.

La senescencia podría ser un mecanismo de defensa contra el cáncer, el cual se desarrolla en gran medida como una consecuencia del deterioro progresivo del genoma. El acortamiento de los telómeros funcionaría como una especie de *reloj biológico* que permitiría a la célula estimar el nivel de daño espontáneo acumulado en su genoma, y cesar la división cuando este alcanza niveles de riesgo. De hecho, muchos tumores muestran alteraciones en los genes que controlan la senescencia.

3.2.2. Apoptosis

La apoptosis es una forma de muerte celular programada que juega un papel muy importante en el desarrollo de los tejidos y órganos y en la protección contra enfermedades de origen genético. Se ha demostrado que la radiación puede inducir la apoptosis.

La apoptosis puede ser inducida por dos vías bien diferentes, una vía extrínseca a través de receptores de membrana que estimulan la apoptosis cuando son activados por determinados estímulos externos, y una vía intrínseca puesta en marcha por el sistema de detección del daño al ADN o por el estrés intracelular, que llevan a la expresión del gen supresor de tumores p53.

Una alteración en los genes relacionados con una u otra vía pueden producir una amplia familia de enfermedades y por supuesto cáncer, al contribuir a una pérdida de control en la capacidad proliferativa.

Morfológicamente se distingue por la condensación y digestión del ADN que es literalmente triturado en fragmentos diminutos por la acción de caspasas. Esos fragmentos de ADN junto a otros corpúsculos digeridos son encap-

sulados en ampollas formadas con la pared celular (*cuerpos apoptóticos*) los cuales son después asimilados por los fagocitos, evitando la liberación de proteínas y enzimas al ambiente intercelular que puede dañar las células próximas.

La activación de la apoptosis es muy dependiente del balance de señales promotoras e inhibitoras implicadas, lo que explica que la apoptosis no tenga la misma relevancia en todas las estirpes celulares, y puede ser poco relevante incluso en células que tienen activado el gen p53, que es parte esencial de la respuesta apoptótica.

La pérdida de la capacidad apoptótica es considerada una de las características clave del cáncer, aunque también en esto es posible observar mucha variabilidad.

3.2.3. Autofagia

La autofagia (literalmente “comerse a sí mismo”) es un proceso catabólico en el cual parte del citoplasma y sus orgánulos son encapsulados en vesículas y transportados al interior de los lisosomas, orgánulos con alto contenido enzimático que actúan como *estómagos* celulares, donde se descompondrán en sus moléculas constituyentes que podrán ser o no reincorporadas a la célula como fuente de aminoácidos y energía, o cedidas al medio para su aprovechamiento por otras células.

La autofagia es así un mecanismo homeostático que permite a la célula sobrevivir en situaciones extremas de inanición, reduciendo su contenido y transformándolo en nutrientes, y también un mecanismo para la eliminación del exceso de orgánulos o de componentes celulares malfuncionantes. Pero se ha demostrado recientemente que en ciertas situaciones la autofagia es también un mecanismo de muerte celular.

Como otros mecanismos de muerte celular, se considera en parte una barrera de defensa contra el cáncer, como muestra el hecho de que la silenciamiento de genes implicados en la activación de la autofagia promueve el desarrollo de cáncer en animales, y como todas las formas de muerte programadas o activas, su importancia relativa depende mucho de la estirpe celular considerada.

Morfológicamente la muerte por autofagia es similar a la muerte apoptótica pero no implica la lisis del ADN ni su desarrollo está ligado a las caspasas.

3.2.4. Catástrofe mitótica

En ocasiones, el daño celular no inicia ninguno de los mecanismos de muerte celular anteriormente descritos y la célula, tras activar los mecanismos de reparación del ADN, parece seguir su ciclo sin mayores consecuencias hasta

que entra en la fase de mitosis. En ese momento la célula, cuyo ADN lesionado no ha sido correctamente reparado, no puede concluir la mitosis y muere, manifestándose esta muerte por la fragmentación del núcleo celular, la formación de múltiples micronúcleos y la presencia de cromosomas dicéntricos. Existen puntos de control que deben evitar que una célula dañada progrese hasta la mitosis (ya se mencionaron anteriormente), pero estos controles pueden estar deteriorados o no ser suficientemente efectivos en presencia de determinados niveles y formas de daño.

La catástrofe mitótica será por tanto un mecanismo de muerte diferida. Las células anómalas, surgidas de una mitosis inconclusa, perderán generalmente su capacidad proliferativa, pero pueden en ocasiones mantenerla y ser el origen de un cáncer, o pueden alternativamente activar alguno de los mecanismos de muerte programada anteriores.

La catástrofe mitótica está asociada generalmente a la presencia de aberraciones cromosómicas, y es una forma muy común de muerte celular tras irradiación, la más importante en algunos tipos celulares.

Tras el retraso mitótico durante el cual la célula pone en marcha los mecanismos reparadores, la mayor parte de células continúan el ciclo proliferativo y consiguen dividirse una o más veces sin manifestar ningún problema en su funcionalidad y viabilidad. En estos tejidos proliferativos el sistema de reparación y control del daño no activa mecanismos de suicidio celular. Esta forma de muerte diferida en el tiempo no está por tanto relacionada con las señales emitidas por el sistema de control y reparación del daño al ADN, sino directamente por la imposibilidad de completar la mitosis (catástrofe mitótica) para algunas células que progresan hacia la mitosis, a pesar de que su ADN se encuentra deteriorado o con presencia de aberraciones cromosómicas que impiden la correcta distribución del material genético durante la mitosis (cromosomas dicéntricos y acéntricos que impiden la correcta unión del cromosoma al huso). La presencia de estas aberraciones está bien correlacionada con la mortalidad celular en estos tejidos. Otras aberraciones cromosómicas menos graves (traslocaciones) no impiden la reproducción de la célula.

Tras ocurrir la catástrofe mitótica la célula se mantiene con vida en sentido estricto, pues continúa realizando sus funciones vitales, si bien habrá perdido su capacidad reproductiva, que es, recordemos, la definición de muerte que generalmente adoptamos por ser la que realmente mediremos en los experimentos de supervivencia y la que tiene efectos clínicos. En algunos casos, transcurrido un tiempo tras el fracaso reproductivo, la célula puede destruirse por completo mediante apoptosis, si bien esto no implicará una mayor radiosensibilidad, pues la muerte clonogénica ya habrá ocurrido igualmente.

Es fácil imaginar la dificultad para distinguir entre la muerte y la supervivencia de una célula irradiada cuando la muerte no ocurre de forma inmediata, sino tras algunas replications. La célula que no muere de forma inmediata continuará replicándose, dando lugar a una pequeña colonia de descendientes. Estas células descendientes portan con ellas el daño del ADN que no fue reparado en la célula originaria y pueden en cualquier momento fracasar en su mitosis y morir tras algunas pocas replications. La *muerte* de aquella célula original vendrá dada por la imposibilidad de que este grupo de descendientes llegue a formar un clon que crezca de forma indefinida o, al menos, durante un número suficiente de ciclos celulares.

3.2.5. Necrosis y necroptosis

La necrosis es una forma de muerte producida por una lesión muy grave de la célula, generalmente provocada por sustancias muy tóxicas (venenos), faltas drásticas de nutrientes (isquemia) o traumatismos severos, pero que puede también ser la consecuencia de una exposición a otros agentes menos tóxicos o incluso una forma de respuesta autoinmune.

Morfológicamente se manifiesta como una destrucción de la membrana con la liberación de los elementos citoplasmáticos y la desnaturalización de proteínas y el troceado aleatorio de la cadena de ADN. Los restos celulares liberados al ambiente intercelular, especialmente la descarga enzimática asociada a la fractura o permeabilidad de los lisosomas, suponen una amenaza para el resto de células del tejido y favorecen la respuesta inflamatoria y la aparición de macrófagos.

Aunque tradicionalmente se ha considerado una respuesta pasiva o no regulada, se están empezando a desentrañar los aspectos moleculares implicados y cada día parece más evidente que se trata de una respuesta regulada, tal vez la única posible cuando la célula ha sido dañada en extremo, y puede por tanto ser modulada.

La investigación de los mecanismos reguladores de la necrosis ha permitido en los últimos años identificar una nueva forma de muerte celular cuya importancia parece cada día mayor. Se trata de la necroptosis y como su propio nombre indica comparte características con la necrosis tradicional y la apoptosis. La necroptosis es una variante de necrosis que tiene lugar de forma programada y regulada. Su intervención ya está demostrada en algunas situaciones concretas; por ejemplo, la infección con virus capaces de inhibir la vía de muerte apoptótica que es, cuando está activa, una de las formas en que la célula intenta frenar la progresión de la infección.

Pero a diferencia de la apoptosis, la necroptosis no termina con una fragmentación ordenada del contenido celular en corpúsculos apoptóticos sino en la dispersión del contenido celular en el medio extracelular.

Necroptosis y apoptosis comparten vías moleculares y colaboran, y a la vez compiten, a nivel bioquímico, mediante interferencia de sus proteínas promotoras.

3.3. Carácter determinista de los efectos de la muerte celular

La muerte de unas pocas células no tendrá, en general, efectos clínicos. Los tejidos están formados por un gran número de células y en continua renovación. La mortandad de un pequeño número de ellas será fácilmente compensada con un ligero incremento de esa tasa de repoblación celular. Será necesaria una gran mortandad celular, que el tejido no pueda compensar incrementando su tasa mitótica, para que un tejido muestre una respuesta clínica a la radiación. También el control de un crecimiento tumoral patológico será consecuencia de la mortandad de un gran número de sus células, pues de lo contrario su descontrolada proliferación compensará con creces una mortalidad menos intensa.

La muerte de una célula particular es un suceso probabilístico. Evidentemente, la probabilidad de morir aumentará con la dosis de radiación, pero será imposible saber si una célula morirá o no tras recibir una determinada dosis absorbida, pues esa muerte es en definitiva el resultado de una lesión del ADN que tiene su origen en fenómenos físicos, químicos y bioquímicos en gran medida aleatorios, y aunque estará mediada por una concatenación de sucesos bioquímicos que guardan entre sí cierta relación causal, en realidad, también estos tienen una importante componente aleatoria. Tendemos a pensar que esas reacciones bioquímicas responden a alguna forma de estímulo *inteligente*, dotado de finalidad, pero esa visión no es acertada, y la acción de las enzimas o las proteínas no es más que el resultado de una reacción química microscópica, tremendamente compleja y específica, en la que se encuentra implicado un número reducido de moléculas y resulta por ello notablemente aleatoria. Incluso la propia respuesta biológica tendrá un cierto componente estocástico a nivel celular, pues cada célula está sometida a un gran número de condicionantes que en general no tendrán idéntico valor para todas las células irradiadas (nutrientes, oxigenación, señales bioquímicas externas, etc.).

Pero a pesar de esa aleatoriedad intrínseca de cada muerte celular, todo efecto clínico, observable, que resulte de la mortalidad celular tendrá carácter determinista, dado que, en general, será la consecuencia de la muerte de un número muy elevado de células (aunque existen algunas importantes excepciones a esta norma).

El número medio de células de un tejido que sobrevivirán a una dosis de radiación es un valor cuya desviación típica será, si consideramos la estadística poissoniana, la raíz del producto $N \times (1 - p)$, donde N es el número esperado de células muertas y p es la probabilidad de que una célula muera. De esta forma, para las dosis absorbidas convencionalmente empleadas en Radioterapia (en torno a 2 Gy) en las que la mortandad ronda el 50% de las células ($p = 0,5$), la irradiación de, por ejemplo, 1 g de tejido (10^8 células) implicará la muerte de $5 \cdot 10^7$ células con una desviación típica de 22 300 células y una incertidumbre típica relativa de 0,04%. Como es fácil imaginar, esta incertidumbre es absolutamente insignificante frente al resto de incertidumbres implicadas en la supervivencia celular, tanto *in vitro* como, por supuesto, "*in vivo*". Pero incluso considerando estas fuentes de incertidumbre adicionales la variabilidad esperada en esa mortalidad no será demasiado grande, y observaremos siempre, con alta probabilidad, el mismo resultado clínico tras esa misma irradiación.

Si la dosis absorbida es demasiado baja y el número de células muertas por la irradiación es suficientemente pequeño, la repoblación del tejido podrá compensar la pérdida y evitar cualquier manifestación clínica. Por supuesto, el valor de este umbral dependerá del tipo de manifestación clínica en el que nos fijemos, así, por ejemplo, para el pulmón, podemos fijarnos en la pérdida de función respiratoria, la cual ocurrirá para dosis absorbidas moderadas, pero si el efecto considerado es la manifestación radiológica de una fibrosis tardía, ese umbral será menor, pues esta puede tener lugar sin que se observe el efecto clínico sobre la función respiratoria. Menor aún será el umbral para la inflamación subclínica de los alvéolos.

Por supuesto, al aumentar el número de células muertas en el tejido resultará más difícil compensar su pérdida y la función del tejido se verá más mermada y comprometida.

Por todo ello decimos que los efectos relacionados con la muerte celular son *deterministas*, solo tienen un lugar para valores de dosis absorbida que superan un valor *umbral* y su gravedad aumenta con la dosis absorbida.

Pero hay excepciones a este comportamiento general de los efectos relacionados con la muerte celular. Durante el desarrollo embrionario, existe un periodo de tiempo en el que el cigoto está formado aún por un número limitado de células multipotenciales. La muerte de una o unas pocas de estas células puede tener consecuencias muy graves en el desarrollo, e incluso hacer el embrión inviable. La muerte de una sola célula puede ocurrir a dosis efectivas realmente bajas, y los datos epidemiológicos parecen mostrar que este tipo de efectos pueden aparecer por debajo de 100 mSv, para las cuales los efectos *deterministas* están descartados. Se trata de una familia de efectos que, aunque asociados a la muerte celular, no tienen ese carácter *determinista*.

4. El síndrome agudo de irradiación

Una situación particular ocurre cuando la irradiación afecta de forma completa o muy extensa (del orden del 60% de la masa celular) a un individuo completamente desarrollado. En este caso, incluso a dosis de radiación relativamente bajas (del orden de 1~3 Gy), el nivel de mortalidad en algunos de los sistemas u órganos puede ser suficiente para provocar una respuesta aguda grave y tal vez letal. Es lo que se conoce como síndrome agudo de irradiación. De forma convencional se divide en tres síndromes diferenciados que son, ordenados por orden creciente del valor de dosis absorbida requerido para su aparición: hematopoyético, gastrointestinal y neurovascular. Para cada uno de estos síndromes distinguimos en general cuatro fases:

- Fase prodrómica: una fase casi inmediata en la que se manifiestan una serie de síntomas inespecíficos de malestar.
- Fase latente: en la que los síntomas iniciales desaparecen y el individuo parece mejorar.
- Fase manifiesta: en la que aparece ya el conjunto de síntomas que caracteriza al síndrome.
- Fase final o de resolución: en la cual o bien el individuo supera el síndrome y recupera progresivamente su estado normal, o bien el síndrome continúa su evolución y concluye con la muerte del individuo.

La respuesta letal al síndrome de irradiación se cuantifica con la magnitud *dosis letal*, $DL_{f,d}$, que es la dosis absorbida necesaria para que una fracción de individuos (f) muera transcurrido un número determinado de días (d) tras la irradiación. Los valores concretos más utilizados son en general los de dosis letal para la mitad de la población, $DL_{50,d}$ y más concretamente $DL_{50,60}$ (60 días es un periodo de tiempo suficiente para considerar resuelto el síndrome). De forma equivalente se define la *dosis efectiva* $DE_{50,60}$ para otros efectos no letales.

El síndrome hematopoyético puede aparecer clínicamente a dosis absorbidas tan bajas como 1 Gy y de forma subclínica incluso a dosis absorbidas de 0,25 Gy, aunque el valor $DL_{50,60}$ (sin asistencia médica) está entre 3 y 4 Gy. En la fase prodrómica se sufre fatiga y debilidad. La inducción del vómito tiene una $DE_{50,60}$ de 2,4 Gy. A continuación, un periodo de dos o tres semanas de latencia precede al síntoma hematológico que aparece entre 21 y 30 días tras la irradiación: sepsis por falta de glóbulos blancos y hemorragia por falta de plaquetas. Si la pérdida de linfocitos en las primeras 24 horas de aparición del síntoma supera el 30%, el riesgo de un desenlace fatal es alto. El tratamiento pasa por la estimulación de colonias, la transfusión de sangre y la administración de antibióticos y fungicidas.

El síndrome gastrointestinal acompaña al hematológico cuando las dosis absorbidas son superiores a 6 Gy. Las células de la mucosa intestinal tienen una mayor velocidad de replicación, por lo que la respuesta gastrointestinal aparece, cuando la dosis absorbida es suficiente, antes que la hematológica, y sus consecuencias suelen ser graves: sangrado intestinal, sepsis por incontinencia de la flora intestinal, pérdida de electrolitos con el consiguiente colapso cardíaco, desnutrición y deshidratación por falta de absorción principalmente. En este mismo rango de dosis absorbida pueden aparecer otros dos síndromes asociados a la respuesta inflamatoria de dos órganos especialmente críticos, pulmón y riñón, si bien el tiempo de respuesta es mayor y por tanto su letalidad menor que la del síndrome gastrointestinal.

El síndrome neurovascular es menos conocido, pues han sido muy pocos los casos observados. Parece claro que el daño neurológico es una consecuencia del intenso daño vascular producido por las irradiaciones agudas a dosis absorbidas altas (el mismo tipo de daño que parece ser responsable de la efectividad de las altas dosis por fracción utilizadas en la técnica SBRT de Radioterapia, como veremos más adelante). El deterioro del tejido vascular provoca pérdida de suero y electrolitos que se fugan al tejido extravascular produciendo edema e incremento de la presión intracraneal y anoxia cerebral, que pueden provocar la muerte en tan solo 2 días. Síntomas sensoriales (quemazón, sabor) aparecen de forma instantánea, y el vómito tan pronto como una hora después de la irradiación. Un corto periodo de latencia (pocas horas) precede a los síntomas neurológicos que tienen su máxima expresión en la pérdida de señales del sistema nervioso central con el consiguiente fallo orgánico global.

El tratamiento médico puede incrementar la supervivencia de forma apreciable. Por ejemplo, la $DL_{50,60}$ de los irradiados en los bombardeos atómicos de Hiroshima y Nagasaki fue de 2,5 Gy, pero con un buen tratamiento médico el valor de $DL_{50,60}$ pudo aumentar hasta 5 Gy, y estos valores son especialmente bajos debido a los muchos daños, quemaduras y traumatismos, que muchos individuos presentaban, los cuales reducen significativamente la probabilidad de supervivencia. Hoy es incluso posible salvar la vida de individuos irradiados a dosis absorbidas tan altas como 10 Gy y se están desarrollando medicamentos capaces de reducir el daño radioinducido y reducir la tasa de aparición de estos síndromes.

La tabla 1 resume los valores característicos de cada uno de estos síndromes.

Principal causa de muerte	Tiempo hasta la muerte (días)	D (Gy)
Daño a médula ósea	30 ~ 60	3 ~ 5
Daño al tracto gastrointestinal	7 ~ 20	5 ~ 15
Daño a pulmones y riñones	60 ~ 150	
Daño al sistema nervioso	< 5 (depende de la dosis)	> 15

Tabla 1. Valores de dosis absorbidas asociados con los síndromes específicos de irradiación aguda y tiempo transcurrido hasta la muerte, para individuos expuestos a irradiaciones corporales homogéneas con dosis absorbidas agudas de radiación de baja LET sin asistencia médica.

La figura 9 es un resumen gráfico de las fuentes de exposición y los efectos más ilustrativos que podemos encontrar en todo el rango de valores de dosis a los que la humanidad puede exponerse, por causas naturales o artificiales, con fines médicos o de otro tipo. Para estos efectos se ha elegido como única magnitud la dosis efectiva, incluso para el área de la Radioterapia, lo que podría llamar la atención.

5. Modelos matemáticos de supervivencia

El desarrollo de modelos matemáticos capaces de describir las curvas de supervivencia observadas ha sido una de las búsquedas más insistentes de la Radiobiología, y es seguramente su aspecto más conocido, al menos para los físicos relacionados con estos asuntos, pues la mayoría de ellos iniciaron su andadura precisamente desarrollando modelos y realizando las oportunas regresiones de los datos experimentales surgidos de los laboratorios. Hoy los físicos y matemáticos han llevado la modelización radiobiológica mucho más allá de estos primeros esfuerzos aunque, paradójicamente, el más exitoso, hasta el momento, no surgió de los intentos de reproducir la forma de las curvas de supervivencia.

Gran parte de los modelos de supervivencia se construyen sobre hipótesis, más o menos complejas, de los blancos celulares y de las características de los daños producidos por la radiación, lo que llamamos modelos “hit-target” (impacto-blanco). Pero como veremos, hoy día hemos renunciado a la necesidad de sustentar la modelización de las curvas de supervivencia en mecanismos subcelulares, conformándonos con una aproximación empírica y descriptiva que nos permita realizar predicciones radiobiológicas sobre el efecto de los distintos esquemas de tratamiento. Aunque el modelo hoy aceptado con generalidad para la supervivencia (y en general para otros efectos celulares de la radiación) y que conocemos como lineal-cuadrático, admita una justificación microscópica, esta será solo una justificación cualitativa de la forma analítica,

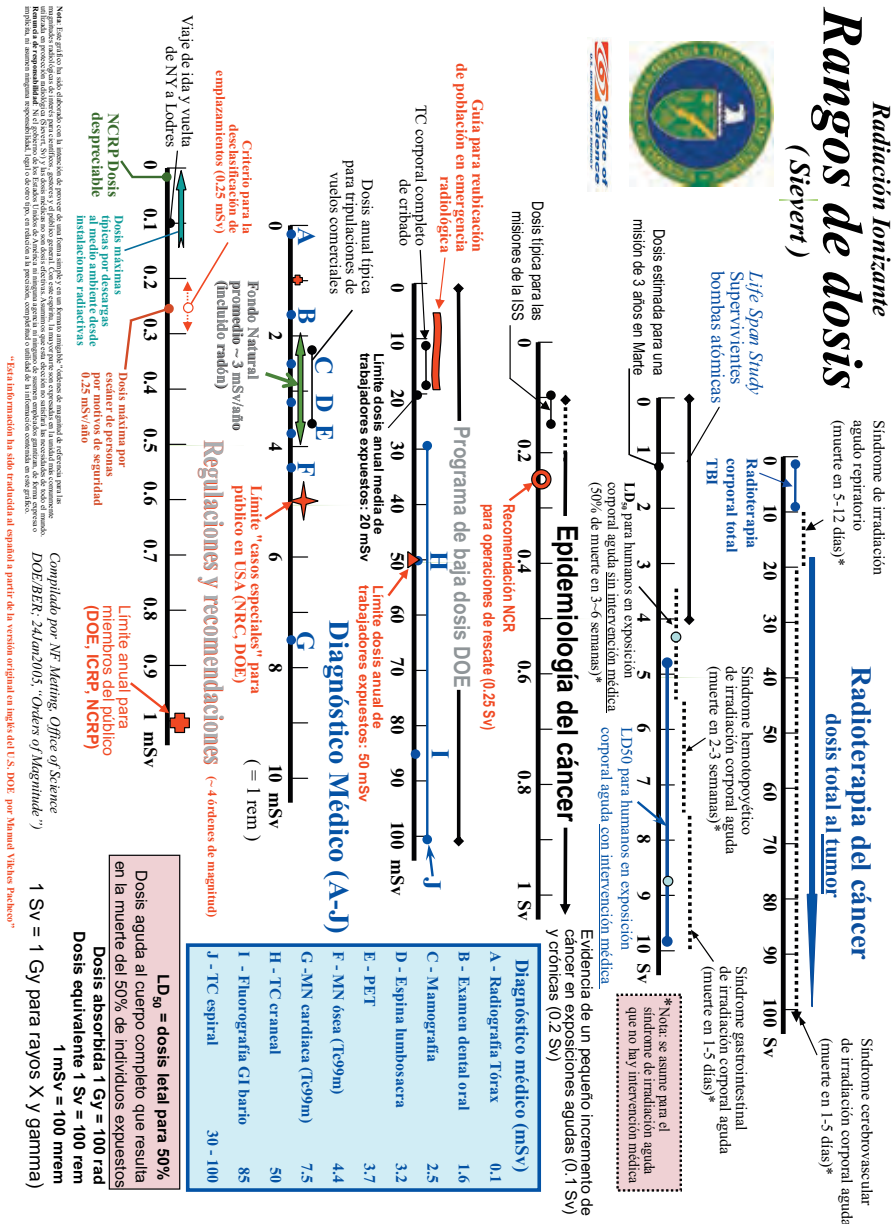


Figura 9. Rango de valores de dosis efectiva habituales en los usos y exposiciones a radiaciones ionizantes (Compilado por NF Metting, Office of Science DOE/VER: 24 Jan 2005, "Orders of Magnitude" y traducida por el autor).

pues los valores de los parámetros característicos del modelo emergerán de la observación macroscópica de los efectos clínicos de la muerte celular, y difícilmente podrían obtenerse por razonamientos puramente biológicos u observaciones microscópicas.

En su presentación más simple, los modelos de supervivencia describen la respuesta celular a la irradiación aguda única, es decir, la variación del número de células supervivientes tras exponer una población celular a una dosis absorbida única e instantánea de magnitud dada. No consideran, en principio, los esquemas fraccionados para la administración de la dosis absorbida, aunque servirán como base de ese análisis pues ambas respuestas estarán relacionadas, y la curva de supervivencia a irradiación única aguda tendrá una repercusión inmediata en la mortalidad producida por los esquemas fraccionados, pero trataremos ese asunto en un apartado posterior aunque solo para el modelo lineal-cuadrático, que hoy día prevalece como el mejor de cuantos hemos empleado en el estudio de la supervivencia.

5.1. Modelo exponencial

En el modelo más simple de la muerte celular que podemos construir, suponemos que la célula muere cuando en la misma tiene lugar un suceso "mortal" (independientemente del fenómeno biológico que asociemos a tal suceso letal), de tal forma que si el suceso ocurre en la célula esta morirá, y sobrevivirá en caso contrario. Se trata entonces de un modelo de blanco único e impacto simple. Si aceptamos que, salvo fluctuaciones propias del carácter estadístico de la interacción, estos sucesos se distribuyen en la población celular de forma homogénea, lo que parece razonable si todas las células son idénticas y son irradiadas con igual dosis absorbida, el número de sucesos por célula de la población se distribuirá según una distribución de Poisson caracterizada por el número medio de sucesos por célula (n , cociente del número total de sucesos letales producidos por el número de células existentes) y la probabilidad de supervivencia (o *fracción de supervivencia*, S) vendrá dada por la probabilidad de que en una célula no tenga lugar ningún suceso letal, es decir, la probabilidad del suceso nulo $P(0)$, que para esta distribución se calcula como:

$$P(0) = e^{-n} \quad (7)$$

Si suponemos también que el número medio de sucesos por célula sea proporcional a la dosis absorbida (lo cual parece razonable) podemos expresar la fracción de supervivencia $S(D)$, que no es sino el cociente del número de células supervivientes por el número de células inicial, como:

$$S(D) = \frac{N(D)}{N_0} = P(0) = e^{-\frac{D}{D_0}} \quad (8)$$

D_0 es la dosis absorbida necesaria para producir tantos sucesos mortales como células (un valor medio de un suceso mortal por célula).

Este modelo simple puede también deducirse, de forma análoga a la función de atenuación exponencial o la ley de la desintegración radiactiva, asumiendo que para un número de células dado, irradiado a una dosis absorbida D , el número de células tocadas por un suceso letal será proporcional al número de células existente y a la dosis absorbida:

$$dN = -C \times N \times dD \quad (9)$$

donde C es la constante de proporcionalidad.

La integración de esta igualdad lleva a una expresión exponencial negativa para el número de células supervivientes.

$$N(D) = N_0 e^{-C \times D} \quad \Rightarrow \quad P(0) = \frac{N(D)}{N_0} = e^{-\frac{D}{D_0}} \quad (10)$$

Podemos representar la fracción de supervivencia en un gráfico lineal (Figura 10, izquierda), pero dado que, en general, solo tasas de mortalidad muy grandes tendrán consecuencias clínicas observables buena parte de la curva en esa región de interés será difícilmente visible y será mejor estudiar las curvas de supervivencia en una escala semilogarítmica, o lo que es lo mismo, representar no la supervivencia sino su logaritmo, generalmente decimal (Figura 10, derecha).

$$\log S(D) = -\log e \times \frac{D}{D_0} \quad (11)$$

En esta representación la estructura de la curva exponencial es igualmente apreciable en todo el rango de valores. Como veremos, incluso los modelos más sofisticados y realistas de la supervivencia celular, que estudiaremos en los apartados siguientes, conservan en gran medida esta estructura exponencial, y la representación del logaritmo de la supervivencia será la forma más adecuada de analizar los resultados de estos experimentos y a la que nos referiremos cuando nos refiramos a la curva de supervivencia.

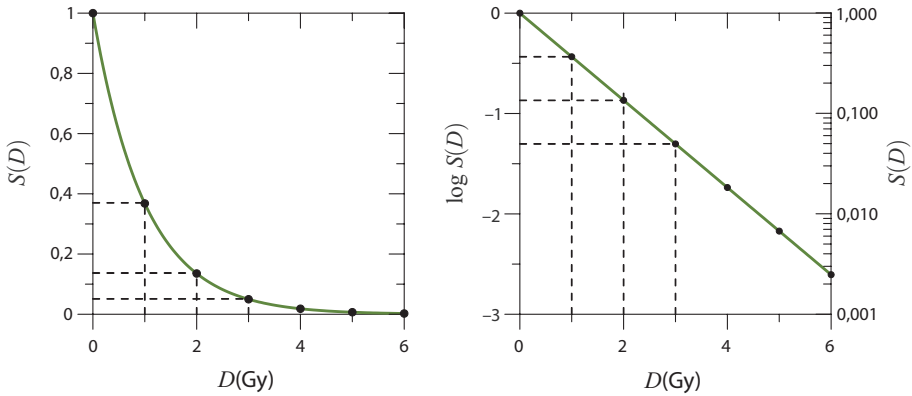


Figura 10. Representaciones lineal y logarítmica de la supervivencia para un modelo de blanco único e impacto simple.

Una curva de tipo exponencial representa un fenómeno puramente estadístico, inerte, en el que cada unidad de dosis absorbida administrada reduce la supervivencia en una fracción constante, independientemente del nivel de daño alcanzado, por lo que las dosis absorbidas muy pequeñas son tan eficaces (en términos de fracción de mortalidad por cada unidad de dosis absorbida) como lo son las dosis absorbidas muy altas.

Se trata sin duda de un modelo excesivamente simple, pero incluso un modelo tan simple como el exponencial es capaz de describir la supervivencia celular en determinadas circunstancias, como por ejemplo en la irradiación con partículas de alta LET, en la irradiación de clones sincronizados en fases radiosensibles (M y G2), o en la irradiación de determinadas estirpes celulares.

En todos estos casos el comportamiento exponencial parece indicar que los fenómenos relacionados con el comportamiento no exponencial, a saber la acumulación del daño subletal y la reparación de las lesiones potencialmente letales, no tienen en este caso demasiada relevancia, lo que debe relacionarse con el carácter extremadamente grave de las lesiones producidas por ese tipo de radiación y la desactivación o carencia de esos mecanismos en esas etapas del ciclo o en esas líneas celulares.

5.2. Modelos de blanco celular complejos

Sabemos que en la forma en que la radiación produce el daño biológico, y en la forma en que las células responden a este daño, intervienen mecanismos complejos que producen, en conjunto, una respuesta desigual de la célula a los diferentes niveles de dosis absorbida, y que, en general pero especialmente

cuando irradiamos con radiación de baja LET, las células muestran una mayor resistencia a las dosis absorbidas bajas que a las altas, debido a la acumulación de daño subletal, a la existencia de mecanismos de reparación saturables y a la activación de mecanismos apoptóticos cuando los mecanismos de reparación no son capaces de mantener el ADN en un estado viable.

La evidencia experimental nos muestra de forma repetida esta diferente resistencia a bajas y altas dosis absorbidas, y en la mayoría de situaciones la forma de la curva de supervivencia no es exactamente exponencial y muestra una convexidad, una menor pendiente, a bajas dosis absorbidas (lo que denominamos el *hombro* de la curva de supervivencia), si bien la forma exponencial reproduce algunas curvas de supervivencia obtenidas con ciertas estirpes celulares muy sensibles o al irradiar con radiación de alta LET.

Podemos obtener curvas que muestren ese hombro inicial desarrollando un poco más el modelo de blanco letal con el que hemos justificado el modelo exponencial.

La primera evolución del modelo de blanco letal consiste en asumir que en cada célula existen no uno, sino N elementos vitales, y que todos deben ser inactivados para alcanzar la muerte celular. Con esta hipótesis relativamente simple, y que puede ser justificada en términos de acumulación de daño subletal ($1, 2, \dots, N - 1$ blancos lesionados) generaremos un modelo ligeramente más sofisticado que sí presenta ya una convexidad inicial.

Para empezar, recordemos que la probabilidad de suceso nulo, es decir, ausencia de lesión para el i -ésimo blanco vendrá dada por la expresión:

$$P(0) = e^{-n} \quad (12)$$

Por tanto, la probabilidad de que el i -ésimo blanco sí sea inactivado, será:

$$P_i(1) = 1 - e^{-\frac{D}{D_0}} \quad (13)$$

La probabilidad de que los N blancos celulares sean inactivados será el producto de todas las probabilidades de inactivación:

$$P_N(1) = \prod_i P_i(1) = \left(1 - e^{-\frac{D}{D_0}}\right)^N \quad (14)$$

y de aquí obtenemos que la probabilidad de supervivencia estará dada por la expresión:

$$S(D) = 1 - P_N(1) = 1 - \left(1 - e^{-\frac{D}{D_0}}\right)^N \quad (15)$$

La figura 11 representa un ejemplo de curva de supervivencia obtenido con este modelo.

El modelo de blanco múltiple tiene como principal inconveniente la existencia de una derivada nula en el límite de dosis absorbida cero, lo que significa que dosis absorbidas muy pequeñas tendrán una eficacia prácticamente despreciable comparadas con las dosis absorbidas mayores. Este comportamiento tan radical no se observa experimentalmente, pues aunque la supervivencia celular muestra, como sabemos, un hombro, este no es tan pronunciado, y el modelo de blanco múltiple no es capaz de modularlo de ninguna forma.

El modelo presenta una segunda característica, y es que muestra un comportamiento asintótico para dosis absorbidas grandes y tiende a un modelo exponencial puro (esa asíntota corta al eje de ordenadas en el valor N del nú-

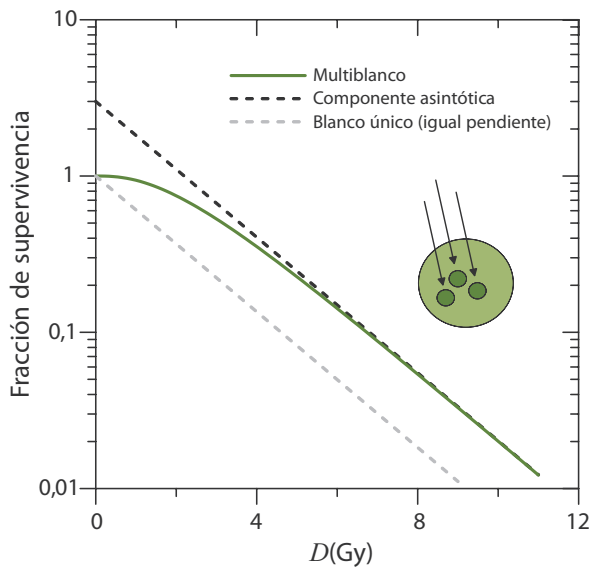


Figura 11. Modelo de blancos múltiples e impacto único, con tres blancos subcríticos que deben ser inactivados para producir la muerte de la célula.

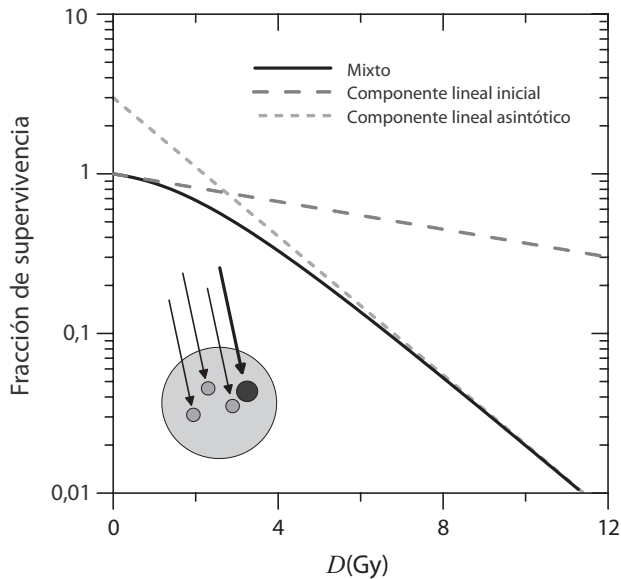


Figura 12. Modelo mixto de impacto simple con un blanco crítico y tres blancos subcríticos.

mero de blancos subcríticos del modelo). Pero experimentalmente se observa que dosis absorbidas más y más elevadas muestran una eficacia siempre creciente, sin que este comportamiento parezca tener límite.

Podemos superar el problema de la pendiente inicial nula planteando un modelo mixto, combinación de los dos modelos vistos hasta ahora, el de blanco único y el de blanco múltiple.

En este modelo suponemos que existen dos vías de muerte celular: la inactivación conjunta de N blancos “secundarios” o la inactivación de un “blanco principal”.

La probabilidad de supervivencia es ahora producto de dos componentes:

- Probabilidad de sobrevivir a la inactivación del blanco principal (modelo blanco único).
- Probabilidad de sobrevivir a la inactivación de todos los blancos secundarios (corregida por la probabilidad de impactar sobre blanco único).

$$P(1) = e^{-\frac{D}{D_1}} \cdot \left(1 - \left(1 - e^{-D \cdot \left(\frac{1}{D_0} - \frac{1}{D_1} \right)} \right)^N \right) \quad (16)$$

Dado que ahora tenemos dos tipos de blanco podemos asociar a cada uno de ellos una probabilidad de impacto diferente en función de la dosis absorbida, o lo que es lo mismo un diferente parámetro de sensibilidad, y tendremos de esta forma tres parámetros para el modelo: el número de blancos múltiples, N , la sensibilidad del mecanismo de blanco crítico, D_0 , y la sensibilidad del mecanismo de blanco subcrítico, D_1 .

La figura 12 representa un ejemplo de curva de supervivencia obtenido con este modelo mixto. Este modelo presenta un comportamiento adecuado a baja dosis absorbida, con pendiente inicial no nula y cuyo valor puede controlarse a través de los parámetros del modelo, pero mantiene el comportamiento asintótico exponencial a altas dosis absorbidas por lo cual fue inicialmente ignorado, si bien, como el modelo multiblanco, ha recuperado interés recientemente con la nueva experiencia acumulada en el empleo de altas dosis por fracción.

5.3. Modelo lineal-cuadrático

Existen muchos modelos de blanco con complejidad creciente, aunque hemos presentando aquí solo los dos más elementales, pues hoy día el interés por este tipo de fundamentación microscópica de los modelos de supervivencia ha decaído dada la imposibilidad de justificar microscópicamente los valores de los parámetros característicos.

Se puede obtener una forma más adecuada de la curva de supervivencia sin más que añadir un término cuadrático al término lineal del modelo exponencial. El modelo actualmente vigente, al que dedicaremos los siguientes apartados del capítulo, si bien puede derivarse de razonamientos microscópicos de tipo impacto-blanco o por razonamientos biológicos que modelan la dinámica de reparación celular, se considera hoy simplemente una aproximación empírica suficientemente versátil para ser capaz de reproducir la mayoría de curvas de supervivencia observadas en el laboratorio y, lo que es más importante, para reproducir la diferente respuesta clínica de los distintos tejidos ante los diferentes esquemas de administración de la dosis absorbida:

$$S(D) = e^{-\alpha \cdot D - \beta \cdot D^2} \quad (17)$$

que en su forma logarítmica tiene una expresión polinómica de segundo orden,

$$\ln S(D) = -\alpha \cdot D - \beta \cdot D^2 \quad (18)$$

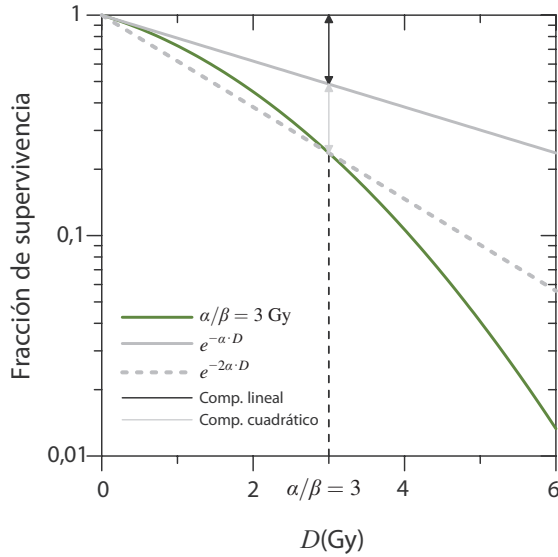


Figura 13. Representación logarítmica de una curva de supervivencia según el modelo lineal-cuadrático. Se distingue la componente lineal determinada por la pendiente inicial y la componente cuadrática. Ambas componentes se igualan en magnitud cuando $D = \alpha/\beta$.

Si representamos esta función en escala logarítmica (Figura 13) tendremos la curva parabólica de la ecuación anterior, en la que la presencia del hombro se hace patente. Este hombro, además, no tiene ahora pendiente inicial nula, pues la pendiente de esta curva para $D = 0$ toma el valor α .

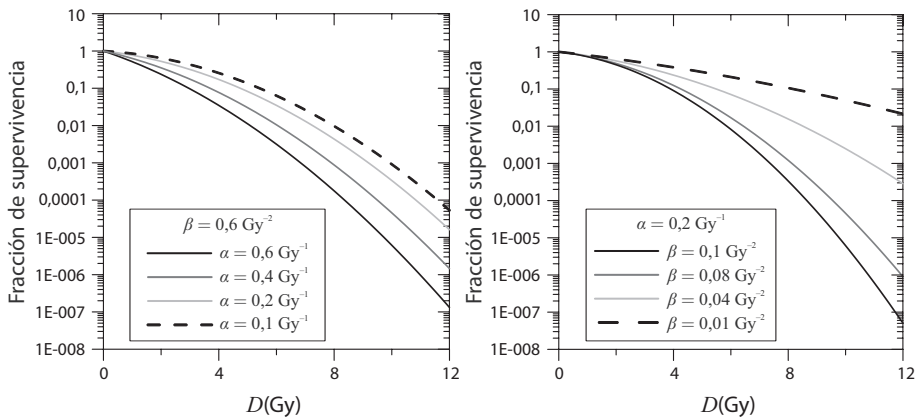


Figura 14. Ejemplos del efecto que tiene la variación de los valores de los parámetros del modelo LQ en la forma de la curva de supervivencia.

La familia de curvas del modelo lineal-cuadrático (LQ), generada con los valores posibles de los parámetros del modelo, es suficientemente extensa y versátil para reproducir la mayoría de datos experimentales de supervivencia celular obtenidos en el laboratorio (Figura 14), máxime teniendo en cuenta que las posibles variaciones del modelo exponencial simple no son más que un subconjunto de las de este modelo más completo.

Una representación gráfica alternativa, y mucho menos frecuente, para el modelo LQ representaría el valor de $\ln(S)/D$ frente a D , lo que genera, obviamente, gráficos lineales con pendiente β y ordenada en el origen α .

6. El fraccionamiento de la dosis absorbida

Es un hecho conocido experimentalmente desde los orígenes de la Radioterapia que, en general, una misma dosis total D , es menos efectiva cuando se administra de forma fraccionada que cuando es administrada en una única irradiación, y esta efectividad es menor cuanto menor es la dosis absorbida administrada por fracción.

Una curva de supervivencia de pendiente variable es condición necesaria pero no suficiente, para que ocurra este fenómeno del fraccionamiento. Como vimos en la sección anterior, esta curvatura puede guardar relación con la existencia de un daño subletal acumulativo pero reparable o con la posibilidad de que los mecanismos reparadores sufran alguna forma de saturación. Pero esto por sí solo no tiene que implicar que las dosis absorbidas administradas a posteriori provoquen un daño menor del que provocarían administradas en una única sesión. En cualquiera de las dos interpretaciones biológicas será necesario asumir que la capacidad de reparación perdida tras administrar una dosis absorbida dada, pérdida que habrá sido producida por la mayor complejidad del daño o por la saturación del mecanismo, según que adoptemos uno u otro modelo, y, en realidad, un poco por ambas razones, será restituida, parcial o totalmente, durante el tiempo que media entre las fracciones, y que la curva de supervivencia continuará a partir de ahí en el mismo punto en que quedó, pero con una menor pendiente inicial debido a esa recuperación. Esto significa que el daño subletal ha sido reparado y que todos los recursos reparadores han sido reestablecidos.

Podemos describir gráficamente este fenómeno (Figura 15) y realizar algunas aproximaciones analíticas utilizando el modelo LQ. En la figura de la izquierda se representa una situación ideal en la que administramos un tratamiento fraccionado con fracciones de 4 Gy sobre un tejido cuya curva de supervivencia en irradiación aguda viene dada por la curva negra punteada. Asumimos en este caso una recuperación total de la capacidad reparadora, lo

que se manifiesta en el hecho de que la forma de la curva a partir de 4 Gy reproduce el inicio de la curva original. Repitiendo este comportamiento resulta evidente que la curva de supervivencia en irradiación fraccionada, con recuperación total será una curva exponencial:

$$S(D) = (S(d))^n = e^{-(\alpha d + \beta d^2) \times n} = e^{-(\alpha D + \frac{1}{n}\beta D^2)} \quad (19)$$

donde n es el número de fracciones administradas, D la dosis total y d la dosis por fracción (4 Gy en el caso que nos ocupa) y $S(d)$ la supervivencia de cada fracción de 4 Gy.

En la figura de la derecha se compara el resultado para dos tamaños de fracción, 2 y 3 Gy, para un tejido con otros valores de α y β , de nuevo en condiciones de recuperación completa. Resulta evidente cómo ambos fraccionamientos producen curvas exponenciales de diferente coeficiente, con un efecto más intenso para la mayor dosis por fracción.

El modelo LQ permite distinguir entre tejidos de respuesta rápida y respuesta lenta y la diferente influencia que en ellos tiene el fraccionamiento. En general, los tejidos de respuesta rápida (mucosas sanas y tejidos neoplásicos) presentarán valores de α/β altos, del orden de 10 Gy, en tanto los tejidos de respuesta lenta (tejidos sanos especializados) presentarán valores de α/β bajos, del orden o menores de 3 Gy. Hay excepciones a esta regla: melanoma, liposarcoma, tumores de próstata, etc. El vínculo entre la respuesta a dosis absorbidas bajas y la latencia de los efectos no es inmediato, si bien podemos relacionarlo con el hecho descrito en apartados anteriores de que los tejidos más proliferativos tienen menos tiempo para reparar y destinan a ello menos recursos, por

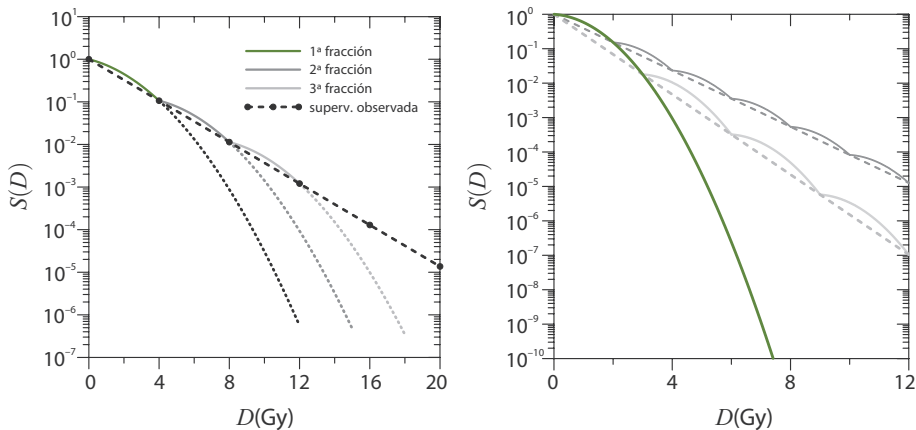


Figura 15. Representación gráfica de la supervivencia en irradiación fraccionada.

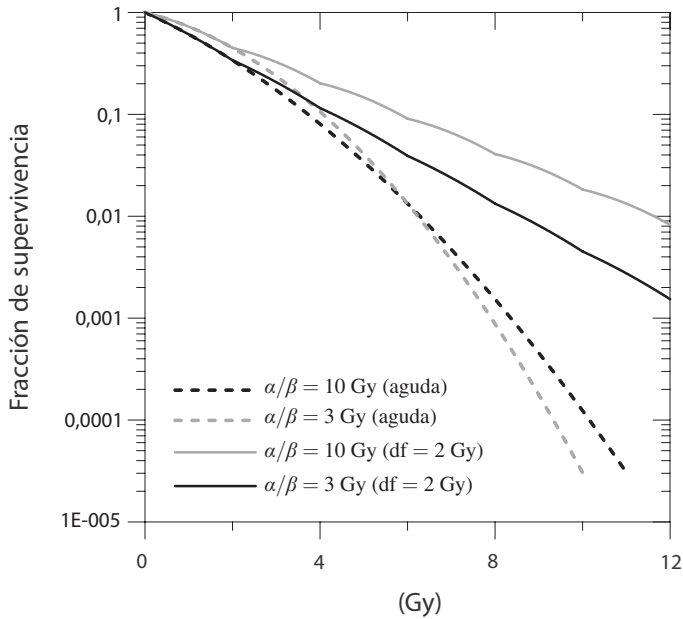


Figura 16. Efecto del fraccionamiento en tejidos de distinto α/β .

lo que el efecto de la reparación o la diferente relevancia del daño subletal será menor, y por tanto, la curva presentará un hombro menos pronunciado. Esto significa un mayor valor del cociente α/β y una menor influencia del valor de la dosis por fracción, que se manifiesta en una menor diferencia entre la supervivencia alcanzada para una misma dosis total, en irradiación aguda e irradiación fraccionada (Figura 16).

6.1. Isoefecto de los esquemas de irradiación fraccionada

El hecho de que la supervivencia, y por tanto el efecto que la irradiación tiene en los tejidos, dependa del esquema de fraccionamiento y que esta dependencia difiera entre los tejidos, siendo más pronunciada para los tejidos de respuesta lenta que para aquellos de respuesta rápida, convierte el fraccionamiento en una de las herramientas básicas de la Radioterapia y, en determinadas circunstancias, será la modificación del fraccionamiento la forma que tendremos de optimizar una terapia o de responder ante una situación imprevista.

Necesitamos por tanto disponer de algún modelo que nos permita comparar fraccionamientos y determinar la equivalencia terapéutica de dos esquemas de fraccionamiento diferentes.

Para ello retomemos la ecuación fundamental del modelo LQ (ecuación (18)) e intentemos razonar cuándo dos esquemas de fraccionamiento, caracterizados por los valores de la dosis por fracción y el número de fracciones, serán equivalentes (isoefectivos), es decir, cuándo ambos esquemas producirán un mismo nivel de mortalidad en un tejido dado (en un tema posterior se estudiará este problema con detalle y se considerarán situaciones más complejas, con varias fracciones diarias, irradiaciones prolongadas, etc.).

Una igual mortalidad implicará un mismo exponente, y si tenemos en cuenta que α es un valor constante para el tejido considerado, podremos definir la dosis biológica equivalente, DBE , como:

$$DBE = nd \times \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (20)$$

y diremos que dos fraccionamientos son equivalentes cuando se cumpla que tienen igual DBE :

$$n_1 d_1 \times \left(1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta} \right) = n_2 d_2 \times \left(1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta} \right) \quad (21)$$

Que el cálculo de la equivalencia no requiere conocer el valor de los coeficientes α y β por separado, sino solo su cociente α/β , es obvio de la propia definición, pero puede también visualizarse gráficamente (Figura 17).

Vamos primero a interpretar el significado de la DBE para lo cual basta observar que:

$$\ln S(n, d) = n \times (\alpha d + \beta d^2) = nd\alpha \times \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) = \alpha \times DBE \quad (22)$$

Si tenemos en cuenta que α es la pendiente de la curva de supervivencia en el origen y por tanto la tangente en ese punto será la curva de supervivencia cuando las fracciones administradas tienen un tamaño infinitesimal (es decir, en irradiación continua con tiempos de irradiación muy largos y tasas de lesión incapaces de saturar los mecanismos reparadores, tal como puede darse, por ejemplo, en la irradiación de implantes permanentes de baja tasa de dosis), la DBE será esa dosis que administrada de esta forma produce una misma mortalidad que el fraccionamiento considerado. Podemos verlo en un ejemplo gráfico (Figura 17). En la figura de la izquierda tenemos las curvas de supervivencia

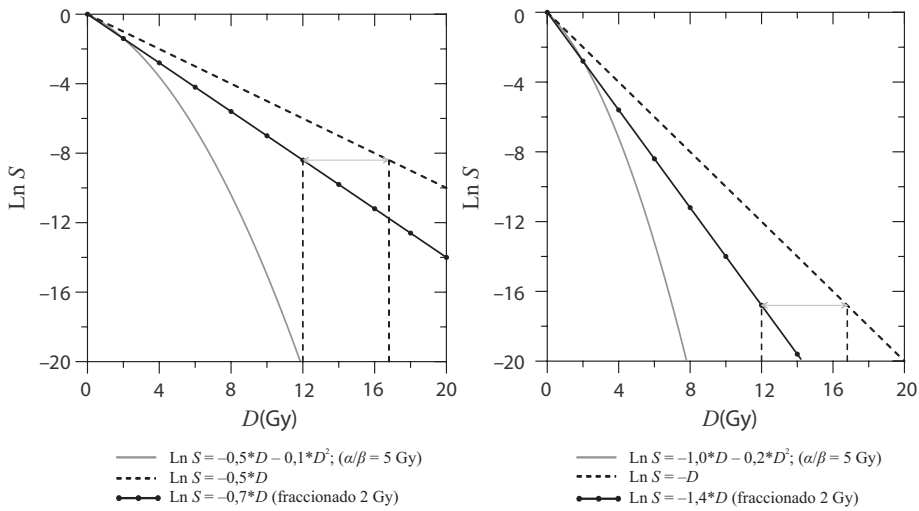


Figura 17. Isoefecto y valor de α/β .

en irradiación aguda (línea gris continua), fraccionada de 2 Gy por fracción (línea continua con puntos) y prolongada (línea de trazos) de un tejido con α de $0,5 \text{ Gy}^{-1}$ y β de $0,1 \text{ Gy}^{-2}$ ($\alpha/\beta = 5 \text{ Gy}$). La *DBE* para una dosis total de 12 Gy es 16,8 Gy. En la figura de la derecha representamos la misma situación para un tejido con α de $1,0 \text{ Gy}^{-1}$ y β de $0,2 \text{ Gy}^{-2}$ (de nuevo $\alpha/\beta = 5 \text{ Gy}$) para el cual la *DBE* de 12 Gy resulta también 16,8 Gy.

La *DBE* así definida tiene un par de propiedades que la hacen muy interesante. La primera es que se expresa en unidades de dosis absorbida, lo cual la hace muy directamente interpretable (si bien los valores típicos resultan ser muy grandes, como corresponde a irradiación prolongada). La segunda propiedad es que la *DBE* es aditiva, es decir, las *DBE* resultantes de una secuencia de fraccionamientos diferentes aplicados a un mismo paciente se suman sin más y su resultado neto es directamente comparable a los esquemas de tratamiento convencionales.

6.2. Obtención experimental del cociente α/β

Cabría pensar que obtener el valor del cociente α/β es tan sencillo como realizar experimentos de supervivencia, por supuesto *in vitro*, obtener por regresión la mejor estimación de ambos parámetros y calcular directamente el cociente. Pero como es fácil imaginar, la situación *in vitro*, incluso empleando esferoides, está muy alejada de la situación biológica de los tejidos "*in vivo*", y como cabría esperar, los cocientes obtenidos de estos experimentos no son directamente aplicables al problema de determinar la equivalencia entre es-

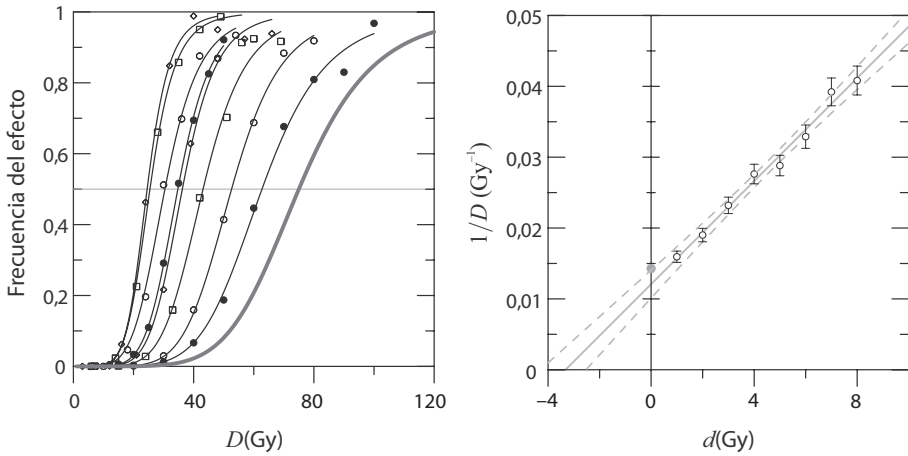


Figura 18. Experimento simulado de ensayo clínico para la determinación del cociente α/β para un tejido y efecto dados. Las curvas dosis-respuesta para distintas dosis por fracción, d , (entre 1 y 8 Gy) son representadas y comparadas con la correspondiente a irradiación prolongada (línea gruesa en el gráfico de la izquierda y punto sólido para $d = 0$ en el de la derecha).

quemas de fraccionamiento o calcular las relaciones dosis-respuesta para el control tumoral o la respuesta adversa de los tejidos sanos.

Si estamos interesados en obtener valores de α/β que sean representativos para el cálculo de equivalencias, lo mejor será que hagamos experimentos de equivalencia. Un experimento de este tipo consistiría en irradiar un determinado tejido (por ejemplo, un órgano sano).

Uno de estos experimentos (en este caso un experimento hipotético) se muestra en la figura 18. En la figura de la izquierda se muestra una familia de curvas de respuesta, cada una de las cuales representa la probabilidad de incidencia de un efecto dado en función de la dosis absorbida, administradas con diferentes dosis por fracción entre 1 y 8 Gy. Los puntos son los datos experimentales con su variabilidad (experimento simulado). La curva del extremo derecho corresponde a la irradiación prolongada. Si adoptamos un nivel de daño como criterio de evaluación, en este caso el 50% de probabilidad de ocurrencia del efecto, obtendremos una serie de pares (D, d) isoefectivos. Para cada valor de la dosis por fracción encontraremos una diferente dosis total para la cual la probabilidad de observar el efecto toma el mismo valor elegido. ¿Qué relación gráfica guardan estos puntos? Retomemos la ecuación de isoefecto (ecuación (20)).

$$DBE = nd \times \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) = D \times \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) \Rightarrow \frac{1}{D} = \frac{1}{DBE} + \frac{d}{DBE \times \alpha/\beta} \quad (23)$$

Es decir, si representamos la inversa de la dosis total frente a la dosis por fracción, obtendremos una recta que corta al origen en el valor DBE^{-1} y tiene de pendiente $(DBE \times \alpha/\beta)^{-1}$. Si dividimos la ordenada en el origen por la pendiente obtendremos precisamente el cociente α/β , lo que coincide con el punto de corte con el eje de abscisa d , cambiado de signo. Esto es lo que se representa en la figura de la derecha para los pares obtenidos de las curvas de respuesta. La recta ajustada corta en el valor $-3,3$ Gy. El verdadero valor de α/β utilizado para generar estas simulaciones fue 4 Gy, que como vemos cae, por poco, dentro del intervalo de confianza 95%.

Podemos también calcular el valor de α/β si representamos n^{-1} frente a la dosis por fracción. En este caso, la regresión deberá hacerse con la expresión:

$$\frac{1}{n} = \frac{d}{DBE} + \frac{d^2}{DBE \cdot \alpha/\beta} \quad (24)$$

Este método es más robusto y estadísticamente significativo, y puede arrojar valores ligeramente distintos de α/β , aunque las diferencias serán en general poco significativas dada la incertidumbre de los datos experimentales.

Es fácil comprender los problemas éticos que plantea este tipo de experimento, irradiar voluntariamente tejidos sanos de los pacientes más allá de lo que sabemos será inaceptable, como lo es irradiar los tumores con dosis absorbidas muy por debajo de los valores terapéuticos; por tanto, no será así como se plantee realmente la investigación clínica. En realidad la información de que dispondremos será una colección, en general mucho menos completa y más caótica, de valores de probabilidad de ocurrencia del efecto estudiado para unos pocos valores de dosis absorbida y dosis por fracción, que serán aquellos que hayamos podido obtener de la aplicación sistemática de unos protocolos terapéuticos cuyas eficacias serán, huelga decirlo, muy similares, pues lo contrario significaría someter a los pacientes a tratamientos no adecuados y sería totalmente contrario a la ética. Ya puede imaginar el lector lo complicado que resultará extraer de este tipo de ensayo clínico tan limitado, una información decisiva. Pero la información extraída servirá para empujar los esquemas terapéuticos un poco más allá de lo convencional, explorando nuevos territorios que aportarán más y mejor información, construyendo así, a pequeños pasos, un conocimiento sólido de este aspecto tan crucial de la Radioterapia.

Así es como se han ido obteniendo los valores experimentales del cociente α/β que hoy empleamos, algunos de los cuales se presentan en el tema 6. Es cierto que la variabilidad de estos valores es muy grande y que queda mucho camino por recorrer (como estableció en 2010 el proyecto QUANTEC, creado para compilar valores *definitivos* de los parámetros y modelos radiobiológicos), pero su uso será siempre recomendable ante la alternativa de no tener en consideración el efecto del fraccionamiento, lo que sin lugar a dudas sabemos que es una mala praxis.

6.3. El tiempo entre fracciones y la reparación incompleta

Todos los razonamientos realizados hasta ahora sobre los esquemas fraccionados y la *DBE* partían de que la reparación del daño subletal y la recuperación de los mecanismos reparadores era total, lo que exige un tiempo *suficiente* de separación entre las fracciones sucesivas.

Cuando este tiempo entre fracciones sucesivas no es suficiente puede tener lugar una reparación incompleta de las lesiones subletales y una recuperación incompleta del mecanismo reparador, lo que significará en general que el efecto de la siguiente fracción será más pronunciado que el de la anterior (aunque seguirá siendo, con seguridad, menos intenso que si la dosis absorbida se administra sin descanso).

La pendiente de la curva de supervivencia para la segunda fracción no recuperará el valor de la pendiente de la primera fracción, administrada cuando el tejido no había sufrido aún ningún daño, y esta mayor pendiente inicial se manifestará en una mayor efectividad de esa segunda fracción. El efecto se repite, intensificado, para la tercera fracción, y así sucesivamente (Figura 19).

El modelo estándar asume que la reparación es exponencial lo que puede introducirse en la definición de la *DBE* cuando administramos m fracciones al día, separadas un tiempo Δt :

$$DBE = nd \times \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} + h_m \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (25)$$

$$h_m = \frac{2\theta}{m(1-\theta)} \left(m - \frac{1-\theta^m}{1-\theta} \right) \quad (26)$$

$$\theta = \exp \left(-\frac{\ln 2}{T_{1/2}} \Delta t \right) \quad (27)$$

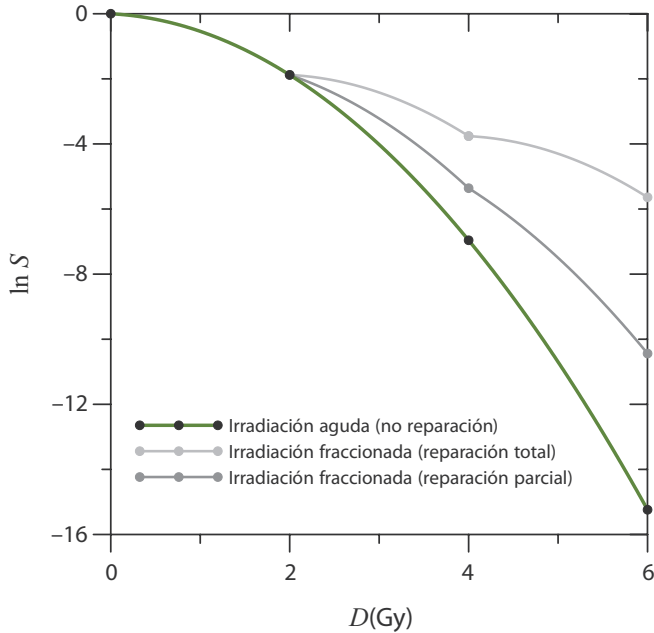


Figura 19. Efecto de la reparación parcial producida por un tiempo de separación insuficiente entre fracciones sucesivas. La situación con reparación incompleta se encuentra entre ambas situaciones extremas: la irradiación no fraccionada y la fraccionada con reparación completa.

Es posible que existan distintos mecanismos de reparación con distintos tiempos característicos. Más aún, es casi seguro que la reparación del daño subletal y la recuperación del mecanismo reparador, seguirán procesos distintos que evolucionarán en el tiempo de distinta forma, y es posible incluso que alguno de estos procesos no siga una evolución exponencial.

Volveremos sobre este asunto con más profundidad en el tema 6.

6.4. Influencia de la tasa de dosis absorbida

En Radioterapia, las tasas de dosis absorbida utilizadas pueden variar de forma muy notable entre las diferentes técnicas empleadas. Así, en Radioterapia externa ha sido habitual emplear valores de tasa de algunos Gy/min (administradas de forma continua en la irradiación con fuentes radiactivas de ^{60}Co , o mediante pulsos de microsegundos de duración separados entre sí algunos milisegundos, que es la forma de pulsado habitual en los aceleradores lineales) pero con la llegada de las técnicas IMRT algunos tratamientos complejos

podían tardar hasta 40 minutos para administrar la fracción convencional de 2 Gy, lo que significa una reducción significativa de la tasa de dosis promedio. Esto ha cambiado con la introducción de técnicas dinámicas de modulación de intensidad y la disponibilidad de haces de alta tasa, que han permitido recuperar los tiempos habituales de irradiación, del orden de pocos minutos, en Radioterapia externa. En Braquiterapia de baja tasa de dosis, como la que se ha utilizado durante años, irradiaciones de algunos grays implicaban la aplicación de fuentes radiactivas de larga vida media y baja actividad durante periodos de algunos días, lo que supone tasas del orden de 0,1 cGy/min. La Braquiterapia de alta tasa es capaz de administrar tasas de dosis absorbida del mismo orden que la irradiación externa, con la aplicación de fuentes de alta actividad, generalmente de ^{192}Ir .

La forma en que la tasa de dosis absorbida influye en la mortalidad celular es un asunto complejo que implica diversos mecanismos y puede por ello mostrar comportamientos muy diferentes, alguno incluso aparentemente paradójico, entre los distintos tipos de tejidos.

Cuando las tasas de dosis absorbida son suficientemente pequeñas, los procesos biológicos inducidos por la radiación (reparación, redistribución, repoblación y reoxigenación) pueden tener lugar de forma simultánea a la irradiación, y su efecto debe ser considerado para evaluar la efectividad de cada dosis absorbida administrada.

La reparación tiene lugar en tiempos del orden de 1 hora, lo que significa que tasas por debajo de 1 Gy/min ya pueden ver modificada su acción por efectos de reparación y que esta variación del efecto con la tasa se observará hasta valores de tasa tan bajos como 0,1 cGy/min. No es de esperar que tasas más bajas muestren un menor efecto por causa de la reparación, pues implicarán tiempos muy superiores a los necesarios para alcanzar una reparación completa del daño subletal. En estas condiciones es de esperar que la curva de supervivencia muestre un comportamiento muy lineal, sin efecto por acumulación del daño subletal (Figura 20). La redistribución y la reoxigenación tienen lugar en un rango de tiempos y de tasas intermedios aunque la variabilidad en estos aspectos es muy alta entre tejidos y entre tumores. Por último, la repoblación abarca tiempo más largos y por tanto solo debe ser tenida en cuenta durante la administración de la dosis para el caso de tasas extremadamente bajas.

Dado que los tejidos sanos muestran, en general, un mayor grado de reparación que los tumorales, y que en la irradiación con baja tasa la supervivencia viene dada por una curva casi exponencial cuya pendiente corresponde a la pendiente de la región de baja dosis, podemos concluir que la irradiación con baja tasa de dosis aumenta la ventaja terapéutica de la irradiación (al menos si no intervinieran otros factores como la repoblación). La irradiación continua

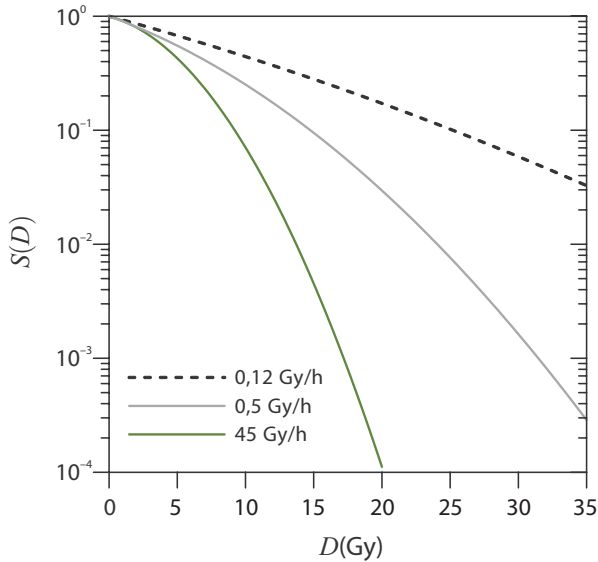


Figura 20. Efecto de la tasa de dosis absorbida en la supervivencia (regresiones de los datos de Stackhouse y Bedford (Stackhouse y Bedford 1993)).

con baja tasa es una solución óptima, pues además de permitir un alto nivel de reparación en el tejido sano de respuesta tardía, acorta los tiempos de tratamiento hasta unos pocos días reduciendo el impacto de la repoblación tumoral.

Si la tasa de dosis absorbida es suficientemente baja es posible que la repoblación del tejido tenga un efecto no despreciable en la mortalidad observada al administrar una dosis absorbida dada, al igual que puede apreciarse su efecto para tejidos muy proliferativos en los tratamientos fraccionados, especialmente durante la interrupción del fin de semana (este asunto se trata en profundidad en el tema 7). En general, el crecimiento de los tejidos tumorales, y en los tejidos sanos proliferativos de respuesta rápida, es muy variable dependiendo del tipo, estadio y condición de crecimiento, y esto se refleja en tiempos de duplicación que varían desde unos pocos días (en la práctica algo más de una semana) hasta unos pocos meses. Tasas de dosis absorbida por encima de 1 cGy/min apenas dejarán espacio para una repoblación significativa, pero tasas por debajo de 0,1 cGy/min pueden ir acompañadas de una importante repoblación que obligará a incrementar de forma muy significativa la dosis absorbida que deberemos administrar para alcanzar un efecto dado. Si asumimos que la radiación no afecta al ritmo proliferativo, es fácil deducir que para cualquier valor del tiempo de duplicación existirá una tasa suficientemente baja para la

cual es imposible alcanzar una dosis isoefectiva, dado que la proliferación tiene lugar a un ritmo superior que la muerte, y el número de células no solo no decrece, sino que aumenta. Por supuesto, el rango de tasas en el que la repoblación resulta relevante dependerá de la radiosensibilidad del tejido, pues de esta dependerá la dosis absorbida que deberá administrarse para alcanzar un nivel de efecto determinado.

Aunque, en general, una reducción de la tasa implicará una menor mortalidad celular, pues la reparación y la repoblación que son los dos fenómenos biológicos más relevantes actúan en este sentido, lo cierto es que la sincronización y la reoxigenación podrían actuar en sentido contrario dando lugar a situaciones paradójicas, tal y como de hecho ocurre, en determinadas circunstancias, cuando aparece lo que conocemos como efecto inverso de la tasas de dosis, un incremento de la mortalidad celular cuando la tasa se reduce por debajo de un valor crítico. El fenómeno podría estar relacionado con el hecho de que tasas tan bajas hacen que las células, que en otras condiciones se detendrían en una fase radorresistente, retoman o continúan el ciclo celular, progresando hasta fases más radiosensibles. Pero experimentos recientes relacionan esta dependencia inversa con la hipersensibilidad a baja dosis absorbida, pues ambas respuestas paradójicas aparecen en las mismas estirpes celulares y condiciones experimentales.

El efecto de la tasa de dosis y el fraccionamiento pueden introducirse de forma general en la formulación LQ a través de un factor corrector por tasa y fraccionamiento, que modifica el término cuadrático de la expresión LQ teniendo en cuenta la diferente probabilidad de interacción del daño previo con el daño producido en cada instante de la irradiación en función del tiempo empleado en administrar la dosis absorbida:

$$\ln S(D) = -\alpha \cdot D - G \cdot \beta \cdot D^2 \quad (28)$$

Ese factor, llamado de *Lea-Catcheside* y que simbolizamos como G , tomará valor 1 para el caso de irradiación aguda (sin reparación) y valor 0 para el caso de completa reparación (cuando el tiempo empleado para administrar la dosis absorbida es infinito). El factor debe ser capaz de expresar el caso particular de irradiación fraccionada en dosis agudas con reparación parcial o total entre fracciones.

Una expresión general para este término resultaría de la integral siguiente,

$$G = \frac{2}{D^2} \int_{-\infty}^{\infty} \dot{D}(t) dt \int_{-\infty}^t e^{-\lambda(t-t')} \dot{D}(t') dt' \quad (29)$$

donde la función que describe la tasa de dosis absorbida puede adoptar cualquier forma, incluyendo la administración en dosis agudas fraccionadas separadas un tiempo T . En este caso, esa integral resulta:

$$G = \frac{1}{n} \left[1 + \frac{2\theta}{n(1-\theta)} \left(n - \frac{1-\theta^n}{1-\theta} \right) \right] \quad (30)$$

donde,

$$\theta = e^{-\lambda T} \quad (31)$$

de forma que para T suficientemente grande, θ tiende a cero y G al valor $1/n$ del esquema fraccionado con reparación total (ecuación (19)).

7. Factores que influyen en la supervivencia

Aunque la sensibilidad de una estirpe celular puede considerarse algo propio de la misma, intrínseco e invariable, lo cierto es que el efecto que la radiación producirá se verá condicionado por varios factores que pueden provocar cambios importantes en la respuesta celular, tanto *in vitro* como *in vivo*. Además del efecto que en la supervivencia tiene el fraccionamiento de la dosis absorbida, que nos ha ocupado los apartados anteriores.

7.1. El efecto oxígeno

Como ya vimos en el tema 3, la presencia de oxígeno potencia la formación de radicales libres y aumenta el recorrido libre medio de estos radicales en el medio celular, lo que facilita que actúen sinérgicamente dando lugar a daños múltiples localizados en el ADN que sin esa acción sinérgica no serían posibles. Los tejidos mal oxigenados muestran por este hecho bioquímico una mayor resistencia a la radiación y menor grado de mortalidad.

Todos los tumores sólidos, cuando alcanzan un tamaño suficiente, presentan una región hipóxica debido a la incapacidad del tumor de generar un sistema suficientemente efectivo de vasos sanguíneos que alimente su descontrolado crecimiento. De hecho, no es necesario que el tumor alcance tamaños macroscópicos palpables para que esta zona hipóxica aparezca, pues dada la alta demanda de oxígeno que las células tumorales tienen por su elevado ritmo proliferativo, solo aquellas que se encuentren inmediatamente próximas a los vasos tendrán acceso al oxígeno difundido, el cual será consumido por ellas

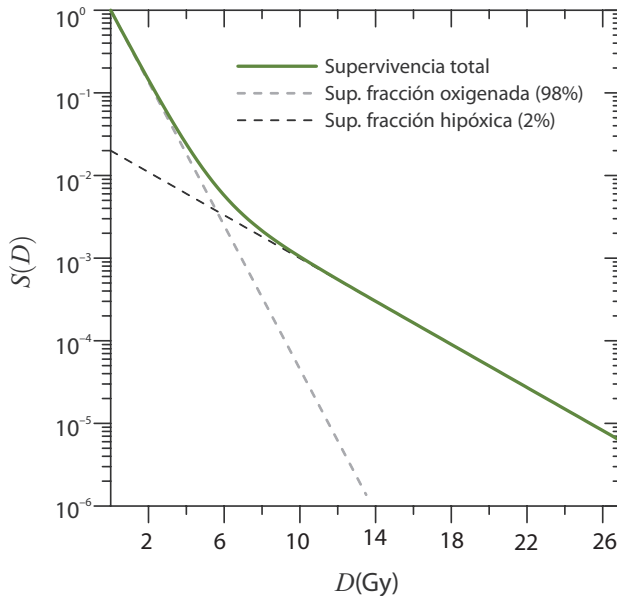


Figura 21. Curva hipotética de supervivencia de una población celular en la que el 2% de sus células se encuentran en condiciones de hipoxia, con una OER del 30% respecto a la fracción de población bien oxigenada.

casi en su totalidad, dejando una pequeña fracción difundirse hacia aquellas células un poco más alejadas.

Este tejido hipóxico no ha muerto, es tejido tumoral con alta capacidad potencial de proliferación que se encuentra adormecido, quiescente, por la falta de nutrientes, pero que puede retomar su ritmo proliferativo en cuanto esos nutrientes sean accesibles de nuevo. De hecho así ocurrirá cuando, tras la irradiación, aquellas células mejor oxigenadas, y por tanto más sensibles, mueran. Pero el fenómeno no es inmediato, dado que la muerte de las células oxigenadas no lo es, y además, será necesario que el oxígeno liberado se difunda a través del tejido, alcance las células hipóxicas y estas absorban ese oxígeno. Ambos procesos pueden abarcar un intervalo de horas y hace recomendable fraccionar la dosis de Radioterapia, dado que los tejidos sanos no muestran regiones hipóxicas, al ser su crecimiento acorde con el desarrollo del resto de tejidos, incluido el vascular. La *reoxigenación* del tejido tumoral es uno de los factores que debemos atender para seleccionar la forma en que administraremos y fraccionaremos la dosis (lo que conocemos como las *erres* de la Radioterapia).

Podemos representar gráficamente (Figura 21) la curva de supervivencia de un tejido en el que existe una fracción de tejido hipóxico (2% en el ejemplo

que se ilustra), con una baja sensibilidad dada por un valor alto de la dosis $D_0 = 3,3$ Gy (en el ejemplo, las curvas de supervivencia siguen un modelo exponencial sin hombro) y el restante 98% se encuentra bien oxigenado y tiene una alta sensibilidad indicada por un valor $D_0 = 1$ Gy. La supervivencia neta será la resultante de la supervivencia en ambas poblaciones. Como puede verse, la curva muestra una concavidad que indica que la irradiación a dosis agudas demasiado altas es significativamente menos efectiva, dado que para esos valores de dosis absorbida la mortalidad alcanzable en la población oxigenada es tan alta que la fracción oxigenada es ya menor que la fracción hipóxica de forma que la resistencia del tejido es, para esas dosis absorbidas altas, la resistencia mostrada por el tejido hipóxico.

7.2. La transferencia lineal de energía (LET)

También vimos, ya en el tema 3, la razón subcelular por la cual las radiaciones de alta LET producen, en general, mayor efecto biológico que las de baja LET y cómo podíamos definir, para cada tipo y nivel de efecto, una eficacia biológica relativa (EBR) que se define como el cociente entre la dosis absorbida necesaria para alcanzar ese nivel de efecto cuando irradiamos con una radiación de referencia (rayos X de 250 kVp) y el valor de dosis absorbida necesario para alcanzar ese mismo nivel de efecto cuando irradiamos con la radiación de la calidad que estemos considerando.

Por supuesto, esta dependencia de la LET se manifiesta también en la muerte celular radioinducida y debe ser tenida en cuenta en los tratamientos de Radioterapia, especialmente cuando utilizamos partículas pesadas, tales como iones ligeros o neutrones, para los que la EBR puede tomar valores muy altos.

También vimos cómo el uso de radiación de alta LET hace que la influencia del estado de oxigenación del tejido se reduzca hasta prácticamente desaparecer, es decir, que cuando utilizamos radiación de alta LET, la cual produce en cada traza una concentración de ionización suficiente para inducir lesiones irreparables en el ADN, la necesidad de una acción sinérgica de las trazas resulta innecesaria, por lo que la presencia de oxígeno, que facilita esta acción sinérgica al aumentar la concentración y vida media de los radicales resultantes de la radiolisis, no resulta crítica, por lo que la radiación de alta LET está especialmente indicada para el tratamiento de lesiones mal oxigenadas. Debe tenerse en cuenta que, como se dijo, en general los tumores presentan regiones hipóxicas, lo que no ocurre con los tejidos sanos, por lo que, al menos en principio, el uso de radiación de alta LET debe suponer una clara ventaja radiobiológica, especialmente en tumores mal oxigenados, como algunos tumores craneales, o incluso en cáncer de próstata.

También la influencia del ciclo celular en la radiosensibilidad es menor para las radiaciones de alta LET, lo que las hace especialmente interesantes para tumores de lento crecimiento, para los cuales la redistribución en el ciclo implicaría largos periodos de tiempo.

Todo ello hace que la radiación de alta LET sea mucho menos sensible al fraccionamiento y sea susceptible de administrarse en unas pocas sesiones, si tenemos en cuenta además su especial capacidad para conformar las dosis absorbidas, en todo el rango de valores, al volumen blanco deseado.

La radiación de alta LET muestra una última peculiaridad que es la menor variación de radiosensibilidad entre los diferentes tejidos. Este comportamiento era esperable, dado que el mecanismo de acción de la radiación de alta LET es más físico y menos biológico, es decir, el daño provocado es tan intenso que la participación de los mecanismos biológicos no puede reducir ni incrementar la mortalidad. En tal caso será el daño original producido en el ADN el que determine la mortalidad, y este es muy similar en todos los tejidos, por ser similar la concentración y la estructura del ADN. Entonces, el uso de alta LET no será oportuno allí donde la biología nos otorgue cierta ventaja terapéutica con baja LET, por ser el tumor más sensible que los tejidos sanos circundantes, lo que sucede en buena parte de situaciones, pues en ese caso esta pérdida puede ser mayor que las otras ventajas obtenidas de su uso. En cambio, su uso sí estará especialmente justificado allí donde no tenemos esta ventaja biológica de la baja LET.

Aunque hay otras radiaciones de alta LET (iones pesados y neutrones), la radiación más adecuada para explotar su potencial terapéutico son los iones ligeros (helio, carbono e incluso neon, silicio y argón) debido a que para estos, el valor óptimo de LET en torno a $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$, para el cual la EBR toma valor máximo y el OER valor mínimo, se alcanza en la región del pico de Bragg, que será precisamente donde se depositará la mayor dosis absorbida y la que, mediante la selección del tipo de partícula y la energía, se hará coincidir con la región del tumor que se pretende tratar. De esta forma, la diferencia de efectividad de la dosis absorbida depositada en el tumor respecto a la depositada en las regiones anteriores por las que atraviesa el haz, será mayor.

7.3. La fase del ciclo celular

La radiosensibilidad celular varía en cada fase del ciclo, lo que provoca un efecto de agrupamiento celular en las fases radorresistentes tras una irradiación, agrupamiento que se acentúa por la acción del retraso mitótico. Este agrupamiento en fase resistente, es otra de las razones (las *erres* de la Radioterapia) por las que conviene administrar la dosis absorbida de forma fraccionada, pues de esta manera conseguiremos que en el tiempo transcurrido entre fracciones

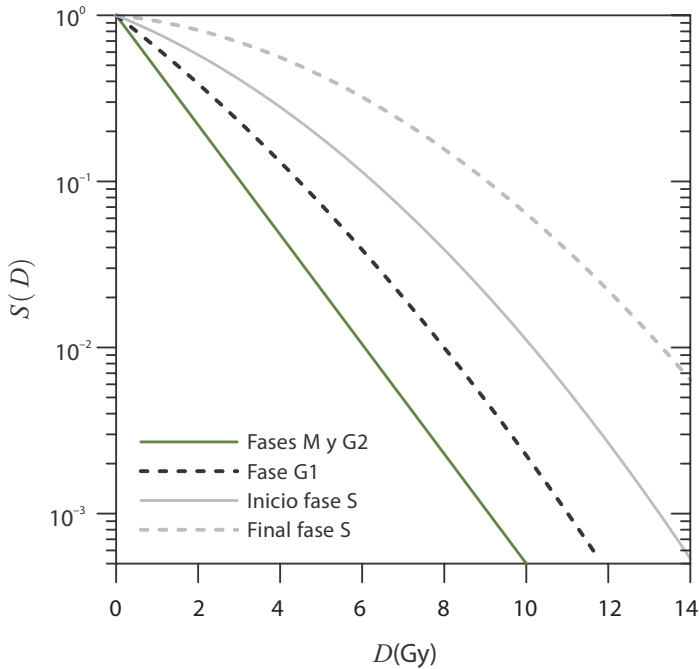


Figura 22. Representación esquemática de las curvas de supervivencia para una misma línea celular en función de la fase del ciclo celular en que se produjo la irradiación.

las células progresen en el ciclo y vuelvan a distribuirse de forma irregular en todas las fases del ciclo, lo que denominamos *redistribución*.

En general, las células son más sensibles en la parte del ciclo que comprende desde el final de G2 hasta el final de la mitosis, y son más resistentes en las fases S, G1 tardío y G0, si bien este comportamiento puede variar para las distintas líneas celulares. La resistencia en S puede deberse a la presencia de la cromatida hermana y el estado del ADN que lo hace más accesible a las enzimas reparadoras.

Si observamos la forma típica de las curvas de supervivencia para las diferentes fases del ciclo obtenidas en un experimento clásico (Figura 22), vemos que la diferencia principal se encuentra en la forma del hombro de la curva, sin apenas presencia de hombro en las fases sensibles y con mucho hombro en las fases resistentes, lo que parece indicar que la diferencia es debida a la mayor reparación ocurrida en las fases radiorresistentes, al menos para esta línea celular.

8. Interpretaciones biológicas del modelo lineal-cuadrático

Disponer de un modelo matemático para representar los resultados de los experimentos de supervivencia tiene como objetivo poder sintetizar la información proveniente de una colección de puntos experimentales en un conjunto de parámetros, tan limitado como sea posible sin pérdida de información, y cuyos valores puedan ser correlacionados con las observaciones clínicas y podamos de esta forma categorizarlas y predecirlas. En ese sentido nos sentimos cómodos con el modelo LQ que, como hemos anunciado y veremos más adelante en este y otros temas, nos permite predecir la respuesta de los tejidos al fraccionamiento de la dosis absorbida, al menos en gran parte de los escenarios clínicos habituales.

Pero disponer de alguna interpretación biológica que fundamente, o al menos justifique, ese comportamiento lineal-cuadrático de la supervivencia tal vez nos permitiría conocer sus límites o proponer vías para superarlo o mejorarlo. Y esta interpretación estará relacionada con el aspecto esencial de la respuesta de los tejidos vivos a la radiación: la reparación de las lesiones producidas.

La efectividad de los mecanismos de reparación del ADN y la gran plasticidad del código genético, que le permite mantener la capacidad funcional y reproductiva de la célula a pesar de que una reparación imperfecta haya introducido pequeños errores en codones individuales, hace que solo daños realmente severos, que conocemos como daño múltiple localizado (LMD), provoque la incapacidad del mecanismo reparador de recuperar la estructura de la cromátida, lo que activará los mecanismos de control de ciclo y la inhibición de la reproducción celular. Este daño múltiple localizado que inducirá con alta probabilidad la muerte celular, puede producirse de forma directa (lo que ocurrirá principalmente con radiaciones capaces de concentrar altos niveles de daños, es decir, radiaciones de alta LET) o, lo que será más común en el caso de radiaciones de baja LET, por la acumulación de daños menos severos, antes de que los mismos haya sido reparados.

Esta distinción entre roturas simples y complejas (o *dobles* como es habitual verlas mencionadas en muchas publicaciones) es una simplificación, como aquella de acción directa e indirecta, que separa en dos categorías discretas lo que es en realidad un continuo que queda categorizado por nuestra particular forma de discernir mediante medida entre unas y otras. En realidad cada rotura es un suceso único y discreto que afectará a un único nucleótido y será la agrupación espacio-temporal de estos sucesos simples, si alcanza a ser suficientemente alta, lo que podrá producir uno de esos daños más complejos.

Atendiendo a esta interacción entre la *calidad* del daño producido y la capacidad de reparación de la célula, podemos plantear hipótesis que justifiquen ese hombro que podemos observar en buena parte de las curvas de supervivencia celular obtenidos experimentalmente, o su ausencia.

El primero de estos modelos es el conocido como de lesión letal-potencialmente letal (LPL). Según este modelo la radiación produce dos tipos de lesión. Un primer tipo es daño irreparable y letal. La componente lineal del modelo estará relacionada con este daño irreparable. El otro tipo de daño es un daño reparable, pero potencialmente letal si interacciona sinérgicamente con otra lesión similar hasta hacer inviable una correcta reparación (Figura 23). Según este modelo, el hombro de la curva es debido al incremento en la probabilidad de que esta interacción entre lesiones subletales tenga lugar al aumentar el número de ellas por el aumento de la dosis absorbida.

El modelo LPL tiene cuatro parámetros característicos: la radiosensibilidad de cada tipo de daño, es decir la probabilidad de inducir una u otra forma de daño (η_L y η_{PL} para las lesiones letales y potencialmente letales, respectivamente), y dos tasas relacionadas con el daño potencialmente letal, la tasa a la que estas lesiones son reparadas (ϵ_{PL}) y la tasa a la que estas lesiones interaccionan entre sí y se transforman en letales (ϵ_{2PL}). Con cuatro parámetros, el modelo es

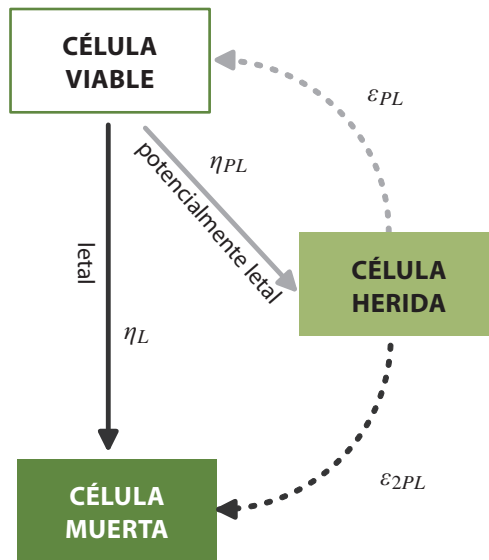


Figura 23. Esquema del modelo letal-potencialmente letal, con los cuatro parámetros del modelo que se explican en el texto (figura modificada tomada de Joiner y Kogel (Joiner y Kogel 2009)).

capaz de ajustar los datos experimentales al menos tan bien como el modelo LQ, con el cual coincide para supervivencias por encima del 1%. Para supervivencias menores (dosis absorbidas más altas) el modelo difiere ligeramente del LQ, pero las incertidumbres experimentales hacen imposible discriminar entre ambos.

Con este modelo podemos interpretar biológicamente algunas de las características de la supervivencia observadas experimentalmente. Por ejemplo, el menor efecto de la dosis absorbida cuando es administrada de forma fraccionada se deberá a una mayor reparación del daño subletal, el mayor efecto letal de las radiaciones de alta LET por la mayor probabilidad de que la alta densidad de ionización produzca lesiones letales y la menor efectividad de las bajas tasas de dosis por la reparación de la lesión subletal ocurrida durante la propia irradiación.

Otra posible justificación microscópica del comportamiento LQ es dada por el modelo de reparación saturable. En este modelo el hombro de la curva de supervivencia es debido a que la tasa de reparación del daño cambia con la dosis absorbida y el mecanismo de reparación resulta menos eficaz cuanto mayor es el número de lesiones, debido a que los recursos destinados a la reparación, enzimáticos y energéticos, se consumen y el mecanismo reparador se satura. En el contexto de este modelo de reparación saturable, toda lesión es reparable, pero el mecanismo reparador no es perfecto ni siquiera a dosis absorbidas muy bajas, quedando incluso en condiciones ideales una fracción de daño no reparada, que será la que dé cuenta de la pendiente inicial de la curva de supervivencia.

La tasa de producción del daño es relevante, y por tanto lo es la tasa de dosis absorbida, dado que el tiempo disponible para reparar las lesiones es finito (como ya vimos, la célula solo podrá contener su ciclo durante algún tiempo) y la reparación final alcanzada en ese tiempo estará condicionada por la tasa a la que la reparación se produjo, y por la tasa a la que se produjo el daño, pues a mayor tasa de daño mayor saturación de la acción reparadora. Por el mismo argumento una mayor LET implicará un daño más intenso que requerirá una mayor acción reparadora y saturará en mayor medida la maquinaria de reparación. El fraccionamiento de la dosis absorbida implicará que las células dispongan de tiempo para recuperar el mecanismo reparador y enfrentar la siguiente fracción de dosis con todos sus recursos de nuevo disponibles.

Ambos modelos, y algunos otros que no describiremos aquí, son capaces de reproducir los resultados del modelo LQ en el amplio intervalo de dosis absorbida que encontraremos en la clínica. Cualquiera de los dos puede por tanto justificar el modelo LQ en una visión microscópica, pero seguramente optar por solo uno de ellos, o un subconjunto de ellos, sea artificioso e innecesario.

La realidad biológica es mucho más compleja y variada que cualquiera de estos modelos y seguramente todos esos mecanismos con los que se pretende justificar la curvatura LQ de la supervivencia juegan algún papel en la respuesta celular a la radiación. Pero como veremos más adelante, ni siquiera todas esas interpretaciones juntas son capaces de predecir algunos comportamientos sorprendentes que hemos observado en algunos experimentos de supervivencia y que reflejan claramente que la realidad es mucho más compleja. Algunos de estos los veremos en un apartado posterior.

Debemos por tanto asumir que la representación LQ no es nada más, y nada menos, que una aproximación empírica y analítica al problema de la supervivencia, y que a pesar de su tremenda simplicidad es capaz de proveernos de una metodología para calcular y predecir la influencia que el fraccionamiento y las condiciones de irradiación tienen en los resultados de la Radioterapia, con una exactitud mejor que la de los datos clínicos disponibles. En tanto estos datos no alcancen un grado de exactitud mucho mayor que el actual, el modelo LQ, con algunas adaptaciones empíricas que veremos más adelante, seguirá siendo el modelo esencial de la Radiobiología clínica.

9. Radiobiología de las dosis absorbidas extremadamente altas

Los éxitos del modelo LQ son innegables. Nos ha ayudado a realizar grandes avances en el conocimiento radiobiológico, a predecir de forma bastante aproximada y razonable el comportamiento de los tejidos ante los diferentes esquemas de irradiación fraccionada y a diseñar esquemas óptimos para cada situación clínica particular. Aún estamos lejos de conocerlo con la profundidad que deseáramos y hay aspectos que están poco desarrollados y queda trabajo por hacer.

Pero los avances tecnológicos en esta última década han sido muy grandes y han supuesto un reto para la Radiobiología, también para el modelo LQ, al explorar posibilidades terapéuticas que hace algunos años eran inimaginables y han abierto la puerta a la necesidad de superar nuestros modelos o de modificarlos y revitalizarlos.

Esos avances técnicos han tenido un impacto dramático en la exactitud con la que somos hoy capaces de adaptar, mediante la modulación 4D de la intensidad (VMAT, "gating", etc.) o la Braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR), la distribución de dosis a los volúmenes enfermos, a la vez que evitamos la irradiación de los tejidos sanos circundantes y garantizamos, mediante el guiado por imagen (IGRT), que esa distribución de dosis planificada se administra

realmente al paciente. Esta capacidad ha significado en la práctica clínica una evolución hacia el uso más frecuente del hipofraccionamiento radical, con dosis por fracción mayores que esos 7 Gy tradicionalmente asumidos como límite de aplicabilidad del modelo LQ. La cuestión que en esta situación cabe plantearse es: ¿podemos seguir aplicando el modelo LQ a estos valores tan altos de dosis por fracción?

Además, en la última década hemos empezado a estudiar de forma sistemática algunas respuestas biológicas sorprendentes que encajan mal en cualquier modelo basado en la respuesta individual e independiente de cada célula, como son en el fondo todos los modelos de blanco celular e incluso el modelo LQ. Cada vez más, las teorías que apuntan a que la respuesta a la radiación no es una cuestión celular sino que está modulada por la sinergia del campo celular, a nivel tisular e incluso orgánico, van encontrando mayor fundamento experimental y hoy no es difícil imaginar que en un futuro próximo estos conceptos tendrán una aplicación práctica e influirán en el diseño de los esquemas de tratamiento.

9.1. Extensión del modelo LQ a dosis por fracción elevadas

Tradicionalmente se ha aceptado que el modelo es aplicable, sin modificación, hasta valores de dosis por fracción de 7 Gy. Para valores más altos algunos experimentos parecen indicar que el efecto de la radiación no es tan intenso como predeciría el modelo LQ.

Se han propuesto muchas soluciones para corregir este exceso, de las que la más popular es la de extender el modelo con un término cúbico de la dosis (lo que se conoce como modelo lineal-cuadrático-cúbico, o LQC)

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2 - \gamma D^3} \quad (32)$$

Añadir términos a la expresión LQ puede hacerle ganar algo en su ajuste de los datos experimentales de alta dosis por fracción, lo que es dudoso, pero con seguridad hace que el modelo pierda todo su interés, pues la complejidad analítica que implica ese añadido aumentará la incertidumbre en la obtención del valor de los coeficientes a partir de los experimentos clínicos de fraccionamiento. El ruido estadístico de los datos clínicos hace que esa extracción resulte complicada incluso con un modelo de solo un parámetro (α/β), y la situación se complicará con la introducción de parámetros adicionales que harán que ese ruido de los datos clínicos se traslade a la parametrización, sin el efecto de interpolación que un modelo con menos parámetros tendrá. Puede ser preferible plantear un modelo LQ que promedie todo el intervalo de dosis absorbida

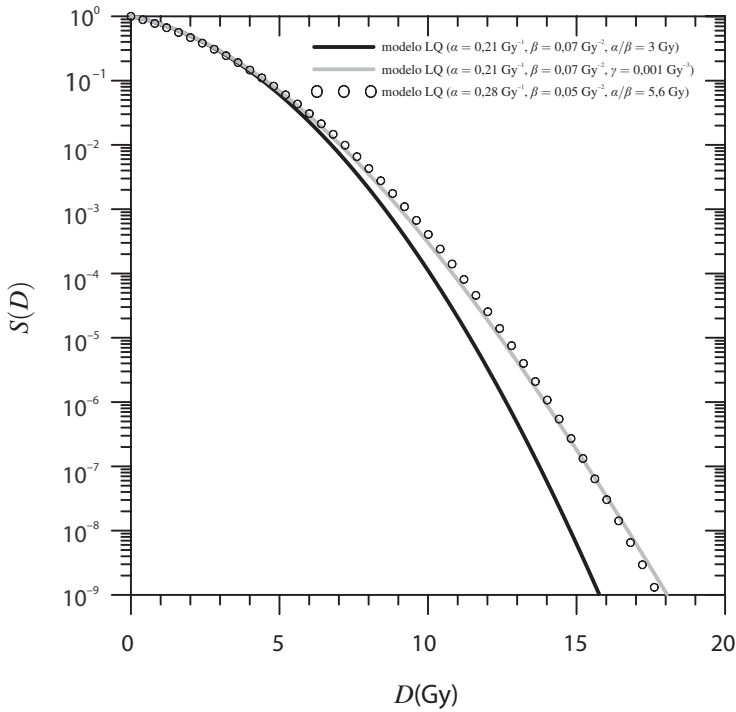


Figura 24. Añadir un término cúbico al modelo LQ permite modular la supervivencia a alta dosis, haciéndola más lineal, lo que parece estar más de acuerdo con algunos resultados experimentales. Pero el efecto es equivalente a aumentar el valor de α/β , dada la incertidumbre experimental.

aunque no sea perfecto en ninguna de ellas, para lo cual necesitaremos recurrir a valores más altos del coeficiente α/β (Figura 24) o incluso emplear dos modelos LQ diferentes para diferentes regiones de fraccionamiento, uno para fraccionamientos convencionales, con un valor de α/β , y otro para hipofraccionamiento, con un valor diferente. Parece obvio que abandonar el modelo LQ está de momento injustificado.

Otro modelo planteado es el modelo lineal-cuadrático-lineal (LQL), que modifica el término de Lea-Catcheside incluyendo en el argumento una dependencia con la dosis absorbida, que daría cuenta de la pérdida de eficacia derivada de la sobrelesión producida cuando dos interacciones letales ocurren en un mismo segmento de ADN:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2 G(\mu T + \delta D)} \quad (33)$$

Este modelo coincide mejor con el modelo LPL que el LQ para todas las dosis y tasas de dosis absorbida. Para dosis absorbidas muy altas, el modelo tiene un comportamiento lineal:

$$S = e^{-\left(\alpha + \frac{2\beta}{\delta}\right)D} \quad (34)$$

A diferencia del modelo LQ, el modelo LQL predice comportamientos no lineales en la representación de $1/D$ frente a d . Esta dependencia no lineal se observa en muchos datos experimentales para los cuales la introducción de la variable adicional implica una mejora significativa de los ajustes.

Hay varias razones biológicas que pueden justificar esta pérdida de eficacia de las altas dosis por fracción, por ejemplo la falta de reoxigenación y redistribución que, como ya hemos visto, pueden inducir cierto grado de resistencia a la administración de altas dosis absorbidas. Aunque desde el punto de vista de la Radiobiología convencional también hay razones para lo contrario: la falta

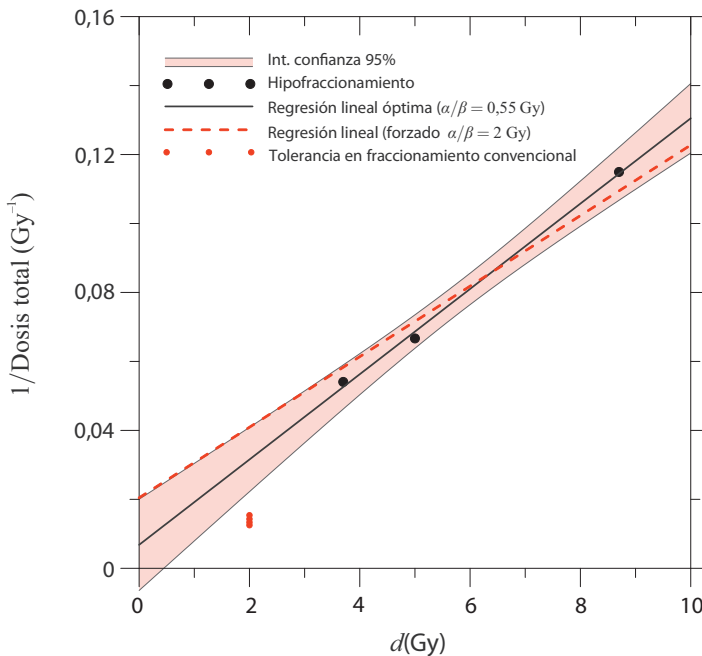


Figura 25. Si seguimos las equivalencias recomendadas en las guías de SBRT (1, 3 y 5 fracciones) para la vejiga (puntos negros), obtendremos un valor $\alpha/\beta = 0,55$ (0,43 si utilizamos la ecuación (24)).

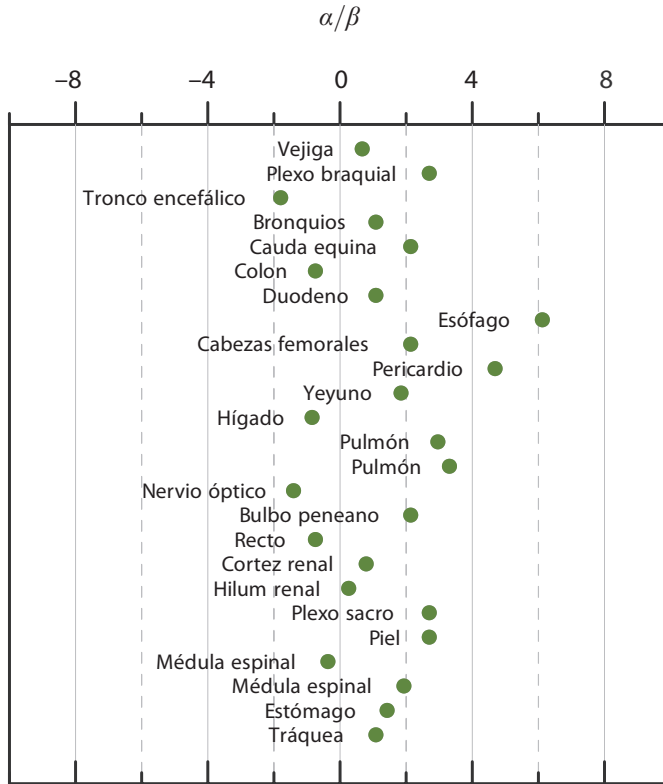


Figura 26. Los valores de α/β obtenidos a partir de las recomendaciones usuales de tolerancia para tratamientos hipofraccionados son muy pequeños, incluso negativos en algún caso, lo que carece de sentido biológico a la luz del modelo LQ.

de reparación y repoblación en los tratamientos con hipofraccionamientos tan radicales.

A pesar de que el modelo LQ parece sobrevalorar la efectividad de las altas dosis absorbidas en cuanto a la supervivencia celular, lo cierto es que en la observación clínica, las altas dosis de radiación parecen ser más efectivas que lo que el modelo LQ predice con los parámetros obtenidos de estudios de baja dosis por fracción, si bien los datos disponibles en este sentido no pueden considerarse definitivos.

Si comparamos, por ejemplo, las tolerancias utilizadas en muchos centros para tratamientos hipofraccionados, con aquellas utilizadas para fraccionamiento convencional (Figura 25) observamos que las dosis totales recomendadas para tratamientos hipofraccionados son muy inferiores a las empleadas en

fraccionamiento convencional, y determinan un valor excesivamente pequeño y conservador del coeficiente α/β , que es para muchos órganos incluso negativo (Figura 26).

La alta eficacia demostrada por los hipofraccionamientos radicales empleando técnicas altamente conformadas ha llevado a algunos autores a afirmar que será pronto el esquema de irradiación habitual.

9.2. Respuesta sistémica a la irradiación: efecto “*abscopal*”

Asociada a la reciente difusión de los esquemas hipofraccionados radicales de la SBRT, ha permitido en los últimos años obtener evidencia experimental, que empieza a ser significativa, de la existencia de una respuesta sistémica al tratamiento local con Radioterapia por la cual el tratamiento no solo consigue el control del tumor irradiado sino también el de las metástasis distales, aunque estas, muy alejadas del volumen irradiado, no hayan recibido dosis absorbidas significativas.

Esta respuesta es conocida como efecto “*abscopal*” y representa un aspecto de creciente y justificado interés, pues si fuéramos capaces de inducirlo de forma controlada significaría una verdadera revolución conceptual de la Radioterapia. Pero por ahora su casuística es extremadamente rara (diez casos documentados hasta el año 2011), tanto que es incluso difícil realizar una investigación sistemática “*in vivo*”, por lo que aún hoy sus mecanismos nos son básicamente desconocidos; si bien algunas experiencias con animales están aportando información muy valiosa que parece señalar que el efecto implica una exacerbación de la respuesta inmune provocada por la gran acumulación de residuos celulares tumorales en el medio, que aumenta los niveles de anticuerpos específicos y células inmunitarias, especialmente célula T y células dendríticas en el torrente sanguíneo, y el aumento de citoquinas asociadas a la respuesta inflamatoria, las cuales podrían tener un efecto tumoricida en determinadas circunstancias.

La intervención del sistema inmune en la respuesta “*abscopal*” ha llevado a plantear esquemas terapéuticos que combinan inmunoterapia y radiación en ensayos sistemáticos.

En realidad esta respuesta aparentemente paradójica no debería sorprendernos, pues hemos visto antes en este capítulo que la muerte celular no es una respuesta mecánica, celular, al daño producido en el ADN por acción de la radiación, sino el resultado de una compleja interacción entre la célula dañada y el entorno celular que condiciona su ciclo proliferativo, interacción en la que el sistema inmune jugará, con seguridad, un papel destacado. En realidad, es posible que el efecto “*abscopal*” esté ocurriendo con mucha mayor frecuencia

de lo que nos parece, pero que el mismo afecta a la enfermedad distal en un estadio muy inicial, cuando aún no se ha mostrado clínicamente, y que lo que tradicionalmente se ha interpretado como la evidencia de que el control local previene la formación de metástasis podría, al menos en algún caso, ser en realidad la prueba de que la Radioterapia local puede estimular la respuesta inmune de los pacientes y evitar la progresión de estas metástasis subclínicas.

Pero la respuesta “*abscopal*” puede también tener consecuencias negativas e implicar un daño a los tejidos sanos más allá de la respuesta ocasionada por la irradiación directa, o una capacidad carcinogénica no directamente asociada a la dosis de radiación recibida por el tejido.

10. Referencias

- [1] JOINER M., KOGEL A.(2009). Eds. “*Basic clinical radiobiology*”. 4th ed. London: Hodder Arnold.
- [2] OLEA N., VILLALOBOS M., RUIZ DE ALMODÓVAR J.M., PEDRAZA V. (1992). “*MCF-7 breast cancer cells grown as multicellular spheroids in vitro: effect of 17 β -estradiol*”. *Int. J. Cancer* 50:112-7.
- [3] STACKHOUSE M.A., BEDFORD J.S.(1993). “*An ionizing radiation-sensitive mutant of CHO cells: irs-20. II. Dose-rate effects and cellular recovery processes*”. *Radiat. Res.* 136 (2), pp. 250-4.

11. Bibliografía

- [1] ALEXANDROV L.B., NIK-ZAINAL S., WEDGE D.C., APARICIO S.A.J.R., BEHJATI S., BIANKIN A.V., BIGNELL G.R., BOLLI N., BORG A., BØRRESENDALE A.L., BOYAULT S., BURKHARDT B., BUTLER A.P., CALDAS C., DAVIES H.R., DESMEDT C., EILS R., EYFJÖRD J.E., FOEKENS J.A., GREAVES M., HOSODA F., HUTTER B., ILICIC T., IMBEAUD S., IMIELINSK M., JÄGER N., JONES D.T.W., JONES D., KNAPPSKOG S., KOOL M., LAKHANI S.R., LÓPEZ-OTÍN C., MARTIN S., MUNSHI N.C., NAKAMURA H., NORTHCOTT P.A., PAJIC M., PAPAEMMANUIL E., PARADISO A., PEARSON J.V., PUENTE X.S., RAINE K., RAMAKRISHNA M., RICHARDSON A.L., RICHTER J., ROSENSTIEL P., SCHLESNER M., SCHUMACHER T.N., SPAN P.N., TEAGUE J.W., TOTOKI Y., TUTT A.N.J., VALDÉS-MAS R., VAN BUUREN M.M., VAN’T VEER L., VINCENT-SALOMON A., WADDELL N., YATES L.R., ZUCMAN-ROSSI J., ANDREW FUTREAL P., MCDERMOTT U., LICHTER P., MEYERSON M., GRIMMOND S.M., SIEBERT R., CAMPO E., SHIBATA T., PFISTER S.M., CAMPBELL P.J., STRATTON M.R.(2013). “*Signatures of mutational processes in human cancer*”. *Nature* 500:415-21.

- [2] BASKAR R. (2010). "*Emerging role of radiation induced bystander effects: Cell communications and carcinogenesis*". *Genome Integr.* 1:13.
- [3] BODGI L., CANET A., PUJO-MENJOUET L., LESNE A., VICTOR J.M., FORAY N. (2016). "*Mathematical models of radiation action on living cells: From the target theory to the modern approaches. A historical and critical review*". *J. Theor. Biol.* 394:93-101.
- [4] BROWN J.M., CARLSON D.J., BRENNER D.J. (2014). "*The Tumor Radio-biology of SRS and SBRT: Are More Than the 5 Rs Involved?*" *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 88:254-62.
- [5] BURNETTE B., WEICHSELBAUM R.R. (2013). "*Radiation as an Immune Modulator*". *Semin. Radiat. Oncol.* 23:273-80.
- [6] BUTTERWORTH K.T., MCMAHON S.J., HOUNSELL A.R., O'SULLIVAN J.M., PRISE, K.M. (2013). "*Bystander Signalling: Exploring Clinical Relevance Through New Approaches and New Models*". *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 25:586-92.
- [7] CHAPMAN J.D., NAHUM A.E. (2015). "*Radiotherapy treatment planning: Linear-Quadratic Radiobiology*". CRC press.
- [8] CHUA M.L.K., ROTHKAMM K. (2013). "*Biomarkers of Radiation Exposure: Can They Predict Normal Tissue Radiosensitivity?*". *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 25:610-6.
- [9] FOWLER J.F. (2010). "*21 years of Biologically Effective Dose*". *Br. J. Radiol.* 83:554-68.
- [10] GOLDEN E.B., APETOH L. (2015). "*Radiotherapy and Immunogenic Cell Death*". *Semin. Radiat. Oncol.* 25:11-7.
- [11] GUERRERO M., LI X.A. (2004). "*Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy*". *Phys. Med. Biol.* 49:4825-35.
- [12] HANIN L.G., ZAIDER M. (2010). "*Cell-survival probability at large doses: an alternative to the linear-quadratic model*". *Phys. Med. Biol.* 55:4687-702.
- [13] HEI T.K., ZHOU H., CHAI Y., PONNAIYA B., IVANOV V.N. (2011). "*Radiation induced non-targeted response: mechanism and potential clinical implications*". *Curr. Mol. Pharmacol.* 4:96-105.
- [14] KUPERMAN V.Y. (2013). "*Effect of radiation protraction on BED in the case of large fraction dose*". *Med. Phys.* 40:081716.

- [15] SCIFONI E., TINGANELLI W., WEYRATHER W.K., DURANTE M., MAIER A., KRÄMER M. (2013). "*Including oxygen enhancement ratio in ion beam treatment planning: model implementation and experimental verification*". Phys. Med. Biol. 58:3871-95.
- [16] SHIBAMOTO Y., OTSUKA S., IWATA H., SUGIE C., OGINO H., TOMITA N. (2012). "*Radiobiological Evaluation of the Radiation Dose as Used in High-precision Radiotherapy: Effect of Prolonged Delivery Time and Applicability of the Linear-quadratic Model*". J. Radiat. Res. 53:1-9.
- [17] SPERDUTO P.W., SONG C.W., KIRKPATRICK J.P., GLATSTEIN E. (2015). "*A Hypothesis: Indirect Cell Death in the Radiosurgery Era*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 91:11-3.
- [18] TINGANELLI W., MA N.Y., VON NEUBECK C., MAIER A., SCHICKER C., KRAFT-WEYRATHER W., DURANTE M. (2013). "*Influence of acute hypoxia and radiation quality on cell survival*". J. Radiat. Res. 54 Suppl 1:i23-30.

Tema 5:

Estimación del riesgo para los
efectos estocásticos de las
radiaciones ionizantes

Damián Guirado Llorente

Estimación del riesgo para los efectos estocásticos de las radiaciones ionizantes

*Damián Guirado Llorente
Servicio de Radiofísica Hospitalaria
Hospital Universitario San Cecilio de Granada
dguirado@ugr.es*

1. Introducción

En los temas precedentes se han desarrollado las bases conceptuales de la Radiobiología y algunos útiles matemáticos que permitirán, tras ampliarlos en los próximos capítulos, la aplicación clínica de la Radiobiología en el tratamiento del cáncer. En este tema trataremos de establecer el marco adecuado para comprender el Sistema de Protección Radiológica de la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP), y, en particular, las bases para establecer los valores concretos de los límites de dosis¹ que marca nuestra legislación; límites que tienen como referencia fundamental, aunque no única, la cuantificación del riesgo de que la radiación produzca cáncer.

Semejante objetivo plantea bastantes dificultades que tienen que ver, en buena parte, con que los puntos de vista y la procedencia del material con el que se construye el marco conceptual de la Radiobiología de la Protección radiológica son diversos y heterogéneos. Así, nuestra fuente de datos fundamental sobre los efectos a largo plazo de las bajas dosis absorbidas de radiación procede de los estudios epidemiológicos, pero la epidemiología no es suficiente, por ejemplo, para establecer la forma de la relación dosis-respuesta a bajas dosis absorbidas; por lo que debemos emplear resultados de la epidemiología y del laboratorio en nuestro desarrollo. Por otra parte, el procedimiento que permite llegar a unos valores concretos para los límites de dosis requiere de

¹ En lo sucesivo, a veces utilizaremos genéricamente el término dosis, en lugar de dosis absorbida, dosis equivalente o dosis efectiva, para hablar de un modo inespecífico de la intensidad de una exposición a la radiación. Cuando sea necesario ser precisos utilizaremos el nombre completo.

consideraciones socio-económicas que tienen que ver con el análisis de riesgos y la filosofía de riesgo aceptable, términos que ya nos sugieren la complejidad del asunto con el que nos enfrentamos.

En todo lo que sigue una cuestión capital es la forma de la curva de dosis-respuesta en la región de bajas dosis absorbidas; entiéndase por curva de dosis-respuesta la relación que liga la frecuencia de aparición de un cierto tipo de cáncer con la dosis absorbida para los tejidos en que se genera. Las recomendaciones de la ICRP se basan en una relación dosis-respuesta lineal a bajas dosis y sin umbral para los efectos carcinogénicos de la radiación; lo que se conoce como hipótesis lineal sin umbral (LNT, "*lineal no-threshold hypothesis*"). Una parte del esfuerzo empleado para desarrollar este tema se dedicará a fundamentar esta hipótesis y mostrar su pertinencia para el dictado de recomendaciones.

2. Aspectos biológicos cuando las dosis absorbidas son bajas

Como se ha mostrado en los temas anteriores, el daño al ADN permite establecer el contexto adecuado para explicar todos los efectos producidos por la radiación ionizante² en su interacción con los medios biológicos; también en el caso de que la dosis absorbida sea baja. En lo que sigue consideraremos que 1 Sv, 100 mSv, 10 mSv, 1 mSv y 0,1 mSv son, respectivamente, una dosis efectiva moderadamente alta, moderada, baja, muy baja y extremadamente baja.

La radiación produce daño sobre la molécula de ADN mediante la generación de múltiples lesiones muy próximas entre sí (formando racimos o conglomerados) en el medio celular; lo cual puede comprometer seriamente la capacidad de la célula para repararlas correctamente. Este tipo de daño es diferente del que suele producirse por mecanismos endógenos u otro tipo de mecanismos exógenos distintos de las radiaciones ionizantes; por lo tanto, es razonable pensar que la célula no está bien preparada para combatirlo. Además, una sola traza de radiación puede producir un conglomerado de lesiones, por consiguiente, son posibles graves efectos de la radiación aun a muy bajas dosis. Por último, no tenemos pruebas suficientes de que exista una dosis por debajo de la cual el daño producido por la radiación pueda ser reparado fielmente.

Hemos visto que el resultado nocivo final, tras el depósito de energía producido por la radiación en la célula, puede ser la muerte o una transformación compatible con su viabilidad; es decir, que la célula se reproduzca y sus descen-

² De aquí en adelante utilizaremos la palabra radiación para referirnos a radiación ionizante.

dientes también puedan hacerlo. Cabe así clasificar los efectos de la radiación sobre la célula en dos tipos que llamamos estocásticos y deterministas:

- Los *efectos estocásticos* están relacionados con la transformación de la célula; su probabilidad de aparecer depende de la dosis, pero su gravedad no. Este hecho es consecuencia de que un aumento de la dosis recibida conduce a un aumento de la probabilidad de la transformación de alguna célula del organismo (aunque la mayoría de las transformaciones no darán lugar a efecto final alguno). No obstante, la gravedad de tal efecto depende de otros factores como el tipo y la localización de las células transformadas. Si la transformación se produce en células germinales estos efectos pueden ser hereditarios, y los llamamos *efectos estocásticos hereditarios*. Si la transformación se produce en células somáticas los llamamos *efectos estocásticos somáticos*, este es el caso del cáncer.
- En los *efectos deterministas* el daño resulta de la muerte de un conjunto de células, de manera que en este caso sí existe una dosis umbral por debajo de la cual el número de células afectadas es insuficiente para que ocurra efecto determinista alguno. Este umbral depende del tipo de lesión que estemos observando e incluso de la sensibilidad de los métodos usados para su detección. Puesto que el número de células afectadas está relacionado con la dosis, en este tipo de efectos la gravedad aumenta con la dosis absorbida.

Debido a que la muerte celular por irradiación es un proceso estocástico, no se considera apropiado el término “no estocástico” para los efectos deterministas, que significan así: determinados causalmente por sucesos precedentes. No obstante, en la actualidad se admite que las reacciones tisulares, tanto tempranas como tardías, no están predeterminadas necesariamente; pueden ser modificadas tras la irradiación utilizando modificadores de la respuesta biológica. Por tanto, hay una recomendación para no usar el término “efectos deterministas” y sustituirlo por “efectos en los tejidos u órganos” (ICRP 2007); sin embargo, el empleo de “efectos deterministas” está muy arraigado y la propia ICRP sigue utilizando esta denominación.

La clasificación de los efectos de las radiaciones ionizantes en estocásticos y deterministas permite establecer criterios de Protección radiológica generales, de los que se trata en otro volumen de esta colección pero que adelantamos aquí: por un lado, tendremos que limitar las dosis por debajo de los valores umbral que producen efectos deterministas; por otro, es necesario reducir los valores de dosis bajas, tanto como sea posible, para disminuir la incidencia de efectos estocásticos.

En el caso de dosis de radiación elevadas que pueden matar a un gran número de células en un órgano o tejido dado, el efecto de muerte celular puede ser fatal para el tejido y, de ser este vital, para el individuo afectado. Normalmente, los efectos deterministas no se expresan clínicamente a dosis de radiación bajas; no obstante, la muerte de unas pocas células durante el desarrollo del embrión puede resultar en efectos dañinos severos para el recién nacido, en general estos efectos son denominados *efectos sobre el embrión*.

Salvo por los comentarios que se harán en torno a los efectos sobre el embrión, que como hemos dicho pueden aparecer a bajas dosis, no trataremos en este tema de los efectos deterministas. A ellos se dedica una parte importante de este curso cuando nos ocupamos de la Radiobiología clínica. Por otro lado, y con el fin de establecer medidas adecuadas de Protección radiológica, basta mantener las dosis por debajo de los umbrales para que no aparezcan efectos deterministas en ciertos órganos. Así, y hasta hace algunos años (ICRP 1991), la dosis equivalente máxima en el cristalino recomendada como límite para un trabajador como consecuencia de su trabajo era de 150 mSv/año, lo cual supone una dosis equivalente total durante toda la vida profesional de ese individuo de 7 Sv, umbral de dosis establecido entonces para la aparición de opacidades detectables (cataratas) cuando las dosis se reciben a muy bajas tasas (exposiciones crónicas o muy fraccionadas). En la actualidad este valor ha sido rebajado notablemente, y se considera un umbral de dosis absorbida para las cataratas de 0,5 Gy (ICRP 2012), lo que, previsiblemente, supondrá una reducción del límite de dosis correspondiente: la recomendación de la ICRP es establecer para una exposición ocupacional un límite de dosis equivalente de 20 mSv en un año, promediado sobre un período de 5 años sin que en ninguno de ellos se excedan 50 mSv.

Nos ocuparemos en lo que sigue de los efectos a baja dosis con el objeto de entender las recomendaciones de Protección radiológica establecidas por la ICRP, pues en ellas se basa nuestra legislación.

2.1. Hormesis y respuesta adaptable, inestabilidad genómica y efecto vecindad

Desde el punto de vista tradicional, solo las células irradiadas directamente sufren mutaciones o mueren; además, se ha supuesto que las exposiciones múltiples a bajas dosis son aditivas, de tal manera que, si se produce la reparación del daño infligido por la radiación a la célula, dos dosis consecutivas del mismo valor producen igual daño. Esta forma de ver el resultado de la irradiación de los tejidos vivos ha cambiado como consecuencia de los estudios sobre el *efecto vecindad* ("*bystander effect*"), la *inestabilidad genómica* y la *respuesta*

adaptable ("*adaptive response*") de las células irradiadas. Explicaremos a continuación cada uno de estos fenómenos.

2.1.1. Respuesta adaptable

En algunos sistemas celulares *in vitro* se han realizado experiencias consistentes en la irradiación previa con dosis absorbidas bajas, entre 10 y 200 mGy (*dosis condicionante*), antes de suministrar una segunda dosis absorbida más elevada, entre 1 y 2 Gy (*dosis provocadora*). Los resultados de este tipo de experimentos muestran que, si administramos una dosis condicionante previa, los niveles de respuesta de las células para una dosis provocadora disminuyen con respecto a los que se producen en ausencia de la dosis condicionante. A este fenómeno se le llama *respuesta adaptable* (NRC 2006).

Por ejemplo, en linfocitos humanos la frecuencia de aberraciones cromosómicas baja más de un 50% cuando las células son irradiadas con dosis previas. La magnitud del efecto depende de muchos factores entre los que se cuentan la dosis, la tasa de dosis, los tipos de tejidos y células y la cantidad final medida ("*endpoint*"). También existen estudios sobre una respuesta adaptable para la inducción de mutaciones genómicas específicas. En general, la frecuencia de mutaciones inducida por altas dosis de radiación se reduce en un 50% si la exposición está precedida por una dosis absorbida condicionante de unos 10 mGy de 5 a 24 horas antes. Por otra parte, también existen estudios "*in vivo*", entre los que se incluyen la inducción de leucemia y linfoma, para los cuales se manifiesta la existencia de una respuesta adaptable en ratones.

La explicación que se ofrece actualmente para la respuesta adaptable consiste en suponer que la dosis condicionante induce la producción de proteínas que, al encontrarse presentes durante la segunda irradiación, dan lugar a la disminución del daño que esta genera. El fenómeno de la respuesta adaptable puede estar relacionado con la existencia de una "estructura fina" en la curva de supervivencia celular que se conoce como *hipersensibilidad a baja dosis*, descrita por Michael C. Joiner y sus colegas (Joiner y cols. 2001). Este fenómeno puede explicarse atendiendo a una dosis mínima por debajo de la cual no se activan ciertos mecanismos de reparación y que, por consiguiente, hacen que dosis un poco mayores que esta tengan menos efecto que las dosis que están justo por debajo.

La respuesta adaptable es una manifestación de un fenómeno más general: la *hormesis por radiación*. El término hormesis ha sido empleado para referirse a la estimulación positiva de las bajas dosis de agentes potencialmente nocivos. La inclusión de la radiación ionizante amplía la base de esta tesis general. La comprobación de la hipótesis hormesis supondría un cambio muy importante en los planteamientos actuales en Radiobiología y, por tanto, en Protección

radiológica. No obstante, hasta que no se posea un conocimiento suficiente de los mecanismos que dan lugar a una respuesta adaptable en determinados sistemas biológicos, las organizaciones internacionales mantienen una actitud proteccionista, obviando este efecto a la hora de dictar recomendaciones.

2.1.2. Inestabilidad genómica

Durante mucho tiempo se ha admitido que el origen de la respuesta celular a la radiación, en forma de cambios genéticos u otros efectos, se encontraba en el daño al ADN. Sin embargo, desde hace tres décadas se ha ido generando una información creciente sobre la importancia de mecanismos *epigenéticos*, es decir, no originados directamente en el daño al ADN, en la respuesta celular a la radiación. Estos mecanismos epigenéticos pueden clasificarse en dos grandes categorías: la inestabilidad genómica y la transmisión de señales desde las células irradiadas a sus células vecinas.

Con los términos *inestabilidad genómica* se conoce al fenómeno por el que, tras la exposición de una célula a la radiación, su progenie, sin ser irradiada, muestra durante muchos ciclos un mayor grado de cambios genéticos que la progenie de células que no han sido irradiadas. Entre estos cambios genéticos están las transformaciones malignas, las aberraciones cromosómicas, las mutaciones de determinados genes y la muerte celular. La forma usual de estudiar el fenómeno consiste en observar los clones de células individuales supervivientes a la radiación. Hoy se admite que la inestabilidad genómica, tanto cromosómica como mutacional, puede estar inducida por radiaciones de alta y baja LET.

Así, en términos de mutagénesis, un 10% de la población derivada de una célula superviviente presenta un aumento significativo en la frecuencia de mutaciones espontáneas comparada con el clon derivado de una célula no irradiada. Este aumento persiste unas 30 generaciones y el espectro de mutaciones es semejante al de las mutaciones espontáneas, que en su mayoría son puntuales. También se ha observado un aumento de las aberraciones cromosómicas en 14 generaciones tras la exposición a radiación alfa de células madre hematopoyéticas de ratón. Por último, se ha confirmado un aumento de la tasa de muerte celular muchas generaciones después de la irradiación de la célula progenitora; este fenómeno se incluye dentro de la inestabilidad genómica porque se supone originado en la persistencia del daño en el ADN.

Aunque se ha mostrado de manera reproducible la inestabilidad cromosómica en cultivos con líneas celulares establecidas para el trabajo de laboratorio, existen menos estudios con células normales. Se ha sugerido la posibilidad de que la inestabilidad genómica se exprese fundamentalmente en células anómalas o alteradas genéticamente, lo cual es consistente con la dificultad de verificar el fenómeno en experimentos "*in vivo*".

2.1.3. Efecto vecindad

Con estas palabras conocemos el fenómeno por el cual las células no irradiadas de una población pueden sufrir daño como consecuencia de su contacto con células irradiadas. Este fenómeno puede explicarse por la existencia de ciertas señales que, transmitidas desde las células irradiadas a las vecinas (espectadoras), producen en estas últimas una respuesta que consiste en el aumento de la frecuencia de aparición de algún tipo de efecto nocivo de la radiación.

Los experimentos usuales sobre el efecto vecindad consisten en diversos procedimientos: en cultivos irradiados con partículas alfa o microhaces de protones o rayos X, mediante los que pueden irradiarse selectivamente determinadas células del cultivo y puede estudiarse la respuesta de las células no irradiadas en comparación con la de las células irradiadas; también pueden mezclarse, tras la irradiación, células no irradiadas con células irradiadas; o tomar el medio de cultivo de células irradiadas y emplearlo para cultivar células no irradiadas.

Las primeras pruebas de la existencia de este fenómeno (Nagasawa y Little 1992) se establecieron midiendo la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas para fluencias muy bajas de partículas alfa procedentes de una fuente externa al cultivo celular: mientras que la frecuencia del intercambio aumentaba en un 20-40% de células, solo entre el 0,1 y el 1% de los núcleos era atravesado realmente por partículas alfa. Este hecho ha sido confirmado posteriormente y el fenómeno implica la secreción de citoquinas u otros factores por las células irradiadas que afectan al metabolismo de las células vecinas. También se ha probado que la frecuencia de determinadas mutaciones, la formación de micronúcleos y muerte celular (también por apoptosis), así como las transformaciones malignas, aumentan en las células vecinas.

El daño en el ADN producido mediante el efecto vecindad, sin embargo, parece ser diferente del que se produce en las células irradiadas directamente; mientras que las mutaciones inducidas directamente consisten en supresiones totales o parciales de genes, un 90% de las producidas por el efecto vecindad son mutaciones puntuales. Esto es consistente con que el metabolismo oxidante es el medio de acción del efecto vecindad, y la mutación puntual es un resultado de un daño oxidante en las bases que acontece en la célula vecina.

Tomados en conjunto, la respuesta adaptable, la inestabilidad genómica y el efecto vecindad aumentan nuestra incertidumbre sobre la forma de la relación dosis-respuesta para bajas dosis. En algunos casos, como la inducción de mutaciones por exposición a muy baja fluencia de partículas de alta LET, teniendo en cuenta la influencia de las células vecinas, el efecto puede

ser mayor que el predicho por una simple extrapolación lineal de la curva de dosis-respuesta. En otros, teniendo en cuenta la existencia de una respuesta adaptable, una transformación maligna es menos frecuente de lo esperado. En conjunto, estos hallazgos nos sugieren que la respuesta de un organismo vivo a la radiación no se reduce a la respuesta de una célula individual a través de las consecuencias del daño en su ADN, más bien a una respuesta global del tejido en el que esta célula existe. En cualquier caso, es preciso un mayor conocimiento de los mecanismos que permiten explicar estos fenómenos para que sean incluidos en un análisis de riesgos para la exposición de los seres humanos a la radiación.

2.2. Efectos estocásticos de las radiaciones ionizantes

2.2.1. Efectos somáticos. Carcinogénesis

Cuando el organismo es irradiado se ponen en marcha procesos celulares que implican a diversos genes. Muchos de los productos proteínicos de esos genes están íntimamente ligados a la regulación del crecimiento celular, de manera que, si resultan modificados por la acción de la radiación, todo el programa de proliferación-diferenciación celular puede verse alterado. Como acabamos de ver, algunos de los efectos celulares de la radiación, incluidas las mutaciones y aberraciones cromosómicas, pueden no ser consecuencia directa de un daño en el ADN de la célula irradiada, sino un resultado de la inestabilidad genómica inducida por la radiación, que se manifiesta varias generaciones celulares más tarde. Además, el proceso de carcinogénesis puede estar influido por el daño producido por la radiación a las células vecinas de aquella que sufre la transformación o al conjunto del tejido en que esa célula se hospeda.

En el desarrollo del cáncer desempeñan un papel fundamental dos tipos de genes: *protooncogenes* y *genes supresores tumorales*. En sus versiones normales, presentes en la célula sana, controlan el ciclo celular. Los protooncogenes dan lugar a los polipéptidos que intervienen en la activación del crecimiento, los genes supresores tumorales lo inhiben. Los protooncogenes pueden transformarse en oncogenes, estos producen el mismo tipo de sustancias e intervienen en las mismas funciones, pero de una forma aberrante, de manera que pueden dar lugar a una multiplicación incontrolada de la célula. Los genes supresores de tumores, por el contrario, contribuyen al cáncer cuando una modificación los silencia, de manera que no producen señales negativas de crecimiento cuando la célula no debe reproducirse por estar dañada o para evitar un crecimiento desmesurado. Existe, por tanto, una distinción importante entre el proceso de activación de los oncogenes y el de los genes supresores tumorales. Los oncogenes son considerados dominantes, ya que pueden transformar a la

célula a pesar de la expresión simultánea del otro alelo normal. El gen supresor tumoral es considerado recesivo, ya que la pérdida o desactivación de un alelo no conduce, al menos en teoría, a ningún cambio en la función celular, puesto que el otro alelo produce un efecto fisiológico que regula negativamente el crecimiento.

Hoy se acepta que la carcinogénesis es un proceso en múltiples etapas. La cadena usual de acontecimientos que lleva hasta el cáncer comienza con la *iniciación* del daño, continúa con la *promoción* tumoral y finaliza con la *progresión* maligna. La carcinogénesis por radiación parece estar relacionada con los acontecimientos iniciales en la célula dañada, que devienen en la neoplasia tras cambios adicionales.

El agente iniciador del tumor interactúa con el ADN, pero esta interacción no produce por sí misma un tumor maligno. La iniciación puede ocurrir tras una única y breve exposición a un agente iniciador potente como la radiación ionizante. Además, parece irreversible y puede ser hereditaria. Todas estas hipótesis son consistentes con la idea de que la iniciación supone una mutación, aunque son posibles otras explicaciones, como la modificación en la expresión de los genes sin relación directa con las bases del ADN. La promoción tumoral consiste en una fase de proliferación celular, en la que se propaga el daño inicial por la aparición de un clon de células alteradas. Esta fase requiere una exposición más prolongada al agente promotor y ocupa una parte más larga del período de latencia del cáncer, es reversible en parte y puede detenerse mediante agentes anticarcinógenos. Por último, en la fase de progresión tumoral, se produce una continua proliferación durante la cual tiene lugar una pérdida del control de crecimiento y un fracaso de los mecanismos de defensa del huésped hasta que el tumor se hace clínicamente detectable. En la figura 1 se presenta un esquema del proceso de carcinogénesis.

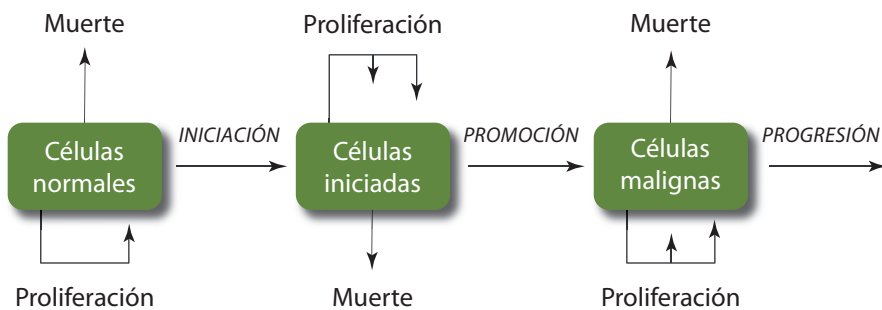


Figura 1. Simplificación del proceso de carcinogénesis en tres fases: iniciación, promoción y progresión. La proliferación de las células iniciadas y las células malignas suele ser mucho mayor que la de las células normales.

Para la leucemia y ciertos tumores sólidos como los de piel, hueso y mama, por citar algunos, hay pruebas sobre el proceso de carcinogénesis multietapa tras irradiación, y se han identificado algunas de las mutaciones implicadas en su desarrollo. Muchas de estas mutaciones están presentes en tumores humanos y de animales de experimentación. Así, la carcinogénesis radioinducida parece comportarse como el proceso multietapa descrito, sin que existan características que diferencien la radiación de otro tipo de carcinógenos.

Los modelos animales se han utilizado para determinar los puntos en que la radiación actúa durante el desarrollo tumoral. Al parecer, la radiación es solo un promotor débil del desarrollo tumoral y parece que su papel es más probable en la iniciación. En principio, las propiedades que tiene la radiación para alterar los genes permitirían que ésta actuase a lo largo de cualquier etapa del proceso de carcinogénesis. Sin embargo, las altas tasas de inestabilidad genómica y de otros daños espontáneos que aparecen con frecuencia en las fases posteriores a la iniciación, tenderían a que, en ellas, el proceso fuese menos dependiente de las mutaciones inducidas por la radiación. En todo caso, es importante señalar que el estudio molecular del proceso de carcinogénesis indica que se trata de algo más complicado que el simple esquema de tres etapas que hemos presentado aquí.

En el ser humano, el período transcurrido entre la exposición a la radiación (agente iniciador) y la manifestación de un cáncer, dura un número variable de años. Este *período de latencia* puede llegar a ser de unos 8 años en el caso de la leucemia y dos o tres veces mayor en la mayoría de tumores sólidos, tales como los de mama y pulmón. El período de latencia mínimo es de 2 años para la leucemia y de 5 para el resto de cánceres.

Para radiaciones de baja LET, y a igualdad de dosis absorbidas totales, las exposiciones prolongadas (que se extienden en el tiempo) a bajas tasas de dosis absorbidas son menos efectivas para muchos de los efectos biológicos, incluyendo la inducción tumoral, que las exposiciones únicas a elevadas tasas de dosis absorbidas (exposiciones agudas). Para radiaciones de alta LET, en algunos casos, las bajas tasas de dosis absorbida pueden tener un efecto mayor al producido por exposiciones únicas a altas tasas. Volveremos sobre esta cuestión en el apartado 4.2.

Puesto que el mecanismo molecular básico para el desarrollo del cáncer se supone asociado a las lesiones del ADN y las mutaciones genéticas y cromosómicas, las relaciones dosis-respuesta y tiempo-dosis (si tenemos en cuenta el fraccionamiento y prolongación de la dosis) se suponen semejantes para la inducción de estos fenómenos celulares y la aparición de cáncer. Específicamente, para bajas dosis, aunque los datos no son tan cuantiosos y buenos como desearíamos, puede admitirse una relación lineal sin umbral

para bajas dosis y tasas de dosis. Trataremos de este asunto con más extensión a lo largo de este tema.

2.2.2. Efectos estocásticos hereditarios

El término trastorno hereditario denota una condición patológica, consecuencia de una mutación o aberración cromosómica, transmitida de una generación humana a la siguiente. Estos trastornos se clasifican en tres grupos:

- *Mendelianos*, es decir, aquellos debidos a mutaciones en genes simples y que siguen las leyes mendelianas de la herencia. En este grupo se incluyen los trastornos autosómicos dominantes y recesivos y los ligados al cromosoma X recesivos. En el caso de enfermedad autosómica dominante la herencia de un único gen mutado de cualquiera de los padres es suficiente para causar la enfermedad (este es el caso, por ejemplo, de la neurofibromatosis). Para las enfermedades recesivas es precisa la herencia de los dos genes mutados (como sucede en la ataxia telangiectasia). En las enfermedades ligadas al cromosoma X recesivas normalmente solo se ven afectados los varones, puesto que tienen un solo cromosoma X (es el caso de la hemofilia).
- *Cromosómicos*, que se deben a cualquiera de las anomalías en el número o la estructura de los cromosomas.
- *Multifactoriales*, que resultan de la acción de múltiples factores genéticos y ambientales. En este caso, al contrario de lo que sucede en las enfermedades mendelianas, la relación entre mutación y enfermedad es compleja. Es decir, no siguen las leyes mendelianas de la herencia. Un ejemplo de trastorno multifactorial es el labio leporino.

La gravedad de estos trastornos se mueve en un rango muy amplio. Muchos de los trastornos autosómicos recesivos, ligados al cromosoma X y cromosómicos, aparecen en la infancia o la niñez. Los trastornos autosómicos dominantes raramente aparecen en la niñez. Las anomalías congénitas están presentes en el nacimiento, mientras que el resto de los trastornos multifactoriales comunes tienen su manifestación durante la vida adulta. Entre un tercio y la mitad de los trastornos hereditarios naturales conocidos deben considerarse graves y equivalentes en gravedad a los cánceres mortales.

2.2.3. Efectos estocásticos sobre el embrión y el feto

Los fetos irradiados parecen ser susceptibles a las leucemias infantiles y otros cánceres de la infancia que se expresan en la primera década de la vida. El riesgo de cáncer tras la exposición "*in utero*" no se considera mayor que el existente para una exposición durante la primera infancia, y esto supone como

máximo un riesgo de padecer cáncer tres veces mayor que el de la población en su conjunto.

2.2.4. Otros efectos

Los datos de los supervivientes japoneses a las bombas atómicas muestran la incidencia de otro tipo de enfermedades diferentes al cáncer asociadas a la radiación. A partir de dosis efectivas de 1 Sv pueden atribuirse a la radiación el aumento de enfermedades cardíacas, disfunciones digestivas y respiratorias y ataques de apoplejía. Sin embargo, es difícil establecer la forma de la relación dosis-respuesta para este tipo de efectos; ni siquiera puede afirmarse que exista un umbral, por lo que no sabemos si se trata de efectos estocásticos o deterministas.

Aunque estos efectos son, sin duda, importantes, es difícil incluirlos en la estimación del perjuicio para la salud debido a la radiación y, por tanto, no se emplearán en la estimación de los límites de dosis.

2.3. Efectos deterministas de la radiación sobre el embrión y el feto

Los principales efectos deterministas de la radiación en los fetos de mamíferos son la muerte, las malformaciones y otros cambios estructurales que, en el caso del cerebro, dan lugar a retraso mental. Tratamos a continuación brevemente de cada uno de ellos (ICRP 2003).

2.3.1. Efectos mortales sobre el embrión

En animales de experimentación se pueden inducir efectos mortales antes o inmediatamente después de la implantación del embrión en la pared del útero. Las dosis absorbidas necesarias para ello son relativamente pequeñas, del orden de 100 mGy; por debajo de este valor los efectos letales se consideran muy infrecuentes.

2.3.2. Malformaciones

Como consecuencia de la acción de la radiación sobre el feto, pueden producirse malformaciones, sobre todo si la irradiación tiene lugar en la fase de organogénesis, en la cual existen unas actividades de multiplicación y diferenciación máximas. También pueden producirse alteraciones del crecimiento sin malformaciones en todas las fases del desarrollo embrionario, especialmente en las últimas etapas del embarazo. Estos cambios parecen ser una consecuencia de la muerte celular. A partir de estudios en animales se considera que la dosis absorbida umbral para la inducción de malformaciones es de unos 100 mGy.

Tras exposición a radiaciones ionizantes, se ha descrito la alteración del desarrollo de las estructuras cerebrales humanas. El resultado de esta alteración se traduce en un incremento de retraso mental de diferente grado relacionado con la dosis absorbida. Al igual que para el resto de malformaciones anatómicas, la inducción del efecto es mucho mayor si coincide con el tiempo de formación del tejido, es decir, durante la formación de la corteza cerebral. No se ha observado que la irradiación antes de la 8ª semana o después de la 25ª tras la concepción induzca retraso mental. Durante el período más sensible, comprendido entre las semanas 8 y 15 después de la concepción, la fracción de aquellos expuestos que sufrieron retraso mental grave aumentó aproximadamente un 40% para 1 Gy. El umbral para la inducción de este efecto se ha establecido en 300 mGy. Sin embargo, los datos asociados a la pérdida de cociente intelectual por irradiación, unos 25 puntos por Gy, no permiten establecer un umbral; se considera, no obstante, que una dosis absorbida "*in utero*" por debajo de 100 mGy supone un riesgo despreciable para este efecto.

Como resumen podemos decir que los riesgos de la radiación son mayores durante la organogénesis y en el período fetal más temprano, primer trimestre, algo menores en el segundo trimestre y mínimos en el tercer trimestre; los riesgos de malformaciones para exposiciones "*in utero*" a dosis absorbidas por debajo de 100 mGy pueden ser descartados.

2.4. Relación dosis-respuesta para efectos estocásticos

Contrariamente a lo que sucede para muchos efectos deterministas, la información que poseemos sobre la incidencia de efectos estocásticos en función de la dosis es incompleta. En general, los datos estadísticamente significativos sobre probabilidad de efectos estocásticos están en un rango de dosis que excede al de interés en Protección radiológica. Esto quiere decir que la información sobre el tramo inicial de la relación dosis-respuesta para efectos estocásticos es insuficiente. La situación descrita permite enunciar varias hipótesis distintas sobre la forma de la relación dosis-respuesta a bajas dosis, y es pertinente que nos hagamos estas dos preguntas: ¿existe umbral para los efectos estocásticos?, ¿la relación dosis-respuesta es lineal o presenta formas funcionales diferentes a una recta?

En la figura 2 se presentan tres modelos posibles para la relación dosis-respuesta:

- Modelo lineal sin umbral, esto es, para dosis nula la incidencia del efecto es nula (por encima del nivel de referencia que este efecto presenta sin considerar la radiación).

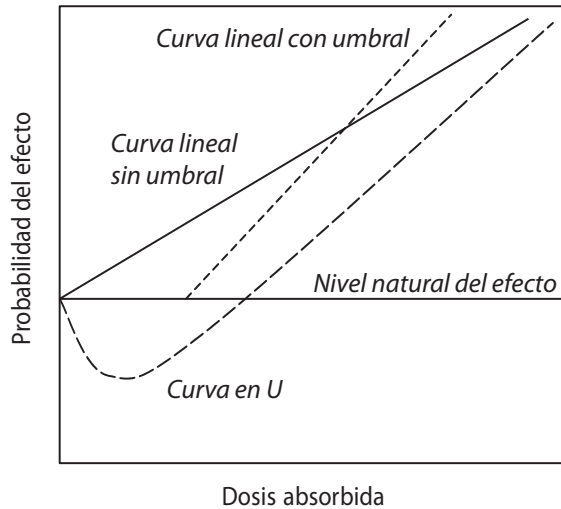


Figura 2. Curvas esquemáticas de incidencia frente a dosis absorbida para efectos estocásticos. Se presentan tres posibilidades: lineal sin umbral, lineal con umbral y curva "en U" ("o en J"). En este último caso una dosis de radiación baja supone una incidencia del efecto menor que el nivel usual en la población estudiada. Esto refleja la idea de hormesis. Actualmente se acepta la linealidad sin umbral como la hipótesis más adecuada.

- Modelo lineal con umbral, el efecto solo se presenta por encima de una dosis determinada.
- Modelo "en forma de U" (o "J") que refleja la hipótesis de la hormesis por radiación, es decir, una dosis baja reduce la incidencia del efecto por debajo de los niveles normales. En este caso la radiación ejercería una acción protectora para dosis suficientemente bajas.

En la actualidad se asume que la relación dosis-respuesta es lineal y no tiene umbral para bajas dosis. Esto significa que cualquier exposición a la radiación, por pequeña que sea, produce un riesgo. La elección de este modelo es consistente con los datos sobre el mecanismo de daño del ADN que hemos descrito, posible a muy bajas dosis. En cualquier caso, y puesto que carecemos de información concluyente, la elección de este modelo puede estar justificada por la necesidad de establecer un nivel adecuado de protección, que se vería comprometido asumiendo la existencia de umbral o mecanismos de hormesis.

La presentación esquemática que hemos hecho aquí de la relación dosis-respuesta se desarrollará con más extensión atendiendo a criterios epidemiológicos en el próximo apartado.

3. Riesgo a dosis absorbidas bajas. Epidemiología

Riesgo es una palabra de uso común, por lo tanto, hemos de enunciar una definición apropiada al contexto en el que nos encontramos; no obstante podemos adelantar, antes de dar una definición, que un valor numérico del riesgo que produce la radiación solo puede ser estimado partiendo de comparaciones que involucren a poblaciones humanas. Por ejemplo, cotejando las tasas de incidencia de cáncer en una población expuesta a una determinada dosis de radiación con las tasas de incidencia de cáncer en una población que no ha sido expuesta a la radiación. Por consiguiente, cuando se hable de un riesgo para una persona en particular en realidad nos referiremos al que cabe esperar estadísticamente en una población a la cual pertenece el individuo en cuestión.

En lo que sigue centraremos nuestra atención en el aumento de cáncer que puede producirse tras la exposición a la radiación de una población humana; veremos que existe una relación dosis-respuesta para este caso, aunque algunos detalles sobre su forma no se han esclarecido completamente. Una pregunta inmediata es si existe un riesgo de cáncer transgeneracional, es decir, si los descendientes de individuos irradiados presentan una mayor probabilidad de padecer algún tipo de cáncer aunque no hayan sido irradiados a su vez. Como hemos visto, ciertos fenómenos celulares, como la inestabilidad genómica, tienen esa propiedad transgeneracional y, en principio, podría suceder algo semejante en el ser humano. No obstante, los experimentos con ratones no son concluyentes, los estudios epidemiológicos realizados en trabajadores expuestos a la radiación en varios países no han producido pruebas en este sentido y, tal vez el resultado más fuerte, el seguimiento de unos 40 000 descendientes de los individuos japoneses irradiados por las bombas atómicas no ha mostrado asociación entre la exposición de los progenitores y la incidencia de cáncer entre los descendientes. Por ello, en adelante no trataremos de esta cuestión, que es pertinente en el terreno de la investigación básica, y centraremos nuestra atención en el riesgo de padecer cáncer de aquellos individuos directamente expuestos a determinada dosis de radiación.

3.1. Definición de riesgo

En general, y de acuerdo con la postura de la ICRP, la palabra *riesgo* se utilizará en un sentido amplio que incluye los significados coloquiales del término y aspectos más concretos como la probabilidad de padecer un efecto perjudicial. De este modo, cuando queramos referirnos a una magnitud asociada a un determinado riesgo, hablaremos de probabilidad, esperanza matemática u otras magnitudes bien determinadas que definiremos en el lugar oportuno.

Cuatro magnitudes básicas a las que nos referiremos en lo que sigue, son:

- *Tasa de incidencia "natural" ("background")*, es decir, la probabilidad por unidad de tiempo de que un individuo de una determinada población humana padezca un determinado tipo de cáncer, $\lambda_0(c, s, x, n)$. Aquí, toda exposición a la radiación está producida por fuentes naturales. Esta función depende, en general, de la localización de la población humana (c), de la edad del individuo en cuestión (x), de su año de nacimiento (n) y de su sexo (s).
- *Riesgo relativo (RR)*. Cuando un individuo se expone a una determinada dosis de radiación, la tasa de probabilidad de que padezca cáncer aumenta; pues bien, el riesgo relativo es el factor por el que se multiplica la tasa de incidencia natural para obtener ese nuevo valor de probabilidad:

$$\frac{dp}{dt} = \lambda_0(c, s, x, n) \times RR(d, s, x_e, x) \quad (1)$$

Como vemos, el riesgo relativo depende de la dosis (d), del sexo (s), de la edad a la que se produce la exposición (x_e) y de la edad alcanzada por el individuo (x).

- *Exceso de riesgo relativo (ERR):* $ERR = RR - 1$;

$$\frac{dp}{dt} = \lambda_0(c, s, x, n) \times [1 + ERR(d, s, x_e, x)] \quad (2)$$

- *Exceso de riesgo absoluto (EAR)*. Si en lugar de emplear un factor para determinar el aumento de la tasa de probabilidad de padecer cáncer, respecto de la incidencia natural, empleamos un *modelo aditivo*, tenemos:

$$\frac{dp}{dt} = \lambda_0(c, s, x, n) + EAR(d, s, x_e, x) \quad (3)$$

Naturalmente, el exceso de riesgo absoluto depende de las mismas variables que el exceso de riesgo relativo.

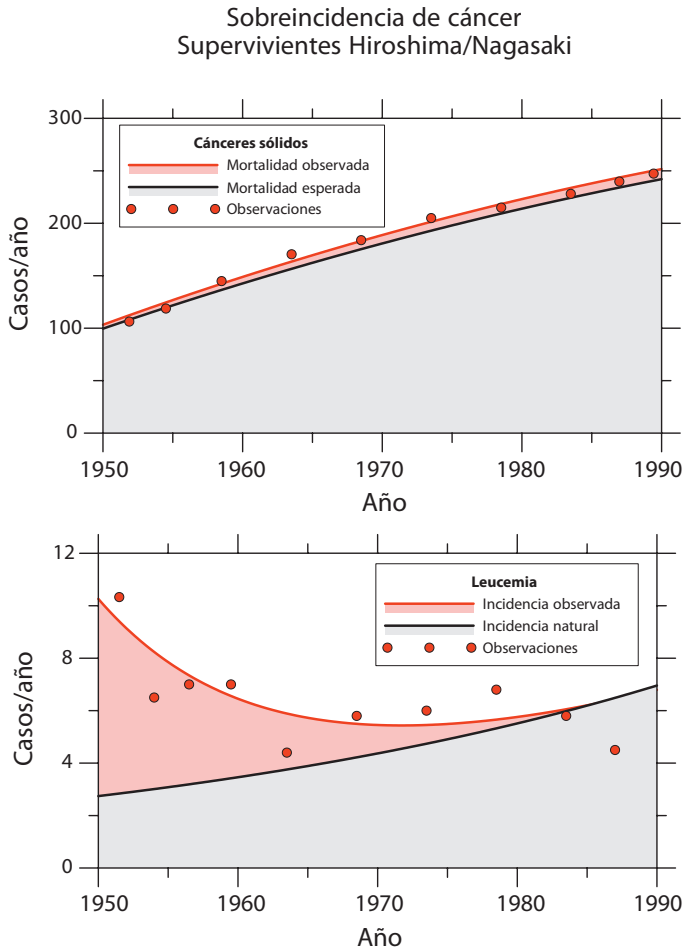


Figura 3. Número de casos de muerte por cánceres sólidos por año, arriba, y número de casos de leucemia por año, abajo, para los supervivientes japoneses de las bombas atómicas. En ambos gráficos se distingue entre los cánceres atribuidos a la radiación y los que se deben a la incidencia “natural” en la población japonesa. Las figuras han sido tomadas de Kellerer (Kellerer 2002).

3.2. El riesgo de padecer cáncer como consecuencia de la exposición a la radiación

En el apartado dedicado a la Biología hemos tratado de responder a la siguiente pregunta: ¿cómo produce cáncer la radiación?; ahora trataremos de responder a otras: ¿produce cáncer la radiación en el ser humano, o solo se trata de una posibilidad no confirmada por la epidemiología?, ¿cuánto cáncer

produce la radiación?, o bien, ¿qué relación existe entre la dosis absorbida por un tejido y el riesgo de padecer un determinado tipo de cáncer?

3.2.1. Pruebas de que la exposición a la radiación produce cáncer

Los efectos biológicos para dosis efectivas mayores de unos 100 mSv, recibidas de manera aguda o prolongada en el tiempo, son bien conocidos; entre ellos está el cáncer (aunque no solo el cáncer). En la figura 3 puede verse que la mortalidad por cánceres sólidos (panel superior) y la incidencia de leucemia (panel inferior) para los supervivientes a las bombas atómicas son mayores que las de una población no irradiada. Esas gráficas consideran el conjunto de todos los individuos irradiados y no se distinguen grupos de personas establecidos por dosis.

Sin embargo, para dosis efectivas menores de 100 mSv la situación no es tan clara; la razón hay que buscarla en que el tamaño de la muestra necesario para obtener un resultado estadísticamente significativo es aproximadamente proporcional al inverso del cuadrado de la dosis (Brenner y cols. 2003), véase la figura 4.

Ahora podemos preguntarnos por la dosis más baja para la que poseemos pruebas convincentes de que se producen efectos perniciosos para el ser humano. Para encontrarla es preciso distinguir entre exposiciones en un corto período de tiempo (como las producidas por las bombas atómicas), que venimos llamando agudas, y exposiciones recibidas durante tiempos largos (como

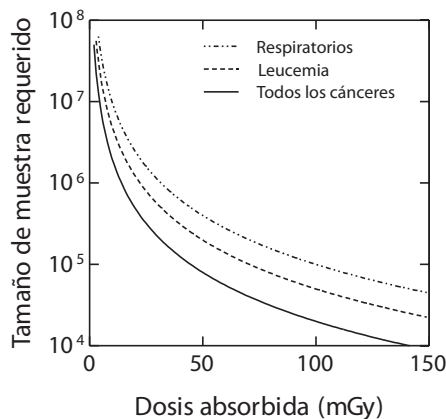


Figura 4. Tamaño necesario para que el estudio de una cohorte expuesta a diferentes dosis de radiación muestre un aumento significativo de la muerte por cáncer atribuible a la radiación, suponiendo que el seguimiento de la cohorte se hace a lo largo de toda la vida de los individuos que la componen. Tomada de Brenner (Brenner y cols. 2003).

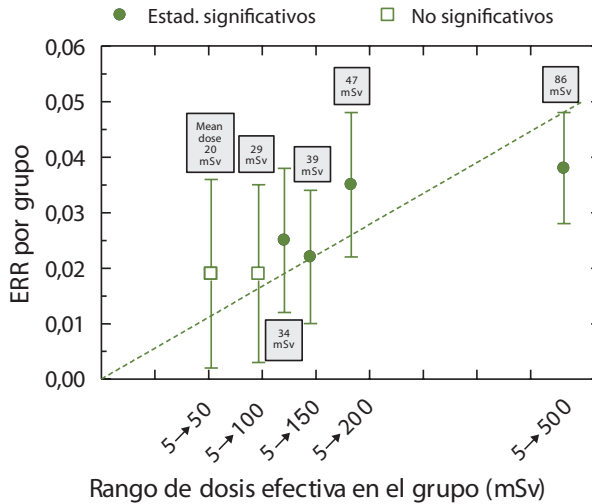


Figura 5. Exceso de riesgo relativo estimado para la mortalidad (1950-1997) para todos los cánceres sólidos de los individuos supervivientes a las bombas atómicas expuestos a dosis efectivas menores de 500 mSv. Los primeros dos puntos no son estadísticamente significativos. Las incertidumbres corresponden a una desviación típica. La línea de trazos es el ajuste lineal de estos puntos forzando la recta a pasar por el origen. Modificada de Brenner (Brenner y cols. 2003).

las exposiciones ocupacionales crónicas), que venimos llamando prolongadas. En general, las exposiciones en períodos de tiempo largos producen menor efecto, para una misma dosis, que las exposiciones agudas.

Respecto de las exposiciones agudas a bajas dosis, el estudio con mayor potencia estadística es el *"Life Span Study"* (LSS) de la cohorte de los supervivientes a las bombas atómicas: la cohorte es grande, el seguimiento muy largo, las dosis están relativamente bien caracterizadas y su rango es amplio. Aunque podría pensarse que el LSS es un estudio "de dosis altas", la dosis efectiva media recibida es de 200 mSv y 26 300 individuos han recibido menos de 50 mSv. Se ha estudiado la incidencia de cáncer, la mortalidad por cáncer y la mortalidad debida a causas diferentes al cáncer. Podemos ver el riesgo estimado para cada rango de dosis efectiva en la figura 5: obsérvese la forma en que se establecen las medias de dosis, agrupando desde 5 mSv en todos los casos. De las 9 300 muertes por cánceres sólidos y los 12 200 cánceres sólidos aparecidos en el LSS hasta 1997, un 5% de las muertes y un 6% para la incidencia pueden atribuirse a la radiación producida por las bombas atómicas (Figura 3).

Con respecto a las exposiciones prolongadas, se ha prestado mucha atención a los estudios de un gran número de trabajadores expuestos crónicamente a dosis bajas de radiación. De los estudios, por separado o conjuntos, sobre

trabajadores de la industria nuclear en 3 países: Canadá, Estados Unidos y Gran Bretaña, pueden extraerse algunas conclusiones. El canadiense (con una dosis efectiva media de 6,5 mSv) muestra un exceso de riesgo para cánceres sólidos, mientras que ni el británico ni el conjunto muestran dicho exceso (con dosis efectivas medias de 30 y 40 mSv). Sin embargo, los tres estudios (conjunto, canadiense y británico) muestran un exceso del riesgo de padecer leucemia debido a la radiación: estadísticamente significativo en el conjunto, en el límite de la significación en el británico y sin significación estadística para el canadiense (Brenner y cols. 2003).

Una ampliación de este estudio a quince países (IARC 2005) incluyó un total de 600 000 trabajadores con seguimiento dosimétrico; el análisis principal se hizo para 407 391 trabajadores de la industria nuclear empleados durante un año al menos (el 90% hombres, que recibieron el 98% de la dosis colectiva). La dosis efectiva promedio de este estudio fue de 19,4 mSv: el 90% de los trabajadores recibieron menos de 50 mSv, y menos del 0,1% recibieron dosis efectivas mayores de 500 mSv. El exceso de riesgo relativo estimado para todos los cánceres, incluyendo la leucemia, fue $ERR = 0,97 \text{ Sv}^{-1}$ (95% IC = 0,14-1,97); para los cánceres sólidos, $ERR = 0,87 \text{ Sv}^{-1}$ (95% IC = 0,03-1,88).

El estudio de cohorte de mujeres con escoliosis expuestas antes de los 20 años a múltiples exámenes diagnósticos de rayos X incluyó 5 466 pacientes con un seguimiento medio de 40,1 años (Doody y cols. 2000). La dosis equivalente media en la mama fue de 108 mSv en 25 exposiciones. Se produjeron 77 muertes por cáncer de mama entre las mujeres sometidas a las exploraciones frente a las 45,6 muertes esperadas a partir de las tasas de mortalidad de los EE.UU. Así, el estudio muestra un riesgo significativo de cáncer de mama ($ERR = 5,4 \text{ Gy}^{-1}$; 95% IC = 1,2-14,1); el riesgo sigue siendo significativo cuando se reduce la muestra a mujeres expuestas entre 10 y 90 mSv.

Un trabajo de Ron de 1989 (Ron y cols. 1989) analiza el efecto de la irradiación del cráneo en niños (5 fracciones con una dosis equivalente media en el tiroides de 62 mSv) comparado con niños no irradiados, y concluyen un exceso de riesgo estadísticamente significativo para el conjunto de niños expuestos: $RR = 3,3$; 95% IC = 1,6-6,7. El riesgo aumenta si la edad de exposición es menor de 5 años ($RR = 5,0$; 2,7-10,3).

Para estudios que podemos llamar médicos, porque se derivan de tratamientos o exámenes diagnósticos, existen pruebas epidemiológicas directas de un exceso del riesgo de padecer cáncer asociado a la exposición a dosis de radiación de unas pocas decenas de mGy. Una de ellas es el aumento en el riesgo de leucemias y cánceres sólidos para niños expuestos "*in utero*" a radiación X para la obtención de pelvimetrías. El exceso del coeficiente de riesgo absoluto calculado en este caso es del 6%.

Exposiciones relevantes	Dosis efectiva o equivalente media aproximada por individuo en mSv
Vuelo entre Nueva York y Londres	0,1
Mamografía simple (dosis en la glándula mamaria)	3,0
Dosis debida a la exposición natural de fondo	3,0/año
Dosis de 500 000 individuos de la población rural de Ucrania próxima a Chernobyl en un período de 70 años	14
Dosis en el estómago para un TC pediátrico de abdomen	25
Límite de dosis para trabajadores profesionalmente expuestos	20/año
Exposición en la estación espacial internacional	170/año
Algunas dosis equivalentes o efectivas medias de estudios epidemiológicos	
Supervivientes a las bombas atómicas	200
Dosis equivalente media en la mama del estudio de escoliosis	100
Trabajadores de la industria nuclear	20
Individuos expuestos "in utero"	10

Tabla 1. Dosis equivalente, para las exposiciones médicas, y dosis efectivas, para el resto de exposiciones, en varias situaciones comunes, accidentales y para algunos estudios epidemiológicos relevantes. Tomado de Brenner (Brenner y cols. 2003).

Como resumen de este apartado, se ofrece a continuación el sumario de dosis para las cuales la evidencia de riesgo es clara:

Para rayos X o gamma existe una buena evidencia del aumento de riesgo para dosis efectivas agudas mayores de 50 mSv, y una evidencia razonable de que el riesgo de cáncer aumenta para dosis efectivas de unos 10 mSv. Como la Radiobiología nos indica, la dosis por encima de la cual existe un riesgo estadísticamente significativo es mayor para exposiciones prolongadas que para exposiciones agudas; específicamente, tenemos una buena evidencia de riesgo para dosis efectivas mayores de 100 mSv en exposiciones prolongadas, y evidencia razonable para dosis mayores de 50 mSv.

Para que podamos comparar los valores de la dosis efectiva o equivalente de los estudios mencionados con los de exposiciones comunes y accidentales a la radiación se muestra la tabla 1.

3.2.2. La extrapolación a dosis bajas

Como vemos, y aunque las exposiciones a bajas dosis son muy comunes, es difícil estimar la asociación entre el riesgo de padecer cáncer y la radiación en poblaciones expuestas en el límite de las dosis bajas. Esto se debe a que el exceso de riesgo relativo de padecer cáncer como consecuencia de la radiación es muy pequeño a bajas dosis y está en el rango de la variación estadística en la prevalencia de cáncer que se produce en ausencia de exposición alguna. Podríamos decir que no se trata, por tanto, de que la muestra de bajas dosis sea pequeña, sino de que no es lo suficientemente grande.

Puesto que la obtención de datos sobre riesgo a partir de bajas dosis es muy difícil, es preciso extrapolar el riesgo desde datos estadísticamente estables, obtenidos para dosis medias y altas, a la región de baja dosis. El modo en que se realiza la extrapolación depende del modelo adoptado para la relación dosis-respuesta (Figura 2), y esto puede dar lugar a sobrestimaciones o a subestimaciones del riesgo. Veremos una por una las posibilidades más empleadas, para ello añadiremos, en la figura 6, dos curvas más a las formas básicas dadas en la figura 2:

- a. Relación dosis-respuesta lineal: a pesar de los retos asociados a la comprensión de los efectos sobre la salud de las dosis bajas de radiación de baja LET, lo que sabemos actualmente es compatible con la hipótesis de una relación lineal sin umbral entre la exposición a la radiación y la aparición de cánceres sólidos en humanos (NRC 2006).
- b. Podemos estar subestimando los riesgos: si tomamos los datos de los supervivientes a las bombas atómicas en todo el rango de dosis efectiva estudiado (hasta 2 Sv) y hacemos un ajuste lineal, la pendiente que se obtiene es menor que la correspondiente a ese mismo ajuste pero empleando los datos de la región de baja dosis hasta 0,5 Sv (véase Pierce y Preston 2000). ¿Cómo se interpreta esta disminución de la pendiente? Una primera interpretación consiste en suponer que existe una pequeña subpoblación de individuos hipersensibles a la radiación, y esto condiciona el primer tramo de la curva, por lo que la pendiente disminuye con la dosis. Otra es la respuesta adaptable, debido a que las dosis previas disparan mecanismos de reparación que protegen en parte para dosis subsecuentes; pero este fenómeno puede estar limitado a exposiciones de bajas dosis prolongadas en el tiempo. Una tercera interpretación es la del efecto vecindad: las células dañadas por la radiación emiten señales a las células que las rodean, de manera que pueden resultar en un daño oncogénico para estas "espectadoras". Este efecto se satura cuando la dosis crece, debido a que el número de vecinas no afectadas inicialmente disminuye con la dosis.

- c. Podría suceder que la verdadera curva de dosis-respuesta aumente su pendiente con la dosis. Esta curva representa bien la relación entre los efectos agudos y la dosis para leucemia en humanos y para la inducción de aberraciones cromosómicas; puede obtenerse de modelos mecanicistas como el lineal cuadrático, y se reduce a un modelo lineal simple para bajas dosis (es la aproximación usual cuando se explican estos modelos).
- d. Podemos estar sobrestimando los riesgos: cabe la posibilidad de que exista un umbral por debajo del cual no se produzca aumento del número de cánceres. Un posible ejemplo es el sarcoma inducido por radiación, que se observa raramente a dosis bajas; tal vez se deba a su origen en células fuera del ciclo en el tejido conjuntivo que precisan dosis suficientemente altas como para entrar en él y comenzar el proceso de la carcinogénesis. En Radioterapia, existe un alto riesgo de sarcomas en las zonas irradiadas a altas dosis absorbidas (>50 Gy) pero no en las zonas irradiadas con bajas dosis fuera de los haces de tratamiento. Los patrones de riesgo en los supervivientes a las bombas atómicas para sarcomas y carcinomas son muy diferentes: para los primeros no hay un aumento de la mortalidad, para los segundos sí.
- e. Puede darse una respuesta de hormesis y tenemos pruebas de experimentación en las que el índice de cáncer inducido no cambia respecto

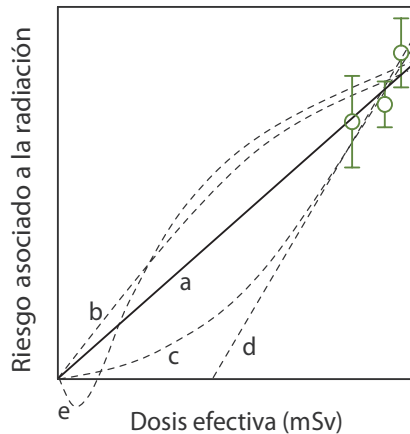


Figura 6. Posibles modelos de la relación dosis-respuesta discutidos en el texto. En principio todos son compatibles con los datos obtenidos para dosis altas. Tomada de Brenner (Brenner y cols. 2003).

del natural, sino que parece que la prolongación en la vida de los animales se debe a la disminución de otras causas de muerte; por lo que el efecto podría estar más relacionado con la estimulación del sistema inmunitario que con la inducción de mecanismos de reparación del ADN.

Dado el estado de nuestro conocimiento, la suposición más razonable para la forma de la relación dosis-respuesta es la linealidad sin umbral. Hemos de hacer notar que la extrapolación lineal no es, necesariamente, la hipótesis más conservadora como a veces se afirma, en el sentido de suponer mayores riesgos que otros modelos para la misma dosis. Así, la extrapolación lineal para los datos sobre cánceres sólidos del LSS está justificada; para leucemia es mejor el modelo lineal-cuadrático.

4. Bases científicas para la estimación del riesgo

El proceso que lleva al establecimiento de unos límites de dosis concretos no es sencillo. Las dificultades comienzan desde el momento en que se recopilan los datos sobre los efectos de la radiación y se determinan las dosis asociadas. Continúan con la necesidad de extrapolar hasta la zona de bajas dosis la información que estos datos proporcionan, puesto que los resultados estadísticamente significativos están en un rango de dosis más altas que aquellas que nos interesan en las aplicaciones más comunes de la Protección radiológica. Además, hemos de emplear modelos que nos permitan evaluar la probabilidad de un cierto efecto a lo largo de toda la vida utilizando la información que proporciona un período de seguimiento más corto de los individuos expuestos. Por otra parte, puesto que la información que poseemos se refiere a grupos de población muy concretos, tenemos que establecer un procedimiento que nos permita transportar los resultados obtenidos para una comunidad humana (los supervivientes japoneses) a otra distinta (por ejemplo, la población europea). Todo lo anterior permitirá establecer unos coeficientes de riesgo para cánceres mortales; pero, como el detrimento es un concepto de múltiples atributos, tenemos que cuantificar también el riesgo de que aparezcan efectos hereditarios, el riesgo de padecer cánceres no mortales y el tiempo de vida perdido para los efectos letales de los individuos irradiados.

Por si esto no fuese bastante, y una vez que poseemos la información científica, tienen que aplicarse criterios subjetivos. La ICRP establece que *el límite de dosis representa una frontera entre lo inaceptable y lo tolerable*. En este contexto el término inaceptable se utiliza para indicar que, en la operación normal de una *práctica*, la exposición no sería aceptable desde ningún punto de vista razonable. El término tolerable indica una situación no deseable pero que puede ser razonablemente tolerada.

En lo que sigue desarrollaremos algunas de las cuestiones que acaban de comentarse en el primer párrafo de este apartado; dejaremos para el siguiente la forma en que se establecen los límites de dosis de la ICRP.

4.1. Procedencia de los datos sobre los efectos de la radiación

La fuente más importante de datos para estimar el riesgo de las radiaciones ionizantes es el conjunto de supervivientes a las bombas atómicas. Entre las características que hacen notable a este grupo humano están las siguientes:

- Se trata de una población grande y sana en el momento de la irradiación.
- Contiene individuos de todas las edades y ambos sexos.
- Los individuos expuestos lo han sido en un amplio rango de dosis.
- Se dispone de un buen grupo de control, consistente en personas presentes en el momento de la irradiación cerca de Hiroshima y Nagasaki, pero que solo recibieron muy pequeñas dosis.
- Se ha hecho un seguimiento epidemiológico de larga duración.

Existen otros datos epidemiológicos además de los procedentes de los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki. Los más importantes, para estimaciones cuantitativas del riesgo de las radiaciones de baja LET, son los de exposiciones médicas de tiroides y mama, los de pacientes sometidos a Radioterapia en el Reino Unido para aliviar el dolor asociado a la espondilitis anquilosante (algunos de ellos tuvieron seguimiento durante 48 años), y los datos sobre cánceres secundarios en mujeres tratadas de cáncer de cérvix. Sin embargo, todos ellos son menos útiles que el estudio de los supervivientes japoneses por uno o varios de entre los siguientes motivos:

- Un tamaño pequeño de la muestra.
- Carencia de controles adecuados.
- Efectos diferentes a los producidos por la radiación.
- Dosimetría inadecuada.
- Carencia de un rango de dosis suficientemente amplio.

Así pues, en todo lo que sigue, centraremos nuestra atención en los datos procedentes del LSS y su análisis. Estos datos, al menos en parte, están disponibles en la página de la *Radiation Effects Research Foundation* (RERF): <http://www.rerf.or.jp/>

Estudio	Número de individuos	Año de establecimiento de la población	Año de inicio del estudio
<i>Supervivientes</i>			
"Life Span Study" (LSS)	120 000	1950	1958
"Adult Healt Study" (AHS)	23 500	1950	1958
"In utero sample"	2 800	1945-1946	1960
<i>Descendientes de los supervivientes</i>			
Mortalidad de la primera generación	75 000	1946-1985	1960
Aberraciones cromosómicas	33 000	1946-1985	1967
"Biochemical Genetics Study" (BGS)	45 000	1946-1985	1975

Tabla 2. Grupos de estudio para los supervivientes a las bombas atómicas arrojadas sobre Japón. Tomada de Kerr (Kerr 1998).

4.2. La estimación de dosis para los supervivientes japoneses

4.2.1. Los sistemas dosimétricos T65D y DS86

Una buena parte de las personas que se encontraban en Hiroshima y Nagasaki durante los bombardeos sobrevivieron porque estaban suficientemente lejos del lugar de las explosiones, otras porque fueron protegidas por los edificios; el grado de protección que proporcionaron los edificios a estos supervivientes es comúnmente conocido con el término genérico "blindaje". Los supervivientes que se encontraban a menos de 2 500 metros del lugar de la explosión, junto con sus descendientes, constituyen el núcleo de los grupos de estudio de los efectos de la radiación (Tabla 2), los llamamos *individuos cercanos*, mientras que se emplearon como control aquellos individuos que estuvieron entre los 2 500 y 10 000 metros; por último, los que se encontraban más allá de los 10 000 m se consideran individuos no expuestos. Por tanto, una de las primeras tareas necesarias para establecer las dosis que recibieron los supervivientes japoneses es recopilar información sobre el lugar en el que se encontraban en el momento de las explosiones los individuos cercanos ("*shielding histories*"): 20 359 individuos en Hiroshima y 8 355 en Nagasaki (Kerr 1998).

Las primeras estimaciones de las dosis recibidas por los supervivientes japoneses se basaron en un sistema de dosimetría desarrollado en 1957 en el *Oak Ridge National Laboratory* (ORNL); esta tentativa, a la que se llamó T57D, fue más tarde reemplazada por un sistema dosimétrico más extenso y refina-

do, desarrollado también en el ORNL, el T65D, que se empleó desde 1965 hasta 1985. Se trata de un sistema empírico, basado en las medidas atmosféricas realizadas en el polígono de pruebas de Nevada (*Nevada Test Site*, NTS) a partir de armas atómicas, reactores rápidos y fuentes de ^{60}Co ; en el NTS se construyeron siete réplicas de las tres casas japonesas más comunes en Hiroshima y Nagasaki. El cálculo de las dosis se hacía mediante la aplicación de un factor de blindaje a la medida de dosis absorbida en "campo libre"³:

$$D_{\text{órgano}} = K_{\text{campo libre}} \times F_{\text{blindaje}} \times F_{\text{órgano}} \quad (4)$$

donde $K_{\text{campo libre}}$ se refiere al kerma en aire en campo libre, F_{blindaje} es el factor de atenuación debido a la estructura de los edificios y el terreno y $F_{\text{órgano}}$ es el factor que relaciona el kerma en aire y la dosis absorbida para un órgano. El factor de dosis en órganos no formaba parte del sistema T65D, pero fue añadido más tarde para mejorarlo.

Con el paso del tiempo, el sistema T65D fue sustituido por el DS86. La creación del sistema DS86 se caracteriza por estar basada en el cálculo más que en la aproximación empírica del sistema T65D, que fue posible por el desarrollo de los códigos de transporte de radiación. El sistema DS86 fue más ambicioso que su predecesor y cada componente del cálculo (campo libre, blindaje y dosimetría de los órganos) se evaluó de forma independiente, de manera que los cambios en alguno de esos componentes no afectasen al resto.

El sistema de dosimetría DS86 emplea cálculos detallados de la interacción de los neutrones y la radiación gamma y tiene en cuenta los siguientes términos (Kaul 1998): (1) potencia de las bombas, 20-22 Gg en Nagasaki y 12-18 Gg en Hiroshima, (2) cálculo y verificación de los términos fuente, (3) transporte de la radiación, (4) medidas mediante TLD para determinar la fluencia de radiación gamma y de activación para la fluencia de neutrones, (5) blindajes de los edificios y el terreno para cada superviviente, (6) dosimetría de los órganos. Es destacable el punto 5, que hace preciso conocer la situación exacta de cada superviviente en particular y el entorno en que se encontraba en el momento de la explosión (tipo de edificio, estancia que ocupaba, mobiliario que le rodeaba, etc.).

Este punto de vista se considera necesario por cuanto los cálculos muestran que las características energéticas y angulares de la fluencia de radiación

³ Traducción literal del inglés "*free-field*". En esencia, se refiere a la condición en que se determina la magnitud dosimétrica relacionada con el campo de radiación, que en este caso es el kerma en aire; la condición para su determinación es la ausencia de edificios y terrenos. Solo se considera pues, el término fuente de radiación y el punto del espacio donde se evalúa el kerma en aire.

	Dosis absorbida por neutrones (cGy)		Dosis absorbida por rayos gamma (cGy)		Dosis absorbida total (cGy)	
	T65D	DS86	T65D	DS86	T65D	DS86
<i>Campo libre</i>	12,0	0,93	24,0	51,7	36,0	52,6
<i>Tras blindaje</i>	3,4	0,37	21,0	30,8	14,0	31,2
<i>Médula ósea</i>	0,95	0,11	13,0	24,4	24,4	24,5

Tabla 3. Valores de las dosis absorbidas a 1 485 m desde el origen de la explosión de Hiroshima (Kaul 1998).

cambian con la distancia al origen de las explosiones. Esto no puede tenerse en cuenta partiendo de un sistema con factores simples. Además, el nuevo sistema permite un conjunto único de datos dosimétricos para blindajes y órganos para las dos ciudades, puesto que se determinan de modo independiente de los datos de los campos. El resultado fundamental es, con respecto al sistema T65D, el aumento de la dosis absorbida para radiación gamma en Hiroshima y la reducción de la contribución de los neutrones (véase la tabla 3), con una disminución de la dosis efectiva total. Este es el lugar adecuado para tratar un tema de gran interés: la Eficacia Biológica Relativa (EBR) que cabe atribuir a los neutrones.

4.2.2. La eficacia biológica relativa de los neutrones

La eficacia biológica relativa de la radiación B respecto de la radiación A para que se produzca un determinado efecto p , caracterizado por su tipo y gravedad, se define como:

$$EBR_B(p) = \frac{D_A(p)}{D_B(p)} \quad (5)$$

donde $D_A(p)$ y $D_B(p)$ son las dosis absorbidas producidas por las radiaciones A y B , respectivamente, que dan lugar a una misma probabilidad del efecto.

Debido a la relativamente pequeña contribución de los neutrones, existe muy poca potencia estadística para estimar la eficacia biológica relativa de los dos tipos de radiación que afectaron a los supervivientes de las bombas atómicas. Por ello, la EBR de los neutrones frente a la radiación gamma puede ser estimada solamente a partir de estudios de laboratorio. Los riesgos para radiaciones de alta LET se calculan empleando datos epidemiológicos humanos de baja LET y estudios de la EBR en el laboratorio para alta LET comparada con baja LET.

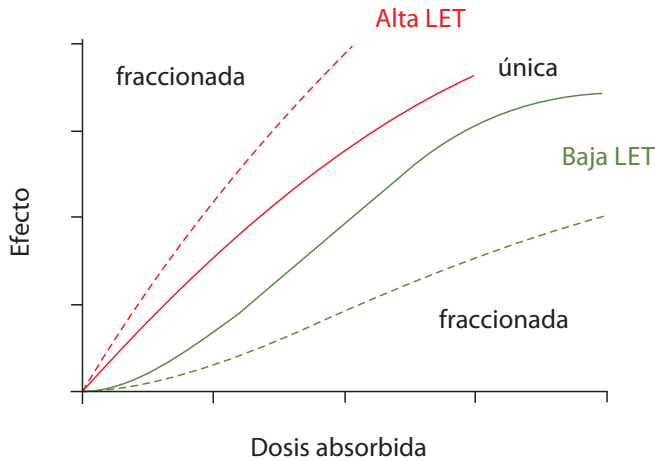


Figura 7. Eficacia biológica relativa (*EBR*) en función de la LET de la radiación que produce la dosis absorbida. Obsérvese el efecto inverso de la tasa de dosis para la radiación de alta LET: el fraccionamiento produce más efecto biológico que la dosis aguda, al contrario de lo que sucede en el caso de baja LET.

Al contrario de lo que sucede para baja LET, el efecto de la radiación de alta LET aumenta con el fraccionamiento y con la disminución de la tasa de dosis (*efecto inverso de la tasa de dosis*), véase la figura 7. Por otra parte, la *EBR* depende de la dosis absorbida. La *EBR* máxima para efectos deterministas, EBR_m , es de 2 a 5 veces menor que la *EBR* máxima para efectos estocásticos, EBR_M . En general EBR_m no supera un valor de 10, mientras que EBR_M puede llegar a 70. Como el factor de calidad (o de ponderación por el tipo de radiación) para la dosis equivalente se calcula a partir de EBR_M , si los efectos deterministas son dominantes se sobrestiman los riesgos usando los valores de esos factores de calidad.

Los coeficientes de riesgo se obtienen para los supervivientes a las bombas atómicas usando un coeficiente nominal de 10 para la componente de neutrones de la dosis, de tal modo que se calcula una dosis absorbida ponderada sumando la dosis absorbida debida a fotones y la dosis absorbida debida a neutrones multiplicada por 10. Naturalmente esta magnitud tiene como unidad el Gy.

4.2.3. El sistema DS02

A pesar de la mejora del sistema DS86 respecto del sistema T65D, existían algunos problemas por resolver en los datos para neutrones de Hiroshima (*discrepancia de neutrones*). El análisis cromosómico de los supervivientes proporciona una discordancia entre los efectos biológicos y la dosimetría DS86.

Además, este sistema no arroja resultados correctos para la activación de ciertas sustancias que se ha medido en los escenarios de las explosiones. Por ello se hizo necesario un nuevo sistema de dosimetría, el llamado DS02.

Contrariamente a lo esperado, DS02 no produce grandes variaciones respecto de DS86 para el transporte de neutrones y rayos gamma en aire para distancias relevantes para los supervivientes; sin embargo, DS02 sí produce cambios importantes en la dosis de los supervivientes que se encontraban tras los blindajes. Todas las medidas retrospectivas de las magnitudes relacionadas con la dosis de neutrones se basan en la activación de elementos presentes en los materiales del lugar en el momento de las explosiones. Las sustancias que sirven para ello deben activarse en cantidad suficiente y conservar actividad bastante en el momento de la medida.

En 1945 los japoneses midieron la activación del azufre presente en los aislantes de porcelana de las líneas eléctricas a ^{32}P , pero su período es de 14,3 días y estas medidas no han podido repetirse cuando las técnicas han mejorado: las técnicas de la época solo produjeron buenas estimaciones para distancias próximas al lugar de las explosiones. Por otra parte, en los años 60, los japoneses midieron la activación del cobalto, presente en hierro y acero, a ^{60}Co . La activación del cobalto medida sobre el terreno contradice los cálculos de DS86: los valores calculados están por encima de las medidas cerca del lugar de la explosión y por debajo lejos de allí. También se han realizado en los últimos años medidas con europio, presente en rocas aunque en muy bajas concentraciones, y con gran facilidad de activación para neutrones térmicos.

Hasta DS02 no ha sido posible determinar correctamente el efecto de los neutrones rápidos, la porción del espectro de neutrones más estrechamente relacionado con la dosis de los supervivientes; pero conocer la proporción de neutrones rápidos a partir de los lentos es difícil. Aunque DS02 produce mejoras en los términos fuente y en el cálculo del transporte, parece que la influencia más importante está en los parámetros relacionados con las bombas. Particularmente en la interrelación entre potencia y altura de la explosión.

El cambio más importante que aportan los nuevos cálculos es la variación del kerma debido a los neutrones en Nagasaki, sin embargo, el efecto sobre los supervivientes es despreciable porque este kerma es muy pequeño con respecto al producido por la radiación gamma. Así, el principal efecto sobre el kerma total es un modesto aumento del 5 al 10% en ambas ciudades y este se debe principalmente a los rayos gamma (Figura 8). El gran incremento predicho para la componente de la dosis absorbida debida a neutrones en Hiroshima, para los supervivientes que recibieron bajas dosis, no se ha materializado.

Tanto para leucemia como para cánceres sólidos, las dependencias del riesgo con el tiempo, la edad en el momento de la exposición y el sexo no han cam-

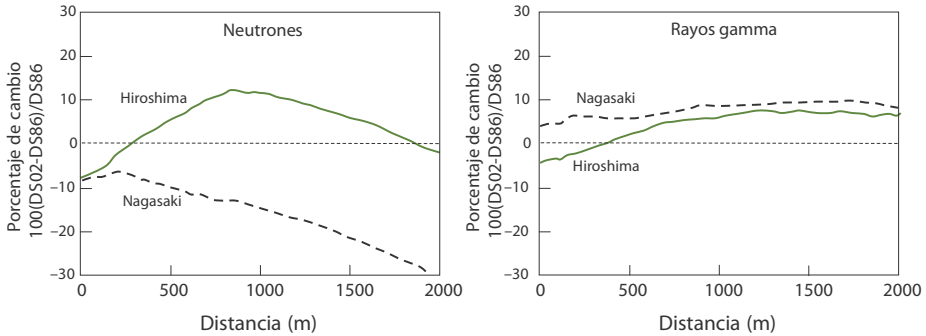


Figura 8. Diferencia, en porcentaje, entre las estimaciones hechas con el sistema DS02 y las hechas con el sistema DS86 para neutrones y radiación gamma en Hiroshima y Nagasaki en función de la distancia al lugar de las explosiones. Esta distancia se determina desde el lugar de la superficie del terrero que se sitúa bajo el lugar de la explosión (Cullings y Fujita 2003).

biado prácticamente nada con el nuevo sistema dosimétrico DS02. La estimación del riesgo para cánceres sólidos y leucemia ha disminuido un 8% debido al aumento de la proporción de la dosis absorbida que se atribuye a los rayos gamma (Preston y cols. 2004).

Es interesante hacer una consideración más antes de cerrar este apartado. Los supervivientes japoneses que han formado parte de los grupos bajo estudio han sido sometidos a exámenes y tratamientos médicos que han supuesto un aumento de su exposición a la radiación. Esta exposición no se considera en la estimación del riesgo y es una fuente más de incertidumbre en el proceso para su determinación. En cualquier caso, en los últimos análisis se ha supuesto un error de medida del 35% en las dosis individuales de los supervivientes (Ozasa y cols. 2012).

4.3. La extrapolación a bajas dosis y la forma de la curva de dosis-respuesta

Tal y como se expuso antes, si queremos conocer el valor del riesgo para exposiciones a bajas dosis de radiación, tenemos que determinar la relación dosis-respuesta en esa región de dosis. Puesto que los datos significativos de los supervivientes japoneses corresponden a dosis más altas que las usuales en la mayoría de las exposiciones del ser humano, debemos efectuar una extrapolación de la información que proporcionan hasta la zona de bajas dosis.

En la figura 9 se muestra la situación paradigmática en la que, para un determinado tipo de cáncer, se tienen unos pocos datos de incidencia para dosis mayores que aquéllas que nos interesan. Los datos en la zona de bajas dosis

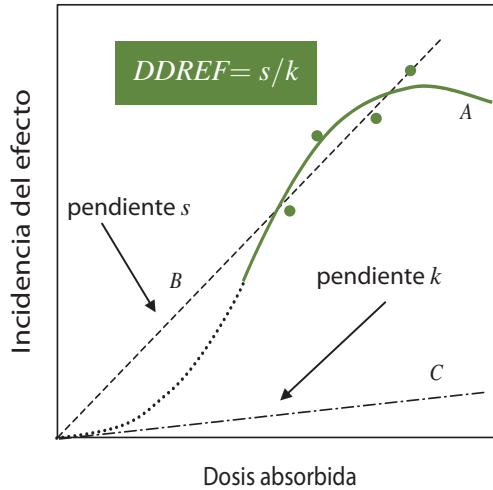


Figura 9. Curvas esquemáticas de incidencia de un cierto tipo de cáncer en función de la dosis absorbida. La curva continua A es la “verdadera” curva dosis-respuesta. El tramo inicial se ha dibujado en trazos pues no tenemos información a dosis bajas. Se produce una disminución de la incidencia en el tramo de muy altas dosis debido al aumento de muerte celular (una célula muerta no puede dar lugar a un cáncer). Poseemos puntos a altas dosis (●). La curva B se obtiene extrapolando linealmente los puntos experimentales y sobrestima el riesgo a bajas dosis. La recta C posee la misma pendiente a bajas dosis que la curva A, pero no puede ser evaluada a partir de los datos experimentales que poseemos. Debe ser estimada aplicando un factor reductor *DDREF* a la pendiente de la recta B.

no se conocen o son insuficientes por limitaciones estadísticas o de otro tipo. El problema consiste en estimar la forma de la curva completa y su pendiente para valores muy bajos de dosis, de manera que puedan inferirse los factores de riesgo en esa región. La “verdadera” curva de dosis-respuesta, que no conocemos, se llama A. Con los datos experimentales de altas dosis se puede hacer una aproximación lineal con la condición de incidencia nula para dosis cero (no existe umbral), recta B de pendiente s . Pero la relación dosis-respuesta lineal para baja dosis correspondería a la recta C, que posee una pendiente igual a la de la curva A en el origen, k . Es decir, la aproximación B sobrestima los riesgos de la radiación a bajas dosis. Por tanto, hemos de establecer un factor que nos permita calcular los riesgos a baja dosis partiendo de datos de altas dosis recibidas a altas tasa de dosis. A este factor se le llama *factor de eficiencia por dosis y tasa de dosis* (*DDREF*, “*dose and dose rate effectiveness factor*”): $DDREF = s/k$.

Como vemos, tomar un valor grande del factor *DDREF* supondría unos coeficientes de riesgo mucho menores que los estimados para los datos de alta dosis. Por tanto, la elección de *DDREF* es delicada. La ICRP ha decidido

recomendar, para fines de Protección radiológica, el uso del valor 2 para dicho factor, aunque los datos experimentales muestran un intervalo entre 2 y 10. Al mismo tiempo reconocen que dicha elección es algo arbitraria y conservadora, ya que adoptan el valor más bajo de los mostrados por los estudios al respecto (ICRP 1991).

Nótese que no debe aplicarse un factor de *DDREF* cuando se utiliza una relación dosis-respuesta lineal-cuadrática, puesto que ya está incluido en el modelo.

4.4. Proyección del riesgo

El tiempo de observación de la cohorte japonesa nunca ha sido completo, ya que muchos individuos afectados por la radiación no habían muerto en el momento de realizar el estudio correspondiente (muchos no han muerto todavía) y, por tanto, existía la posibilidad de que desarrollasen efectos asociados a la radiación que aún no se habían presentado. Así, es preciso hacer una estimación de lo que acontecerá en el futuro para esos individuos que no han presentado el efecto de la radiación que se estudia. Dependiendo de que el modelo empleado para ello sea el absoluto o el relativo, el resultado respecto del riesgo total calculado cambia.

En el penúltimo informe sobre la mortalidad de los supervivientes japoneses (Preston y cols. 2003), que analizó los datos desde 1950 hasta 1997 utilizando todavía el sistema dosimétrico DS86, se estimó que para la cohorte del LSS se produjeron unas 440 muertes por cánceres sólidos asociados a la radiación (5% del total de muertes), 100 para leucemia y 250 por causas diferentes al cáncer pero también asociadas a la radiación. La proyección sugirió que estos números aumentarían en total hasta 1 000 para cánceres sólidos y 500 para enfermedades diferentes del cáncer, tal y como se muestra en la figura 10.

En el último de los informes sobre la mortalidad de los supervivientes (Ozasa y cols. 2012), el número 14, que empleó el nuevo sistema dosimétrico DS02 y que cubrió el período 1950-2003, el 58% de los 86 611 miembros de la cohorte del LSS habían muerto. El exceso de cánceres sólidos atribuidos a la radiación fue de 527 (95% IC; 157,899) y el exceso de enfermedades diferentes del cáncer 353 (95% IC; 252,958). Con estos seis años adicionales de seguimiento para el estudio del Informe 14 respecto del Informe 13, los datos de la proyección se confirman.

El importante aumento del número de muertes por cánceres sólidos que predicen los modelos de proyección está relacionado con que el exceso de riesgo sea mayor para individuos irradiados en su niñez o juventud, y aproximadamente la mitad de los individuos de la cohorte tenían menos de 25 años

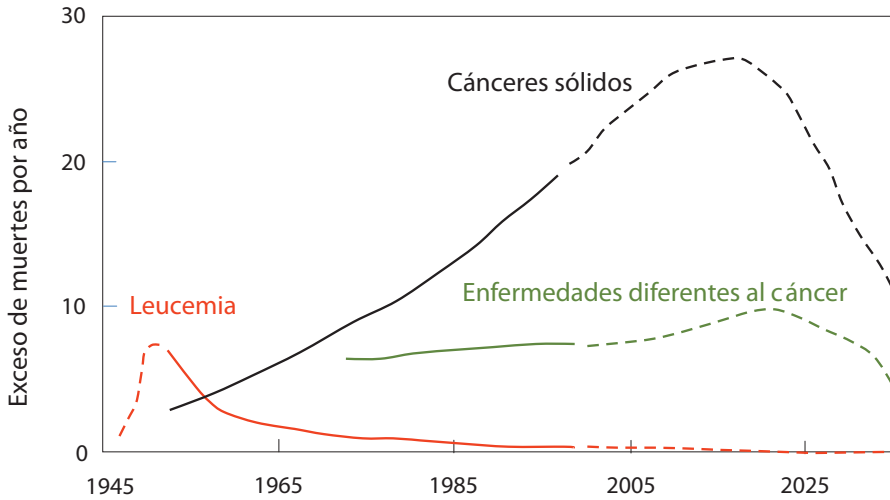


Figura 10. Aproximadamente la mitad de los miembros del LSS habían muerto a finales de la década de los 90. Sin embargo, una buena parte de las muertes asociadas a la radiación en el LSS todavía no han acontecido. En esta gráfica se representa, en línea continua, el exceso de muertes por año que pueden atribuirse a la radiación para cánceres sólidos, leucemia y enfermedades diferentes al cáncer que ya habían acontecido en el momento del estudio de Preston (Preston y cols. 2003) (línea continua) y que estaban por ocurrir (línea discontinua). El establecimiento de la forma que tendrá la línea discontinua es el objetivo de los modelos de proyección (RERF 2003).

en el momento de las explosiones. Concretaremos en lo que sigue algunos de los aspectos matemáticos de los modelos que permiten estimar el riesgo.

Una dosis de radiación, cuando se ha recibido, implica un *compromiso* de riesgo para el futuro. El aumento de la tasa de probabilidad de muerte por cáncer (dp/dt) no sucederá hasta que transcurra un mínimo período de tiempo: *tiempo de latencia*. En la figura 11 (ICRP 1991) se muestra una descripción del modo en que operan cada uno de los modelos (relativo y absoluto) cuando pretendemos calcular el riesgo asociado a una exposición única. Se supone un modelo de dosis-respuesta lineal con la dosis.

Un coeficiente de riesgo importante, la *probabilidad de muerte atribuible a lo largo de toda la vida*, R , se podrá calcular integrando la tasa de probabilidad desde el momento de la exposición. La siguiente expresión se desarrolla para el modelo relativo:

$$R = \int_{x_e}^{\infty} \frac{dp}{dt} dt = \int_{x_e}^{\infty} \lambda_0 [1 + ERR] dt \quad (6)$$

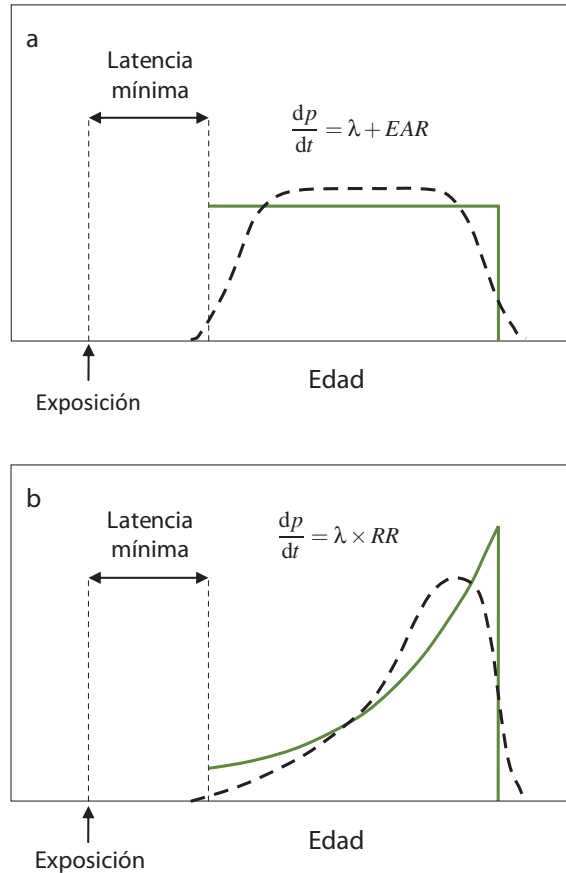


Figura 11. Modelos aditivo (absoluto) (a) y multiplicativo (relativo) (b) para la proyección del riesgo. Obsérvese el tiempo de latencia preciso para que la tasa de probabilidad aumente por encima de la tasa de incidencia natural del tipo de cáncer en cuestión. En líneas continuas se muestran modelos simples, mientras que en líneas de trazos se muestran modelos basados en hipótesis más realistas.

En otro apartado definiremos más magnitudes importantes en la estimación del riesgo.

La información obtenida de los estudios sobre los supervivientes de las bombas atómicas es muy rica en detalles: tenemos bastantes tipos de cáncer, muchas edades de exposición, individuos que todavía no han muerto y de los que no sabemos a ciencia cierta si desarrollarán cáncer. El riesgo disminuye en términos relativos cuando la edad de observación aumenta, aproximadamente con la relación $1/(\text{edad alcanzada})$ para cualquier edad de exposición, pero

aumenta en términos absolutos debido al aumento de la incidencia natural por encima de la disminución del riesgo relativo asociado a la radiación. En general, el riesgo es mayor cuando la edad de exposición disminuye: un 20% menor que el específico para una edad alcanzada por cada década de aumento de la edad de exposición. Este último efecto se detecta especialmente en los casos de cáncer de tiroides, leucemia aguda y cáncer de mama.

Es incierta la importancia relativa de las edades alcanzada y de exposición, puesto que no tenemos un seguimiento epidemiológico suficiente para esclarecer esta cuestión de modo que puedan separarse los efectos de ambos factores. Por otra parte, pueden hacerse descripciones estadísticamente más estables agrupando la población por sexos, edades o localizaciones del cáncer (como el conjunto de todos los cánceres sólidos).

Tras estas consideraciones se entiende que los modelos para describir los datos consistan en ecuaciones con parámetros libres que coinciden con los relevantes, con una orientación básicamente empírica, siguiendo el modelo lineal sin umbral o el modelo lineal-cuadrático. Si partimos de las probabilidades calculadas a partir del modelo relativo (exceso de riesgo relativo) o absoluto (exceso de riesgo absoluto), tenemos:

$$\begin{aligned}\frac{dp}{dt} &= \lambda_0(c, s, x, n) \times [1 + ERR(d, s, x_e, x)] \\ \frac{dp}{dt} &= \lambda_0(c, s, x, n) + EAR(d, s, x_e, x)\end{aligned}\tag{7}$$

Y ahora las funciones *ERR* y *EAR*, que notamos mediante *ER* cuando nos referimos a cualquiera de ellas, se pueden expresar como:

$$ER(d, s, x_e, x) = \rho(d) \varepsilon(s, x, x_e)\tag{8}$$

donde $\rho(d)$ es la función dosis-respuesta, y $\varepsilon(s, x, x_e)$ es una función que depende del sexo, la edad alcanzada y la edad de exposición. Estas funciones pueden tomarse como sigue para un modelo de dosis-respuesta lineal:

$$\rho(d) = \beta d; \quad \varepsilon(s, x, x_e) = \omega_s \exp[\theta x_e + \delta \log(x)]\tag{9}$$

En la figura 12 se presentan los resultados de ajustar la función (9) a los datos de los supervivientes japoneses del Informe 13 para el conjunto completo de cánceres sólidos promediando para los dos sexos (440 casos de muerte por

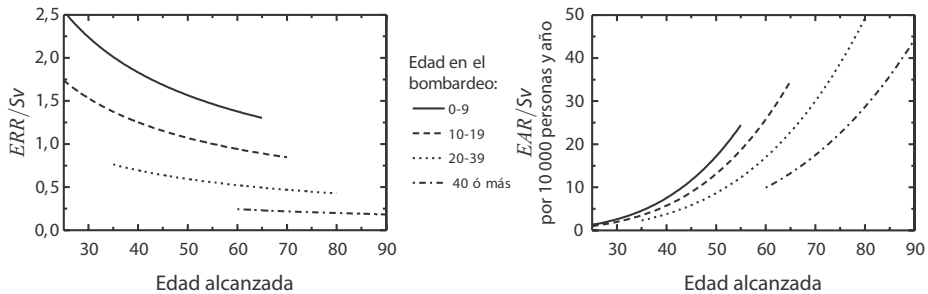


Figura 12. Ajuste de funciones del tipo (9) a los datos de cánceres sólidos de los supervivientes japoneses. La gráfica de la izquierda presenta el exceso de riesgo relativo por sievert promediado para los dos sexos por grupos de edad. La gráfica de la derecha presenta el exceso de riesgo absoluto por sievert y por 10 000 personas y año transcurrido (Preston y cols. 2003).

cáncer que pueden atribuirse a la radiación entre 1950 y 1997). Las expresiones concretas para el exceso de riesgo relativo y el exceso de riesgo absoluto son las siguientes:

$$\begin{aligned} ERR &= 0,47d \exp[-0,038(x_e - 30) - 0,7\ln(x/70)] \\ EAR &= 30d \exp[-0,027(x_e - 30) + 3,7\ln(x/70)] \end{aligned} \quad (10)$$

Las dosis efectivas se expresan en Sv y el exceso de riesgo absoluto se da por cada 10 000 personas y año transcurrido. Como vemos, suelen tomarse edades de referencia tanto para el momento de la exposición como para la edad alcanzada; en las expresiones anteriores son 30 y 70 años respectivamente.

Es habitual expresar como coeficiente de riesgo el exceso de riesgo relativo por unidad de dosis absorbida o de dosis efectiva para una edad de exposición concreta, por ejemplo 30 años. En la tabla 4 se muestra este coeficiente para diferentes localizaciones por sexos, mientras que en la figura 13 se muestra la estimación del *ERR* para los principales cánceres mortales empleando un modelo lineal. En esta figura se comparan las estimaciones de los dos últimos informes sobre los supervivientes. El *ERR* para la leucemia, determinado mediante el modelo lineal-cuadrático en el Informe 14, es 3,1 (95% IC; 1,8-4,3) para 1 Gy y 0,15 (95% IC; 0,01-0,31) para 0,1 Gy, y no se muestra en la figura.

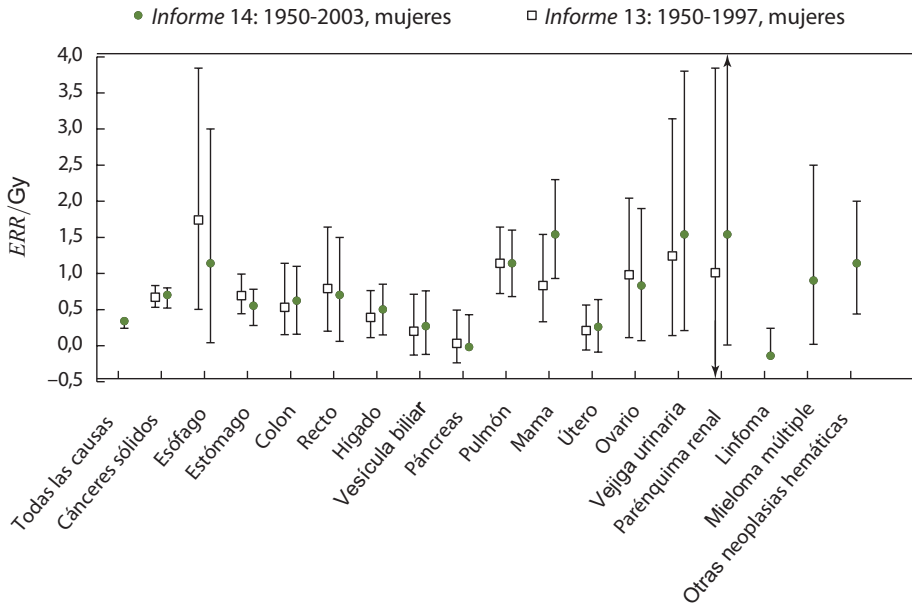


Figura 13. Estimación del ERR para los principales cánceres mortales empleando un modelo lineal. Las incertidumbres se refieren a un intervalo de confianza del 95% (Preston y cols. 2003; Ozasa y cols. 2012).

4.5. Transporte de los riesgos entre poblaciones distintas

Puesto que los riesgos de padecer cáncer como consecuencia de la radiación pueden ser distintos para poblaciones distintas (por ejemplo, el cáncer de estómago tiene mayor incidencia en Japón que en EEUU), es necesario establecer un procedimiento que permita transportar los resultados del estudio japonés a otras comunidades humanas.

En la población japonesa femenina la incidencia de cáncer gástrico y de mama es de 31 y 34 casos, respectivamente, por año y 100 000 mujeres; mientras que en Estados Unidos la incidencia es de 3 y 90 casos respectivamente. Para los supervivientes de las bombas atómicas, y según el Informe 14, el aumento de riesgo relativo de cáncer asociado a la radiación para 1 Gy (ERR_{1Gy}) es 0,28 para el cáncer gástrico y 1,6 para el cáncer de mama. Aunque para los supervivientes japoneses el cáncer gástrico contribuye mucho al aumento del riesgo global por cáncer asociado a la radiación, su contribución a los efectos de la radiación es menor que su contribución al riesgo global por cáncer asociado a causas "naturales" (línea base de riesgo) en la población japonesa (22%). Sin embargo, en la población de Estados Unidos, la contribución del cáncer gástri-

Localización	ERR/Sv (IC del 95%)	
	Mujeres	Hombres
Cavidad oral	-0,20 (< -0,3; 0,75)	-0,20 (< -0,3; 0,45)
Esófago	1,70 (0,46; 3,8)	0,61 (0,15; 1,2)
Estómago	0,65 (0,40; 0,95)	0,20 (0,04; 0,39)
Colon	0,49 (0,11; 1,1)	0,54 (0,13; 1,2)
Recto	0,75 (0,16; 1,6)	-0,25 (< -0,3; 0,15)
Higado	0,35 (0,07; 0,72)	0,39 (0,11; 0,68)
Vesícula	0,16 (-0,17; 0,67)	0,89 (0,22; 1,9)
Páncreas	-0,01 (-0,28; 0,45)	-0,11 (< -0,3; 0,44)
Mama	0,79 (0,29; 1,5)	
Pulmón	1,10 (0,68; 1,6)	0,48 (0,23; 0,78)
Próstata		0,21 (< -0,3; 0,96)
Útero	0,17 (-0,10; 0,52)	
Ovario	0,94 (0,07; 2,0)	
Vejiga	1,20 (0,10; 3,1)	1,10 (0,2; 2,5)
Riñón	0,97 (< -0,3; 3,8)	-0,02 (< -0,3; 1,1)
Cerebro/SNC	0,51 (< -0,3; 3,9)	5,30 (1,4; 16)
Todos los cánceres sólidos	0,63 (0,49; 0,79)	0,37 (0,26; 0,49)

Tabla 4. Excesos de riesgo relativo por Sv para una edad de exposición de 30 años divididos por sexos y localizaciones (Preston y cols. 2003).

co al total de cánceres causados por causas naturales es del 2% para hombres y del 1% para mujeres. Para cáncer de mama en mujeres se cumple lo contrario: la incidencia natural en Japón es la menor del mundo desarrollado, pero la contribución del cáncer de mama al conjunto de cánceres asociados a la radiación en los supervivientes de las bombas atómicas es muy grande. Frente a esto, el cáncer de mama en Estados Unidos es uno de los más frecuentes en mujeres, pero su contribución a los cánceres asociados a la radiación, derivada de estudios de exposición médica, es semejante a la deducida para los supervivientes de las bombas atómicas.

La información anterior hace pensar que, para el cáncer de mama, el exceso de riesgo relativo por Gy deducido de los supervivientes a las bombas ató-

micas (exceso de riesgo relativo por Gy expresado como múltiplo de la línea de base de riesgo japonesa) sobrestimaría el riesgo de exposición en la población de Estados Unidos. Para el cáncer gástrico, el exceso de riesgo absoluto de la población japonesa (diferencia entre el riesgo de los expuestos a la radiación y la población de referencia), también sobrestimaría el riesgo para la población de Estados Unidos. Para la mayoría del resto de cánceres no tenemos una información semejante. Aunque cabe asociar la diferencia entre poblaciones distintas, en cuanto a la incidencia natural de determinados tipos de cáncer, a los diferentes estilos de vida de esas poblaciones, el modo en que el estilo de vida influye en el cáncer asociado a la radiación es desconocido.

Puesto que no tenemos información suficiente para resolver este problema, suele adoptarse un criterio simple: o bien suponemos válidos los coeficientes de riesgo relativo de la población de referencia para la nueva población aplicados a la incidencia natural (transporte relativo):

$$\lambda_d^T(s, x_e, x) = \lambda_0^T(s, x) [1 + ERR^J(s, d, x_e, x)] \quad (11)$$

o bien suponemos válido el exceso absoluto del riesgo de la población de referencia para la nueva población y lo sumamos a la incidencia natural (transporte absoluto):

$$\begin{aligned} \lambda_d^T(s, x_e, x) &= \lambda_0^T(s, x) + EAR^J(s, d, x_e, x) \\ EAR^J(s, d, x_e, x) &= \lambda_0^T(s, x) ERR^J(s, d, x_e, x) \end{aligned} \quad (12)$$

donde el superíndice J se refiere a la población japonesa y el T a la población a la que se transporta el riesgo. El subíndice 0 se refiere a la tasa de incidencia natural y el subíndice d a la tasa de incidencia tras una dosis d .

4.6. Magnitudes básicas en la estimación del riesgo

A continuación, y sin entrar en muchos detalles, se muestran las definiciones de las magnitudes básicas empleadas en el cálculo del riesgo; consúltese el formalismo de la *US Environmental Protection Agency* (EPA 1994):

- Fracción de individuos vivos que se espera que sobrevivan hasta la edad x (función de supervivencia):

$$S(x), S(0) = 1 \quad (13)$$

- Vida esperada para un individuo que ha alcanzado la edad x :

$$e(x) = \frac{1}{S(x)} \int_x^{\infty} S(u) du \quad (\text{años}) \quad (14)$$

- Tasa de muerte total y por la causa i :

$$\lambda(x) = \sum_i \lambda_i(x) \quad (\text{años}^{-1}); \quad S(x) = \exp \left[- \int_0^x \lambda(u) du \right] \quad (15)$$

- Cuando la tasa de muerte base se incrementa por una cierta causa:

$$S(x) = \exp \left[- \int_0^x (\lambda_0(u) + \lambda_i(u)) du \right] = S_0(x) \cdot S_i(x) \approx S_0(x) \quad (16)$$

(Se puede aproximar $S_i(x) = 1$ si la modificación es muy pequeña).

- Coeficiente de riesgo atribuible para toda la vida (probabilidad de morir por un cierto tipo de cáncer para una edad de exposición x):

$$r_i(x) = \frac{1}{S_0(x)} \int_x^{\infty} ERR(u) \lambda_i(u) S_0(u) du \quad (17a)$$

$$r_i(x) = \frac{1}{S_0(x)} \int_x^{\infty} EAR(u) S_0(u) du \quad (17b)$$

Como vemos, se distingue para los modelos absoluto y relativo.

- Coeficiente de pérdida de vida atribuible (pérdida de vida por un cierto tipo de cáncer y para una edad de exposición x):

$$p_i(x) = \frac{1}{S_0(x)} \int_x^{\infty} ERR(u) e(u) \lambda_i(u) S_0(u) du \quad (18a)$$

$$p_i(x) = \frac{1}{S_0(x)} \int_x^{\infty} EAR(u) e(u) S_0(u) du \quad (18b)$$

También escribimos expresiones distintas para los modelos absoluto y relativo.

- Riesgo para toda la vida promediado por edad:

$$\bar{r} = \frac{\int_0^{\infty} r(x) S(x) dx}{\int_0^{\infty} S(x) dx} = \frac{\int_0^{\infty} r(x) S(x) dx}{e(x)} \quad (19)$$

- Coeficiente de pérdida de vida promediado por edad:

$$\bar{p} = \frac{\int_0^{\infty} p(x) S(x) dx}{\int_0^{\infty} S(x) dx} = \frac{\int_0^{\infty} p(x) S(x) dx}{e(x)} \quad (20)$$

- A veces es preciso realizar promedios para sexos, esto no implica necesariamente que la proporción mujeres/hombres se tome 1:1, por tanto:

$$e_c = \frac{f_m e_m + f_h e_h}{f_m + f_h} = \frac{1,051 e_m + e_h}{2,051} \quad (21)$$

La expresión general se ha concretado empleando el valor usado por la EPA.

5. Los límites de dosis de la ICRP

Si atendemos a los límites de dosis recomendados por la ICRP, veremos que existen límites para la dosis efectiva y límites para las dosis equivalentes de la piel y el cristalino. El cristalino no contribuye en el cálculo de la dosis efectiva y la piel puede verse sometida a exposiciones locales muy intensas, por eso tienen límites específicos; pero, ya que se trata de tejidos individuales, el límite se expresa en términos de dosis equivalente, y por eso no nos ocuparemos de ellos aquí. En lo que sigue veremos los pasos necesarios para establecer unos límites para la dosis efectiva que puede recibir un individuo.

5.1. Definición de detrimento

La Protección radiológica existe porque las radiaciones ionizantes producen efectos nocivos sobre el ser humano. Por tanto, el primer paso para establecer un Sistema de Protección Radiológica, y en particular unos límites de dosis, será definir una magnitud que permita cuantificar el *perjuicio* que la radiación ionizante puede producir sobre las personas. Es decir, encontrar una magnitud para expresar la combinación de la probabilidad de que se produzca un efecto para la salud y la gravedad de dicho efecto. Esta magnitud es el *detrimento*.

El detrimento es un concepto de múltiples *atributos* ya que, para cuantificar la consecuencia de una exposición a la radiación, incluye los siguientes aspectos:

- Probabilidad de incidencia de cáncer.
- Efectos hereditarios graves.
- Período de reducción de vida si se produce un efecto letal.
- Efectos estocásticos no letales (cánceres no letales) que producen una disminución de la calidad de vida.

Aunque se han acumulado bastantes pruebas de la inducción de enfermedades diferentes al cáncer tras la exposición a la radiación (enfermedades cardíacas, desórdenes digestivos y enfermedades respiratorias, entre otras), la ICRP considera que los datos disponibles no permiten incluirlas en las estimaciones del detrimento para dosis efectivas por debajo de 100 mSv.

Así, el detrimento para un tejido T se define como:

$$D_T = (R_{F,T} + q_T R_{NF,T}) l_T \quad (22)$$

donde $R_{F,T}$ es el riesgo nominal de enfermedad fatal, $R_{NF,T}$ es el riesgo nominal de enfermedad no fatal, q_T es una ponderación para los cánceres no fatales (entre 0 y 1) que refleja la pérdida de calidad de vida asociada al padecimiento de una enfermedad seria, y l_T es la pérdida media de años de vida como consecuencia de la enfermedad con respecto a la esperanza de vida usual, expresada de forma relativa a la media de todos los tipos de cáncer. El factor de calidad de vida es función de la letalidad de la enfermedad, k , y de un juicio subjetivo que tiene en cuenta el dolor, el sufrimiento y los efectos adversos del tratamiento de esa enfermedad.

Los coeficientes nominales de riesgo son: $R_I = R_F + R_{NF}$, y el detrimento se calcula como:

$$D_T = (k_T R_{I,T} + q_T(1 - k_T) R_{I,T}) l_T = R_{I,T} (k_T + q_T(1 - k_T)) l_T \quad (23)$$

Los coeficientes nominales de riesgo se definen como las estimaciones de riesgo durante toda la vida para una población representativa, promediados por sexo y edad en el momento de la exposición a la radiación. La ICRP los calcula, siguiendo los procedimientos descritos en los apartados anteriores, como promedio para siete poblaciones occidentales y asiáticas. Emplea para ello los modelos de riesgo absoluto y relativo y los ajusta, fundamentalmente, a los datos procedentes de los supervivientes japoneses del LSS; aunque se hizo una revisión de otras fuentes para determinar la compatibilidad de los datos epidemiológicos disponibles. Se empleó el modelo lineal para los cánceres sólidos y el lineal-cuadrático para la leucemia. Un detalle importante es que, en la nueva estimación de riesgos de la ICRP incluida en la publicación 103, a diferencia de lo que se hizo en la publicación 60, se emplean los datos de incidencia de cáncer y no los de mortalidad. La razón de este cambio es que los datos de incidencia proporcionan una descripción más completa, particularmente para cánceres con altas tasas de supervivencia; además, los registros de diagnóstico del cáncer son más exactos que los de mortalidad. En lo que respecta al empleo del *DDREF* la ICRP considera en su informe 103, como ya hizo en el 60, que es adecuado asignarle el valor 2.

La expresión para calcular q_T es la siguiente:

$$q_T = q_{\min} + k_T (1 - q_{\min}) \quad (24)$$

donde k_T es la fracción de letalidad y q_{\min} es el valor mínimo de ponderación para cánceres no letales.

En la tabla 5 se presenta el resumen de los coeficientes nominales de riesgo y el detrimento promediado por sexos y calculado de acuerdo con las expresiones anteriores, tanto para la población en su conjunto como para los trabajadores.

En definitiva, si consideramos de manera conjunta la probabilidad de incidencia de cáncer mortal, el tiempo de pérdida de vida por cáncer mortal y la aportación de los cánceres no mortales y los efectos hereditarios (a los que dedicaremos el siguiente apartado), podemos obtener la contribución de cada órgano o tejido al detrimento total, y establecer de este modo los *factores de ponderación*, w_T , de cada tejido que nos permiten calcular la dosis efectiva (véase la tabla 6). Para simplificar las cosas, los valores de la contribución relativa de los órganos y tejidos se redondean, se agrupan, y se usan tanto para los trabajadores como para la población en su conjunto.

Tejido	Coefficiente nominal de riesgo (casos por 10 000 personas por Sv)	Fracción de letalidad	Riesgo nominal ajustado para letalidad y calidad de vida	Pérdida relativa de vida libre de cáncer	Detrimiento	Detrimiento relativo
Toda la población						
Esófago	15	0,93	15,1	0,87	13,0	0,02
Estómago	79	0,83	77,0	0,88	67,7	0,12
Colon	65	0,48	49,4	0,97	47,7	0,08
Hígado	30	0,95	30,2	0,88	26,3	0,05
Pulmón	114	0,89	112,9	0,80	90,2	0,16
Hueso	7	0,45	5,1	1,00	5,1	0,01
Piel	1 000	0,002	4,0	1,00	4,0	0,01
Mama	112	0,29	61,9	1,29	78,9	0,14
Ovario	11	0,57	8,8	1,12	10,3	0,02
Vejiga	43	0,29	23,5	0,71	16,7	0,03
Tiroides	33	0,07	9,8	1,29	13,1	0,02
Médula ósea	42	0,67	37,7	1,63	61,8	0,11
Otros sólidos	144	0,49	110,2	1,03	113,6	0,20
Gónadas (heredable)	20	0,80	19,3	1,32	25,4	0,04
Total	1 715		565		574	1,00
Población trabajadora (18-64 años)						
Esófago	16	0,93	16	0,91	14,5	0,03
Estómago	60	0,83	58	0,89	52,0	0,12
Colon	50	0,48	38	1,13	42,8	0,10
Hígado	21	0,95	21	0,93	19,5	0,05
Pulmón	127	0,89	126	0,96	120,6	0,29
Hueso	5	0,45	3	1,00	3,6	0,01
Piel	670	0,002	3	1,00	2,7	0,01
Mama	49	0,29	27	1,20	32,1	0,08
Ovario	7	0,57	6	1,16	6,8	0,02
Vejiga	42	0,29	23	0,85	19,5	0,05
Tiroides	9	0,07	3	1,19	3,3	0,01
Médula ósea	23	0,67	20	1,17	24,3	0,06
Otros sólidos	88	0,49	67	0,97	65,4	0,15
Gónadas (heredable)	12	0,80	12	1,32	15,3	0,04
Total	1 179		423		422	1,00

Tabla 5. Contribución al detrimento de los cánceres por localizaciones para los siguientes atributos: probabilidad de incidencia de cáncer mortal, pérdida de vida por cáncer mortal y morbilidad por cáncer no mortal. Aquí q_{\min} es 0 para la piel, 0,2 para tiroides y 0,1 para el resto de localizaciones (ICRP 2007).

Órgano/tejido	Número de tejidos	w_T	Contribución total
Pulmones, estómago, médula ósea, mamas, colon, resto	6	0,12	0,72
Gónadas	1	0,08	0,08
Tiroides, esófago, vejiga, hígado	4	0,04	0,16
Superficie ósea, piel, cerebro, glándulas salivales	4	0,01	0,04

El valor de w_T para las gónadas se aplica a la media de la dosis en los testículos y los ovarios.

Tabla 6. Factores de ponderación para los tejidos establecidos por la ICRP en 2007. El “resto” se compone de los siguientes órganos y tejidos (14 en total, 13 por cada sexo): glándulas suprarrenales, tejido extratorácico, vesícula biliar, corazón, riñones, ganglios linfáticos, músculo, mucosa oral, páncreas, próstata, intestino delgado, bazo, timo y útero/cérvix.

$$E = \sum_T w_T H_T = \sum_T w_T \sum_R w_R D_{TR} \quad (25)$$

donde E es la dosis efectiva, H_T es la dosis equivalente del tejido T y w_R el factor de ponderación por el tipo de radiación. Cuando se calcula la dosis efectiva, para los órganos incluidos dentro del “resto” se toma la dosis absorbida media de los trece órganos incluidos (que dependen del sexo) y se multiplica por el factor de ponderación 0,12.

5.2. Efectos hereditarios

Como ya hemos comentado, no existen evidencias suficientes sobre efectos hereditarios de la radiación en humanos obtenidas de estudios epidemiológicos. Las tasas de mutación se obtienen de estudios animales empleando el método de la *dosis de duplicación*, que se define como la dosis absorbida necesaria para producir tantas mutaciones como las que aparecen de forma espontánea en una generación.

Sea m_1 la tasa promedio de mutaciones espontáneas en un gen, y m_2 la tasa promedio de inducción de mutaciones en el mismo gen por unidad de dosis, entonces la dosis de duplicación será:

$$DD = \frac{m_1}{m_2} = \frac{1}{RMR} \quad (26)$$

donde RMR es el *riesgo de mutación relativo* por unidad de dosis.

Para calcular la dosis de duplicación se utilizan datos humanos para la tasa de mutación espontánea y datos de ratón para la tasa de mutación inducida (ICRP 2007), puesto que es muy improbable que las tasas de mutación espontáneas en ratones y humanos sean iguales. El valor admitido actualmente para la dosis de duplicación es $(0,82 \pm 0,29)$ Gy para irradiación crónica con baja LET; aunque es conveniente redondearlo a 1 Gy, lo cual evita dar la falsa impresión de que este valor es muy bien conocido.

En condiciones normales existe un equilibrio en la población entre las mutaciones espontáneas y las que se eliminan en cada generación por selección. Si la irradiación es continua podemos hacer la hipótesis de que se alcance un nuevo equilibrio; pues bien, el método de la dosis de duplicación permite determinar el riesgo adicional del nuevo equilibrio:

$$\text{Riesgo por unidad de dosis} = \frac{p \times MC}{DD} \times PRCF \quad (27)$$

donde p es la prevalencia de los desórdenes genéticos espontáneos y MC , igual o menor que 1, es la *componente mutacional* específica de la clase de enfermedad en cuestión, factor necesario puesto que todas las mutaciones no dan lugar a desórdenes genéticos. También se introduce el factor $PRCF$, *factor de corrección de la capacidad de recuperación potencial*, que permite corregir las tasas de mutaciones inducidas por la radiación determinadas en ratones; de manera que se tenga en cuenta que una parte de las mutaciones que causan enfermedad en humanos nacidos vivos pueden recuperarse. En la tabla 7 se indican los valores de la frecuencia basal, la componente mutacional y el factor de corrección de la capacidad de recuperación potencial para los diferentes tipos de enfermedades genéticas.

El aumento de riesgo en la primera generación se estima a partir del equilibrio bajo ciertas suposiciones. Cuando la población se expone a la radiación una sola vez los genes mutados se añaden al conjunto de genes, pero su frecuencia de aparición disminuye gradualmente hasta que se alcanza de nuevo el equilibrio; por tanto, la integral del riesgo sobre todas las generaciones futuras para una exposición única es igual a la del equilibrio bajo la condición de irradiación continua con la misma dosis en cada generación. Por consiguiente, la estimación del riesgo en las condiciones de equilibrio puede tomarse como representación del riesgo total para una exposición única de una generación.

La discusión para establecer los coeficientes de riesgo concretos que recomienda la ICRP puede seguirse en ICRP 2007; como resumen se muestra aquí la tabla 8, en la que se indican los coeficientes de riesgo hasta la segunda

Clase de enfermedad		Frecuencia basal (p)	MC	$PRCF$
Mendelianas	Autosómica dominante y ligada al cromosoma X	1,65%	0,3	0,15-0,30
	Autosómica recesiva	0,75%		1 ^(a)
	Cromosómica	0,40%	(b)	
Multifactorial crónica		65%	0,02	0,02-0,09
Multifactorial congénita		6%	No se emplea el método de la DD	

(a) Las mutaciones recesivas no dan lugar a enfermedades recesivas, al menos en las primeras generaciones, y no se ha estimado el valor de $PRCF$ para ellas. De cualquier modo, el producto pMC es prácticamente cero en este caso.

(b) Incluidas en parte en las enfermedades autosómicas dominantes y ligadas al cromosoma X y en parte en las anomalías congénitas.

Tabla 7. Frecuencias basales, componente mutacional y capacidad de recuperación potencial para las enfermedades genéticas del ser humano.

generación cuando la población está expuesta a la radiación generación tras generación. Debe tenerse en cuenta que para la población total los riesgos se obtienen de los derivados para la población en edad reproductora multiplicándolos por 0,4 (proporción de individuos en edad reproductora dentro de la población total).

5.3. Establecimiento de los límites de dosis

Asumiendo que estamos dispuestos a aceptar ciertos riesgos a cambio de los beneficios que proporciona el empleo de las radiaciones ionizantes, han de establecerse unas dosis por encima de las cuales las consecuencias para el individuo sean ampliamente consideradas como inaceptables. La propuesta de unos límites de dosis implica, necesariamente, juicios de carácter subjetivo, además de las conclusiones técnicas o científicas en las que se apoye.

Clase de enfermedad	Población reproductora		Población global
	Rango	Promedio	Promedio
Enfermedades mendelianas	0,13-0,25	0,19	0,08
Enfermedades crónicas	0,03-0,12	0,08	0,03
Anomalías congénitas	0,24-0,30	0,27	0,11
Total		0,54	0,22

Tabla 8. Coeficientes de riesgo para la población reproductora y global obtenidos hasta la segunda generación, cuando la población está expuesta a la radiación generación tras generación. Los valores se expresan en porcentaje por Gy (ICRP 2007).

La ICRP, en su publicación 103 (ICRP 2007), considera que los límites de dosis establecidos en la publicación 60 (ICRP 1991) continúan proporcionando un nivel adecuado de protección. Los coeficientes nominales de riesgo, que serán considerados en el siguiente apartado, son algo menores en las últimas estimaciones que los indicados en la publicación 60, pero esto no tiene ninguna relevancia práctica. Por tanto, examinaremos en lo que sigue el procedimiento por el que fueron establecidos los límites de dosis del informe 60 de la ICRP.

En la publicación nº 26 de la ICRP (ICRP 1977), los límites de dosis propuestos fueron calculados atendiendo a que una probabilidad de muerte como consecuencia del trabajo de 1 en 1 000, es decir 10^{-3} , debería suponerse en la frontera de lo inaceptable. Este nivel de riesgo se tomaba por comparación con las tasas de muerte por accidentes en las industrias no relacionadas con la radiación. Para los miembros del público, la probabilidad de muerte adicional como consecuencia de las radiaciones debía estar por debajo de 1 en 100 000, o sea 10^{-5} . Este enfoque fue abandonado ya que, aun siendo posible llegar a un acuerdo sobre el nivel de riesgo a partir del cual se derivan los límites, esto supondría asumir un mismo nivel de riesgo aceptable para actividades muy diferentes. Por otro lado, comparar riesgos de ocupaciones distintas no es sencillo. Así, en el trabajo con radiaciones también pueden existir riesgos que no tengan que ver con estas, como sucede en minas y factorías. Además, en todas las industrias pueden producirse enfermedades ocupacionales que lleven a la muerte, y las pérdidas de vida por accidentes pueden ser muy distintas dependiendo del tipo de ocupación (en industrias pueden alcanzar 35 años, mientras que para la radiación se estima una media de 15 años si se produce un cáncer fatal). La elección de un límite de dosis adecuado para un miembro del público es incluso más difícil, debido a la gran cantidad de fuentes de riesgo, además de la radiación, a las que está expuesto.

El enfoque de la ICRP en su informe 60 consistió en la selección de un conjunto de valores de dosis efectiva anual: 10 mSv, 20 mSv, 30 mSv y 50 mSv, para cada uno de los cuales, suponiendo que se alcanzan en todos y cada uno de los años de vida profesional, se evalúan los diferentes atributos del detrimento (Tabla 9).

La ICRP concluye que una probabilidad superior al 8% de que los riesgos debidos a la radiación en el lugar de trabajo provoquen la muerte de un individuo, aunque esta se produzca a edad avanzada, es excesiva. Por ello, el límite de 50 mSv/año establecido en 1977 se redujo hasta 20 mSv/año (promediados en cinco años), asumiendo que una probabilidad del 3,6% sí es tolerable y resulta similar a la aceptada en 1977.

Para los límites del público no se aplica el mismo criterio que para los límites ocupacionales; excluyendo las exposiciones al radón (que se tratan por

<i>Dosis efectiva anual (mSv)</i>	10	20	30	50	50 (datos de 1977)
<i>Dosis efectiva total en la vida profesional (Sv)</i>	0,5	1,0	1,4	2,4	2,4
Probabilidad de muerte atribuible (%)	1,8	3,6	5,3	8,6	2,9
Contribución ponderada de cáncer no mortal (%)	0,4	0,7	1,1	1,7	—
Contribución ponderada de efectos hereditarios (%)	0,4	0,7	1,1	1,7	1,2
Detrimento global (%)	2,5	5	7,5	12	—
Tiempo de vida perdido por muerte (años)	13	13	13	13	10-15

Tabla 9. Detrimento estimado para diferentes exposiciones que se repiten anualmente a lo largo de toda la vida profesional de un trabajador (47 años). La ICRP estableció en su publicación 60 (ICRP 1991), un límite de 20 mSv anuales para los trabajadores profesionalmente expuestos a la radiación, lo que supone que no se alcance 1 Sv en toda la vida profesional de un individuo. Se ha destacado en negrita la columna correspondiente a 20 mSv.

separado en Protección radiológica), el valor medio de exposición por causas naturales es de 1 mSv, y ese es precisamente el límite para las dosis de los miembros del público.

5.4. Estimación aproximada del riesgo de una exposición a la radiación ionizante

Para realizar estimaciones aproximadas de los riesgos de exposición, la ICRP recomienda emplear *coeficientes nominales de riesgo para efectos estocásticos*, de tal manera que se “agrupen” en un mismo valor a hombres y mujeres de un amplio rango de edades; aunque se sigue haciendo una distinción entre los trabajadores y la población en general, ya que en ésta se incluyen grupos de corta edad más sensibles.

En la tabla 10 se presentan los coeficientes de probabilidad para los distintos efectos estocásticos. Estos coeficientes nos permiten obtener la probabilidad estimada del efecto por unidad de dosis efectiva. Es decir, un valor del detrimento de $5,6 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ para los trabajadores significa que el riesgo asociado a 1 Sv es de 5,6%.

Nótese que el empleo de estos coeficientes de riesgo, junto con los factores de ponderación por tipo de radiación y tejido que permiten calcular las dosis equivalente y efectiva, proporciona una base para la estimación de la probabilidad de aparición de efectos estocásticos para dosis absorbidas muy inferiores a las que producen efectos deterministas. Además, para estimar las consecuen-

Población expuesta	Detrimento ($\times 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$)		
	Cáncer	Efectos hereditarios	Total
Población entera	5,5	0,2	5,7
Trabajadores adultos	4,1	0,1	4,2

Tabla 10. Coeficientes nominales de riesgo ajustados al detrimento para efectos estocásticos (ICRP 2007).

cias de la exposición de una población conocida es mejor, en muchos casos, emplear la dosis absorbida y datos específicos de la eficacia biológica relativa de la radiación, junto con los coeficientes de probabilidad correspondientes a esa población.

6. Referencias

- [1] BRENNER D.J., DOLL R., GOODHEAD D.T., HALL E.J., LAND C.E., LITTLE J.B., LUBIN J.H., PRESTON D.L., PRESTON R.J., PUSKIN J.S., RON E., SACHS R.K., SAMET J.M., SETLOW R.B., ZAIDER M. (2003). "Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know". Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:13761-6.
- [2] CULLINGS H.M., FUJITA S. (2003). "The way to DS02: Resolving the neutron discrepancy". RERF Update 14:17-23.
- [3] DOODY M.M., LONSTEIN J.E., STOVALL M., HACKER D.G., LUCKYANOV N., LAND C.E. (2000). "Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study". Spine (Phila Pa 1976). 25:2052-63.
- [4] EPA (1994). "Estimating radiogenic cancer risks". U.S. Environmental Protection Agency, Washington.
- [5] IARC (2005). "Cancer risk following low doses of ionising radiation a 15-country study". International Agency for Research on Cancer. World Health Organization.
- [6] ICRP (1977). "Recommendations of the ICRP". ICRP Publication 26. Ann. ICRP 1(3).
- [7] ICRP (1991). "1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection". ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21(1-3). Existe una traducción oficial al español de la SEPR publicada en 1995.

- [8] ICRP (2003). "*Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus)*". ICRP Publication 90. Ann. ICRP 33 (1-2).
- [9] ICRP (2007). "*The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*". ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4). Existe una traducción oficial al español de la SEPR y la APCNEAN publicada en 2008.
- [10] ICRP (2012). "*ICRP statement on tissue reactions/early and late effects of radiation in normal tissues and organs – Threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context*". ICRP Publication 118. Ann. ICRP 41 (1/2).
- [11] JOINER M.C., MARPLES B., LAMBIN P., SHORT S., TURESSON I. (2001). "*Low dose hypersensitivity: current status and possible mechanism*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 49:379-89.
- [12] KAUL D.C. (1998). "*The origin of DS86*". En Peterson L.E., Abrahamson S., editores: "*Effects of ionizing radiation. Atomic bomb survivors and their children (1945-1995)*". Joseph Henry Press, Washington D.C. p. 31-49.
- [13] KELLERER A.M. (2002). "*Radiation risk—historical perspective and current issues*". J. Radiol. Prot. 22:A1-A10.
- [14] KERR G.D. (1998). "*Development of A-Bomb survivor dosimetry*". En Peterson L.E., Abrahamson S., editores: "*Effects of ionizing radiation. Atomic bomb survivors and their children (1945-1995)*". Joseph Henry Press, Washington D.C. p. 3-29.
- [15] NAGASAWA H., LITTLE J.B. (1992). "*Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles*". Cancer Res. 52:6394-6.
- [16] NRC (2006). "*Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2. National Research Council of the National Academies*". The National Academies Press, Washington.
- [17] OZASA K., SHIMIZU Y., SUYAMA A., KASAGI F., SODA M., GRANT E.J., SAKATA R., SUGIYAMA H., KODAMA K. (2012). "*Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases*". Radiat. Res. 177:229-43.
- [18] PIERCE D.A., PRESTON D.L. (2000). "*Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors*". Radiat. Res. 154:178-86.
- [19] PRESTON D.L., SHIMIZU Y., PIERCE D.A., SUYAMA A., MABUCHI K. (2003). "*Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997*". Radiat. Res. 160:381-407.

- [20] PRESTON D.L., PIERCE D.A., SHIMIZU Y., CULLINGS H.M., FUJITA S., FUNAMOTO S., KODAMA K. (2004). "*Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates*". Radiat. Res. 162:377-89.
- [21] RERF (2003). Department of Statistics. "*Facts and figures*". RERF Update 14:24.
- [22] RON E., MODAN B., PRESTON D., ALFANDARY E., STOVALL M., BOICE J.D. JR. (1989). "*Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood*". Radiat. Res. 120:516-31.

7. Bibliografía

- [1] ICRP (2005). "*Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk*". ICRP Publication 99. Ann. ICRP 35 (4).
- [2] UNSCEAR (2000). "*Sources and effects of ionizing radiation. Volume I and II*". United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. New York.

Tema 6:
Fraccionamiento e isoeffecto
en Radioterapia

Rafael Guerrero Alcalde

Fraccionamiento e isoefecto en Radioterapia

*Rafael Guerrero Alcalde
Hospital Universitario San Cecilio de Granada
Servicio Andaluz de Salud
rafael.guerrero.alcalde@gmail.com*

1. Introducción

El fraccionamiento de la dosis absorbida en Radioterapia, Radioterapia fraccionada, consiste en impartir un determinado número de sesiones de tratamiento a una dosis absorbida dada separadas por un cierto intervalo de tiempo entre ellas, según un esquema temporal prefijado, en lugar de administrar una dosis absorbida alta en una única sesión. La razón principal del uso generalizado de la Radioterapia fraccionada es que su beneficio fue establecido empíricamente. De hecho, la mayoría de los tratamientos en Radioterapia se realizan impartiendo una fracción diaria de 1,8 o 2,0 Gy, cinco días a la semana, durante un intervalo de tiempo que va de 3 a 7 semanas, en lo que se conoce como fraccionamiento convencional o estándar.

Aunque las dos primeras aplicaciones de los RX con fines terapéuticos consistieron en esquemas fraccionados, seguramente motivados por las limitaciones técnicas de los equipos generadores de RX, Grubbé trató a una mujer con cáncer de mama durante 18 sesiones diarias de una hora y Freund a un niño con una lesión en la piel mediante 10 sesiones diarias de 2 h, no fue hasta las primeras décadas del siglo pasado cuando se empezó a establecer el beneficio de los esquemas fraccionados de forma más sólida. Regaud, junto a otros investigadores (Regaud y Ferraux 1927), realizaron distintos experimentos irradiando los testículos de carneros para conseguir su esterilización. Estos autores encontraron que realizando exposiciones diarias de radiación a lo largo de varias semanas se conseguía la esterilidad de los carneros sin producir daño sobre la piel del escroto, en contraposición a cuando se realizaba una única exposición a una dosis absorbida mucho mayor, con la que no siempre se conseguía la esterilización y provocaba daños severos sobre la piel. Siguiendo estos trabajos fue Coutard (Coutard 1932) el que, utilizando teleterapia con rayos X,

trató a pacientes con tumores extensos de cabeza y cuello ensayando distintos esquemas de fraccionamiento y analizando sistemáticamente los resultados, para lo que evaluó la curación del tumor y la aparición de efectos secundarios. Estableció que dando dosis absorbidas totales de radiación altas en dosis por fracción pequeñas se mantenía el efecto tumoricida reduciéndose la aparición de efectos secundarios tanto precoces como tardíos. Estableció además, que los efectos sobre los epitelios y sobre el tumor eran semejantes, por lo que apuntó a que las células tumorales provenían de estos epitelios.

La aparición de las unidades de megavoltaje, con mejor distribución de la dosis absorbida en profundidad, llevó en la década de los años 70 a la realización de mejores estudios como los realizados en el hospital de Hammersmith por Morrison (Morrison 1975) o el ensayo aleatorizado iniciado por Ellis (Ellis 1969) auspiciado por el *British Institute of Radiology*, que aportaron pruebas suficientes para establecer los esquemas fraccionados de Radioterapia con una dosis absorbida por fracción de 1,8-2,0 Gy, impartida 5 días a la semana durante 6-7 semanas, como los esquemas de elección en la Radioterapia clínica.

Los principales procesos que contribuyen al fenómeno del fraccionamiento de la dosis absorbida son conocidos como las 4 erres de la Radioterapia, a saber: *reparación celular*, *re población celular*, *reoxigenación celular* y *redistribución* de las células dentro del ciclo celular. A las que podemos añadir una última erre, *radiosensibilidad* y sensibilidad al fraccionamiento, en lo que constituyen las 5 erres de la Radioterapia.

Dividiendo la dosis absorbida total en fracciones de dosis absorbida más pequeñas mejoramos la respuesta de los tejidos normales, permitiendo la reparación del daño de los tejidos y dando tiempo a la proliferación celular. Por otro lado, incrementamos el daño sobre el tumor, ya que permitimos la reoxigenación de las células tumorales hipóxicas y la redistribución de células tumorales en fases del ciclo celular más radiosensibles. Pero la importancia de estos efectos presenta diferencias entre los tejidos normales y el tumor, provocando algunas veces efectos opuestos. Por ejemplo, a medida que el tiempo de tratamiento aumenta, damos más oportunidad a la reoxigenación de las células hipóxicas del tumor que son más radioresistentes, pero a la vez damos más tiempo para que se produzca la repoblación de las células tumorales. Solo conociendo la importancia de la contribución relativa de cada efecto podremos establecer el esquema óptimo de tratamiento, entendido como la dosis absorbida por fracción (en adelante dosis por fracción) y el tiempo total de tratamiento óptimos.

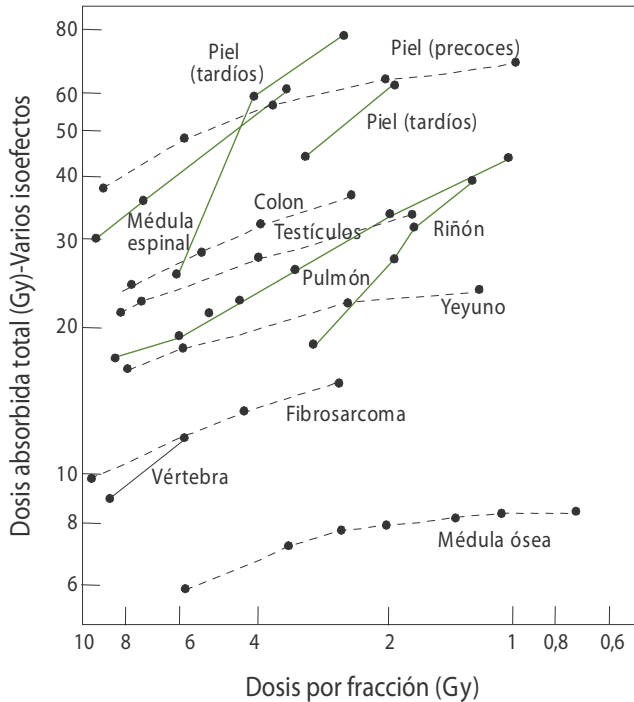


Figura 1. Curvas de isoeffecto obtenidas en experimentos con ratones de laboratorio en las que se presenta la dosis absorbida total necesaria para provocar un cierto efecto sobre un tejido, para diferentes tejidos, en función de la dosis por fracción. En línea continua se representan los efectos tardíos o crónicos y en línea discontinua los efectos agudos o precoces. La pendiente de las curvas para efectos tardíos son mayores que para efectos precoces. Tomada de Thames (Thames y cols. 1982).

2. Tejidos de respuesta precoz y tardía. Radiobiología experimental

Una de las mayores contribuciones a la hora de entender cómo afecta el fraccionamiento a los diferentes tipos de tejidos fue el trabajo de Thames (Thames y cols. 1982). En este estudio se obtuvieron las dosis absorbidas totales (en adelante dosis totales) necesarias para producir un determinado efecto sobre un cierto tejido, para diferentes binomios efecto-tejido, en función de la dosis por fracción, realizando irradiaciones sobre ratones de laboratorio. Los esquemas de fraccionamiento se diseñaron conservando un tiempo total de tratamiento corto para eliminar la influencia de la repoblación tisular en los resultados. La colección de curvas de isoeffecto obtenidas se presenta en la figura 1. Las líneas continuas corresponden a binomios tejido-efecto de respues-

ta tardía o crónica y las discontinuas a binomios efecto-tejido de respuesta aguda o precoz. El principal hallazgo del estudio fue la diferencia sistemática de la pendiente que presentan las curvas de los efectos de respuesta precoz frente a los tardíos, que es mayor en estos últimos. Así, el aumento de dosis total que hay que realizar cuando reducimos la dosis por fracción es mayor para los efectos crónicos de los tejidos que para los agudos, presentando, por tanto, los efectos crónicos, una mayor sensibilidad al fraccionamiento de la dosis absorbida.

Estos resultados pueden ser explicados en términos del modelo de muerte celular lineal-cuadrático, que permite explicar el comportamiento diferencial entre los efectos de respuesta precoz y tardía de los tejidos al cambio de fraccionamiento.

3. Fraccionamiento y modelo lineal-cuadrático

El modelo lineal-cuadrático (LQ de su sigla en inglés, "*linear-quadratic*") es un modelo basado en una aproximación empírica que es capaz de reproducir la mayoría de las curvas de supervivencia experimentales. Según el modelo LQ, la fracción de supervivencia celular con la dosis absorbida se ajusta bien a una expresión del tipo:

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1)$$

donde α y β son los dos parámetros de ajuste del modelo. Si representamos la fracción de supervivencia en escala logarítmica frente a la dosis absorbida en escala lineal, ésta adoptará la forma de un polinomio de segundo grado, $\ln S(D) = -\alpha D - \beta D^2$, cuya pendiente en cada punto vendrá dada por $[\ln S(D)]' = -\alpha - 2\beta D$. Se puede observar cómo la pendiente de la curva aumenta con la dosis absorbida.

El parámetro α , además de controlar la parte lineal de esta curva, coincide con el valor de la pendiente en el origen ($D = 0$). A su vez, el parámetro β controla la parte cuadrática de la curva. Resulta fácil deducir que la contribución del término lineal será igual a la del término cuadrático para un valor de la dosis $D = \alpha/\beta$, como se indica en la figura 2.

Las curvas de fracción de supervivencia representadas en escala semilogarítmica que tienen un valor del parámetro α/β bajo, presentan una curvatura mayor, "hombro" más pronunciado, que las que tienen un valor α/β alto (Figura 3). En general los tumores y efectos precoces de los tejidos sanos presentan un valor del parámetro α/β alto, y el valor $\alpha/\beta = 10$ Gy es adecuado

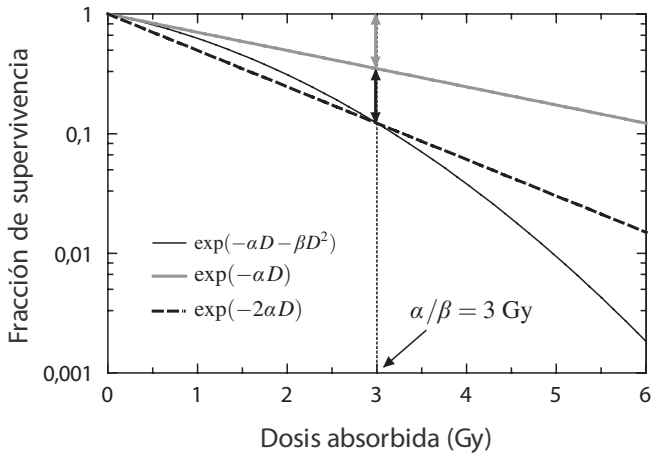


Figura 2. Representación de la fracción de supervivencia en escala logarítmica con respecto a la dosis absorbida en escala lineal según el modelo LQ para un valor de $\alpha/\beta = 3$ Gy. Se indica la contribución de la componente lineal y de la componente cuadrática. Ambas componentes se igualan para un valor de la dosis absorbida $D = \alpha/\beta$.

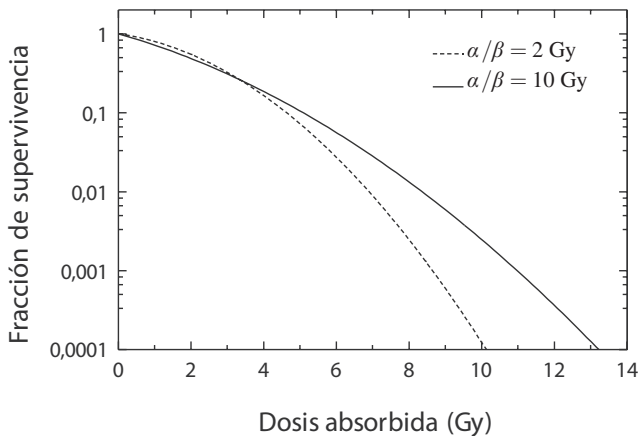


Figura 3. Curvas de fracción de supervivencia en escala semilogarítmica según el modelo LQ típicas para tejidos de respuesta precoz y tumores ($\alpha/\beta = 10$ Gy), y para tejidos de repuesta tardía ($\alpha/\beta = 2$ Gy).

para caracterizarlos. En tal caso, el término lineal (controlado por α) domina a dosis bajas, con lo que la curva de supervivencia tiene una acusada pendiente inicial con un comportamiento bastante lineal, y no empieza a "curvarse" hasta valores altos de dosis absorbida. En la figura 3 (curva continua) la con-

tribución del término lineal se iguala con el término cuadrático a una dosis de 10 Gy. Por contra, los efectos tardíos de los tejidos sanos presentan un valor de α/β bajo, y un valor de α/β de entre 2 y 3 Gy es adecuado para caracterizarlos. En esta situación, el término cuadrático de la curva de supervivencia (controlado por β) tiene mayor importancia, presentándose mayor curvatura a bajas dosis absorbidas. En la figura 3 (curva discontinua) la contribución del término lineal se iguala con el término cuadrático a una dosis absorbida de 2 Gy.

Si en lugar de una irradiación aguda a una dosis absorbida D , realizamos una irradiación mediante un esquema fraccionado compuesto de n fracciones a una dosis por fracción igual a d , la fracción de supervivencia vendrá dada por la expresión:

$$S(n, d) = [S(d)]^n = \left[e^{-\alpha d - \beta d^2} \right]^n = e^{-\alpha n d - \beta n d^2} \quad (2)$$

siempre que supongamos que las células supervivientes a la primera fracción son idénticas a las células originales y que, por tanto, la fracción de supervivencia obtenida tras la primera fracción es idéntica a la obtenida tras la segunda y así para las sucesivas fracciones.

El efecto que el fraccionamiento tiene en la curva de la fracción de supervivencia permite una descripción gráfica, según el modelo LQ. En el panel izquierdo de la figura 4 se presenta la curva de la fracción de supervivencia con la dosis absorbida en un esquema fraccionado impartido a 4 Gy por fracción. Podemos observar cómo la segunda fracción genera una curva de supervivencia idéntica a la generada en la primera fracción, pero que comienza en el punto donde termina la primera y así sucesivamente. La curva de supervivencia observada será una línea que pasa por los puntos donde termina la curva de supervivencia de las distintas fracciones.

En el panel derecho de la figura 4 se puede observar la influencia que tiene el fraccionamiento sobre los distintos tipos de efectos de los tejidos caracterizados por diferentes valores del parámetro α/β . En el caso de valores altos de α/β el efecto del fraccionamiento es menos importante, es decir, la diferencia entre las supervivencias de dos esquemas administrados con dosis por fracción distintas es pequeña; por el contrario, cuando α/β es pequeño, el efecto del fraccionamiento en la supervivencia global producida por dos esquemas administrados con dosis por fracción distintas es más importante. Podemos establecer, por tanto, que el efecto que el fraccionamiento tiene sobre los efectos tardíos o crónicos de los tejidos sanos (valores de α/β bajos) es mayor que el que provoca sobre los efectos agudos o precoces de los tejidos sanos y tumores (valores de α/β altos).

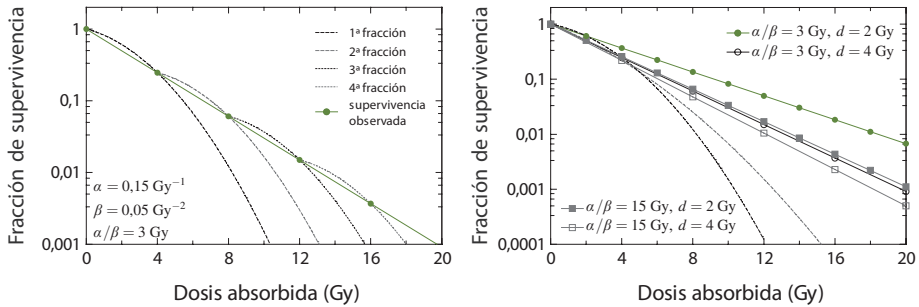


Figura 4. Izquierda: curva de supervivencia y supervivencia observada para un esquema fraccionado de 4 Gy por fracción según el modelo LQ. Derecha: curvas de supervivencia y supervivencias observadas para esquemas fraccionados de 2 y 4 Gy por fracción con dos valores diferentes del parámetro α/β .

En definitiva, el modelo LQ da cuenta de que el fraccionamiento de la dosis absorbida provoca un cambio en la fracción de supervivencia, y este cambio es mayor para tejidos de respuesta tardía que para tejidos de respuesta precoz y tumorales. O de otra forma, el modelo LQ explica el comportamiento diferencial que presentan, ante el cambio de fraccionamiento, los efectos de respuesta precoz y tardía de los tejidos.

4. Isoefecto en el modelo lineal-cuadrático

Dos esquemas de tratamiento serán equivalentes cuando produzcan el mismo efecto biológico sobre el tejido considerado. El término isoeffecto, por tanto, hace referencia al mismo efecto biológico sobre un cierto tejido.

El modelo LQ proporciona diversas formas de calcular relaciones de isoeffecto, pero todas ellas se basan en la suposición de que un cierto efecto biológico causado por la radiación está determinado por una cierta fracción de células muertas, es decir, por una cierta fracción de supervivencia celular. Siguiendo esta suposición, diversos autores, en la década de 1980, introdujeron distintas magnitudes para establecer relaciones de isoeffecto basadas en ellas. En 1982, Barendsen (Barendsen 1982) introduce la Dosis Extraprolada de Tolerancia (*DET*), en 1987, Thames y Hendry (Thames y Hendry 1987) introducen el efecto total y en 1989, Fowler (Fowler 1989) introduce la Dosis Biológica Equivalente (*DBE*) para una magnitud equivalente a la *DET*. Aquí, en lo que sigue, emplearemos esta magnitud, la *DBE*, para establecer las relaciones de isoeffecto.

Partiremos de la misma ecuación (2) acerca de la fracción de supervivencia dada por el modelo lineal-cuadrático para un esquema de n fracciones de dosis d , administradas con suficiente separación entre ellas para que dé tiempo a que la reparación del daño subletal sea completa:

$$S(n, d) = [S(d)]^n = \left[e^{-\alpha d - \beta d^2} \right]^n = e^{-nd(\alpha + \beta d)} \quad (3)$$

Si suponemos que el efecto biológico, E , que se produce en los tejidos irradiados solo depende de la fracción de muerte celular, éste estará determinado por el valor del exponente de la ecuación de la fracción de supervivencia (ecuación (3)):

$$E = -\ln(S) = nd(\alpha + \beta d) \quad (4)$$

Sin más que dividir ambos miembros de la ecuación por α , obtenemos la dosis biológica equivalente (DBE)¹:

$$DBE = \frac{E}{\alpha} = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (5)$$

magnitud que solo depende de la dosis absorbida administrada en cada fracción, d , del número de fracciones, n , y del parámetro α/β , característico del binomio tejido-efecto considerado.

Al contenido entre paréntesis de la ecuación (5) se le denomina *Eficacia Relativa* por unidad de dosis absorbida (RE , de la sigla inglesa de "Relative Effectiveness"), por lo que la DBE se puede escribir como:

$$\begin{aligned} DBE &= (Dosis Total) \times (Eficacia Relativa) \\ &= D \times RE \quad \text{con} \quad RE = \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \end{aligned} \quad (6)$$

La DBE tiene unidades de dosis absorbida (Gy). Representa la dosis absorbida requerida para producir un cierto efecto en un tejido si la administráramos.

¹ La "Dosis biológica equivalente" es el término que se ha impuesto en español para la "Biologically effective dose" en inglés.

mos a dosis por fracción infinitamente pequeña (número de fracciones infinitamente grande),

$$\lim_{d \rightarrow 0} DBE = nd = D \quad (7)$$

Dado que la *DBE* se basa en que el efecto está directamente relacionado con la fracción de células muertas, la *DBE* será aditiva para un mismo tejido-efecto considerado, es decir, que la *DBE* total de varias irradiaciones consecutivas será la suma de la *DBE* de cada una de ellas.

De la ecuación (5) se sigue que si dejamos constante el valor de la dosis total, $D = nd$, la *DBE* aumentará a medida que la dosis por fracción, d , aumente. Este incremento es mayor para efectos sobre los tejidos que se caractericen por un valor de α/β bajo, efectos tardíos, que para efectos sobre los tejidos con un valor de α/β alto, efectos precoces del tejido sano y tejidos tumorales (véase el panel izquierdo de la figura 5). Visto de otra forma, si fijamos un cierto nivel de efecto sobre un tejido, valor fijo de *DBE*, podemos observar que la dosis total que hay que administrar, a medida que aumentamos la dosis por fracción, disminuye, y lo hace más rápidamente para los efectos tardíos de los tejidos sanos, α/β bajo, que para los efectos precoces y tejidos tumorales, α/β alto (véase el panel derecho de la figura 5).

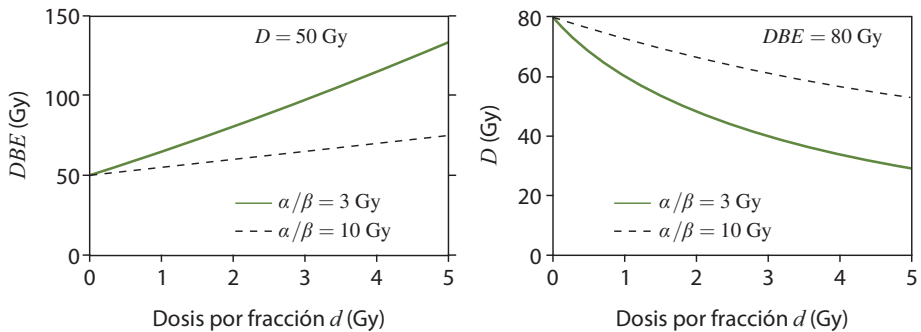


Figura 5. Izquierda: variación de la *DBE* con la dosis por fracción para un valor de dosis total fijo de 50 Gy. Se puede observar que la *DBE* aumenta a medida que la dosis por fracción aumenta, y este aumento es mayor para tejidos con $\alpha/\beta = 3$ Gy, representativo de efectos tardíos, que para $\alpha/\beta = 10$ Gy, representativo de efectos precoces y tejidos tumorales. Derecha: variación de la dosis total en función de la dosis por fracción, conservando un valor fijo de *DBE* de 80 Gy para dos valores del parámetro α/β correspondientes a 3 y 10 Gy. Para $\alpha/\beta = 3$ Gy, representativo de efectos tardíos, la dosis total disminuye más rápidamente a medida que aumentamos la dosis por fracción que para un valor de $\alpha/\beta = 10$ Gy, representativo de efectos precoces y tejidos tumorales.

Para un cierto binomio tejido-efecto caracterizado por un valor de α/β , tendremos que dos tratamientos de Radioterapia, con diferente esquema de fraccionamiento, serán equivalentes cuando posean el mismo valor de *DBE*. Si cada uno de los esquemas de fraccionamiento está definido por un número de fracciones y un valor de la dosis por fracción de (n_1, d_1) y (n_2, d_2) respectivamente, serán equivalentes si cumplen la siguiente condición:

$$DBE_1 = n_1 d_1 \left(1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta} \right) = n_2 d_2 \left(1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta} \right) = DBE_2 \quad (8)$$

La expresión anterior también será útil cuando queramos calcular la dosis total de un esquema de fraccionamiento alternativo, con respecto a uno de referencia.

En muchas ocasiones, debido a que la experiencia clínica está basada en esquemas de tratamiento impartidos con fraccionamiento estándar, resulta útil comparar los esquemas de tratamiento con un esquema impartido con fraccionamiento de 2 Gy. Si partimos de un esquema de tratamiento caracterizado por un número de fracciones y una dosis por fracción (n_1, d_1) , se puede calcular cuál debería ser la dosis que administrada a 2 Gy por fracción nos proporcionará la misma *DBE* para un cierto efecto de un tejido, α/β dado, sin más que sustituir $d_2 = 2$ Gy en la ecuación (8) y operar:

$$D_{\text{Equiv, 2 Gy}} = n_1 d_1 \frac{(\alpha/\beta) + d_1}{(\alpha/\beta) + 2} \quad (9)$$

donde $D_{\text{Equiv, 2 Gy}}$ es la dosis total que tendríamos que administrar en el esquema estándar para conseguir la equivalencia.

En la tabla 1 se presentan los valores de α/β para distintos tipos de binomio tejido-efecto y tumores obtenidos en humanos. En la práctica, la población humana posee un amplio espectro de variación en los valores de α y β , lo que provoca que pocas veces se disponga de valores precisos del cociente α/β , y se recomienda usar un rango de valores de este parámetro en los cálculos. De forma general podemos establecer que los tumores y los efectos precoces de los tejidos sanos quedan caracterizados por un valor de α/β alto; un valor de entre 10 y 15 Gy es adecuado en una gran variedad de situaciones, aunque tanto para cáncer de mama (valores de α/β en el rango de 4 a 5 Gy) como para cáncer de próstata (valores de α/β en el rango de 1,5 a 4 Gy) los valores de α/β

Órgano/tejido	Efecto	α/β (Gy)	I.C. 95% (Gy)
Efectos precoces			
Piel	Eritema	8,8	6,9-11,6
	Eritema	12,3	1,8-22,8
	Descamación seca	~8	N/A
	Descamación	11,2	8,5-17,6
Mucosa oral	Mucositis	9,3	5,8-17,9
	Mucositis	15	(-15)-45
	Mucositis	~8	N/A
Efectos tardíos			
Piel/vascular	Telangiectasia	2,8	1,7-3,8
	Telangiectasia	2,6	2,2-3,3
	Telangiectasia	2,8	(-0,1)-8,1
Piel/subcutáneo	Fibrosis	1,7	0,6-2,6
Mama	Cambio cosmético (en apariencia)	3,4	2,3-4,5
	Enduración (fibrosis)	3,1	1,8-4,4
Músculo/vascular/cartilago	Alteración del movimiento del hombro	3,5	0,7-6,2
Nervio	Plexopatía braquial	< 3,5*	N/A
	Plexopatía braquial	~2	N/A
	Neuropatía óptica	1,6	(-7)-10
Médula espinal	Mielopatía	< 3,3	N/A
Ojo	Lesión en la córnea	2,9	(-4)-10
Intestino	Estenosis/perforación	3,9	2,5-5,3
	Diversos efectos tardíos	4,3	2,2-9,6
Pulmón	Neumonitis	4,0	2,2-5,8
	Fibrosis (radiológica)	3,1	(-0,2)-8,5
Cabeza y cuello	Diversos efectos tardíos	3,5	1,1-5,9
	Diversos efectos tardíos	4,0	3,3-5,0
Laringe supraglótica	Diversos efectos tardíos	3,8	0,8-14
Cavidad oral + Orofaringe	Diversos efectos tardíos	0,8	(-0,6)-2,5

Tabla 1. Valores de α/β para algunos tumores y tejidos sanos en humanos. La tabla se ha tomado de Bentzen y Joiner (Bentzen y Joiner 2009), donde pueden consultarse los trabajos originales de los que se han obtenido estos datos.

(Continúa)

Órgano/tejido	Efecto	α/β (Gy)	I.C. 95% (Gy)
Tumores			
Cabeza y cuello			
Varios		10,5	6,5-29
Laringe		14,5*	4,9-24
Cuerda vocal		~13	"amplio"
Mucosa bucal		6,6	2,9-∞
Amígdala		7,2	3,6-∞
Nasofaringe		16	(-11)-43
Piel		8,5*	4,5-11,3
Próstata**		1,1	(-3,3)-5,6
Mama		4,6	1,1-8,1
Esófago		4,9	1,5-17
Melanoma		0,6	(-1,1)-2,5
Liposarcoma		0,4	(-1,4)-5,4

I.C., Intervalo de confianza.
 * Reanálisis de los datos originales publicados.
 ** Varias estimaciones más están disponibles a partir de comparaciones de los resultados después del tratamiento con Braquiterapia frente a la Radioterapia externa.

Tabla 1. Valores de α/β para algunos tumores y tejidos sanos en humanos. La tabla se ha tomado de Bentzen y Joiner (Bentzen y Joiner 2009), donde pueden consultarse los trabajos originales de los que se han obtenido estos datos.

que se tienen que considerar en los cálculos han de ser menores. Por otro lado, los efectos tardíos o crónicos de los tejidos sanos se caracterizan por un valor de α/β bajo; un valor entre 1,5 y 3 Gy puede ser representativo en la mayoría de las situaciones.

Ejemplo 1

¿Cuál será el número de fracciones que es necesario impartir en un esquema de tratamiento dado a 3 Gy por fracción, 1 fracción al día, 5 días a la semana para que sea equivalente a un tratamiento en el que se imparten 50 Gy a 2 Gy por fracción, 1 fracción al día, 5 días a la semana? Consideraremos un valor de $\alpha/\beta = 10$ Gy para efectos de respuesta precoz y tejidos tumorales y un valor de $\alpha/\beta = 3$ Gy para efectos de respuesta tardía de los tejidos sanos.

Haciendo uso de la ecuación (8), tendremos:

Efectos precoces y tejidos tumorales ($\alpha/\beta = 10$ Gy):

$$DBE_1 = n \times 3 \left(1 + \frac{3}{10} \right) = 25 \times 2 \left(1 + \frac{2}{10} \right) = DBE_2$$

con lo que $n = 15,38$ fracciones, y dado que el número de fracciones tiene que ser entero, podemos aproximar a 15 fracciones.

Efectos precoces y tejidos tumorales ($\alpha/\beta = 3$ Gy):

$$DBE_1 = n \times 3 \left(1 + \frac{3}{3} \right) = 25 \times 2 \left(1 + \frac{2}{3} \right) = DBE_2$$

con lo que $n = 13,88$ fracciones, que podemos aproximar a 14 fracciones.

Y aquí nos aparece un primer dilema. Cuando queremos que dos esquemas de tratamiento sean equivalentes, tenemos que elegir con respecto a qué queremos que sean equivalentes: con respecto a los efectos crónicos, con respecto a los efectos agudos o con respecto al tejido tumoral. Debido a que cada tipo de efecto sobre un tejido estará caracterizado por un valor de α/β distinto, no podremos encontrar un esquema de tratamiento que sea equivalente simultáneamente para todos ellos. En el ejemplo se puede apreciar que si queremos conservar la equivalencia sobre el tumor y efectos precoces necesitaremos impartir 15 fracciones de 3 Gy, pero si queremos conservar la equivalencia sobre los efectos tardíos solo podremos impartir 14 fracciones de 3 Gy. En la mayoría de las situaciones clínicas los condicionantes de un tratamiento de Radioterapia están fijados por el nivel de aparición de los efectos tardíos o crónicos de los tejidos por lo que, generalmente, son respecto a éstos con los que se busca la equivalencia. Siguiendo esta idea, en este ejemplo nos quedaríamos con que solo podremos impartir 14 fracciones de 3 Gy (dosis total de 42 Gy) para satisfacer el requerimiento de conservar el mismo nivel de efectos tardíos que en el esquema en el que se imparten 25 fracciones de 2 Gy (dosis total de 50 Gy).

Ejemplo 2

En un tratamiento se administran 54 Gy en 16 fracciones, 1 fracción al día, 5 días a la semana. ¿Cuál será la dosis equivalente administrada en 2 Gy por fracción, 1 fracción al día, 5 días a la semana con respecto a los efectos tardíos de los tejidos sanos?

Ya que se impartan 54 Gy en 16 fracciones, la dosis por fracción será de $n = 54/16 = 3,375$ Gy. Haciendo uso de la ecuación (9), y considerando un valor de $\alpha/\beta = 3$ Gy para los efectos tardíos, tenemos que:

$$D_{\text{Equiv. 2 Gy}} = n_1 d_1 \frac{(\alpha/\beta) + d_1}{(\alpha/\beta) + 2} = 54 \times \frac{(3 + 3,375)}{(3 + 2)} = 68,85 \text{ Gy}$$

Por tanto, el esquema en el que se impartan 54 Gy en 16 fracciones provocaría el mismo nivel de efectos tardíos que uno en el que hubiéramos administrado algo más de 68 Gy en fracciones de 2 Gy.

Ejemplo 3

Sobre un tumor de cabeza y cuello se planifica un tratamiento de 60 Gy en 30 fracciones a 2 Gy por fracción, una fracción al día, 5 días a la semana. En este tratamiento original la médula recibe 48 Gy y la piel 60 Gy durante el tratamiento. Por un error dosimétrico, durante las 10 primeras fracciones del tratamiento tanto el tumor, como la médula y la piel reciben 2,5 Gy por fracción. Una vez detectado el error se decide continuar el tratamiento conforme a la planificación inicial. ¿Cuántas fracciones de 2 Gy según la planificación original habrá que administrar para conseguir un tratamiento equivalente al previsto? Consideraremos la fibrosis subcutánea como efecto tardío en la piel ($\alpha/\beta = 2$ Gy), la mielopatía de la médula espinal ($\alpha/\beta = 3$ Gy) y un valor de $\alpha/\beta = 10$ Gy para el tumor. No se tendrá en cuenta el efecto de la proliferación.

Fibrosis subcutánea de la piel ($\alpha/\beta = 2$ Gy):

La piel recibe 60 Gy en las 30 fracciones del esquema original por lo que la dosis por fracción recibida será de $60/30 = 2$ Gy. La DBE según el esquema original será:

$$DBE_{\text{ori}} = 30 \times 2 \left(1 + \frac{2}{2} \right) = 120 \text{ Gy}_2$$

Calcularemos ahora la DBE impartida en las 10 fracciones del fraccionamiento erróneo:

$$DBE_{\text{err}} = 10 \times 2,5 \left(1 + \frac{2,5}{2} \right) = 56,25 \text{ Gy}_2$$

Como ya se ha justificado anteriormente, la DBE es una magnitud aditiva para un mismo tipo de efecto-tejido considerado. Por tanto, se ha de ser cuidadoso para no mezclar DBE de distintos binomios efecto-tejido. Para evitar posibles confusiones, en la práctica, se suele indicar el valor de α/β empleado para el cálculo como subíndice de las unidades de DBE , a saber, $Gy_{\alpha/\beta}$. Así, solo podrán combinarse valores de DBE cuyas unidades tengan el mismo subíndice, es decir, que correspondan al mismo tejido-efecto, caracterizado por su correspondiente valor de α/β . Aplicando la propiedad aditiva de la DBE para el mismo efecto-tejido considerado, el esquema corregido ha de proporcionarnos una DBE que será:

$$DBE_{ori} = DBE_{err} + DBE_{corr} \Rightarrow DBE_{corr} = DBE_{ori} - DBE_{err}$$

$$DBE_{corr} = n \times 2 \left(1 + \frac{2}{2} \right) = 120 - 56,26 = 63,75 Gy_2$$

de donde $n = 15,94$ y dado que el número de fracciones ha de ser un número entero redondearemos a $n = 16$.

Mielopatía de la médula espinal ($\alpha/\beta = 3 Gy$):

En el caso de la médula, ya que en el esquema original recibe 48 Gy durante las 30 sesiones, ésta la recibe a $48/30 = 1,6 Gy$ por fracción. La DBE según el esquema original será:

$$DBE_{ori} = 30 \times 1,6 \left(1 + \frac{1,6}{3} \right) = 73,6 Gy_3$$

Calcularemos ahora la DBE impartida en las 10 fracciones a fraccionamiento erróneo:

$$DBE_{err} = 10 \times 2,5 \left(1 + \frac{2,5}{3} \right) = 45,8 Gy_3$$

Si queremos conservar el mismo nivel de efectos sobre la médula, el esquema corregido ha de proporcionarnos una DBE que será:

$$DBE_{ori} = DBE_{err} + DBE_{corr} \Rightarrow DBE_{corr} = DBE_{ori} - DBE_{err}$$

$$DBE_{corr} = n \times 1,6 \left(1 + \frac{1,6}{3} \right) = 73,6 - 45,8 = 27,8 Gy_3$$

de donde $n = 11,3$ y redondearemos a $n = 11$.

Tumor ($\alpha/\beta = 10$ Gy):

En el caso del tumor procederemos igual que en el caso de la fibrosis subcutánea de la piel pero empleando un valor de $\alpha/\beta = 10$ Gy, obteniendo un número de fracciones $n = 17$.

Como el valor más restrictivo es el obtenido para el caso de la mielopatía de la médula espinal, nos quedaremos con que podremos impartir solo 11 fracciones planificadas según el esquema original tras haber administrado las 10 fracciones iniciales con el fraccionamiento erróneo.

Podemos resumir el resultado final en forma de tabla (Tabla 2).

Tejido	Original	Erróneo	Corregido	Administrado Total: Erróneo + Corregido
Tumor	72	31,2	26,4	57,6 (-20%)
Piel (fibrosis)	120	56,25	44	100,25 (-16,5%)
Médula (mielopatía)	73,6	45,8	27	72,8 (-1%)
Tiempo total (días) ⁺	40	12	15	29

⁺ Para el cálculo del tiempo total se ha supuesto que el tratamiento comienza un lunes y no ha sufrido interrupciones.

Tabla 2. Resumen de los resultados del ejemplo 3 para la DBE (Gy).

Se puede observar cómo debido al error cometido, asegurar el mismo nivel de complicaciones sobre la médula espinal se puede conseguir, pero solo a costa de perder un 20% de la DBE sobre el tumor con la consiguiente pérdida de probabilidad de control tumoral.

Ejemplo 4

A un paciente con un cáncer de la esfera ORL se le ha planificado un esquema de tratamiento de 70 Gy a 2 Gy por fracción, 1 fracción al día, 5 días a la semana. Al final del tratamiento se detecta que, por un error de posicionamiento, el paciente ha recibido diariamente un 10% más de dosis absorbida sobre un órgano de riesgo que ya recibía una dosis de 2 Gy por fracción en el esquema original, y del cual nos preocupa un efecto secundario tardío caracterizado por un valor de $\alpha/\beta = 3$ Gy. ¿Cuál es el aumento de DBE sufrido para ese órgano-efecto?

La DBE del esquema original planificado es:

$$DBE_{ori} = 35 \times 2 \left(1 + \frac{2}{3} \right) = 116,7 \text{ Gy}_3$$

La DBE administrada realmente, debido al error cometido es:

$$DBE_{err} = 35 \times 2,2 \left(1 + \frac{2,2}{3} \right) = 133,5 \text{ Gy}_3$$

Por tanto ha recibido 16,8 Gy₃ más de DBE , o dicho de otro modo, un error dosimétrico de un 10% más de dosis total ha provocado un incremento de DBE de 14,4%. Este ejemplo ilustra que el aumento de la DBE , aumento de efecto biológico, se debe a dos causas, por un lado al aumento de la dosis total y por otro al aumento de la dosis por fracción. Este efecto se denomina efecto "double trouble" (Lee y cols. 1995).

Hasta ahora, hemos calculado la DBE para un cierto efecto sobre un tejido suponiendo que todo el volumen de tejido ha sido irradiado con una dosis homogénea, supuesto que no ocurre en la práctica, puesto que la situación más frecuente es la irradiación de un cierto volumen del tejido con una distribución de dosis heterogénea. Esta situación provoca que diferentes partes del volumen del tejido irradiado reciban distintas dosis absorbidas y a distintas dosis por fracción, hecho que ha de ser tenido en cuenta cuando se realiza una valoración más precisa sobre el efecto biológico y por tanto sobre la DBE impartida.

4.1. Histogramas de dosis-volumen (HDV)

Los Histogramas de Dosis-Volumen (HDV), constituyen una forma condensada de representar la matriz de dosis tridimensional asociada a un cierto volumen.

Como el propio nombre de histograma nos indica, los HDV son diagramas de barras donde se representa el volumen o fracción de volumen, respecto al volumen total, que recibe una dosis absorbida que pertenece a un cierto intervalo de dosis (Figura 6). A este tipo de HDV se le denomina HDV diferencial o, simplemente, HDV .

Si llamamos V_i al volumen o fracción de volumen que recibe una dosis absorbida perteneciente al intervalo D_i , el valor del histograma se puede escribir como:

$$HDV(D_i) = V_i \tag{10}$$

En la práctica, debido a que los intervalos de dosis son pequeños, los HDV suelen aparecer representados como una curva. En este tipo de HDV , HDV diferencial, cada punto de la curva representa el volumen o fracción de volumen que recibe una dosis absorbida dada (Figura 6).

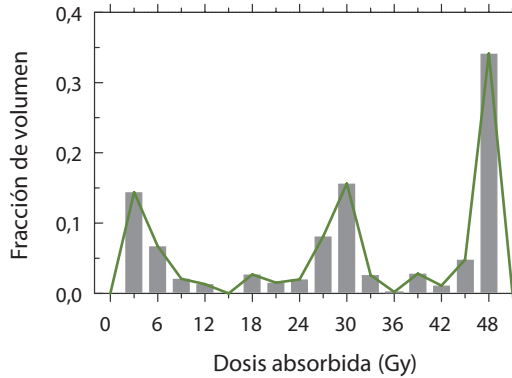


Figura 6. Ejemplo de un *HDV* diferencial representado como diagrama de barras y como curva.

Existe otro tipo de *HDV*, denominado *HDV* integral o acumulado, que se obtiene al acumular el *HDV* diferencial:

$$HDV_{ACUM}(D_j) = \sum_{i=0}^j V_i \quad (11)$$

Ahora, en cada intervalo de dosis absorbida se representa la suma del volumen o fracción de volumen de todos los intervalos anteriores (véase el panel izquierdo de la figura 7). Al último intervalo de dosis le corresponderá una fracción de volumen de 1,0 (100% del volumen) cuando estemos representando fracción de volumen, o un valor de V igual al volumen total (V_T) en el otro caso.

Por último, en Radioterapia, es muy frecuente trabajar con un tipo de *HDV* que se obtiene de asignar a cada intervalo de dosis absorbida un valor de fracción de volumen igual a uno menos el valor del *HDV* integral (véase el panel derecho de la figura 7) y que aquí notaremos como HDV_{RT} :

$$HDV_{RT}(D_j) = 1 - HDV_{ACUM}(D_j) = 1 - \left[\sum_{i=0}^j V_i \right] \quad (12)$$

A este tipo de *HDV* se le suele llamar de forma poco acertada "*HDV* integral o acumulado", aunque, como ya hemos descrito, no es un *HDV* integral o acumulado en sentido estricto. Cada punto de un *HDV* integral de este tipo repre-

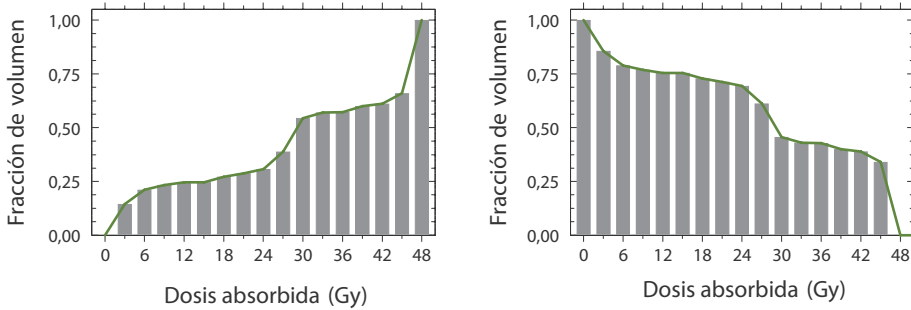


Figura 7. Izquierda: HDV integral o acumulado (HDV_{ACUM}) obtenido a partir del HDV diferencial representado en la figura 6. Derecha: HDV usado en radioterapia (HDV_{RT}) obtenido a partir del HDV acumulado del panel izquierdo de esta figura.

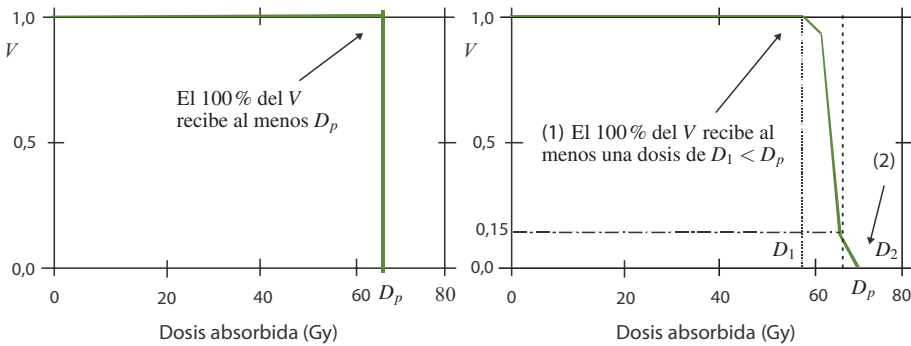


Figura 8. Izquierda: HDV_{RT} en una situación ideal sobre un volumen PTV (asociado al tumor). El 100% del volumen recibe una dosis mayor o igual a la prescrita, D_p . Derecha: HDV_{RT} en una situación real. Se puede ver que en (1) el 100% del volumen recibe al menos una dosis D_1 menor que la dosis prescrita, D_p . También se puede observar en (2) que una pequeña fracción de volumen recibe una dosis mayor que la prescrita (el 15% del volumen).

senta el volumen o fracción de volumen con respecto al volumen total (tanto por ciento de volumen total), que recibe una dosis absorbida mayor o igual a una dada. Así, una forma nemotécnica de llamar al HDV integral podría ser la de denominarlo histograma “al menos” ya que, si en el histograma a la dosis D_j le corresponde el volumen o fracción de volumen V_j se puede decir que el volumen V_j recibe una dosis de “al menos” D_j . Según esta definición un HDV integral de este tipo para el volumen blanco, PTV , en un tratamiento ideal estaría representado por una curva en forma de caja, figura 8, la cual nos indicaría que

todo el volumen blanco, V_T , recibe una dosis de “al menos” la dosis absorbida prescrita para ese tratamiento, D_p . Además, también se puede deducir de este HDV integral ideal que todo el volumen recibiría una dosis absorbida homogénea igual a la prescrita, D_p , ya que en el histograma D_p es la dosis absorbida máxima que recibe el volumen tumoral, por lo que ninguna parte del volumen recibiría una dosis absorbida mayor.

4.2. Efecto de la distribución de dosis

Consideremos ahora el efecto de la heterogeneidad de la distribución de dosis impartida a un cierto volumen y cómo esto se traduce en que distintas partes del volumen reciben distintas dosis absorbidas y a distinta dosis por fracción. Vamos a partir de la información contenida en un HDV diferencial (Figura 9), correspondiente a la médula espinal, en un tratamiento de cáncer de pulmón en el que se administran 50 Gy en fracciones de 2 Gy, durante 25 fracciones para analizar este efecto.

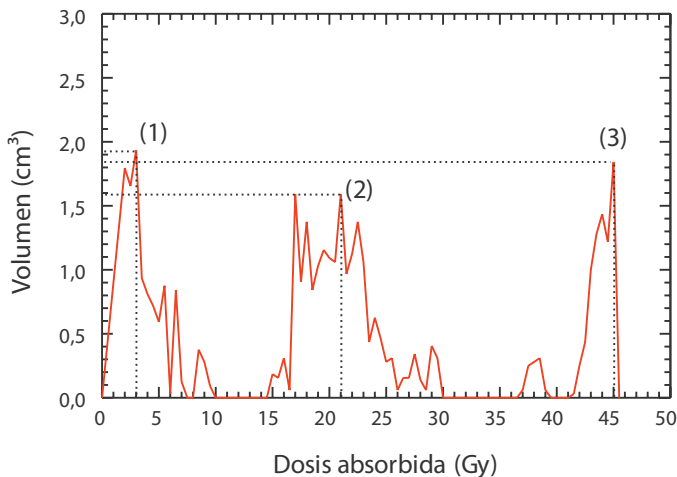


Figura 9. HDV diferencial correspondiente a la médula espinal en un tratamiento de cáncer de pulmón.

Si observamos los puntos (1), (2) y (3) del HDV de la figura 9, resulta que un volumen V_1 de la médula recibe una dosis absorbida $D_1 = 3$ Gy, un volumen V_2 recibe una dosis absorbida $D_2 = 21$ Gy y un volumen V_3 recibe una dosis $D_3 = 45$ Gy. Como el tratamiento se imparte en 25 fracciones tenemos que la dosis por fracción en estas tres partes del volumen de la médula espinal ha sido de:

- (1) $\Rightarrow V_1 \Rightarrow 2,5 \text{ Gy}/25 \text{ fracciones} = 0,1 \text{ Gy/fracción}$
 (2) $\Rightarrow V_2 \Rightarrow 22,5 \text{ Gy}/25 \text{ fracciones} = 0,9 \text{ Gy/fracción}$
 (3) $\Rightarrow V_3 \Rightarrow 45,0 \text{ Gy}/25 \text{ fracciones} = 1,8 \text{ Gy/fracción}$

Por tanto, el efecto sobre distintas partes de la médula será diferente ya que, no solo han recibido distintas dosis absorbidas, sino que lo han hecho a distinta dosis por fracción. Para tener en cuenta este hecho se podría usar la ecuación de isoeffecto y calcular la *DBE* de cada intervalo del *HDV*, obteniendo un *HDV* de *DBE* en lugar de dosis absorbida (a veces se dice "dosis física"), en el que ya se tendría en cuenta la distinta dosis absorbida en las distintas partes del órgano y el efecto de haberla recibido a distinto fraccionamiento. En lugar de esta opción, lo que se hace habitualmente es transformar la dosis absorbida de cada intervalo de dosis a dosis equivalente a la que se hubiese recibido a 2 Gy por fracción mediante la ecuación (9), dosis absorbida por fracción para la que se definen los niveles de tolerancia de los diferentes efectos sobre los tejidos.

En la figura 10 se representa el *HDV_{RT}* y el *HDV* transformado a dosis equivalente a 2 Gy por fracción correspondiente a la vejiga, para un tratamiento en el que se han prescrito 50 Gy a 2 Gy por fracción.

Se ha señalado la zona del histograma donde se produce el efecto "double-trouble", que podríamos traducir por *problema sobrenvenido*, debido a un doble

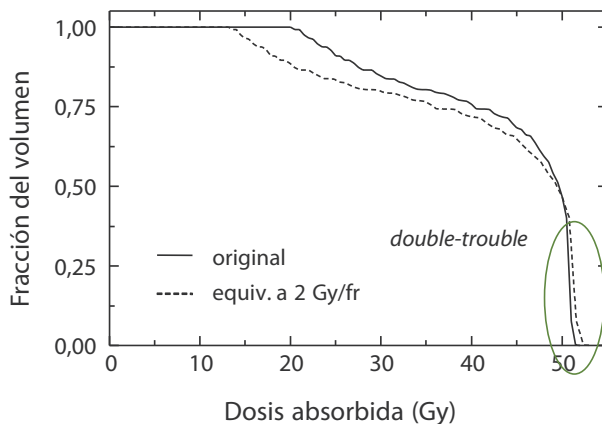


Figura 10. *HDV_{RT}* (curva continua) y *HDV* transformado a dosis equivalente a 2 Gy por fracción (curva discontinua), correspondientes a la vejiga en un tratamiento en el que se han prescrito 50 Gy a 2 Gy por fracción. Se puede observar la zona donde se produce el efecto "double-trouble".

motivo: la dosis absorbida es mayor y se imparte a mayor dosis por fracción (efecto descrito en el ejemplo 4 de este tema).

5. Hipofraccionamiento

El hipofraccionamiento se refiere a esquemas de Radioterapia con dosis por fracción mayores que las convencionales (aquí consideraremos 2 Gy por fracción como la dosis por fracción de referencia en un esquema estándar) en los que se reduce el número de fracciones. Conforme aumentamos la dosis por fracción con respecto a la dosis por fracción de referencia de 2 Gy, la dosis total necesaria para conseguir un mismo efecto, dosis de isoeffecto, deberá ser reducida (ver panel derecho de la figura 5), hecho que ha sido corroborado por numerosos estudios clínicos. En la figura 11 se representa la razón de la dosis total necesaria para conseguir un cierto efecto sobre un tejido con respecto a la dosis total necesaria impartida a 2 Gy fracción, para conseguir el mismo efecto, a medida que varía la dosis por fracción, para diferentes tejidos-efectos considerados (distintos valores de α/β). Podemos observar que para valores de α/β bajos las curvas son más inclinadas que para valores de α/β altos. Por ejemplo, la dosis total isoeffectiva a una de 70 Gy dada a 2 Gy por fracción, si aumentamos la dosis por fracción a 5 Gy, ha de ser reducida por un factor 0,5 con respecto a la de referencia, es decir ha de reducirse un 50%, para un valor de $\alpha/\beta = 1$ Gy. Sin embargo, para un valor $\alpha/\beta = 10$ Gy, la dosis total solo tendría que reducirse un 20 %.

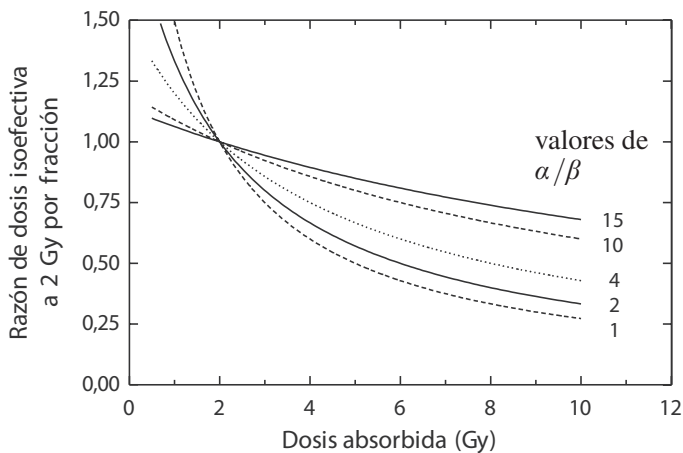


Figura 11. Razón de la dosis total necesaria con respecto a la dosis total impartida a 2 Gy por fracción, para conseguir un cierto efecto sobre un tejido, a medida que varía la dosis por fracción, para diferentes tejidos-efectos considerados (distintos valores de α/β).

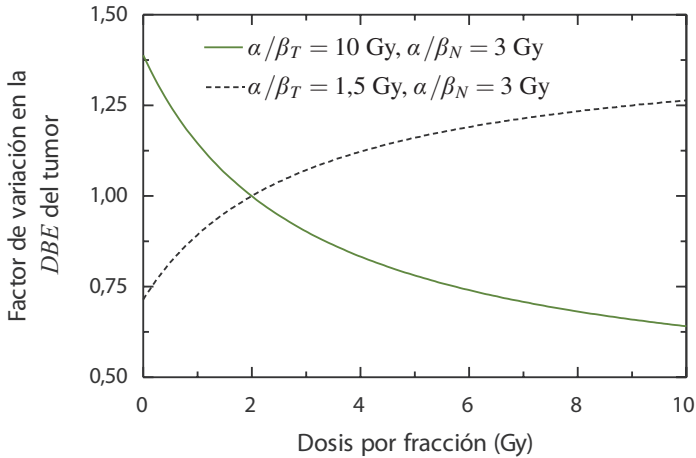


Figura 12. Factor de variación de la *DBE* del tumor en función de la dosis por fracción cuando se mantiene fija la *DBE* de los efectos tardíos de los tejidos sanos (caracterizados por un valor de $\alpha/\beta_N = 3$ Gy) en dos situaciones diferentes: una, en el caso de tumores caracterizados por un valor de α/β alto ($\alpha/\beta_T = 10$ Gy) y la otra, para tumores con un valor de α/β bajo ($\alpha/\beta_T = 1,5$ Gy).

Por tanto, al aumentar la dosis por fracción si queremos conservar el nivel de efectos tardíos sobre los tejidos sanos, α/β bajo, tendremos que asumir una dosis de isoeffecto menor sobre el tumor, α/β alto, lo que nos llevaría a una pérdida de control tumoral. Si asumimos, por tanto, que en general el valor de α/β del tumor es más alto que el valor de α/β de los efectos crónicos de los tejidos sanos, el aumento de la dosis por fracción es desfavorable.

Pero vamos a analizar esta cuestión de una forma más amplia. Si consideramos los efectos tardíos o crónicos de los tejidos sanos como los limitantes a la hora de elegir un determinado esquema terapéutico y suponemos un valor de $\alpha/\beta = 3$ Gy como representativo para este tipo de efectos, podemos calcular cuál es el factor de variación que se produce en la *DBE* del tumor en función de la dosis por fracción cuando se mantiene fija la *DBE* de los efectos tardíos del tejido sano, es decir, cuando se mantiene fijo un cierto nivel de efecto. En la figura 12 se ha representado este factor de variación sobre la *DBE* en dos situaciones distintas, en línea continua cuando el valor de α/β para el tumor es alto ($\alpha/\beta = 10$ Gy) y en línea discontinua cuando el valor de α/β para el tumor es bajo ($\alpha/\beta = 1,5$ Gy) y más pequeño que el valor α/β de los efectos tardíos del tejido sano, en este caso $\alpha/\beta = 3$.

Como vemos en la figura 12, los esquemas hipofraccionados serían potencialmente atractivos para los cánceres en los que el valor del parámetro α/β del

tumor fuera similar o menor que el de los efectos crónicos de los tejidos sanos presentes. En estos casos, un aumento de la dosis por fracción sería más perjudicial para los tejidos de α/β más bajo, en este caso el tumor. O de otro modo, un aumento de la dosis por fracción nos permitiría aumentar la *DBE* sobre el tumor manteniendo fijo el nivel de efectos tardíos sobre los tejidos sanos.

En general, un esquema hipofraccionado se puede diseñar siguiendo dos posibles estrategias: manteniendo el mismo nivel de probabilidad de complicaciones sobre los tejidos sanos, aumentar la *DBE* sobre el tumor y, por tanto, aumentar la probabilidad de control tumoral; o bien manteniendo fija la *DBE* sobre el tumor, es decir manteniendo fija la probabilidad de control tumoral, reducir la *DBE* sobre los tejidos sanos y, por tanto, reducir la probabilidad de complicaciones.

El paradigma de la situación en la que el hipofraccionamiento de la dosis absorbida sería beneficioso es la que se da en el cáncer de próstata, para el que varios estudios han estimado que presenta un valor de α/β que está entre 1-3 Gy, aceptándose en la actualidad un valor de 1,5 Gy (Brenner 2003) para este tipo de cáncer. Este valor de α/β bajo refleja la baja tasa de proliferación de estos tumores comparados con los de otros tipos. Debido a esta baja tasa de proliferación, estos tumores responden a la radiación de forma similar a los efectos tardíos de los tejidos normales. Este valor de α/β de 1,5 Gy para el cáncer de próstata es un valor menor que el que se atribuye a los efectos crónicos del recto, principal órgano de riesgo en este tipo de tratamientos. El uso de esquemas hipofraccionados, dosis por fracción altas, está totalmente justificado y nos aportaría una considerable ganancia terapéutica. Por ejemplo, Fowler (Fowler y cols. 2003) asumiendo un valor de α/β de 1,5 para el cáncer de próstata propusieron un esquema hipofraccionado de 10 fracciones de 4,69 Gy en lugar de 36 fracciones de 2 Gy para asegurar isoeffecto en los efectos crónicos de los tejidos sanos con $\alpha/\beta = 3$ Gy. Este nuevo esquema hipofraccionado aporta un incremento de *DBE* sobre el tumor de 26 Gy respecto al esquema de referencia. Entre 2002 y 2006 en el Reino Unido se llevó a cabo un ensayo clínico comparando un esquema convencional de 74 Gy en 37 fracciones, a 2 Gy por fracción, con 2 esquemas hipofraccionados: 60 o 57 Gy en 20 y 19 fracciones a 3 Gy por fracción respectivamente (CHHiP Trialist' Group 2012). Aunque aún está en fase de seguimiento, los resultados muestran que analizando la toxicidad grado 2 en la escala de la RTOG sobre recto y vejiga, el esquema hipofraccionado es igual de seguro que el de referencia (Dearnaley y cols. 2012). En la actualidad, otros muchos ensayos clínicos están activos o en fase de seguimiento en países como Canadá y Países Bajos. Estos ensayos clínicos se han diseñado, además, para poder obtener un valor preciso del parámetro α/β , que justifique el empleo de esquemas hipofraccionados en el tratamiento del cáncer de próstata.

En el caso del cáncer de mama el valor de α/β es de unos 4 Gy (START Trialists' Group 2013) comparable, por tanto, al de la respuesta tardía del tejido sano afectado por el tratamiento. Por consiguiente, no podemos aplicar en este caso los mismos argumentos que para el cáncer de próstata. ¿Qué ventajas hay en el hipofraccionamiento entonces?

Un sencillo cálculo nos indica que el tratamiento convencional mediante Radioterapia externa de la mama, 50 Gy administrados en 25 fracciones de 2 Gy, es equivalente, si tomamos $\alpha/\beta = 4$ Gy, a 43,5 Gy administrados en 15 fracciones de 2,9 Gy. Si suponemos un $\alpha/\beta = 2$ Gy para algunas reacciones tardías del tejido sano (fibrosis de la piel, por ejemplo), el valor de la DBE en este caso aumenta un 6,6% en el esquema hipofraccionado respecto del clásico. No obstante, en el caso de tratamientos de estadios precoces en los que no suele usarse "boost" y el grado de efectos secundarios es bajo, obtendríamos tasas de control tumoral semejantes a las del esquema clásico con menos molestias para las pacientes y ahorro de recursos.

Como vemos, aparte de la ganancia terapéutica, el hipofraccionamiento tiene otras ventajas de tipo logístico, económico y de comodidad para los pacientes, debido al empleo de menor número de fracciones que los esquemas convencionales, aunque éstas no deberían ser las que primen a la hora de establecer el hipofraccionamiento como esquema terapéutico de elección en el tratamiento de ciertas patologías.

Antes de acabar este apartado ha de señalarse que el modelo LQ tiene limitaciones cuando las dosis por fracción superan los 10 Gy, debido a que sobrestima la muerte celular producida por la radiación pues su curvatura aumenta indefinidamente, lo cual contradice los datos experimentales (Astrahan 2008). Por tanto, no es posible predecir los resultados del hipofraccionamiento extremo con lo que sabemos sobre los fraccionamientos convencionales. En otras palabras, el valor de α/β estimado para fraccionamientos convencionales no puede usarse adecuadamente en el caso de fracciones de dosis mayores de 10 Gy.

Uno de los caminos más prometedores en la implementación clínica de los esquemas hipofraccionados será el desarrollo futuro de biomarcadores para poder establecer valores de α/β individuales para cada paciente, y así poder personalizar el esquema terapéutico. Las estimaciones del parámetro α/β están basadas en estudios poblacionales, y la variación del valor de este parámetro entre individuos puede tener un efecto significativo en la eficacia individual del tratamiento.

6. Reparación incompleta

El daño más importante que la radiación provoca a nivel celular es el daño infligido sobre el ADN (Nuñez y cols. 1996). Las células poseen mecanismos para reparar este daño aunque no en todos los casos lo consiguen, pudiendo ocurrir que el daño sobre el ADN persista y que la célula termine muriendo, si bien en otros casos la reparación del ADN será satisfactoria, quedando la célula inalterada.

Así, denominaremos daño letal a aquel daño que provoque inevitablemente la muerte celular. De otra forma, denominaremos daño subletal al daño que, dejando transcurrir el tiempo suficiente para que los mecanismos de reparación celular actúen, la célula es capaz de reparar, quedando como si no se le hubiera infligido daño alguno. En estas circunstancias, si, antes de que la célula haya reparado totalmente el daño subletal, le provocamos un daño adicional, éste puede interactuar con el daño subletal residual, pudiendo resultar la célula letalmente dañada. Es decir, dos sucesos separados que produzcan daño subletal pueden llevar a la célula a una situación tanto de daño letal como de daño subletal.

La forma en que la célula repara el daño subletal será, por tanto, un aspecto importante en el efecto de la radiación sobre los tejidos. En general, el proceso de reparación del daño subletal es un proceso que tarda en resolverse completamente un tiempo que va desde las horas hasta los días.

6.1. Modelos de reparación

Aunque existen diferentes modelos para describir la reparación del daño celular, aquí solo vamos a describir dos de ellos basados en una disminución exponencial con el tiempo del daño subletal.

La hipótesis más simplista asume una reparación del daño subletal exponencial simple con el tiempo, modelo de reparación mono-exponencial,

$$A(t) = A(0)e^{-\mu t} \quad (13)$$

donde $A(t)$ es la cantidad de daño que persiste sin reparar un tiempo t después de que una cantidad de daño $A(0)$ haya sido producido y μ la constante de tasa de reparación. Este modelo asume, por tanto, que la tasa de reparación en un tiempo t será directamente proporcional al número de lesiones no reparadas que persisten en ese tiempo t .

Se puede definir un tiempo medio de reparación, $T_{1/2}$, que será el tiempo que tarde la célula en reparar la mitad del daño, y que se relaciona con la constante de tasa de reparación, μ , mediante la expresión:

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\mu} \quad (14)$$

Diferentes estudios clínicos han puesto de manifiesto que un modelo de reparación monoexponencial no explica bien los datos de reparación obtenidos experimentalmente. En la mayoría de los casos se ha visto que usando dos o más componentes exponenciales de reparación, los datos quedan bien descritos. Cada componente exponencial de reparación quedará descrita con dos parámetros, la constante de tasa de reparación y la proporción de daño que sigue esa componente del modelo, $(\mu_i; f_i)$. Así, se puede plantear la ecuación de un modelo de reparación multiexponencial con n componentes, que contendrá $(2n - 1)$ parámetros de ajuste, como:

$$A(t) = A(0) [f_1 e^{-\mu_1 t} + f_2 e^{-\mu_2 t} + \dots + f_n e^{-\mu_n t}] = A(0) \sum_{i=1}^n f_i e^{-\mu_i t} \quad (15)$$

$$\text{con } \sum_{i=1}^n f_i = 1$$

En la mayoría de los casos un modelo con dos componentes es suficiente para reproducir los datos experimentales. Sirva de ejemplo el modelo de dos componentes propuesto para explicar la reparación del daño subletal provocado en la médula espinal de ratas (Ang y cols. 1992). En este caso los parámetros obtenidos para las dos componentes del modelo $(\mu_i; f_i)$ fueron de $(0,99 \text{ h}^{-1}; 0,4)$ para la primera componente y $(0,182 \text{ h}^{-1}; 0,6)$ para la segunda. Así, los datos quedan bien descritos suponiendo que existen dos componentes en la reparación; una rápida y otra lenta, de tal forma que al principio domina la componente rápida de reparación y posteriormente a medida que el tiempo aumenta empieza a dominar la componente lenta. En la tabla 3 se recogen valores del tiempo medio de reparación para diferentes efectos de tejidos sanos en humanos.

Efecto final	Modalidad de Radioterapia*	$T_{1/2}$ (h)	I.C. 95% (h)
Eritema, piel	MFD	0,35 y 1,2**	?
Mucositis, cabeza y cuello	MFD	2-4	?
	FLDR	0,3-0,7	?
Edema laríngeo	MFD	4,9	3,2; 6,4
Mielopatía radioinducida	MFD	> 5	?
Telangiectasia	MFD	0,4 y 3,5**	?
	MFD	3,8	2,5; 4,6
Fibrosis subcutánea	MFD	4,4	3,8; 4,9
Necrosis de lóbulo temporal	MFD	> 4	?
Diferentes complicaciones pélvicas	HDR/LDR	1,5-2,5	?

I.C. 95%, intervalo de confianza del 95%.

* MFD, múltiples fracciones diarias; FLDR, irradiación fraccionada con baja tasa de dosis; HDR/LDR, comparación entre alta tasa y baja tasa de dosis.

** Evidencia de dos componentes de reparación con diferentes tiempos medios.

Tabla 3. Valores de tiempos medios de reparación ($T_{1/2}$) en horas, para diferentes efectos finales en humanos. La tabla se ha tomado de Bentzen y Joiner (Bentzen y Joiner 2009), donde pueden consultarse los trabajos originales de los que se han obtenido estos datos.

6.2. Modelo de isoeffecto con reparación incompleta

Si el tiempo entre fracciones es tal que la reparación del daño subletal es incompleta, la fracción de muerte celular que provoca una fracción será en general mayor que la que provocó la fracción anterior y así sucesivamente, provocando un aumento en el efecto biológico producido. Si no tenemos en cuenta los efectos de la distribución celular dentro del ciclo ni de la proliferación celular, cuando sometemos a una población uniforme de células a un tratamiento completo de Radioterapia en el que se administra una dosis absorbida D , la fracción de supervivencia vendrá dada por:

$$S(D) = e^{-\alpha D - G\beta D^2} \quad (16)$$

donde G es el factor de prolongación de la dosis de Lea-Catcheside (Sachs y cols. 1997), que obedece a la siguiente expresión:

$$G = \frac{2}{D^2} \int_0^T \dot{D}(t) dt \int_0^t e^{-\mu(t-t')} \dot{D}(t') dt' \quad (17)$$

En esta expresión $\dot{D}(t)$ es una función de la tasa de dosis absorbida que describe el programa completo de Radioterapia ya sea un régimen agudo de irradiación, fraccionado, de alta tasa, de baja tasa, de baja tasa variable o cualquier combinación de ellos; T indica el tiempo total de tratamiento y el término exponencial da cuenta de la reducción de lesiones a lo largo del tiempo debido a la reparación, que aquí se supone independiente de la dosis por fracción (Thames 1985), y que sigue un modelo de reparación exponencial con una constante de tasa de reparación μ .

Para una irradiación aguda, $G = 1$ (no se produce reparación), mientras que G es menor que 1 para una irradiación prolongada debido a que se produce reparación durante la irradiación o entre irradiaciones agudas consecutivas, y tomará el valor $G = 0$ cuando se produzca reparación completa del daño.

En Nilsson (Nilsson y cols. 1990) se pueden encontrar los detalles de la resolución de la ecuación (17), para una irradiación fraccionada de n fracciones de dosis d y de duración τ a tasa constante d/τ , separadas entre sí un tiempo Δt . En el caso de que la irradiación de las diferentes fracciones se realice de forma aguda, $\tau \rightarrow 0$, G valdrá:

$$G = \frac{1}{n} [1 + h_n(\theta)] \quad \text{con} \quad \theta = e^{-\mu \Delta t} \quad (18)$$

donde,

$$h_n = \left(\frac{2}{n}\right) \cdot \frac{\theta}{(1-\theta)} \cdot \left[n - \frac{(1-\theta^n)}{(1-\theta)}\right] \quad (19)$$

Es fácil observar que en el caso de n fracciones agudas separadas un tiempo suficientemente largo entre ellas como para asegurar la reparación completa, Δt suficientemente grande, $\theta \rightarrow 0$, con lo que $G = 1/n$.

Un caso práctico de interés son los esquemas hiperfraccionados en los que se imparten n fracciones totales de forma aguda a dosis d , con m fracciones diarias separadas entre sí un tiempo Δt inferior al necesario para que se produzca la reparación completa del daño entre ellas, y suponiendo reparación completa entre la última fracción de un día y la primera del día siguiente. En esta situación la fracción de supervivencia será:

$$S(D) = e^{-\alpha D - G\beta D^2} = e^{-\alpha n d - (1+h_m)\beta n d^2} \quad (20)$$

y la ecuación de *DBE* que incluye la reparación incompleta adoptará la forma:

$$DBE = nd \left[1 + \frac{d(1+h_m)}{\alpha/\beta} \right] \text{ con } h_m = \left(\frac{2}{m} \right) \cdot \frac{\theta}{(1-\theta)} \cdot \left[m - \frac{(1-\theta^m)}{(1-\theta)} \right] \quad (21)$$

donde h_m es el factor de reparación incompleta y representa la fracción del daño reparable tras administrar la primera fracción que queda sin reparar cuando se administra la segunda. h_m tomará un valor entre 0 y 1: 0 en el caso en que esperemos el tiempo suficiente para que la reparación sea completa y 1 si administramos una fracción inmediatamente después de la primera. Se puede observar que cuando h_m es mayor que 0 se producirá un aumento de la *DBE*, que será mayor para tejidos de α/β bajos y para dosis por fracción, d , altas.

Cuando se administran 2 fracciones diarias, $m = 2$, el factor h_m de reparación incompleta se simplifica, y resulta:

$$h_2 = \theta = e^{-\mu\Delta t} \quad (22)$$

Hay que notar que se pueden obtener otras expresiones para la *DBE* introduciendo distintos modelos de reparación, como por ejemplo el multiexponencial (Haustermans y cols. 1997), aunque no los vamos a desarrollar en este texto.

6.3. Hiperfraccionamiento

Si volvemos sobre la figura 12, y analizamos ahora el caso en que el valor de α/β del tumor es alto (línea continua), podemos observar que el factor de variación de la *DBE* sobre el tumor dejando constante la *DBE* sobre los efectos tardíos de los tejidos sanos, es mayor que 1 cuando disminuimos la dosis por fracción por debajo de la dosis de referencia, $d = 2$ Gy. Así, cuando α/β es alto para el tumor y bajo para los efectos del tejido sano, resulta conveniente disminuir la dosis por fracción. Esta disminución de la dosis por fracción ha de hacerse de tal modo que no se produzca un aumento del tiempo total de tratamiento que provoque un aumento de la proliferación tumoral, comprometiendo los resultados de la terapia. Esto se consigue administrando más de una fracción al día, lo que da lugar a los esquemas de tratamiento denominados hiperfraccionados. Según esto, los esquemas hiperfraccionados son esquemas con dosis por fracción menores de 1,8 a 2 Gy en los que se imparten más de una fracción al día, generalmente entre 2 y 3. En los esquemas hiperfraccionados juega un papel muy importante el intervalo de tiempo entre las fracciones que

se imparten el mismo día, ya que puede que no haya tiempo suficiente para reparar todo el daño generado, provocando un aumento en la *DBE* que conllevará un aumento de complicaciones sobre los tejidos sanos.

Como en el caso de las altas dosis por fracción, el modelo LQ presenta limitaciones cuando las dosis por fracción son muy bajas. Esto se debe a la existencia del fenómeno de hipersensibilidad a baja dosis (Joiner y cols. 2001): muchas líneas celulares presentan una radiosensibilidad mayor de la predicha por el modelo LQ para dosis por fracción inferiores a 1 Gy.

Ejemplo 5

Como ejemplo de hiperfraccionamiento vamos a describir y analizar el ensayo EORTC-22791 en el que se comparan dos esquemas de fraccionamiento: uno convencional en el que se imparten 70 Gy durante 7 semanas con una fracción al día de 2 Gy, y otro hiperfraccionado en el que se imparten 80,5 Gy durante 7 semanas con dos fracciones diarias de 1,15 Gy para pacientes con carcinoma de orofaringe (excluido el de base de lengua) en estadios T2, T3, N0, N1, M0 de menos de 3 cm. El intervalo entre las fracciones impartidas el mismo día fue de 4 horas como mínimo, y estuvo entre 4 y 5 horas en el 80% de los casos.

Vamos a calcular los valores de *DBE* de cada esquema de fraccionamiento del ensayo, para lo que tomaremos $\alpha/\beta = 10$ Gy para el tumor y las reacciones precoces del tejido sano, $\alpha/\beta = 3$ Gy para las reacciones tardías, un tiempo medio de reparación de 2 h para todos los tejidos implicados y un tiempo de 4,5 h entre las fracciones impartidas en el mismo día. Supondremos que el tiempo entre la última fracción de un día y la primera del día siguiente es suficientemente largo como para asegurar la reparación completa del daño. Habitualmente se considera que un tiempo superior a 8 h garantiza la reparación de prácticamente todo el daño para la mayoría de los tejidos.

Para calcular la *DBE* del esquema convencional o estándar (DBE_{EST}) emplearemos la ecuación (5) y para calcular la *DBE* del esquema hiperfraccionado (DBE_{HIPER}) emplearemos la ecuación (21). En el cálculo del factor de reparación incompleta, h_m , como el número de fracciones diarias es $m = 2$, podemos utilizar la expresión dada en la ecuación (22), con un intervalo de tiempo entre fracciones de 4,5 h:

$$h_2 = \theta = e^{-\mu\Delta t} = e^{-\left(\frac{\ln 2}{2} \times 4,5\right)} = 0,21$$

Reacciones precoces del tejido sano y tumor ($\alpha/\beta = 10$ Gy):

$$DBE_{EST} = 70 \left(1 + \frac{2}{10} \right) = 84 \text{ Gy}_{10}$$

$$DBE_{HIPER} = 80,5 \left(1 + (1 + 0,21) \times \frac{1,15}{10} \right) = 91,7 \text{ Gy}_{10}$$

Reacciones tardías del tejido sano ($\alpha/\beta = 3$ Gy):

$$DBE_{EST} = 70 \left(1 + \frac{2}{3} \right) = 116,7 \text{ Gy}_3$$

$$DBE_{HIPER} = 80,5 \left(1 + (1 + 0,21) \times \frac{1,15}{3} \right) = 117,8 \text{ Gy}_3$$

Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 4.

Esquema del tratamiento	Respuesta tardía del tejido sano ($\alpha/\beta = 3$ Gy)	Respuesta precoz del tejido sano y del tumor ($\alpha/\beta = 10$ Gy)
DBE-Estándar	116,7 Gy ₃	84,0 Gy ₁₀
DBE-Hiperfraccionado	117,8 Gy ₃	91,7 Gy ₁₀
Diferencia (%)	+ 0,9%	+ 9,2%

Tabla 4. Resumen de los resultados obtenidos en el ejemplo 5.

Podemos observar cómo el esquema hiperfraccionado produce un aumento de la *DBE* sobre el tumor, lo que debería traducirse en un aumento de control tumoral, y los efectos agudos de los tejidos sanos, así como un nivel de efectos tardíos similar al esquema convencional.

Estos resultados confirman los obtenidos en el estudio clínico en el que los dos esquemas presentaron un nivel similar de efectos tardíos en los tejidos sanos (mucosas y huesos, fibrosis y edema), un aumento de efectos agudos en el esquema hiperfraccionado que no impidió que los pacientes completaran el tratamiento (el 93% de los pacientes completó el tratamiento) y un aumento del control local en el esquema hiperfraccionado (59% a 5 años) con respecto al esquema convencional (40% a 5 años).

En el caso particular de los cánceres de cabeza y cuello tratados mediante Radioterapia hiperfraccionada existe un metanálisis que muestra una mejora de la supervivencia del 8% a 5 años para el esquema hiperfraccionado frente al convencional (MARCH Collaborative Group 2010).

Este ejemplo nos muestra la capacidad de mejora de los resultados clínicos cuando se elige un esquema de fraccionamiento adecuado y la capacidad del modelo L-Q con la inclusión de la reparación incompleta para predecirla.

7. Braquiterapia. Efecto de la tasa de dosis

La Braquiterapia consiste en la irradiación de un volumen blanco mediante el uso de fuentes radiactivas colocadas dentro del tejido correspondiente al volumen blanco o a cortas distancias de éste. Esto provoca distribuciones de dosis absorbida caracterizadas por un alto nivel de conformación y por un alto gradiente. Las tasas de dosis absorbida que suministran los radionucleidos utilizados cubren un rango muy amplio, desde valores por debajo del cGy/min en el caso de baja tasa de dosis hasta valores similares a los utilizados en Radioterapia externa en el caso de la Braquiterapia de alta tasa. Por otro lado, los esquemas de irradiación utilizados son muy diversos: desde varias fracciones con una duración de unos pocos minutos (alta tasa de dosis) pasando por aplicaciones que duran desde varias horas a días (baja tasa de dosis), hasta implantes permanentes. En general, se producirá reparación del daño subletal durante la aplicación del tratamiento, y este efecto tiene un papel muy importante en Braquiterapia.

La dosis biológica equivalente en estas condiciones vendrá dada por:

$$DBE = \frac{E}{\alpha} = D \left[1 + \frac{D}{\alpha/\beta} G(T) \right] \quad (23)$$

donde $G(T)$ será función del tiempo total de tratamiento.

Si resolvemos la integral de la ecuación (17), en el caso de una irradiación continua que dura un tiempo T a una tasa de dosis absorbida constante D/T , obtenemos que:

$$G(T) = \frac{2}{\mu T} \left[1 - \frac{1 - e^{-\mu T}}{\mu T} \right] \quad (24)$$

donde μ es la constante de tasa de reparación, que recordemos es igual a $\mu = \ln 2/T_{1/2}$ y $T_{1/2}$ el tiempo medio de reparación del daño subletal.

Valores típicos de μ son $0,46 \text{ h}^{-1}$ para tejidos de respuesta tardía, que corresponde a un valor del tiempo medio de reparación de $T_{1/2} = 1,5 \text{ h}$, y entre $0,46$ y $1,4 \text{ h}^{-1}$ para tejidos de respuesta precoz y tumores, que corresponden a tiempos medios de reparación en el rango de $1,5$ a $0,5 \text{ h}$.

7.1. Braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR)

La Braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR, sigla del inglés "High Dose Rate"), emplea fuentes de alta actividad que proporcionan tasas de dosis absorbida por encima de 12 Gy/h . Los tratamientos suelen consistir en varias fracciones de unos pocos minutos de duración, separadas un tiempo, generalmente superior a un día, en las que se administra una dosis absorbida en torno a 6 o 7 Gy . El hecho de que el tiempo entre fracciones sea largo permite que el daño subletal que persiste al final de cada fracción pueda ser reparado antes de administrar la siguiente. Por otro lado, debido a que el tiempo de irradiación es corto, de unos cuantos minutos, comparado con el tiempo medio de reparación, el valor de $G(T)$ se puede calcular sin más que hacer la aproximación de T tendiendo a cero y el desarrollo en serie de $e^{-\mu T}$ en la ecuación (24), con lo que se obtiene que $G(T) = 1$. Es decir, que la reparación del daño subletal no modifica la expresión de la fracción de supervivencia celular del modelo LQ, y por tanto la expresión de la DBE será la misma que se obtuvo en el caso de Radioterapia externa fraccionada con reparación completa entre fracciones:

$$DBE = D \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] = nRT \left[1 + \frac{RT}{\alpha/\beta} \right] \quad (25)$$

cuando el tratamiento se administra a una tasa de dosis R y T es el tiempo de duración de cada fracción.

7.2. Braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR)

La Braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR, sigla del inglés "Low Dose Rate"), o Braquiterapia "tradicional", utiliza fuentes de actividad relativamente baja y de periodo de semidesintegración largo comparado con el tiempo que se emplea en impartir el tratamiento. La administración de la dosis absorbida transcurre en un periodo de tiempo que va desde varias horas a varios días, lo que hace que el efecto de la repoblación pueda considerarse despreciable. Por otro lado, como ya hemos descrito antes, durante cualquier irradiación, no todo el daño producido es inevitablemente letal, produciéndose una cantidad

de daño, denominado subletal, que en parte puede ser reparado por la propia célula sin llegar a convertirse en letal. El hecho de que en los tratamientos de Braquiterapia de baja tasa el tiempo de administración de la dosis absorbida sea de varias horas proporciona la oportunidad de que parte del daño subletal sea reparado durante la propia administración del tratamiento y, por tanto, que el daño celular producido sea menor a cuando administramos la misma dosis absorbida en un corto periodo de tiempo. De hecho, para tasas por debajo del cGy/h los tiempos de tratamiento son lo suficientemente largos como para que todo el daño subletal sea reparado. En estas circunstancias, la curva de supervivencia tendrá un comportamiento casi lineal con la dosis absorbida en escala semilogarítmica, ya que el término que va con el cuadrado de la dosis absorbida y que recoge el daño letal por acumulación, responsable del "hombro" de la curva de supervivencia, será casi despreciable.

En este caso la *DBE* y la $G(T)$ serán las obtenidas anteriormente en la ecuación (23) y en la ecuación (24). Hay que hacer notar que $G(T)$ es una función del tiempo de tratamiento (y por tanto de la tasa de dosis absorbida) y da cuenta de la reducción en la fracción de muerte celular a medida que aumentamos el tiempo de tratamiento, es decir, disminuimos la tasa de dosis absorbida, cuando administramos una dosis absorbida, D , dada.

Si el tratamiento se administra a una tasa de dosis absorbida, R (cGy/h), la ecuación para la *DBE* puede escribirse como (Dale 1985):

$$\begin{aligned} DBE &= D \left[1 + \frac{2D}{\mu T(\alpha/\beta)} \left(1 - \frac{(1 - e^{-\mu T})}{\mu T} \right) \right] \\ &= RT \left[1 + \frac{2R}{\mu(\alpha/\beta)} \left(1 - \frac{(1 - e^{-\mu T})}{\mu T} \right) \right] \end{aligned} \quad (26)$$

Para valores del tiempo de irradiación moderadamente largos, T por encima de 12 h, la expresión de la *DBE* se puede simplificar, quedando como:

$$DBE = RT \left[1 + \frac{2R}{\mu(\alpha/\beta)} \right] \quad (27)$$

7.3. Efecto de la tasa de dosis

Podemos analizar el efecto de la tasa de dosis sin más que introducir la expresión (24) en la ecuación (23) para la *DBE* y escribir la eficacia relativa como sigue:

$$DBE = D \times RE = D \left[1 + \frac{2D}{\mu T(\alpha/\beta)} \left(1 - \frac{(1 - e^{-\mu T})}{\mu T} \right) \right] \quad (28)$$

de donde la eficacia relativa será igual al término entre corchetes:

$$RE = \left[1 + \frac{2D}{\mu T(\alpha/\beta)} \left(1 - \frac{(1 - e^{-\mu T})}{\mu T} \right) \right] \quad (29)$$

Analizando este término podemos ver cómo varía RE a medida que varía el tiempo de tratamiento, T , para una dosis absorbida dada, D . En la figura 13 se representa esta variación para dos valores distintos de dosis absorbida, $D = 5$ y $D = 10$ Gy, y para cada valor de dosis absorbida para dos valores distintos de la constante de tasa de reparación, $\mu = 0,5$ y $\mu = 1,5 \text{ h}^{-1}$, en efectos sobre los tejidos caracterizados por un valor de $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ (efectos tardíos o crónicos).

Se puede observar que cuando T tiende a cero, RE alcanza su valor máximo $(1 + D/(\alpha/\beta))$ y coincide con el valor de RE obtenido en el caso de los tratamientos con HDR (tiempos de tratamiento muy cortos y tasa de dosis muy alta, lo que no permite la reparación del daño subletal).

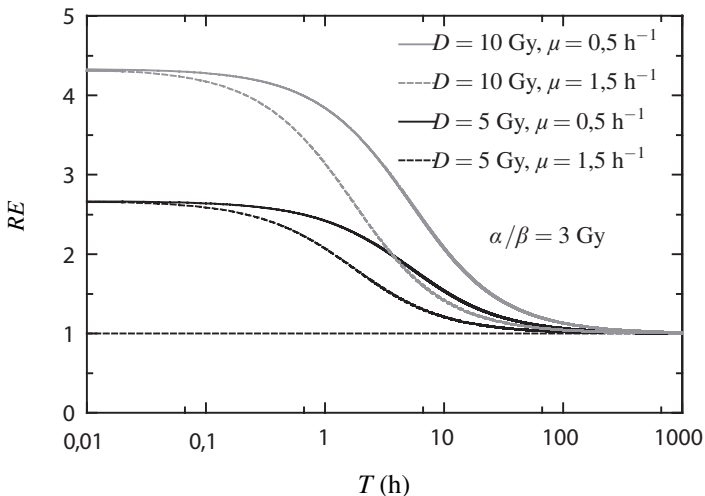


Figura 13. Variación de la eficacia relativa (RE) con respecto al tiempo de duración del tratamiento cuando se administran 10 o 5 Gy, y para dos valores distintos de la constante de tasa de reparación en cada caso. En todos los supuestos se ha considerado un valor de $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$. Una vez fijada la dosis absorbida, un aumento del tiempo que dura el tratamiento, T , es equivalente a una disminución de la tasa de dosis absorbida.

En el otro extremo, cuando los tiempos de tratamiento son muy largos, T tendiendo a infinito, y por tanto la tasa de dosis absorbida es muy baja, la eficacia relativa del tratamiento, RE , tiende a un valor mínimo e igual a 1 (permite la reparación completa del daño subletal durante el tratamiento). Entre estos dos extremos, la RE cambia de forma continua con la tasa de dosis absorbida, existiendo un rango de valores de T en los que el efecto de la tasa de dosis es más acusado (zona de caída abrupta de la curva). El rango de variación de la RE representa la magnitud del efecto de la tasa de dosis ($D/(\alpha/\beta)$) y depende de la dosis total impartida, D , y del efecto sobre el tejido considerado a través del parámetro α/β . La magnitud del efecto de la tasa de dosis disminuye cuando disminuimos la dosis total impartida, D , aumenta el parámetro α/β y viceversa. Por tanto el efecto de la tasa de dosis será más importante para tejidos de respuesta tardía, valores de α/β bajos, que para tejidos de respuesta precoz y tejidos tumorales, valores de α/β altos.

Por último, para tiempos medios de reparación cortos (valores grandes de μ) la curva se desplaza a la izquierda y la zona abrupta de caída de la RE se presenta a tiempos de tratamiento más pequeños. Esto se debe a que para tiempos de tratamiento más cortos, y por tanto tasas de dosis absorbidas más altas, se asegura la reparación de la mayor parte del daño subletal cuando los tiempos medios de reparación son cortos.

7.4. Implantes permanentes de Braquiterapia

Por último, trataremos el caso de los implantes permanentes de Braquiterapia, como por ejemplo el caso de los implantes con semillas de ^{125}I para el cáncer de próstata. Los implantes permanentes constituyen un caso particular de Braquiterapia de baja tasa de dosis en el que, debido al corto periodo de semidesintegración del radionucleido implantado y a que las semillas se implantan de forma permanente, la tasa de dosis absorbida variará a lo largo del tiempo de tratamiento. Hay que recordar que en el caso de Braquiterapia de alta tasa (HDR) y de Braquiterapia de baja tasa "tradicional", las fuentes radiactivas contienen radionucleidos con periodos de semidesintegración mucho más largos que el tiempo de tratamiento, por lo que se puede considerar que la tasa de dosis absorbida que producen las fuentes permanece constante durante la irradiación. La DBE , en el caso de implantes permanentes, adopta la siguiente expresión (Dale 1989):

$$DBE = D \left[1 + \frac{R_0}{(\mu + \lambda)(\alpha/\beta)} \right] \quad (30)$$

donde R_0 es la tasa de dosis absorbida inicial y λ es la constante de desintegración del radionucleido implantado. Dado que las semillas radiactivas se implantan de forma permanente en el paciente, la dosis total administrada será

$$D = R_0 \int_0^{\infty} e^{-\lambda T} dT = \frac{R_0}{\lambda} \quad (31)$$

y por tanto la *DBE* se puede reescribir como:

$$DBE = \frac{R_0}{\lambda} \left[1 + \frac{R_0}{(\mu + \lambda)(\alpha/\beta)} \right] \quad (32)$$

Como la tasa de dosis absorbida decae durante el tratamiento, llegará un momento en el que alcance justo un valor que provoque una fracción de muerte celular que iguale a la fracción de crecimiento de los clonógenos tumorales. A partir de este momento, si no se ha alcanzado el control tumoral, resulta muy poco probable la aniquilación de todos los clonógenos tumorales. A este tiempo se le denomina tiempo de tratamiento efectivo del implante, T_E , y está determinado por (Dale 1989):

$$T_E = -\frac{1}{\lambda} \ln \left(\frac{\ln 2}{\alpha R_0 T_{D,av}} \right) \quad (33)$$

donde $T_{D,av}$ es el tiempo de duplicación medio de los clonógenos tumorales.

En este tipo de implantes permanentes, la repoblación tumoral irá cobrando importancia, incluso para tumores de lento crecimiento, la cual contribuirá a reducir la *DBE* sobre el tumor y habrá de ser tenida en cuenta, junto con la reparación del daño subletal, dando lugar a expresiones más complejas para la *DBE* (Lazarescu y Battista 1997).

Antipas (Antipas y cols. 2001) sugieren que para los tumores más radio-resistentes o de más rápido crecimiento el uso de radionucleidos de periodo más corto, como el ^{103}Pd ($T_{1/2}$ de 17 días) hace que aumente la probabilidad de control tumoral con respecto al uso de radionucleidos de periodo más largo, como el ^{125}I ($T_{1/2}$ de 60 días). En este sentido, Armpilia (Armpilia y cols. 2003) calculó el periodo óptimo del radionucleido desde el punto de vista radiobiológico, y encontró que tendría que estar en el rango de entre 4 y 17 días, sugiriendo como deseable el uso del radionucleido ^{131}Cs ($T_{1/2}$

de 9,7 días), disponible comercialmente, para los implantes permanentes de Braquiterapia.

Ejemplo 6

Un tratamiento de cáncer de cérvix consiste en impartir 40 Gy en 48 h mediante un implante de Braquiterapia de baja tasa de dosis (*LDR*). Se quiere sustituir este tratamiento por uno que imparta la misma *DBE* sobre el tumor mediante la aplicación de cuatro fracciones de Braquiterapia de alta tasa de dosis (*HDR*). ¿Cuál es la dosis absorbida que hay que administrar en cada fracción? Supondremos un valor de $\alpha/\beta = 10$ Gy y $\mu = 0,5 \text{ h}^{-1}$ para el tumor y que ambos esquemas de tratamiento se impartan en un periodo suficientemente corto como para despreciar el efecto de la repoblación del tumor.

El tratamiento de LDR se impartirá a una tasa de dosis absorbida de $R = 40 \text{ Gy}/48 \text{ h} = 0,833 \text{ Gy/h}$.

Ya que el tiempo de tratamiento es relativamente largo, podemos hacer uso de la ecuación (27) para el cálculo de la *DBE*:

La *DBE* del esquema de 4 fracciones de *HDR*, de acuerdo con la ecuación (25), será:

$$DBE_{HDR} = D \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] = 4 \times d \left[1 + \frac{d}{10} \right]$$

Para obtener equivalencia, la *DBE* de ambos tratamientos ha de ser la misma:

$$DBE_{LDR} = DBE_{HDR}$$

y se obtiene un valor de la dosis por fracción de $d = 7,58 \text{ Gy}$, para cada una de las cuatro fracciones de *HDR*, lo que supone una dosis total de $D = 4 \times 7,58 \text{ Gy} = 30,3 \text{ Gy}$.

Nos podemos preguntar qué aumento de *DBE* sobre los efectos tardíos de los tejidos sanos tendremos con el nuevo esquema de tratamiento. Eligiendo un valor de $\alpha/\beta = 3$ Gy para los efectos tardíos, obtenemos:

$$DBE_{LDR} = 40 \times \left[1 + \frac{2 \times 0,833}{0,5 \times 3} \right] = 84,4 \text{ Gy}_3$$

$$DBE_{HDR} = 4 \times 7,58 \left[1 + \frac{7,58}{3} \right] = 106,9 \text{ Gy}_3$$

El esquema de 4 fracciones de 7,58 Gy por fracción de Braquiterapia de *HDR* representa un aumento de algo más del 26% de *DBE* para los efectos tardíos de los tejidos sanos, con respecto al esquema original de Braquiterapia de *LDR*.

Ejemplo 7

Un tratamiento de Braquiterapia de baja tasa de dosis consiste en la administración de 40 Gy en 4 días. Se quiere diseñar un tratamiento equivalente mediante un implante permanente con semillas de ^{125}I . ¿Qué dosis absorbida habrá que prescribir en el implante de semillas para mantener el mismo nivel de efectos tardíos sobre el tejido sano?

Usaremos un valor de $\alpha/\beta = 3$ Gy para los efectos tardíos, y un valor de la constante de tasa de reparación, $\mu = 0,5 \text{ h}^{-1}$.

La tasa de dosis absorbida en el tratamiento con Braquiterapia *LDR* será $R = 40 \text{ Gy}/96 \text{ h} = 0,42 \text{ Gy/h}$, y se obtiene una *DBE* (ecuación (25)) igual a:

$$DBE_{LDR} = 40 \times \left[1 + \frac{2 \times 0,42}{0,5 \times 3} \right] = 62,4 \text{ Gy}_3$$

El periodo de semidesintegración del ^{125}I es de 59,4 días, con lo que la constante de desintegración de este radionucleido es $\lambda = \ln 2/T_{1/2} = 0,693/(59,4 \times 24 \text{ h}) = 0,000486 \text{ h}^{-1}$. Si R_0 es la tasa de dosis absorbida inicial, la *DBE* del implante se puede escribir como (ecuación (32)):

$$DBE_{I-125} = \frac{R_0}{\lambda} \left[1 + \frac{R_0}{(\mu + \lambda)(\alpha/\beta)} \right] = \frac{R_0}{0,000486} \times \left[1 + \frac{R_0}{(0,5 + 0,000486) \times 3} \right]$$

Para que los tratamientos sean equivalentes,

$$DBE_{LDR} = DBE_{I-125} \Rightarrow R_0 = 0,0297 \text{ Gy h}^{-1}$$

Lo que significa que la dosis total implantada ha de ser $D = R_0/\lambda = 0,0297/0,000486 = 61,11 \text{ Gy}$.

Ejemplo 8

En un tratamiento de cáncer de próstata mediante un implante con semillas de ^{125}I se prescriben 145 Gy. En términos de los efectos tardíos del tejido sano, suponiendo un valor de $\alpha/\beta = 3$ Gy y $\mu = 0,5 \text{ h}^{-1}$ para los efectos tardíos, ¿a qué dosis absorbida de Radioterapia externa impartida a 2 Gy por fracción es equivalente este tratamiento?

$$\begin{aligned} DBE_{I-125} &= \frac{R_0}{\lambda} \left[1 + \frac{R_0}{(\mu + \lambda)(\alpha/\beta)} \right] \\ &= 145 \times \left[1 + \frac{0,07051}{(0,5 + 0,000486) \times 3} \right] = 151,8 \text{ Gy}_3 \\ DBE_{RT-EXT} &= n \times 2 \left[1 + \frac{2}{3} \right] \\ DBE_{I-125} &= DBE_{RT-EXT} \Rightarrow n = 45,5 \end{aligned}$$

Redondeando a la baja, tenemos $n = 45$, es decir una dosis total de 90 Gy impartida en 45 fracciones, de 2 Gy al día, cinco días a la semana.

8. Conclusiones

La ecuación de isoeffecto que se deriva del modelo lineal-cuadrático, cuando no se considera el tiempo total de tratamiento, es adecuada para analizar los diferentes esquemas de fraccionamiento que pueden emplearse en la práctica clínica. Hay que tener en cuenta, no obstante, que el rango de dosis por fracción para el que el modelo está suficientemente validado está entre 1 y 10 Gy (aunque algunos autores limitan este valor máximo); por debajo de 1 Gy debe esclarecerse mejor la influencia del fenómeno conocido como hipersensibilidad a baja dosis; por encima de 10 Gy, el modelo LQ puede sobrestimar el efecto de la radiación.

En ciertos casos es importante la heterogeneidad de la distribución de dosis absorbida en los volúmenes de interés para el cálculo de la *DBE*, por lo que no será suficiente una sola estimación de esta magnitud para un tejido determinado y deberán tenerse en cuenta especialmente los "puntos calientes".

Deben considerarse las limitaciones que nuestro relativo desconocimiento de los parámetros adecuados en cada caso pueden suponer al aplicar el modelo LQ en la práctica clínica, y tener en cuenta las incertidumbres asociadas

a estos cálculos. Sin embargo, el hecho de que exista incertidumbre en la aplicación de los modelos no debe ser un argumento para rechazar su empleo, puesto que la alternativa es usar valoraciones subjetivas en la práctica clínica.

El hiperfraccionamiento y el hipofraccionamiento son herramientas mediante las que pueden conseguirse mejoras sustanciales en los resultados de la Radioterapia.

9. Referencias

- [1] ANG K.K., JIANG G.L., GUTTENBERGER R., THAMES H.D., STEPHENS L.C., SMITH C.D., FENG Y. (1992). "Impact of spinal cord repair kinetics on the practice of altered fractionation schedules". *Radiother. Oncol.* 25:287-94.
- [2] ANTIPAS V., DALE R.G., COLES I.P. (2001). "A theoretical investigation into the role of tumour radiosensitivity, clonogen repopulation, tumour shrinkage and radionuclide RBE in permanent brachytherapy implants of ^{125}I and ^{103}Pd ". *Phys. Med. Biol.* 46:2557-69.
- [3] ARMPILIA C.I., DALE R.G., COLES I.P., JONES B., ANTIPAS V. (2003). "The determination of radiobiologically optimised half-lives for radionuclides used in permanent brachytherapy implants". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 55:378-85.
- [4] ASTRAHAN M. (2008). "Some implications of linear-quadratic-linear radiation dose-response with regard to hypofractionation". *Med. Phys.* 35:4161-72.
- [5] BARENSEN G.W. (1982). "Dose fractionation, dose-rate and isoeffect relationships for normal tissue responses". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8: 1981-97.
- [6] BENTZEN S.M., JOINER M.C. (2009). "The linear-quadratic approach in clinical practice". En: "Basic clinical radiobiology", Ed. Joiner M., Van Der Kojel A. Londres: Hodder Arnold. p 120-34.
- [7] BRENNER D.J. (2003). "Hypofractionation for prostate cancer radiotherapy - what are the issues?" *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57:912-14.
- [8] CHHIP TRIALISTS' GROUP. (2012). "Conventional or hypofractionated high dose intensity modulated radiotherapy for prostate cancer". <http://www.icr.ac.uk/our-research/our-research-centres/clinical-trials-and-statistics-unit/clinical-trials/chhip>.
- [9] COUTARD H. (1932). "Roentgentherapy of epitheliomas of the tonsillar region, hypopharynx and larynx from 1920 to 1926". *Am. J. Roentgenol.* 28: 313-43.

- [10] DALE R.G. (1985). "*The application of the linear quadratic theory to fractionated and protracted radiotherapy*". Br. J. Radiol. 58:515-28.
- [11] DALE R.G. (1989). "*Radiobiological assesment of permanent implants using tumour repopulation factors in the linear-quadratic model*". Br. J. Radiol. 62:241-4.
- [12] DEARNALEY D., SYNDIKUS I., SUMO G., BIDMEAD M., BLOOMFIELD D., CLARK C., GAO A., HASSAN S., HORWICH A., HUDDART R., KHOO V., KIRKBRIDE P., MAYLES H., MAYLES P., NAISMITH O., PARKER C., PATTERSON H., RUSSELL M., SCRASE C., SOUTH C., STAFFURTH J., HALL E. (2012). "*Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial*". Lancet Oncol. 13:43-54.
- [13] ELLIS F. (1969). "*Dose, time and fractionation. A clinical hypothesis*". Clin. Radiol. 20:1-6.
- [14] FOWLER J.F. (1989). "*The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy*". Br. J. Radiol. 62:679-94.
- [15] FOWLER J.F., RITTER M.A., CHAPPELL R.J., BRENNER D.J. (2003). "*What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer?*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 56:1093-4.
- [16] HAUSTERMANS K., FOWLER J.F., LANDUYT W., LAMBIN P., VAN DER KOGEL A., VAN DER SCHUEREN E. (1997). "*Is pulsed dose-rate more damaging to spinal cord of rats than continuous low dose-rate?*". Radiother. Oncol. 45:39-47.
- [17] JOINER M.C., MARPLES B., LAMBIN P., SHORT S., TURESSON I. (2001). "*Low dose hypersensitivity: current status and possible mechanism*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 49:379-89.
- [18] LAZARESCU G.R., BATTISTA J.J. (1997). "*Analysis of the radiobiology of ytterbium-169 and iodine-125 permanent brachytherapy implants*". Phys. Med. Biol. 42:1727-36.
- [19] LEE S.P., LEU M.Y., SMATHERS J.B., MCBRIDE W.H., PARKER R.G., WITHERS H.R. (1995). "*Biologically effective dose distribution based on the linear quadratic model and its clinical relevance*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 33: 375-89.
- [20] MARCH COLLABORATIVE GROUP. (2010). "*Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer*". Cochrane Database Syst. Rev. 12:CD002026.

- [21] MORRISON R. (1975). "*The results of treatment of cancer of the bladder - a clinical contribution of radiobiology*". Clin. Radiol. 26:67-75.
- [22] NILSSON P., THAMES H.D., JOINER M.C. (1990). "*A generalized formulation of the 'incomplete-repair' model for cell survival and tissue response to fractionated low dose-rate irradiation*". Int. J. Radiat. Biol. 57:127-42.
- [23] NUÑEZ M.I., MCMILLAN T.J., VALENZUELA M.T., RUIZ DE ALMODOVAR J.M., PEDRAZA V. (1996). "*Relationship between DNA damage, rejoining and cell killing by radiation in mammalian cells*". Radiother. Oncol. 39:155-65.
- [24] REGAUD C., FERROUX R. (1927). "*Discordance des effets de rayons X, d'une part dans le testicule, par le fractionnement de la dose: diminution de l'efficacité dans la peau maintien de l'efficacité dans le testicule*". Compt. Rend. Soc. Biol. 97:431-4.
- [25] SACHS R.K., HAHNFELD P., BRENNER D.J. (1997). "*The link between low-LET dose-response relations and the underlying kinetics of damage production/repair/misrepair*". Int. J. Radiat. Biol. 72:351-74.
- [26] START TRIALISTS' GROUP. (2013) "*The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials*". Lancet Oncol. 14:1086-94.
- [27] THAMES H.D., WITHERS H.R., PETERS L.J., FLETCHER G.H. (1982). "*Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: Implications for dose-survival relationships*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8:219-26.
- [28] THAMES H.D. (1985). "*An 'incomplete repair' model for survival after fractionated and continuous irradiations*". Int. J. Radiat. Biol. 47:319-39.
- [29] THAMES H.D., HENDRY J.H. (1987). "*Fractionation in radiotherapy*". London: Taylor and Francis.

10. Bibliografía

- [1] DALE R.G., JONES B. (2007). Eds. "*Radiobiological modelling in radiation oncology*". London: The British Institute of Radiology.
- [2] GUERRERO R., GUIRADO D., VILCHES M. (2007). Eds. "*Principios de radiobiología clínica*". Ronda: AETR.

- [3] HALL E.J., GIACCIA A.J. (2006). Eds. *"Radiobiology for the Radiologist"*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- [4] JOINER M., VAN DER KOGEL A. (2009). Eds. *"Basic clinical radiobiology"*. 4th ed. London: Hodder Arnold.
- [5] MOULD R.F., BATTERMANN J.J., MARTINEZ A.A., SPEISER B.L. (1994). Eds. *"Brachytherapy from radium to optimization"*. Veenendaal: Nucletron International B.V.
- [6] SEFM. (2003). *"Radiobiología clínica"*. Madrid: Sociedad Española de Física Médica.

Tema 7:
Efecto de la proliferación en la
Radioterapia fraccionada

Rafael Guerrero Alcalde
Damián Guirado Llorente

Efecto de la proliferación en la Radioterapia fraccionada

*Rafael Guerrero Alcalde
Damián Guirado Llorente
Hosp. Univ. San Cecilio de Granada
Servicio Andaluz de Salud
rafael.guerrero.alcalde@gmail.com
damian.guirado.llorente@gmail.com*

1. Introducción

El efecto del tiempo, en lo concerniente a la respuesta de las células a la Radioterapia, se manifiesta básicamente a través de cuatro fenómenos que constituyen las denominadas “cuatro erres de la Radioterapia”: reparación, repoblación, redistribución en el ciclo de proliferación y reoxigenación.

Si nos centramos en los dos primeros, ambos mecanismos son empleados por los tejidos para contrarrestar el daño que la radiación les provoca. En general, en los tejidos poco proliferantes domina la reparación del daño celular, mientras que en los proliferantes es la propia proliferación el mecanismo más importante que poseen los tejidos para preservar su función.

En la figura 1, puede verse, mediante la representación de la dosis absorbida administrada en fracciones de 3 Gy que produce un mismo efecto (dosis isoefectiva), cómo influyen la reparación y la repoblación en los diferentes tipos de tejidos y en las diferentes fases tras el comienzo de un tratamiento de Radioterapia fraccionada.

Durante la administración de cada fracción del tratamiento, que puede suponer hasta 1 día, el aumento del tiempo influirá en la reparación del daño subletal. Por tanto, tendrá muy poco efecto sobre los tejidos de respuesta rápida (como las mucosas o la mayoría de los tumores) en los que la reparación no juega un papel dominante, mientras que tendrá un efecto importante sobre los tejidos de respuesta lenta (como la médula espinal) ya que en éstos

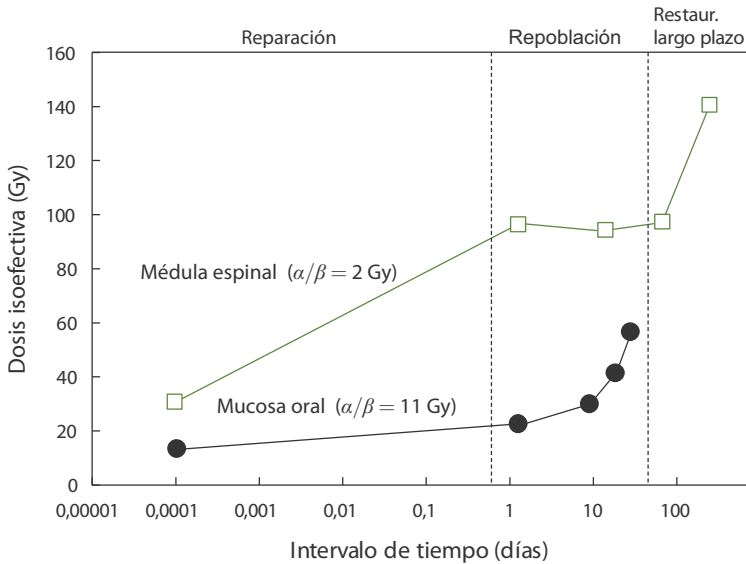


Figura 1. Cambios en la tolerancia de los tejidos normales con el tiempo, expresados como la dosis absorbida total equivalente a la administrada en fracciones de 3 Gy. Para tiempos menores de un día el proceso dominante es la reparación del daño subletal y afecta, fundamentalmente, al tejido de respuesta lenta (α/β bajo). Entre un día y varias semanas (esto es, la duración del programa de Radioterapia) la tolerancia aumenta debido a la proliferación para los tejidos de respuesta rápida (α/β alto). Finalmente, para tiempos largos tras la Radioterapia, algunos tejidos de respuesta lenta, como la médula espinal, se recuperan de parte del daño que les produjo la radiación. Tomada de Dörr (Dörr 2009).

la reparación es el mecanismo principal para compensar el daño sufrido. La dosis isoelectiva cambiará mucho en este último caso; y podrá aumentarse si se produce un incremento del tiempo de irradiación, ya que las células pueden reparar el daño subletal. Si consideramos la duración total del tratamiento (desde 1 a 60 días aproximadamente), sucede lo contrario; existe una influencia muy importante del tiempo en los tejidos proliferantes (de respuesta rápida), y muy poca en los poco proliferantes (respuesta lenta). Después del tratamiento se produce la recuperación del daño causado por la radiación a los tejidos de respuesta rápida (salvo que se produzcan efectos consecuentes), es decir, los efectos agudos remiten generalmente sin secuelas; mientras que los tejidos de respuesta lenta pueden presentar un daño tardío irreversible. No obstante, para algunos tejidos, como la médula espinal, si el efecto no se ha producido, es posible que se recupere en unos meses parte del daño causado por la radiación y que, por tanto, la dosis isoelectiva pueda aumentarse. Esto se observa en

la parte final del gráfico, y es importante cuando se considera la reirradiación de un tejido.

En este tema trataremos exclusivamente el efecto que la proliferación de las células tumorales tiene en el resultado de la Radioterapia fraccionada.

2. Influencia de la proliferación tumoral en los resultados de la Radioterapia

La proliferación celular de muchos tumores tiene una influencia importante en el resultado de la Radioterapia (Withers y cols. 1988; Trott y Kummermehr 1991). El que históricamente los esquemas partidos produjeran peores resultados que los esquemas continuados (Parsons y cols. 1980; Overgaard y cols. 1988), junto con la experiencia clínica de una necesidad de mayores dosis absorbidas para programas de terapia más largos (Taylor y cols. 1990; Barton y cols. 1992), se han citado como pruebas de la proliferación de las células tumorales durante la Radioterapia. Esta proliferación explica por qué una prolongación del tiempo total de tratamiento produce una reducción de la tasa de curación entre los pacientes que la sufren, sean tratados exclusivamente con Radioterapia o mediante cirugía o quimioterapia seguida de Radioterapia (Fowler y Lindstrom 1992; Pedraza y cols. 2001; Suwinski y cols. 2003).

Dos hechos principales pueden provocar un aumento del tiempo que favorezca la proliferación celular en el tratamiento de pacientes sometidos a un programa de Radioterapia: la demora en el inicio de la Radioterapia y las interrupciones en el transcurso del tratamiento.

2.1. Interrupciones en el transcurso de un programa de Radioterapia

Cada vez más trabajos aumentan las pruebas de que las interrupciones en el transcurso de un programa de Radioterapia y, por tanto, un aumento en el tiempo total que dura el tratamiento, conocido como "*overall time*" en inglés, provocan una disminución en el control local de la enfermedad y una disminución en la tasa de curación. En general, se puede asumir que los pacientes con tumores de crecimiento rápido se verán más afectados por un aumento en el tiempo total de tratamiento (Hendry y cols. 1996). En este sentido, Withers (Withers y cols. 1988), realizó una revisión de los trabajos publicados para cáncer de cabeza y cuello analizando la dosis absorbida para alcanzar el 50% de control local de la enfermedad como una función del tiempo total de tratamiento. El análisis estableció que es necesaria una dosis absorbida adicional de entre 0,6 y 0,9 Gy por cada día que se prolonga el tratamiento para compensar

el efecto de la proliferación. Además, los datos analizados permitieron deducir que a lo largo del programa de Radioterapia se produce una aceleración en el mecanismo de repoblación, a partir de 28 ± 7 días de iniciado el tratamiento; y este hecho es compatible con un tiempo de duplicación tumoral en torno a 4 días, mucho menor que el tiempo de duplicación de unos 60 días que presentan estos tumores inicialmente, cuando no son perturbados por la radiación. El estudio concluyó que los esquemas de Radioterapia tienen que realizarse según el programa propuesto tan pronto como sea posible, estableciendo que tal vez es mejor retrasar el inicio de la Radioterapia que introducir paradas, sobre todo al final del tratamiento. Un hecho similar sucede cuando se aplica quimioterapia o la combinación de Radioterapia y quimioterapia. De hecho hay evidencia de que, para algunos cánceres en humanos, la Radioterapia ofrece peores resultados si está precedida por un tratamiento con quimioterapia; evidencia que se puede explicar recurriendo al efecto del aumento en el ritmo de proliferación desencadenado por la quimioterapia previa a la Radioterapia.

Estos resultados se pueden extender a otros tumores de tipo escamoso. De hecho, otros trabajos que analizan los datos de pacientes con carcinomas de tipo escamoso de cabeza y cuello, cuello de útero y pulmón, establecen que una interrupción de un día de tratamiento en el programa de Radioterapia con intención radical provoca una disminución de control local entre un 1% y un 1,4% (Barton y cols. 1992; Hendry y cols. 1996; Dale y Jones 1996).

Para los tumores de crecimiento más lento, los resultados no son tan concluyentes, aunque ya se han publicado trabajos que muestran que un aumento del tiempo total de tratamiento conlleva un aumento del riesgo de recaída local de la enfermedad, por ejemplo en pacientes con cáncer de mama (Bese y cols. 2005).

Todo esto indica que el tiempo total de tratamiento tiene un efecto muy importante en el resultado final de la Radioterapia fraccionada, especialmente en cánceres de rápido crecimiento como los de cabeza y cuello. En definitiva, puede considerarse probado que el aumento del tiempo total de tratamiento produce un empeoramiento de los resultados de la Radioterapia (Guirado 2003; Bese y cols. 2007).

Para entender la relevancia que las interrupciones tienen en los programas de Radioterapia fraccionada podemos citar los resultados de un estudio realizado en tres hospitales andaluces, en el que se analizaron 2052 tratamientos de pacientes impartidos durante los años 2007 y 2008, y que muestra que en el 83% de ellos se interrumpió el tratamiento al menos una vez y en el 63% al menos dos veces (Ríos y cols. 2009). Para tumores de células escamosas de cabeza y cuello el tiempo total de tratamiento se aumentó de media 7 días y, en una primera aproximación, esto supone una reducción del 10% en la probabilidad

de control tumoral que hubiese podido alcanzarse de no existir interrupciones (Bese y cols. 2007). Entre las causas de estas interrupciones están las relacionadas directamente con el paciente, a saber: toxicidad asociada al tratamiento, enfermedades no asociadas al cáncer y causas de tipo personal y psicosocial; y otras que no tienen relación directa con él: días festivos, días de mantenimiento y averías de las unidades de tratamiento o problemas con el transporte al hospital.

Ante la magnitud del problema y el grado de evidencia alcanzado de que las interrupciones condicionan el resultado de la Radioterapia, el *Royal College of Radiologists* inglés publicó en 1996 una guía para la gestión de las interrupciones de los tratamientos con Radioterapia, de la que en 2002 y 2008 se publicaron su segunda y tercera edición (The Royal College of Radiologist 2008). En esta guía se establece la importancia de evitar las interrupciones y, si esto no es posible, las medidas que deben adoptarse para compensar el efecto adverso que provocan (The Royal College of Radiologist 2008; James y cols. 2008). Estas acciones deben contemplarse en el marco de los programas de calidad de las unidades de Radioterapia. En general, la mayoría de las medidas a adoptar para realizar una gestión adecuada de las interrupciones no suponen un gasto económico importante, y evitan una disminución en la tasa de curación que hace que el balance coste-beneficio de las mismas sea excelente. Por ejemplo, en el caso del estudio de Ríos (Ríos y cols. 2009) habilitar el tratamiento de pacientes los días festivos hubiera evitado el 45% de las interrupciones.

2.2. Demora en el inicio de la Radioterapia

En algunos estudios sobre pacientes tratados exclusivamente con Radioterapia parece que la espera entre el diagnóstico y la terapia, al menos en los tiempos usuales que esto supone, no tiene influencia en los resultados (Withers y cols. 1988; Roberts y Hendry 1993). En pacientes irradiados tras cirugía, los resultados de los estudios clínicos disponibles son controvertidos; mientras que algunos muestran una influencia negativa de la demora (Pedraza y cols. 2001), otros no muestran influencia alguna (León y cols. 2003). No obstante, es razonable suponer que la demora en el comienzo de la Radioterapia influya en su resultado (Mackillop 2007) y los análisis teóricos sobre este particular así lo indican (Al-Dwery y cols. 2004; Lallena y Guirado 2007; Wyatt y cols. 2008). En este caso, también es patente la preocupación por una gestión y control adecuados de los tiempos de espera para el comienzo de la Radioterapia, que pueden variar mucho de unos hospitales a otros (Jack y cols. 2007).

En resumen, puede afirmarse que existe una gran diferencia entre la demora de la Radioterapia y su interrupción. Mientras que para las demoras, bien sea por las listas de espera o por la administración de otros tratamientos pre-

vios, tenemos una débil constatación de su influencia en el resultado final, si tenemos alguna, para las interrupciones estas pruebas son sólidas, aunque la cuantificación de su efecto es también difícil.

3. La proliferación en la ecuación de isoefecto

Vamos a introducir ahora los útiles matemáticos usuales para la consideración del efecto del tiempo en que se administra un tratamiento de Radioterapia fraccionada. Obsérvese que este tiempo solo se refiere al período que va desde el inicio de la Radioterapia a su final.

Uno de los problemas que, en la década de 1980, se presentó a medida que el modelo lineal-cuadrático (LQ) fue extendiendo su uso, era que no incorporaba el efecto de la proliferación. La proliferación puede incorporarse al modelo razonando de la siguiente manera (Travis y Tucker 1987; Wheldon y Amin 1988; Dale 1989; Fowler 1989; Tucker y Travis 1990). Si la fracción de supervivencia para un esquema de Radioterapia fraccionada es S , los clonógenos presentes que no hayan sido afectados por la radiación proliferarán, lo que implica que la fracción de supervivencia ha de ser aumentada por un factor que dependerá del ritmo de proliferación durante el tratamiento. Escribiendo la fracción de supervivencia según el modelo LQ, tendremos que ésta se verá aumentada por un factor según:

$$S = e^{-nd(\alpha + \beta d)} \times F_R \quad (1)$$

donde F_R representa el factor de corrección por repoblación que dependerá del tiempo de duplicación y de la duración del tratamiento.

Una de las aproximaciones más sencillas para modelar el crecimiento de los clonógenos presentes en el tumor es suponer un aumento exponencial de su número a lo largo del tiempo. Si partimos de la idea de que un clonógeno al duplicarse se divide en 2, estos dos se dividen a su vez en 4, esos 4 en 8, y así sucesivamente a ritmo constante según un tiempo de duplicación T_D , después de $n = T/T_D$ intervalos de tiempo el número de clonógenos presentes en la muestra será de 2^n . Si el número de clonógenos inicial es N_0 , el número de clonógenos presentes en función del tiempo vendrá dado por la expresión:

$$N(T) = N_0 2^{T/T_D} \quad (2)$$

o de forma equivalente, la fracción de aumento del número de clonógenos presentes en la muestra será:

$$F_R = \frac{N(T)}{N_0} = 2^{T/T_D} = e^{\frac{\ln 2}{T_D} T} \quad (3)$$

Así, la fracción de supervivencia, teniendo en cuenta el efecto combinado de la Radioterapia y la repoblación durante el tratamiento, adopta la siguiente forma:

$$S = e^{-n(\alpha d + \beta d^2)} e^{\ln 2(T/T_D)} = e^{[-n(\alpha d + \beta d^2) + \ln 2(T/T_D)]} \quad (4)$$

en donde el factor de corrección por repoblación ha sido escrito según la expresión (3).

Como ya se explicó en el tema anterior, de acuerdo con el modelo lineal-cuadrático, el efecto E que produce un esquema de n fracciones de dosis absorbida d , administradas con suficiente intervalo de tiempo entre ellas como para que la reparación de todo el daño subletal sea completa, puede ahora escribirse como:

$$E = -\ln S = nd(\alpha + \beta d) - \frac{\ln 2}{T_D} T \quad (5)$$

donde T es el tiempo total en que se administra el tratamiento y T_D es el tiempo de duplicación. De esta forma la DBE adoptaría esta nueva expresión:

$$DBE = \frac{E}{\alpha} = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \kappa T \quad (6)$$

con $\kappa = \ln 2/(\alpha T_D)$. A κ se le llama *factor tiempo* y representa, para un cierto esquema terapéutico empleado como referencia, la DBE "perdida" por cada día que aumenta el tiempo total de tratamiento respecto del tiempo empleado en el esquema de referencia. Hay que insistir en el hecho de que, aunque κ tiene unidades de dosis absorbida, no representa la dosis absorbida necesaria para compensar el efecto de la repoblación por cada día de prolongación del tratamiento, sino la DBE requerida. Naturalmente, la proliferación aumenta la fracción de supervivencia, disminuyendo la efectividad de la dosis absorbida para producir un determinado efecto biológico y, por tanto, entra con un signo negativo en la ecuación anterior.

Tumor	Efecto del tiempo total de tratamiento	Factor tiempo (Gy/día)	Referencias
Cabeza y cuello	Significativo	0,6	Withers y cols. 1988; Maciejewski y cols. 1989
	Significativo	1,09	Suwinski y cols. 2003
Glottis	No significativo	0,48 [-0,88; 1,83] ^a	Saarilahti y cols. 1998
	Significativo	0,64-0,73	Barton y cols. 1992
Laringe	Significativo	0,5 (T2), 0,6 (T3)	Slevin y cols. 1992
	Significativo	0,8 [0,5; 1,1] ^a	Roberts y cols. 1994
	Significativo	0,6-0,8	Hendry y cols. 1994
	Significativo	0,89 [0,35; 1,43] ^a	Robertson y cols. 1998
	Significativo	0,76 [0,51; 1,26] ^a	Chappell y cols. 1995
Faringe/laringe	No significativo	0,3 [-9,2; 1,3] ^a	Chappell y cols. 1995
Nasofaringe	No significativo	—	Lee y cols. 1995
Orofaringe	Significativo	0,68 [0,05; 1,3] ^a	Bentzen y cols. 1991
Esófago	No significativo (T1)	-3,75	
	Significativo (T2)	0,24 [0,1; 1,96] ^a	Kajanti y cols. 1995
Pulmón (non-small cell)	Significativo	—	Cox y cols. 1993
	Significativo	0,45	Koukourakis y cols 1996; Chen y cols. 2000
Mama	No significativo		Thames y cols. 1990
	Significativo		Bese y cols. 2005
Cuello uterino	Significativo (est. III)	—	Lanciano y cols. 1993
	Significativo	—	Fyles y cols. 1992; Girinsky y cols. 1993; Pérez y cols. 1995; Petereit y cols. 1995
	No significativo	—	Erridge y cols. 2002
Vejiga	Significativo	0,36	Maciejewski y Majewski 1991
	No significativo	—	De Neve y cols. 1995; Moonen y cols. 1998
	Significativo	0,20	Majewski y cols. 2004
Próstata	No significativo	—	Kajanti y cols. 1993
	Significativo (si $D > 72$ Gy)	—	Pérez y cols. 2004
	Significativo	—	D'Ambrosio y cols. 2008
	Significativo	0,24 [0,03; 0,45] ^a	Thames y cols. 2010
	Significativo	0,34 [0,21; 0,47] ^a	Miralbell y cols. 2012

^a Intervalo de confianza del 95%

Tabla 1. Resultados de varios estudios clínicos sobre la influencia del tiempo total de tratamiento en el control local y factor tiempo estimado en ellos para varios tipos de cáncer. El factor tiempo para la ecuación de isoeffecto, κ , se calcula multiplicando el factor tiempo de esta tabla, que corresponde a un esquema de 2 Gy por fracción, por $[1 + 2/(\alpha/\beta)]$, donde α/β se toma de acuerdo con el tipo de tumor considerado (Hendry y cols. 1996).

Es importante también notar que el factor tiempo κ depende de α . Así, tumores que posean el mismo tiempo de duplicación, T_D , presentarán diferentes valores de κ si poseen distintos valores de α . En la tabla 1 se muestra un resumen de los datos de varios estudios clínicos sobre esta influencia del tiempo total de tratamiento en la probabilidad de control tumoral, y se da el factor tiempo estimado para distintos tipos de tumores cuando está disponible.

La presentación de estos datos en forma de tabla parece otorgarles una consistencia de la que carecen, pues proceden de estudios retrospectivos y, por tanto, deficientes en muchos aspectos (Bentzen y Thames 1991; Keane 1994). No obstante, como se aprecia en la tabla 1, incluso para los tumores que se han considerado clásicamente de proliferación lenta, como los de la próstata, se apunta una influencia del tiempo total de tratamiento. Es necesario, por tanto, esclarecer esta cuestión mediante métodos alternativos a los ensayos retrospectivos que se valen de las herramientas usuales de la estadística; métodos que nos permitan obtener valores fiables para el factor tiempo que puedan aplicarse en la práctica clínica.

3.1. Repoblación acelerada

Como ya se ha adelantado en el epígrafe 2.1, el fenómeno conocido como *re población acelerada* consiste en un aumento del ritmo de crecimiento de un tumor, respecto del que poseía antes de comenzar la terapia, conforme el tratamiento progresa. Los mecanismos que dan lugar a la repoblación acelerada no son bien conocidos, aunque se han propuesto varias explicaciones basadas principalmente en tres procesos (Dörr 2009; Fowler 1991; Trott y Kummermehr 1991): acortamiento del tiempo del ciclo celular, aumento de la fracción de crecimiento y reducción de la pérdida celular. Puesto que los patrones de proliferación varían mucho de unos tipos de tumores a otros, y ya que la repoblación acelerada es característica, por ejemplo, de los tumores de células escamosas, se ha sugerido que estos tumores retienen algunos de los mecanismos homeostáticos característicos de los tejidos de los que proceden (como la mucosa oral) (Trott y Kummermehr 1991) y la aceleración es así resultado de la compensación de la pérdida celular producida por la radiación u otros agentes.

Como la repoblación acelerada se manifiesta varias semanas después de comenzar el tratamiento (Withers y cols. 1988), puede modificarse la ecuación (6) para tener en cuenta este hecho:

$$DBE = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \kappa \text{MAX}(T - T_0, 0) \quad (7)$$

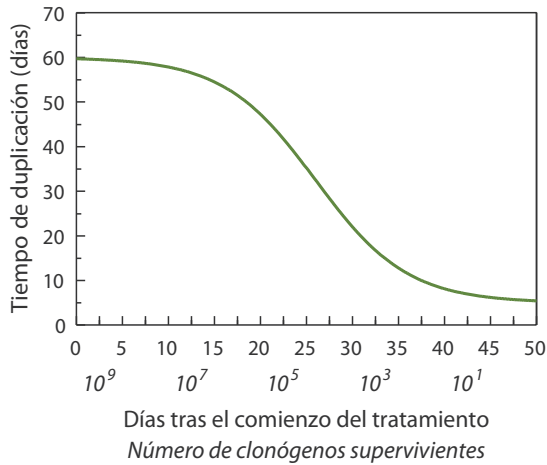


Figura 2. Posible evolución del tiempo de duplicación conforme progresa un tratamiento de acuerdo con la hipótesis de repoblación acelerada; en la fase final el tiempo de duplicación puede llegar a ser de unos pocos días.

Es decir, el efecto del tiempo total de tratamiento no se hace sentir si no superamos un cierto tiempo T_0 . Para tumores de cabeza y cuello la estimación para T_0 es de unos 28 ± 7 días para un intervalo de confianza del 95% (Dale y cols. 2002).

Aunque la ecuación (7) es la que se usa comúnmente en la práctica clínica, parece más natural considerar que el tiempo de duplicación, T_D , disminuye a lo largo del tratamiento de acuerdo con algún modelo; por ejemplo, con el de Gompertz. En la figura 2 se muestra la posible evolución del tiempo de duplicación a lo largo de un tratamiento conforme se produce una disminución de número de células tumorales. Naturalmente, considerar un tiempo de duplicación variable impide usar una expresión para la *DBE* tan sencilla como la dada por la ecuación (7); sin embargo, será fácil plantearlo así en las simulaciones que haremos más tarde. Nótese que el uso de un tiempo de duplicación variable considera automáticamente el efecto de la intensidad del tratamiento, pues su valor dependerá directamente del número de clonógenos presentes y, solo indirectamente, del tiempo.

3.2. Demora en el inicio de la Radioterapia

Para estimar las posibles implicaciones que la demora en el inicio de la Radioterapia puede tener sobre la pérdida de control tumoral o, lo que es equi-

valente, sobre la tasa de curación, podemos usar un razonamiento similar al empleado por Burnett (Burnett y cols. 2000).

La idea central del argumento es partir del valor de la probabilidad de control tumoral (PCT) para estimar el número de clonógenos supervivientes al tratamiento y, a partir de éste, poder responder a la cuestión de qué probabilidad de control tumoral cabría esperar si el tratamiento hubiera sufrido un retraso en su inicio de un tiempo T .

Para estimar el número medio de clonógenos (N) que han sobrevivido a un tratamiento que posee una determinada probabilidad de control tumoral, utilizaremos el modelo de Poisson para la PCT , cuya expresión viene dada por:

$$PCT = e^{-N} \quad (8)$$

con lo que el número medio de clonógenos supervivientes en una población de pacientes que hayan completado el tratamiento será:

$$N = -\ln(PCT) \quad (9)$$

Dado que el número de clonógenos supervivientes al final del tratamiento es proporcional al número de clonógenos al inicio del mismo, podemos establecer que si se produce un retraso de un tiempo T en el inicio del tratamiento, el número promedio de clonógenos supervivientes será N_T

$$N_T = N e^{\ln 2(T/T_D)} \quad (10)$$

en donde hemos asumido un crecimiento exponencial del número de clonógenos con un tiempo de duplicación T_D .

La probabilidad de control tumoral para los pacientes que han sufrido un retraso en el inicio del tratamiento de T días será ahora:

$$PCT = e^{-N_T} = e^{-N \exp(\ln 2(T/T_D))} \quad (11)$$

A modo de ejemplo, pensemos en un determinado tratamiento que presente una probabilidad de control tumoral del 50%. El número medio de clonógenos supervivientes será de 0,693 según la ecuación (9). Si estos pacientes hubieran sufrido una demora en el inicio de la Radioterapia de 45 días,

y suponiendo un tiempo de duplicación de 30 días para el tumor, el número medio de clonógenos supervivientes sería de 1,96, según la ecuación (10). En estas condiciones, la probabilidad de control tumoral será de 14% (ecuación (11)). En otras palabras, hemos estimado que la demora de 45 días en el inicio de la Radioterapia les ha supuesto a los pacientes pasar de una probabilidad de control tumoral del 50% al 14%.

Aunque estos valores son una mera estimación, parece justificada la necesidad de no producir demoras innecesarias en el inicio de los tratamientos después del diagnóstico del cáncer, así como entre la cirugía y la Radioterapia.

4. Simulación de la Radioterapia fraccionada

Los estudios clínicos retrospectivos tienen defectos importantes y la información que nos proporcionan es limitada. Si a esto añadimos que los ensayos clínicos aleatorios sobre los efectos de la demora o la interrupción de los tratamientos en Radioterapia fraccionada nos están vedados por constricciones éticas, cabe desear alguna suerte de experimentos virtuales en los que puedan realizarse ese tipo de ensayos sin comprometer la calidad del tratamiento de los pacientes reales. Estos ensayos pueden desarrollarse mediante técnicas de simulación Monte Carlo que permiten introducir en las poblaciones virtuales, objeto de tales ensayos, la variabilidad observada en los pacientes reales.

4.1. Procedimiento de simulación

En la Radioterapia del cáncer tras cirugía (o quimioterapia) podemos considerar tres etapas en la evolución de un tumor. La primera es el tiempo que va de la cirugía al comienzo de la Radioterapia, en ella los clonógenos que no han sido eliminados proliferan y el tumor crece. La segunda corresponde a la Radioterapia propiamente dicha, y en ella se produce una reducción del número de clonógenos como consecuencia de la radiación, pero ha de tenerse en cuenta que, durante el tiempo que media entre las distintas fracciones del tratamiento, se produce nuevamente la proliferación de los clonógenos tumorales. Por último, si el tumor no ha sido completamente eliminado por la Radioterapia, los clonógenos supervivientes lo harán crecer de nuevo hasta que sea detectable clínicamente. Este conjunto de acontecimientos puede ser modelado convenientemente mediante una simulación Monte Carlo, que incluirá, como ingredientes fundamentales, el crecimiento del tumor como consecuencia de la división celular y el efecto de la Radioterapia a través de la supervivencia celular.

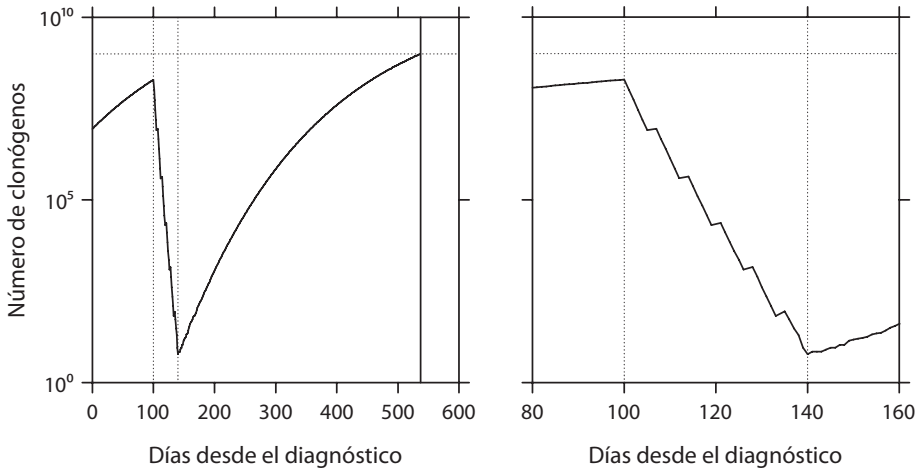


Figura 3. Evolución del número de clonógenos en la simulación de un tumor desde la cirugía (o desde el diagnóstico si no hay cirugía) y tras la aplicación de un tratamiento con radiaciones que no los destruye completamente. La figura de la derecha muestra un detalle en el que se aprecia mejor lo que acontece durante la Radioterapia.

Para simular la evolución de los tratamientos en las etapas que hemos descrito se genera un conjunto de tumores virtuales que reproducen la heterogeneidad en tamaños, cinética celular y respuesta a la radiación (supervivencia) que puede esperarse en la clínica (véanse los detalles de todo el procedimiento en (Al-Dweri y cols. 2004; Guirado 2012)). Para ello, los parámetros de la simulación se obtienen para cada tumor de acuerdo con una distribución de probabilidad adecuada. En la figura 3 puede verse un ejemplo de simulación que emplea los procedimientos descritos. En este ejemplo, un tumor crece durante 100 días tras la cirugía, que no ha conseguido eliminar todas sus células, hasta que comienza la Radioterapia. El tratamiento con radiaciones dura 40 días en los que, sesión tras sesión, el número de clonógenos disminuye; puede notarse la influencia de los 5 fines de semana en el aumento del número de células, que se aprecia con más detalle en la gráfica derecha. El tratamiento no ha tenido éxito y el tumor vuelve a crecer tras la Radioterapia hasta que alcanza un tamaño que permite su detección clínica un año y medio después, y que en la figura 3 corresponde a un contenido celular de 10^9 células. En esta simulación se ha utilizado el modelo de Gompertz para describir la proliferación celular, cuyo efecto puede apreciarse tanto en la lentificación del crecimiento del tumor tras la Radioterapia hasta que alcanza el tamaño que puede detectarse clínicamente, como en el aumento de la pendiente del tramo que indica el crecimiento durante los fines de semana conforme progresa la Radioterapia. Para evitar los artefactos de un tiempo de duplicación excesivo o muy pequeño, se han in-

troducido limitaciones en el valor máximo y mínimo que pueden alcanzar los tiempos de duplicación (180 y 5 días, respectivamente).

Para que los resultados de las simulaciones que se han descrito tengan significación clínica deben buscarse unos valores adecuados para sus parámetros relevantes: número de clonógenos inicial, valores del parámetro de proliferación (que dependerán del modelo de crecimiento usado), supervivencia y las distribuciones de probabilidad de estos parámetros en la población bajo estudio. Para fijarlos podemos servirnos de resultados clínicos reales. A pesar de las importantes deficiencias de los estudios clínicos retrospectivos, pueden emplearse para obtener datos valiosos que nos llevarán a los parámetros buscados.

Si disponemos de todos los datos que pueden recogerse de las historias clínicas de los pacientes sobre los que se hace un determinado estudio retrospectivo, podemos determinar las distribuciones reales de variables importantes para la respuesta de los tumores de esos pacientes a la radiación: dosis absorbida total, dosis por fracción, tiempo entre cirugía y Radioterapia (o entre cualquier otro tratamiento y la Radioterapia), interrupciones del tratamiento y momento en el que acontecen, y otras. Además, conocemos la tasa de curaciones de esa muestra de pacientes en particular y, para los que no se han curado, la distribución de los tiempos en que se manifiesta el fracaso del tratamiento tras el fin de la Radioterapia (aparición de la recidiva). Todas las causas de variabilidad pueden introducirse en las simulaciones directamente con las distribuciones determinadas en el análisis retrospectivo. De este modo, con la elección de tamaños tumorales de partida adecuados, trataremos de reproducir con la simulación el resultado clínico real observado, en cuanto a tasa de aparición de recidivas y porcentaje de control tumoral alcanzado. Para ello, debemos probar con diferentes conjuntos de valores para los parámetros que aún no se han fijado: los de crecimiento y los de supervivencia. A este proceso podemos llamarlo "sintonización" de la simulación.

4.2. Efecto de las demoras en el comienzo del tratamiento

A partir de un estudio sobre 214 pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello tratados con Radioterapia tras cirugía (Pedraza y cols. 2001), y empleando los métodos de simulación descritos en el apartado anterior, Al-Dweri (Al-Dweri y cols. 2004) obtiene los resultados que se muestran en la figura 4. Para un esquema de 60 Gy de dosis absorbida total, administrada en 5 fracciones semanales de 2 Gy, la probabilidad de control tumoral disminuye linealmente cuando el tiempo entre cirugía y Radioterapia, t_{SR} , aumenta. Las pendientes determinadas en varios posibles escenarios (en los que difieren el número de células clonogénicas tras cirugía y el modelo de crecimiento em-

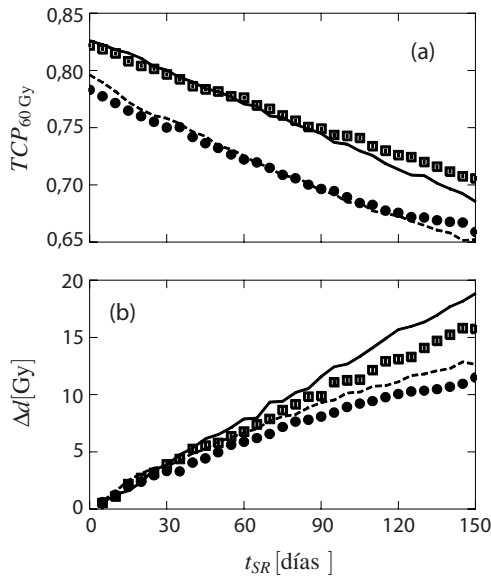


Figura 4. (a) Efecto del intervalo de tiempo entre cirugía y Radioterapia sobre la probabilidad de control tumoral. Las simulaciones se realizan considerando una dosis absorbida total de 60 Gy en varios escenarios posibles, en los que difieren el número de células tumorales tras la cirugía y el modelo de crecimiento empleado. (b) Aumento de la dosis absorbida total necesario para alcanzar la misma probabilidad de control, PCT , que se hubiese obtenido de no existir retraso alguno; los símbolos y curvas se corresponden con los mismos escenarios que en la gráfica (a). Las incertidumbres ($k = 2$) en las líneas son menores de 3% y no se han dibujado por claridad. Las incertidumbres para los datos representados mediante los símbolos son más pequeñas que éstos. Tomada de Al-Dweri (Al-Dweri y cols. 2004).

pleado) son prácticamente iguales y suponen una reducción de la probabilidad de control tumoral entre 0,08% y 0,1% por día de retraso en el inicio de la Radioterapia. Finalmente, las simulaciones permiten determinar la dosis absorbida extra necesaria para compensar el efecto de la repoblación tumoral entre la cirugía y la Radioterapia; esto es, el factor tiempo que, en este caso, está entre 0,09 y 0,13 Gy/día.

4.3. Efecto de las interrupciones en los tratamientos

Aplicaremos ahora los métodos expuestos al análisis de los resultados de un estudio retrospectivo que podría considerarse amplio en cuanto al número de pacientes que incluye. Se trata del trabajo publicado por Suwinski (Suwinski y cols. 2003), en el que se examina el efecto del tiempo en una muestra de 868 pacientes con cánceres de cabeza y cuello (laringe, cavidad oral, orofaringe e

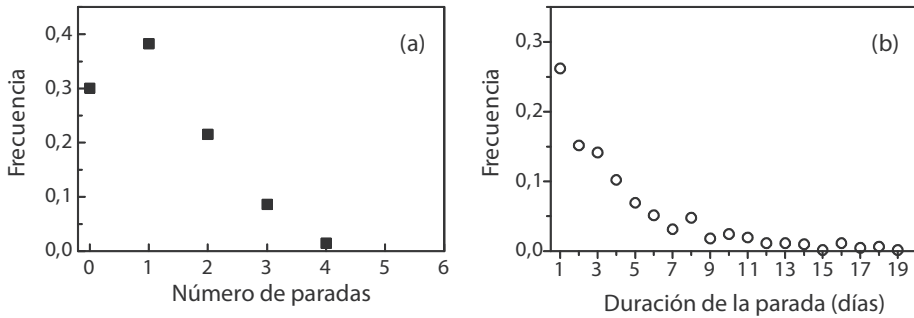


Figura 5. (a) Frecuencia del número de paradas en la muestra clínica de Suwinski (Suwinski y cols. 2003); para el 70% de los pacientes se interrumpe al menos una vez su tratamiento. (b) Distribución de la duración de las paradas en esta misma muestra de pacientes; la duración media de una parada es 4,8 días. Tomada de Guirado (Guirado 2012).

hipofaringe) que siguen un programa de Radioterapia tras cirugía y que no han recibido quimioterapia.

Emplearemos los datos de cinética celular deducidos del estudio de Pedraza (Pedraza y cols. 2001) para un determinado escenario del número de clonógenos inicial, e introduciremos en las simulaciones las distribuciones observadas en la muestra de pacientes de Suwinski (Suwinski y cols. 2003), para las siguientes variables: tiempo de retraso entre la cirugía y la Radioterapia, dosis absorbida total administrada en la Radioterapia y paradas que se producen a lo largo del tratamiento.

En la figura 5 se muestran las distribuciones para el número de paradas a lo largo del tratamiento y su duración. El 70% de los pacientes paran al menos una vez y la duración media de esta parada es de 4,8 días. La distribución del momento de la parada a lo largo del tratamiento es prácticamente uniforme en la muestra clínica; así, durante 6 semanas de tratamiento, el porcentaje de las paradas es: semana 1, 15%; semana 2, 16%; semana 3, 15%; semana 4, 18%; semana 5, 17%; semana 6, 13%; resto, 6%. De este modo se considera en las simulaciones.

En lugar de hacer una simulación con muchos pacientes realizaremos varias con 868 pacientes, distribuidos para cada tiempo de retraso como en la muestra empleada en el estudio clínico: menos de 30 días, 41; entre 30 y 60 días, 450; entre 61 y 90 días, 311; y más de 90 días, 66. El objetivo de esta forma de proceder es determinar la incertidumbre asociada a los resultados que puede ofrecernos el estudio retrospectivo que estamos analizando. En la figura 6(a) se muestran los resultados de las simulaciones para el modelo de crecimiento de Gompertz.

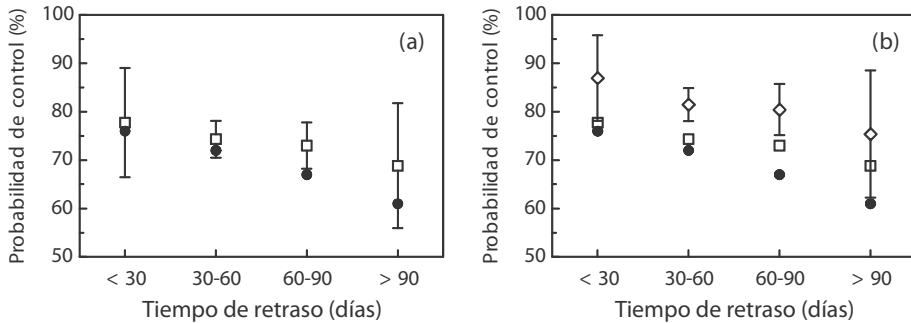


Figura 6. (a) Resultados de las simulaciones descritas para las demoras en el inicio de la Radioterapia consideradas en el estudio de Suwinski (Suwinski y cols. 2003)(cuadrados) junto a los datos clínicos indicados por estos autores (círculos). (b) Resultados de la simulación cuando se eliminan las paradas durante el tratamiento (rombos), cuando se tienen en cuenta (cuadrados) y datos clínicos (círculos). El estudio clínico no proporciona incertidumbres y las que corresponden a las simulaciones, que representan dos desviaciones típicas, se han determinado a partir de 15 simulaciones para cada tiempo de retraso con el mismo número de pacientes que incluye el estudio clínico. Tomada de Guirado (Guirado 2012).

El aspecto más destacable de estos resultados es la incertidumbre que cabe esperar de los datos obtenidos del estudio Suwinski (Suwinski y cols. 2003), y que la simulación nos proporciona de un modo directo. El estudio clínico, que emplea los métodos usuales de la estadística para estos casos, no puede realizar una estimación adecuada de las incertidumbres asociadas a estos datos, y por eso los autores no las muestran en su trabajo. A pesar de que 868 pacientes puede parecer un número suficiente para un estudio clínico, la simulación demuestra que es pequeño para conocer el efecto de la demora sobre el resultado de la Radioterapia; habida cuenta de las incertidumbres que cabe esperar, son posibles conjuntos de datos que muestren desde un efecto nulo hasta una importante influencia de la demora en la probabilidad de control. Esta es la razón de que unos estudios retrospectivos señalen una correlación entre la probabilidad de control tumoral y la espera para Radioterapia mientras que otros no.

Como resultado preliminar de la aplicación de estos métodos al caso de las interrupciones de la Radioterapia, en la figura 6(b) se muestran los datos de probabilidad de control tumoral tras efectuar las mismas simulaciones que antes cuando no hay paradas durante el tratamiento, de manera que todos los pacientes terminan su programa cuando está previsto. La diferencia en la probabilidad de control que se produce en esta situación es notable con respecto al caso en que las paradas tienen lugar, y supone entre el 6,5% y el 9,2% de variación absoluta en la *PCT*. Esta importante influencia de las interrupciones

en el efecto final de la Radioterapia para pacientes de cabeza y cuello explica por qué ha sido indicada por los estudios retrospectivos a pesar de sus deficiencias.

5. Conclusiones

En la Radioterapia fraccionada de algunos cánceres, como los de cabeza y cuello, la proliferación de las células tumorales puede ser muy intensa, sobre todo en la fase final de los tratamientos, cuando el número de células se reduce como consecuencia de las irradiaciones previas; esta proliferación puede comprometer el resultado de la terapia. También, para algunos tipos de cáncer considerados hasta ahora de proliferación lenta, como el de próstata, el aumento del tiempo de tratamiento puede ser perjudicial. Por tanto es necesaria una gestión adecuada de las interrupciones y demoras en la Radioterapia fraccionada, considerándolas explícitamente en los planes de calidad de las unidades que la practican.

Los avances en Radioterapia no provienen solo de los nuevos desarrollos en equipos e infraestructuras sino que pueden mejorarse los resultados de los tratamientos mediante la aplicación de planes de calidad y de actuaciones que requieren pequeñas inversiones. Este es el caso si se aplica una gestión adecuada de los tiempos en la Radioterapia fraccionada del cáncer.

A modo de ejemplo se describe en el anexo siguiente el procedimiento para la gestión de las interrupciones empleado en el Hospital San Cecilio de Granada; se trata de una adaptación de las recomendaciones internacionales a la práctica clínica de este centro.

6. Anexo “Actuaciones en caso de interrupción de los tratamientos”

En su elaboración se ha seguido el principio de que siempre es mejor tener un buen procedimiento, aunque incompleto, que tratar de conseguir el mejor de los posibles; cada hospital tiene sus particularidades y no siempre puede llegarse a la mejor de las soluciones, pero sí incorporar algunas mejoras en la práctica clínica.

En la descripción literal del procedimiento, que se muestra a continuación, se ha quitado el logotipo del centro hospitalario, el tipo y número de procedimiento y el nombre de las personas que han intervenido en su redacción, revisión y aprobación.

A. Ámbito de aplicación y objeto

En este documento se describe el procedimiento a seguir en el caso de la interrupción de los tratamientos de Radioterapia externa fraccionada que se administran en el Hospital San Cecilio de Granada.

En primer lugar se presentan los fundamentos clínicos y biológicos que permiten establecer un procedimiento concreto, después se indican los responsables de cada etapa de actuación y, por último, se dan las pautas generales que deben seguirse para cada tipo de tumor.

B. Generalidades

B.1. Principios en los que se basa este procedimiento

- Las interrupciones de la Radioterapia fraccionada son acontecimientos adversos que pueden comprometer la efectividad del tratamiento y requieren una consideración especial en el plan de calidad de la unidad clínica.
- Existe un responsable de iniciar el procedimiento y un responsable que decidirá las acciones correctoras necesarias.
- Se realizarán los registros precisos para archivar toda la información relevante, y existirá un responsable para ello que designará la unidad clínica.
- Las pautas a seguir y los medios de corrección más adecuados para cada caso se establecerán, bajo la supervisión de la Comisión de Garantía de Calidad en Radioterapia, de acuerdo con el conocimiento disponible y las recomendaciones de las sociedades nacionales e internacionales, y se actualizarán cuando el cambio de estas recomendaciones y conocimientos así lo indiquen.
- Existirán indicadores de calidad asociados a las interrupciones de los tratamientos y la unidad clínica, de acuerdo con las normas aceptadas para la mejor práctica clínica, los incluirá en su plan de calidad y en el proceso de mejora continua.

B.2. Clasificación de los pacientes. Aunque en la referencia (The Royal College of Radiologist 2008) se establecen tres categorías de pacientes en función de la intención del tratamiento y del tipo de tumor, en este procedimiento solo se utilizan dos categorías (para evitar confusión se nombran de modo diferente al habitual):

- *Categoría A:* tumores de proliferación rápida o intermedia para los cuales la intención de la Radioterapia es radical.

- *Categoría B*: tumores de proliferación intermedia en los que se usa un esquema hipofraccionado y pacientes para los cuales la intención de la Radioterapia es paliativa.

Aunque se ha considerado que los tumores de próstata son de proliferación lenta, debido a la larga duración de los tratamientos y a las nuevas pruebas científicas acumuladas (Vogelius y Bentzen 2013), en nuestro procedimiento se incluyen dentro de la categoría A.

B.3. Tipos de interrupciones

- *Interrupciones previstas*: de este tipo son las fiestas y los mantenimientos preventivos de las unidades de radiación. Se tendrán en cuenta en la fase de planificación inicial, durante la prescripción y en la sesión técnica.
- *Interrupciones fortuitas*: cualquier tipo de interrupción que no sea previsible antes de comenzar el tratamiento.

B.4. Formas de compensación. Se emplean tres posibles formas de compensación:

- Administrar dos fracciones diarias, separadas al menos 6 horas, de la misma dosis por fracción que las empleadas en el tratamiento que sigue el paciente.
- Administrar una fracción de mayor dosis, equivalente a dos fracciones del tratamiento original con respecto al daño tardío del tejido sano, considerando un valor de $\alpha/\beta = 3$ Gy. Esto supone, en general, el empleo de dosis por fracción de 3,0 o 3,2 Gy según se trate de un esquema de fracciones de 1,8 y 2,0 Gy, respectivamente.
- Administrar tantas fracciones como sea preciso al final del tratamiento; su número se calculará a partir del factor tiempo del tumor de que se trate. En general, y puesto que la solución planteada para los tumores de cabeza y cuello es la administración de dos fracciones al día, el factor tiempo considerado será 0,3 Gy/día.

C. Responsabilidades

- C.1. Del técnico de Radioterapia. Registrar en la ficha de tratamiento de cada paciente las interrupciones y el motivo por el que se han producido.
- C.2. Del radiofísico. Registrar las interrupciones de cada paciente en la base de datos de tratamientos.

Realizar el informe semanal de interrupciones. En este informe se incluyen todas las interrupciones que se han producido durante la semana y las medidas correctivas propuestas de acuerdo con este procedimiento. Para ello también realizará los cálculos oportunos dependientes del caso.

Comunicar al oncólogo radioterápico responsable de cada paciente que ha visto interrumpido su tratamiento este hecho y la medida correctora que propone.

- C.3.** Del oncólogo radioterápico. Adoptar, con la ayuda del informe del radiofísico y siguiendo este documento, la decisión final para cada paciente en particular del que sea responsable (también puede adoptar la decisión de no realizar corrección alguna).

D. Procedimiento

- D.1.** Interrupciones previstas. Se tendrán en cuenta en la fase de planificación inicial, durante la prescripción y en la sesión técnica. Para cada paciente el oncólogo radioterápico responsable establecerá si existe necesidad de realizar acciones concretas y su naturaleza, de acuerdo con este procedimiento y con la ayuda del resto de profesionales de la unidad clínica. En el caso de que se realicen acciones concretas se incluirán todos los detalles en el plan de tratamiento.

Existirá un plan especial para las fiestas navideñas y de Semana Santa.

- D.2.** Interrupciones fortuitas. Para cada paciente que sufra una interrupción, y en el mismo día en que acontezca, el técnico en Radioterapia encargado de la aplicación del tratamiento inicia el procedimiento comunicando al oncólogo radioterápico encargado del paciente que se ha producido la interrupción. El oncólogo responsable adopta, con la ayuda del radiofísico y siguiendo este documento, las acciones correctivas adecuadas para ese paciente en particular (también puede adoptar la decisión de no realizar corrección alguna). Tras el establecimiento, en su caso, del nuevo plan de tratamiento previsto se realizarán los registros oportunos que incluirán:

- Fecha de la parada.
- Motivo de la parada.
- Duración de la parada.
- Acción correctora empleada (también debe registrarse la decisión de no emprender ninguna acción correctora), que incluirá todos los

detalles sobre el nuevo esquema de tratamiento seguido, en particular los que atañen al fraccionamiento y la dosis absorbida total.

La forma en que se realizan los registros debe establecerse explícitamente. Se emplea para ello la base de datos de pacientes de Radioterapia que mantiene la Unidad de Radiofísica.

E. Indicadores de calidad

En el plan de calidad de la unidad de Radioterapia se evaluarán anualmente los siguientes aspectos:

- Número y duración de las paradas por patologías.
- Casos en los que se realiza corrección y método utilizado.
- Causas de las paradas.

F. Correcciones por tipo de tumor

Todos los casos serán estudiados individualmente aunque hay pautas generales según patologías que se indican en la siguiente tabla.

Categoría	Descripción	Patologías	Acciones	Factor tiempo en caso de ser necesario
A	Pacientes para los que cualquier interrupción del tratamiento puede tener consecuencias importantes para la curación de su enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> • Epidermoide de cabeza y cuello • Ca. de cérvix • Ca. de pulmón epidermoide 	<ul style="list-style-type: none"> • Dos fracciones diarias con una separación mínima de 6 horas entre ellas 	0,8 Gy/día
		<ul style="list-style-type: none"> • Próstatas de alto riesgo durante el tratamiento base 		0,3 Gy/día
		<ul style="list-style-type: none"> • Ca. de cérvix preoperatorio 	<ul style="list-style-type: none"> • Sustitución de una fracción estándar por una fracción no estándar de 3,0 o 3,2 Gy según sea la dosis por fracción de 1,8 o 2 Gy, respectivamente 	0,8 Gy/día
		<ul style="list-style-type: none"> • Ca. de recto preoperatorio 		0,3 Gy/día
		<ul style="list-style-type: none"> • Ca. de mama con fraccionamiento estándar • Ca. de mama hipofraccionado con "boost" si la interrupción se produce en el "boost" 	<ul style="list-style-type: none"> • Sesión de 3,2 Gy • Añadir sesiones al final del tratamiento 	0,3 Gy/día
		<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Añadir sesiones al final del tratamiento 	0,3 Gy/día
		<ul style="list-style-type: none"> • Próstata de alto riesgo en el "boost", o próstata de riesgo bajo o intermedio 	<ul style="list-style-type: none"> • Sesión de 3,2 Gy equivalente a dos sesiones de 2 Gy 	0,3 Gy/día

Categoría	Descripción	Patologías	Acciones	Factor tiempo en caso de ser necesario
B	Pacientes para los que las prolongaciones de tratamiento no tienen consecuencias clínicamente significativas y que, por tanto, no requieren acciones correctoras	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamientos paliativos • Mama hipofraccionada sin "boost" • Tumores cerebrales 	No se realiza compensación	

7. Referencias

- [1] AL-DWERI F.M.O., GUIRADO D., LALLENA A.M., PEDRAZA V. (2004). "Effect on tumour control of time interval between surgery and postoperative radiotherapy: an empirical approach using Monte Carlo simulation". *Phys. Med. Biol.* 49:2827-2839.
- [2] BARTON M.B., KEANET.J., GADALLA T., MAKI E. (1992). "The effect of treatment time and treatment interruption on tumour control following radical radiotherapy of laryngeal cancer". *Radiother. Oncol.* 23:137-143.
- [3] BENTZEN S.M., JOHANSEN L.V., OVERGAARD J., THAMES H.D. (1991). "Clinical radiobiology of squamous cell carcinoma of the oropharynx". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 20:1197-1206.
- [4] BENTZEN S.M., THAMES H.D. (1991). "Clinical evidence for tumour clonogen regeneration: interpretation of the data". *Radiother. Oncol.* 22:161-166.
- [5] BESE N.S., SUT P.A., OBER A. (2005). "The effect of treatment interruptions in the postoperative irradiation of breast cancer". *Oncology* 69:214-233.
- [6] BESE N.S., HENDRY J., JEREMIC B. (2007). "Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumour sites and practical methods for compensation". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 68:654-661.
- [7] BURNET N.G., BENSON R.J., WILLIAMS M.V., PEACOCK J.H. (2000). "Improving cancer outcomes through radiotherapy. Lack of UK radiotherapy resources prejudices cancer outcomes". *Br. Med. J.* 320:198-199.

- [8] CHAPPELL R., NONDAHL D.M., REZVANI M., FOWLER J.F. (1995). "*Further analysis of radiobiological parameters from the first and second british institute of radiology randomized studies of larynx/pharynx radiotherapy*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 33:509-518.
- [9] CHEN M., JIANG G.L., FU X.L., WANG L.J., QIAN H., CHEN G.Y., ZHAO S., LIU T.F. (2000). "*The impact of overall treatment time on outcomes in radiation therapy for non-small cell lung cancer*". Lung Cancer 28:11-19.
- [10] COX J.D., PAJAK T.F., ASBELL S., RUSELL A.H., PEDERSON J., BYHARDT R.W., EMANI B., ROACH M. (1993). "*Interruptions of high-dose radiation therapy decrease longterm survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 radiation therapy oncology group (RTOG) trials*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 27:493-498.
- [11] DALE R.G., JONES B. (1996). "*The reduction of tumour control with increasing overall time: mathematical consideration*". Br. J. Radiol. 96:830-838.
- [12] DALE R.G., HENDRY J.H., JONES B., ROBERTSON A.G., DEEHAN C., SINCLAIR J.A. (2002). "*Practical methods for compensating for missed treatment days in radiotherapy, with particular reference to head and neck schedules*". Clin. Oncol. 14:382-393.
- [13] DALE R.G. (1989). "*Time-dependent tumour repopulation factor in the linear-quadratic equations-implications for treatment strategies*". Radiother. Oncol. 15:371-382.
- [14] D'AMBROSIO D.J., LI T., HORWITZ E.M., CHEN D.Y., POLLACK A., BUYOUNOUSKI M.J. (2008). "*Does treatment duration affect outcome after radiotherapy for prostate cancer?*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 72: 1402-1407.
- [15] DE NEVE W., LYBEERT M.L.M., GOOR C., CROMMELIN M.A., RIBOT J.G. (1995). "*Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time*". Radiother. Oncol. 36:183-188.
- [16] DÖRR W. (2009). "*Time factors in normal-tissue responses to radiation*". En "*Basic clinical radiobiology*", 4ª ed. M.C. Joiner y A. van der Kogel (ed). Publicado por Hodder Arnold. 149-157.
- [17] ERRIDGE S.C., KERR G.R., DOWNING D., DUNCAN W., PRICE A. (2002). "*The effect of overall treatment time on the survival and toxicity of radical radiotherapy for cervical carcinoma*". Radiother. Oncol. 63:59-66.
- [18] FOWLER J.F. (1989). "*The linear quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy*". Br. J. Radiol. 62:679-694.

- [19] FOWLER J.F. (1991). "*The phantom of tumor treatment-continually rapid proliferation unmasked*". Radiother. Oncol. 22:156-158.
- [20] FOWLER J.F., LINDSTROM M.J. (1992). "*Loss of local control with prolongation in radiotherapy*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 23:457-467.
- [21] FYLES A., KEANE T.J., BARTON M., SIMM J. (1992). "*The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer*". Radiother. Oncol. 25:273-279.
- [22] GIRINSKY T., REY A., ROCHE B., HAIE C., GERBAULET A., RANDRIANARIVELLO H., CHASSAGNE D. (1993). "*Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: A critical parameter in treatment outcome*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 27:1051-1056.
- [23] GUIRADO D. (2003). "*El tiempo en radioterapia fraccionada*". En "*Radiobiología clínica*". Almería: Sociedad Española de Física Médica: 71-89.
- [24] GUIRADO D. (2012). "*Variabilidad en radiobiología*". Universidad de Granada.
- [25] HENDRY J.H., ROBERTS S.A., SLEVIN N.J., KEANE T.J., BARTON M.B., AGREN-CRONQVIST A. (1994). "*Influence of radiotherapy treatment time on control of laryngeal cancer: comparisons between centres in Manchester, UK and Toronto, Canada*". Radiother. Oncol. 31:14-22.
- [26] HENDRY J.H., BENTZEN S.M., DALE R.G., FOWLER J.F., WHELDON T.E., JONES B., MUNRO A.J., SLEVIN N.J., ROBERTSON A.G. (1996). "*A modelled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy*". Clin. Oncol. 8:297-307.
- [27] JACK R.H., DAVIES E.A., ROBINSON D., SAINSBURY R., MOLLER H. (2007). "*Radiotherapy waiting times for women with breast cancer: a population-based cohort study*". BMC Cancer 7:71.
- [28] JAMES N., WILLIAMS M., SUMMERS E., JONES K., COTTIER B. (2008). "*The management of interruptions to radiotherapy in head and neck cancer: an audit of the effectiveness of National Guidelines*". Clin. Oncol. 20:599-605.
- [29] KAJANTI M., HOLSTI L.R., HOLSTI P., MÖYKKYNNEN K. (1993). "*Effect of split-course radiotherapy on survival and local control in advanced localized prostatic carcinoma*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 26:211-216.
- [30] KAJANTI M., KALETA R., KANKAANRANTA L., MUHONEN T., HOSTI L. (1995). "*Effect of overall treatment time on local control in radical radiotherapy for squamous cell carcinoma of esophagus*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 32:1017-1023.

- [31] KEANE T.J. (1994). "*Limits to the analysis and interpretation of non-experimental clinical data*". Radiother. Oncol. 30:95-98.
- [32] KOUKOURAKIS M., HLOUVERAKIS G., KOSMA L., SKARLATOS J., DAMILAKIS J., GIATROMANOLAKI A., YANNAKAKIS D. (1996). "*The impact of overall treatment time on the results of radiotherapy for non-small cell lung cancer*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 34:315-322.
- [33] LALLENA A.M., GUIRADO D. (2007). "*Study of the time factor in fractionated radiotherapy by Monte Carlo methods*". Radiother. Oncol. 84 (Suppl. 1): S57-8.
- [34] LANCIANO R.M., PAJAK T.F., MARTZ K.M., HANKS G.E. (1993). "*The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiations: a patterns-of-care study*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 25:391-397.
- [35] LEE A.W., CHAN D.K., FOWLER J.F., POON Y.F., FOO W., LAW S.C., O S.K., TUNG S.Y., CHAPPELL R. (1995). "*Effect of time, dose and fractionation on local control of nasopharyngeal carcinoma*". Radiother. Oncol. 36:24-31.
- [36] LEÓN X., DE VEGA M., ORÚS C., MORÁN J., VERGÉS J., QUER M. (2003). "*The effect of waiting time on local control and survival in head and neck carcinoma patients treated with radiotherapy*". Radiother. Oncol. 66:277-281.
- [37] MACIEJEWSKI B., WITHERS H.R., TAYLOR J.M.G., HLINIAK A. (1989). "*Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: tumor dose-response and repopulation*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 16:831-843.
- [38] MACIEJEWSKI B., MAJEWSKI S. (1991). "*Dose fractionation and tumour repopulation in radiotherapy for bladder cancer*". Radiother. Oncol. 21:163-170.
- [39] MACKILLOP W.J. (2007). "*Killing time: the consequences of delays in radiotherapy*". Radiother. Oncol. 84:1-4.
- [40] MAJEWSKI W., MACIEJEWSKI B., MAJEWSKI S., SUWINSKI R., MISZCZYK L., TARNAWSKI R. (2004). "*Clinical radiobiology of stage T2-T3 bladder cancer*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 60:60-70.
- [41] MIRALBELL R., ROBERTS S.A., ZUBIZARRETA E., HENDRY J.H. (2012). "*Dose fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5 969 patients in seven international institutional data sets: $\alpha/\beta = 1.4 (0.9-2.2)$ Gy*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 82:17-24.

- [42] MOONEN L., VOET H., DE NIJS R., HORENBLAS S., HART A.A.M., BARTELINK H. (1998). "*Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control*". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 42: 525-530.
- [43] OVERGAARD J., HJELM-HANSEN M., JOHANSEN L.V., ANDERSEN A.P. (1988). "*Comparison of conventional and split-course radiotherapy as primary treatment in carcinoma of the larynx*". *Acta Oncol.* 27:147-152.
- [44] PARSONS J.T., BOVA F.J., MILLION R.R. (1980). "*A re-evaluation of split-course technique for squamous cell carcinoma of the head and neck*". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6:1645-1652.
- [45] PEDRAZA V., GUERRERO M.R., LUNA DEL CASTILLO J.D. (2001). "*Time-dose-response relationships in postoperatively irradiated patients with head and neck squamous cell carcinomas*". *Radiother. Oncol.* 60:137-145.
- [46] PÉREZ C.A., GRIGSBY P.W., CASTRO-VITA H., LOCKETT M.A. (1995). "*Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy*". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 32:1275-1288.
- [47] PÉREZ C.A., MICHALSKI J., MANSUR D., LOCKETT M.A. (2004). "*Impact of elapsed treatment time on outcome of external-beam radiation therapy for localized carcinoma of the prostate*". *Cancer* 10:349-356.
- [48] PETEREIT D.G., SARKARIA J.N., CHAPPELL R., FOWLER J.F., HARTMANN T.J., KINSELLA T.J., STITT J.A., THOMADSEN B.R., BUCHLER D.A. (1995). "*The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma*". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 32:1301-1307.
- [49] RÍOS M.B., GARCÍA S., CASTRO I.J., RICHARTE J.M., ARIZA M., GUERRERO R., ALMANSA J., RODRIGUEZ M., CASTILLO I., VILCHES M., BAQUERO L., ROLDÁN J.M., QUINONES L.A., DÍAZ L., BÉJAR A., HERNÁNDEZ P., JAÉN J., GUIRADO D. (2009). "*A study about the interruption causes in fractionated radiotherapy*". *Radiother. Oncol.* 96 (Suppl. 1):S618.
- [50] ROBERTS S.A., HENDRY J.H. (1993). "*The delay before onset of accelerated tumour cell repopulation during radiotherapy: a direct maximum-likelihood analysis of a collection of worldwide tumour-control data*". *Radiother. Oncol.* 29:69-74.
- [51] ROBERTS S.A., HENDRY J.H., BREWSTER A.E., SLEVIN N.J. (1994). "*The influence of radiotherapy treatment time on the control of laryngeal cancer: a direct analysis of data from two British Institute of Radiology trials to calculate the lag period and the time factor*". *Br. J. Radiol.* 67:790-794.

- [52] ROBERTSON C., ROBERTSON A.G., HENDRY J.H., ROBERTS S.A., SLEVIN N.J., DUNCAN W.B., MACDOUGALL R.H., KERR G.R., O'SULLIVAN B., KEANE J.J. (1998). "Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centres". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40: 319-329.
- [53] SAARILAHTI K., KAJANTI M., LEHTONEN H., HÄMÄLÄINEN T., JOENSUU H. (1998). "Repopulation during radical radiotherapy for T1 glottic cancer". *Radiother. Oncol.* 47:155-159.
- [54] SLEVIN N.J., HENDRY J.H., ROBERTS S.A., AGREN-CRONQVIST A. (1992). "The effect of increasing the treatment time beyond three weeks on the control of T2 and T3 laryngeal cancer using radiotherapy". *Radiother. Oncol.* 24:215-220.
- [55] SUWINSKI R., SOWA A., RUTKOWSKI T., WYDMANSKI J., TARNAWSKI R., MACIEJEWSKI B. (2003). "Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56:399-412.
- [56] TAYLOR J.M., WITHERS H.R., MENDENHALL W.M. (1990). "Dose-time considerations of head and neck squamous cell carcinomas treated with irradiation". *Radiother. Oncol.* 17:95-102.
- [57] THAMES H.D., BENTZEN S.M., TURESON I., OVERGAARD M., VAN DER BOGAERT W. (1990). "Time-dose factors in radiotherapy : a review of the human data". *Radiother. Oncol.* 19:219-235.
- [58] THAMES H.D., KUBAN D., LEVY L.B., HORWITZ E.M., KUPELIAN P., MARTINEZ A., MICHALSKI J., PISANSKY T., SANDLER H., SHIPLEY W., ZELEFSKY M., ZIETMAN A. (2010). "The role of overall treatment time in the outcome of radiotherapy of prostate cancer: An analysis of biochemical failure in 4839 men treated between 1987 and 1995". *Radiother. Oncol.* 96: 6-12.
- [59] THE ROYAL COLLEGE OF RADIOLOGIST (2008). Board of Faculty of Clinical Oncology. "The timely delivery of radical radiotherapy: standards and guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions". 3ª edición. Londres. The Royal College of Radiologist.
- [60] TRAVIS E.L., TUCKER S.L. (1987). "Isoeffect models and fractionated radiation therapy". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13:283-287.
- [61] TROTT K.R., KUMMERMEHR J. (1991). "Rapid repopulation in radiotherapy: a debate on mechanism. Accelerated repopulation in tumours and normal tissues". *Radiother. Oncol.* 22:159-160.

- [62] TUCKER S.L., TRAVIS E.L. (1990). "*Comments on a time-dependent version of the linear quadratic model*". Radiother. Oncol. 18:155-163.
- [63] VOGELIUS I.R., BENTZEN S.M. (2013). "*Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news?*" Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 85:89-94.
- [64] WHELDON T.E., AMIN A.E. (1988). "*The linear-quadratic model*". Br. J. Radiol. 61:700-702.
- [65] WITHERS H.R., TAYLOR J.M.G., MACIEJEWSKI B. (1988). "*The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy*". Acta Oncol. 27:131-146.
- [66] WYATT R.M., JONES B.J., DALE R.G. (2008). "*Radiotherapy treatment delays and their influence on tumour control achieved by various fractionation schedules*". Br. J. Radiol. 81:549-563.

Tema 8:
Relaciones dosis-respuesta
en Radioterapia

**José Manuel de la Vega Fernández
Damián Guirado Llorente**

Relaciones dosis-respuesta en Radioterapia

*José Manuel de la Vega Fernández
Damián Guirado Llorente
Hosp. Univ. San Cecilio de Granada
Servicio Andaluz de Salud
jasx77@gmail.com
damian.guirado.llorente@gmail.com*

1. Introducción

En los temas anteriores se ha considerado la naturaleza del cáncer y su posible tratamiento mediante la irradiación de los tejidos sobre los que se asienta. La Radioterapia persigue detener el crecimiento de los tumores y, como efecto secundario, produce lesiones en los tejidos sanos que circundan a estos tumores. Es preciso, por tanto, definir qué es el crecimiento tumoral y cómo puede evaluarse la respuesta de los tumores a la radiación; también, cuál es la estructura de organización de los tejidos sanos y su respuesta a la agresión que suponen las radiaciones ionizantes. En este tema mostraremos algunas formas de hacerlo pero, antes, es menester que dediquemos al menos unos párrafos a definir en qué consiste y qué perseguimos con la Radioterapia. Ciertamente, esto ha sido expresado ya en este libro, pero necesitamos hacerlo una vez más en el contexto adecuado para desarrollar este tema.

Cuando un paciente termina su terapia deberíamos preguntarnos si el tratamiento ha sido de calidad. Para responder a esta pregunta hemos de aclarar primero qué significa calidad. El Real Decreto sobre Calidad en Radioterapia selecciona de entre varias definiciones posibles la siguiente: *conjunto de características de un proceso radioterapéutico que le confieren la aptitud para satisfacer las necesidades establecidas y las implícitas del paciente*. Así pues, la calidad debe satisfacer las necesidades establecidas por algún tipo de contrato entre el paciente y el departamento de Radioterapia. El consentimiento informado puede hacer las veces de tal contrato, y debe expresar tanto las pretensiones del tratamiento como sus riesgos. Por tanto, se refiere en primer lugar a la intención terapéutica, que puede ser radical o paliativa.

Un tratamiento tiene intención radical cuando pretende disminuir el número de células tumorales hasta un nivel con el que se consiga el control local permanente del tumor. En el caso de un tratamiento con intención paliativa, se persigue disminuir los síntomas producidos por el crecimiento neoplásico, por ejemplo, el dolor cuando existen metástasis óseas. Por tanto, la mejoría del paciente se refiere a la finalidad establecida por el médico especialista en Oncología radioterápica al inicio del proceso de tratamiento. Puesto que la irradiación de células tumorales se hace a costa de irradiar también tejidos sanos, esperamos efectos secundarios que, en función de la situación particular de cada paciente, obligan a establecer si el tratamiento es o no aceptable y a elegir una técnica terapéutica adecuada al caso.

Antes de seguir hemos de matizar dos cosas. En primer lugar, la Radioterapia se aplica en casi todos los casos junto con cirugía o quimioterapia, por consiguiente es difícil contemplar el resultado de un tratamiento atendiendo exclusivamente al efecto de la radiación. Por otra parte, las definiciones de los volúmenes relevantes para el tratamiento están sujetas a incertidumbres y, en ciertos casos, no podrán incluir todos los tejidos en los que existe enfermedad. Si un tratamiento no se aplica a sabiendas en todo el volumen en el que se sospecha la existencia de enfermedad, no podrá considerarse radical y, por tanto, en esta situación la ausencia de control tumoral no es un fracaso, sino la consecuencia más probable de una mala elección del objetivo terapéutico.

Si hemos logrado ponernos de acuerdo sobre lo que significa el éxito y el fracaso de un tratamiento, debemos establecer para cada caso particular la valoración del resultado terapéutico. Esto pasa por el seguimiento del paciente durante años; periódicamente registraremos la evolución de cada individuo: en lo que se refiere al tumor, si ha sido controlado o aparecen recidivas; y en lo que respecta a los tejidos sanos, si se observa el desarrollo de efectos crónicos producidos por la radiación. De este modo se genera la retroactividad en el proceso radioterápico que permite cerrar el bucle de la calidad: el conocimiento de los efectos a largo plazo nos permite diseñar estrategias de tratamiento cuyos resultados solo se entenderán tras un largo seguimiento de los pacientes. Por tanto, la programación de un tratamiento depende del conocimiento de los resultados de otros tratamientos, lo que supone el análisis de distribuciones estadísticas para conjuntos de pacientes suficientemente grandes de los que se tengan datos de buena calidad, es decir, obtenidos con un control adecuado de los registros y de todas las variables que intervienen en el procedimiento: volúmenes irradiados, distribuciones de dosis en esos volúmenes y otras. Solo así alcanzaremos un nivel de conocimientos adecuado que nos permita establecer el objetivo de la terapia con precisión y evaluar, también con precisión, si el resultado se corresponde o no con lo pretendido.

De los estudios clínicos se tratará en el próximo tema, en lo que sigue se consideran las bases cuantitativas para analizar las relaciones dosis-respuesta de los tumores y los tejidos sanos. En primer lugar, hablaremos sobre la respuesta de los tumores a la radiación; después abordaremos los modelos de respuesta de los tejidos sanos, y analizaremos en profundidad el concepto de tolerancia y las herramientas que permiten valorar tratamientos alternativos; finalmente, se tratará con brevedad de la individuación de la Radioterapia.

2. Respuesta de los tumores a la radiación

2.1. Modelos de crecimiento tumoral

Uno de los aspectos característicos del cáncer es el crecimiento, por tanto, una evaluación del resultado del tratamiento de un tumor comienza por el examen de la evolución de su tamaño a lo largo del tiempo. En el tema 2 se han definido la regresión tumoral y los conceptos asociados a ella (recaída, remisión completa y otros). Examinaremos ahora cómo puede establecerse una evaluación cuantitativa del resultado del tratamiento mediante el examen de la evolución del volumen tumoral a través de un modelo matemático que lo describa. Hemos visto en el tema precedente que la utilidad de estos modelos va más allá de lo que supone una lección en un curso de Radiobiología, mostrando su aplicación al estudio de un problema importante en Radioterapia: el efecto del tiempo total de tratamiento en el resultado de la Radioterapia fraccionada.

Ya se ha mostrado que el modelo más simple de crecimiento que puede plantearse es el exponencial. Este modelo se caracteriza por un tiempo de duplicación constante y esto, que puede considerarse adecuado cuando los períodos de observación son cortos, no se corresponde con la evidencia clínica y experimental de que el crecimiento se ralentiza cuando el tamaño de los tumores se hace más grande. Este enlentecimiento es consecuencia de la distribución de nutrientes en el seno de los tumores, que se va modificando con su tamaño y produce el desarrollo de regiones hipóxicas, donde no hay proliferación, y de necrosis por muerte celular. En la figura 1 se presenta un esquema del proceso de crecimiento y la curva sigmoidea que lo describe.

De entre los modelos que pueden reproducir este comportamiento uno de los más sencillos y, por ello, de los más usados, es el modelo de Gompertz. Su expresión matemática es la siguiente:

$$V(t) = V_0 \exp \{A [1 - \exp(-at)]\} \quad (1)$$

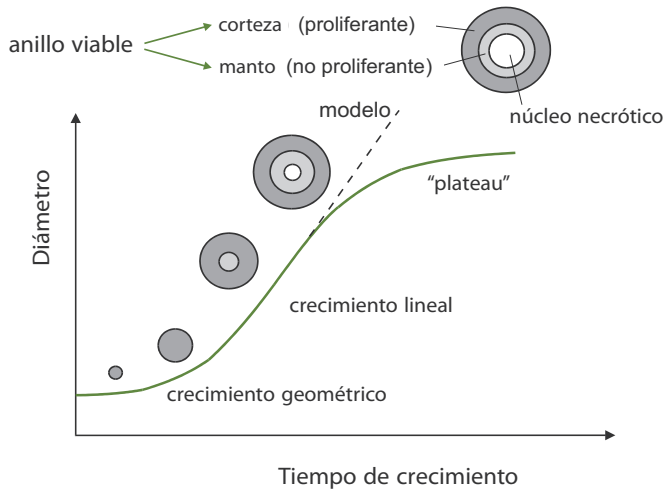


Figura 1. Representación de la evolución del tamaño de un tumor para el que permanece constante el espesor de la capa de células que se dividen (proliferantes); esto responde a la hipótesis de que la penetración de los nutrientes en el seno del tumor solo se produce hasta una determinada profundidad desde el exterior (Conger y Ziskin 1983). El modelo predice un crecimiento indefinido, al contrario de lo que sucede para el modelo de Gompertz, en el que existe un volumen máximo.

donde A y a son los parámetros del modelo (constantes para un determinado tumor) y V_0 es el volumen inicial (en el tiempo $t = 0$).

Uno de los defectos de este modelo es la predicción de un volumen máximo que contradice nuestra experiencia de que los tumores no cesan en su crecimiento. Sin embargo, visto desde otra perspectiva, este aparente artefacto del modelo puede explicarse atendiendo a lo que sucede en la realidad biológica: los tumores ralentizan su crecimiento cuando se topan con barreras que les impiden crecer o acceder a los nutrientes, sin embargo, una vez superadas estas barreras, el crecimiento se acelera de nuevo como en tirones. El volumen máximo del modelo de Gompertz viene dado por:

$$V_{\text{máx}} = V_0 \exp(A) \quad (2)$$

En la figura 2 se presenta una comparación entre el modelo exponencial y el de Gompertz. Como puede observarse, ambos modelos representan adecuadamente el crecimiento en las primeras fases de expansión del tumor; pero, mientras que el modelo exponencial predice un crecimiento indefinido al mismo ritmo durante todo el proceso, el de Gompertz muestra el fenómeno del

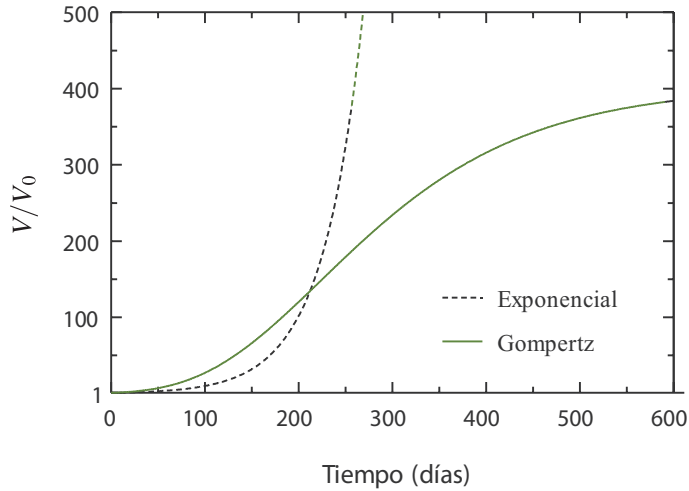


Figura 2. Representación gráfica de los modelos exponencial y de Gompertz. El tiempo de duplicación para el modelo exponencial es de 30 días. En el modelo de Gompertz los parámetros son: $A = 6$, $a = 0,008 \text{ días}^{-1}$.

enlentecimiento. Esto se expresa matemáticamente diciendo que el modelo exponencial tiene un tiempo de duplicación constante, $T_D = 30$ días para el ejemplo mostrado en la figura; es decir, cuando pasan 30 días desde un tiempo de referencia el tamaño se duplica. Para el modelo de Gompertz el tiempo de duplicación es variable: aumenta cuando el tumor se hace más grande, es decir, es preciso cada vez más tiempo para que el tamaño se haga el doble del tomado como referencia en un determinado instante. Es más, llega un momento en que el tumor ya no podrá doblar su tamaño (porque es más de la mitad del volumen máximo) y el tiempo de duplicación se hará infinito. Todo esto también puede verse a la inversa, cuando el tratamiento va destruyendo células del tumor las que quedan proliferan más rápidamente, T_D se hace cada vez más corto. Esto permite explicar el fenómeno de la proliferación acelerada del que se hablaba en el tema 7; allí, en la figura 2, se describía el hecho experimental de la repoblación acelerada de algunos tumores humanos. Por ejemplo, durante las primeras semanas de un programa terapéutico para el tratamiento del cáncer de laringe, las interrupciones parecen tener menos influencia sobre el control local de la enfermedad de la que tienen si se producen en las últimas semanas.

Como se anunciaba antes, mediante un modelo de crecimiento podemos establecer algunos parámetros que nos permitan describir cuantitativamente el resultado del tratamiento atendiendo a la evolución del volumen tumoral. En

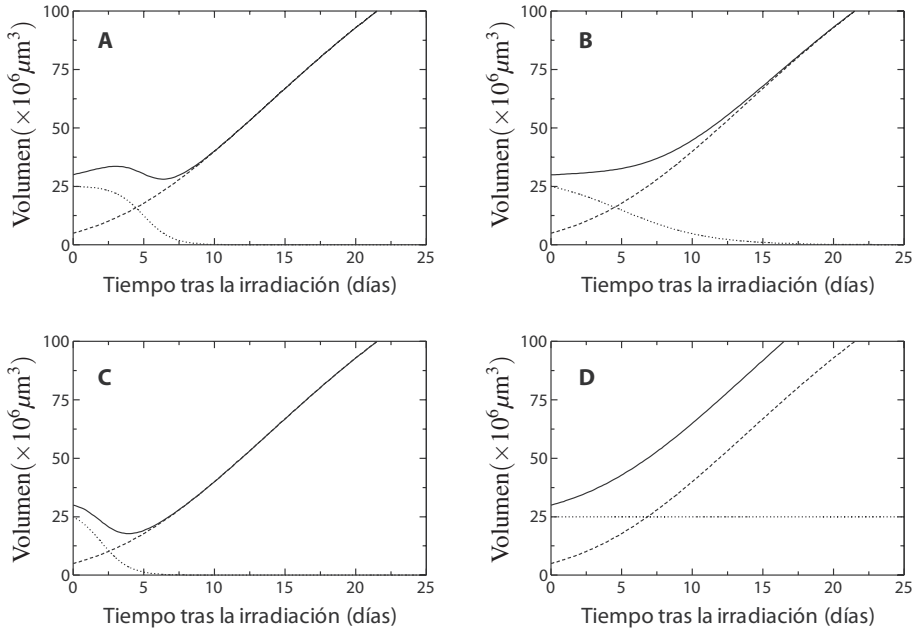


Figura 3. Modelos de la respuesta de un tumor a la radiación cuando, tras ésta, se le supone compuesto de dos poblaciones celulares que evolucionan por separado: la de células supervivientes, que crece de acuerdo con el modelo de Gompertz, y la de células muertas, que se van eliminando del tumor. La evolución de la población superviviente se representa por la línea de trazos y la línea de puntos representa la evolución de las células muertas. La población conjunta está representada por la línea continua. En (A), (B) y (C) la eliminación se produce a ritmos diferentes. En (D) no se eliminan las células muertas y éstas permanecen en el agregado tumoral durante mucho tiempo. En todos los casos $V_0 = 30 \times 10^6 \text{ mm}^3$ y $V_{0,\text{sup}} = 5 \times 10^6 \text{ mm}^3$. Para más detalles del modo en que se obtienen estas curvas véase Guirado (Guirado 2012).

general, no es posible aplicar esto de modo inmediato a los pacientes, puesto que un conocimiento del volumen tumoral con el detalle preciso es imposible en este caso; sin embargo, en el laboratorio sí puede estudiarse la evolución de tumores de experimentación durante un largo período de tiempo. Esto permite comparar la evolución de estos tumores cuando se dejan crecer “libremente” (en un medio de cultivo o en un animal) y cuando se someten a ciertos tratamientos (con radiaciones, drogas, etc.). En la figura 3 se muestra un modelo para la respuesta de los tumores cuando son irradiados; la hipótesis básica es que la población celular puede dividirse, tras la irradiación, en dos grupos: el de células muertas y el de células supervivientes.

$$V(t) = V_{\text{sup}}(t) + V_m(t) \tag{3}$$

Las células supervivientes serán las responsables del “recrecimiento” del tumor y de la recaída. Por tanto, este modelo permite, una vez tomadas las funciones adecuadas para describir la evolución de cada población, calcular la supervivencia de las células de un tumor de experimentación sin disgregarlo en sus constituyentes (y, por tanto, con la menor perturbación del sistema experimental) mediante el estudio de la variación de su volumen a lo largo del tiempo. La supervivencia celular y su representación en curvas de supervivencia son imprescindibles en el desarrollo teórico de la Radiobiología (véase el tema 4).

2.2. Relaciones dosis-respuesta para los tumores

En este contexto una relación dosis-respuesta es la expresión matemática de la variación con la dosis absorbida de un determinado efecto sobre un tejido humano o un cultivo celular, simbólicamente:

$$\text{Efecto} = \text{Efecto}(D) \quad (4)$$

Así, los primeros ejemplos de relaciones de dosis-respuesta son las curvas de supervivencia que se han estudiado con detalle en el tema 4. En ese caso, el efecto es la fracción de células supervivientes que son capaces de generar una colonia, efecto que es una función decreciente de la dosis absorbida (disminuye cuando la dosis absorbida aumenta). No obstante, cuando hablamos de relación dosis-respuesta, por lo común nos referimos a la relación entre un efecto global sobre el tejido, entendido como un conjunto de síntomas clínicos, y la dosis absorbida en ese tejido; en general, estas curvas representan una función creciente con la dosis absorbida: la gravedad o probabilidad del efecto aumentan cuando la dosis absorbida aumenta. Usualmente, las funciones con las que trabajaremos establecen un efecto y su gravedad como “efecto final” (“*end point*”), por lo que son una representación de la incidencia de ese efecto con la dosis absorbida. Por ejemplo, la descamación seca y la descamación húmeda son dos efectos finales distintos que se valoran en la piel, y se establecerán relaciones de dosis-respuesta distintas en cada uno de esos casos. En lo que sigue trabajaremos siempre con estas relaciones de *dosis-incidencia*.

Para los tumores lo que más nos interesa es la probabilidad de control tumoral (*PCT*), por cuanto el objetivo del tratamiento es la destrucción de todo crecimiento maligno. Para un paciente en particular, después de un programa de Radioterapia completo, el control tumoral se producirá o no se producirá; es decir, la respuesta a la pregunta ¿hay control local de la enfermedad?, será sí o no. Para cada paciente que recibe un determinado esquema de tratamiento en unas determinadas condiciones (definido por su dosis absorbida total, dosis

por fracción, tiempo de tratamiento, etc.), y si suponemos que todas las células tumorales son irradiadas con la misma dosis absorbida, la función de dosis-respuesta será prácticamente un escalón: no hay curación si la dosis absorbida está por debajo de cierto valor (la función toma el valor 0) y sí la hay cuando lo supera (la función vale 1). En realidad, la naturaleza probabilística de la muerte celular hace que este escalón no sea perfecto y, más que una dosis absorbida concreta que separa la curación de la falta de curación, tenemos un pequeño intervalo de dosis absorbida para el que la probabilidad de curación va pasando desde 0 hasta 1. En la figura 4 se representa la curva de probabilidad de control tumoral para 5 pacientes diferentes (o grupos de pacientes muy homogéneos en cuanto a las características de su enfermedad y del tratamiento que reciben); están separadas porque cada paciente y cada tratamiento particular tienen características propias: número de células tumorales, sensibilidad de estas células a la radiación, forma de administrar la dosis absorbida y otras. Si suponemos ahora que el tratamiento de un paciente en particular puede darse de formas ligeramente distintas, de manera que la distribución de dosis no sea uniforme ni exactamente la misma en todos los casos, este escalón abrupto se suaviza un poco, lo que se traduce en una menor pendiente de la curva de probabilidad de control: los “defectos” en la distribución de dosis inclinan la curva (porque la función distribución de probabilidad de la que proviene se hace más ancha). Estos defectos proceden de las incertidumbres asociadas al cálculo de la propia distribución de dosis, de las incertidumbres en la definición de los volúmenes de interés y de los errores en la administración de los tratamientos. En la figura 4 se ha representado el efecto global de todo esto sobre la curva de *PCT* del paciente número 3 mediante una línea de trazos.

Pero las causas de la mezcla estadística no acaban aquí; además de todo lo anterior, no conocemos el valor de la dosis absorbida por encima del cual se produciría la curación para un paciente en particular, y solo tenemos una idea estadística de la probabilidad de curación a partir del análisis de los resultados de muchos tratamientos semejantes aplicados a grupos extensos de pacientes. Esto supone que la curva de probabilidad de control de la población se obtiene como promedio de las curvas individuales, y que su pendiente se hace todavía más pequeña. En la figura 4 se representa mediante la línea continua gruesa la curva representativa de la probabilidad de control tumoral para la población de pacientes en su conjunto.

Para expresar matemáticamente todo esto hemos de elegir un modelo. Consideremos, en primer lugar, un modelo basado en la biología del problema (es lo que solemos llamar *modelo mecanicista*, puesto que trata de explicar el fenómeno biológico a partir de leyes mecánicas que cumple el mundo inorgánico): el control local es consecuencia de la muerte de las células que componen el tumor, y todas ellas son idénticas en cuanto a su respuesta a la irradia-

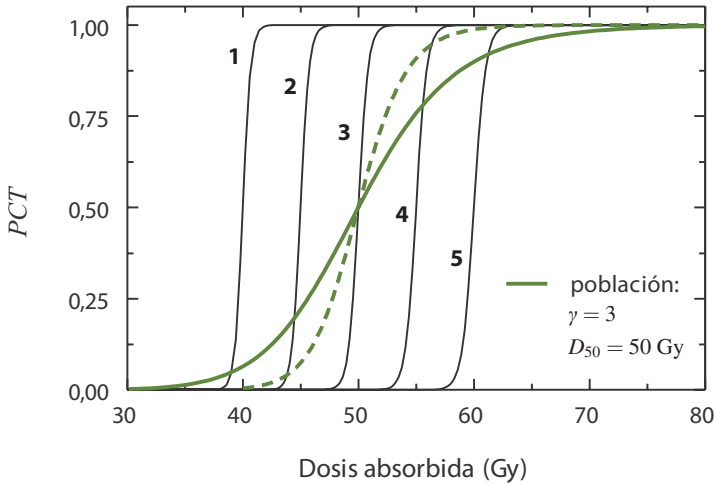


Figura 4. Curvas de probabilidad de control tumoral para cinco pacientes individuales (líneas finas) y para la población en su conjunto (línea gruesa). La variabilidad en las características tumorales y de distribución de dosis en la población produce curvas de control con menor pendiente.

ción. Como se ha visto en el tema 4, la naturaleza de la supervivencia celular es probabilística, y el modelo de Poisson puede describirla. Por tanto, el control tumoral, que se produce si no existen células clonogénicas tras el tratamiento, tiene una probabilidad expresada por:

$$PCT(D) = \exp(-N) \quad (5)$$

donde N es el número de clonógenos supervivientes tras un cierto esquema de tratamiento con dosis absorbida total D . Si ahora tomamos la supervivencia a partir del modelo lineal cuadrático, podremos expresar N del modo conocido:

$$N(D) = N_0 \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (6)$$

donde N_0 es el número de clonógenos tumorales al inicio del tratamiento. Simplificamos un poco las cosas, y para este análisis es adecuado hacerlo, si tomamos solo el término lineal de la ecuación anterior para llevarlo a la expresión de la probabilidad de control tumoral:

$$PCT(D) = \exp[-N_0 \exp(-\alpha D)] \quad (7)$$

Esta expresión del modelo de Poisson hace depender la probabilidad de control de tres cantidades: una asociada al tamaño tumoral, N_0 ; otra a la sensibilidad de la población celular irradiada, α ; y, por último, la que relacionamos con la intensidad del tratamiento, la dosis absorbida total del esquema terapéutico. Las dos primeras dependen del paciente, la tercera del criterio clínico. Volveremos sobre esta cuestión más tarde.

A partir de la ecuación (7) analizaremos los efectos de la mezcla estadística sobre nuestro conocimiento de la curva de control tumoral. Fijado un número de clonógenos tumorales (en el ejemplo se toman 10^6), cada una de las líneas continuas delgadas de la figura 5 representa la probabilidad de control que cabe esperar, a partir de la ecuación de Poisson, para un conjunto de pacientes agrupados por su radiosensibilidad; es decir, cada curva corresponde a un valor de α . Es más fácil curar los tumores más sensibles y, por ello, las curvas se ordenan de izquierda a derecha en el gráfico empezando con el valor de α más grande y terminando con el más pequeño. Si tomamos ahora una población de pacientes compuesta por individuos de los que desconocemos su radiosensibilidad (α varía de unos a otros) pero con tamaño tumoral idéntico (esos 10^6 clonógenos), observamos el efecto de la mezcla de poblaciones en la curva representada en una línea de trazos: la pendiente disminuye. Si, además, el número de clonógenos es también variable, la pendiente disminuye todavía más (línea continua gruesa). Esto puede traducirse en algo muy importante en Radioterapia: si fuésemos capaces de conocer las características de cada paciente en particular respecto de su tamaño tumoral (expresado como número de clonógenos) y de la radiosensibilidad de las células que integran el tumor, sería más sencillo relacionar la dosis absorbida de tratamiento con la probabilidad de control y, por tanto, más fácil la prescripción. Esta afirmación cobrará todo su sentido cuando tengamos en cuenta también la probabilidad de daño en el tejido sano, puesto que la probabilidad de control y el riesgo de efectos secundarios han de considerarse conjuntamente; dejaremos este tema pendiente hasta el apartado 4.

La figura 5 se ha elaborado para poder fijar nuestra atención en otros detalles interesantes además de los ya expuestos. En primer lugar, se ha hecho una representación para las poblaciones con mezcla estadística basada en un conjunto pequeño de puntos con sus incertidumbres (que corresponden a un intervalo de confianza del 95%). Los puntos se han obtenido considerando un grupo de 100 pacientes para cada dosis absorbida y realizando un sorteo aleatorio de las características tumorales de cada uno de ellos para, finalmente, obtener el valor medio de la PCT de la muestra. Este número de pacientes,

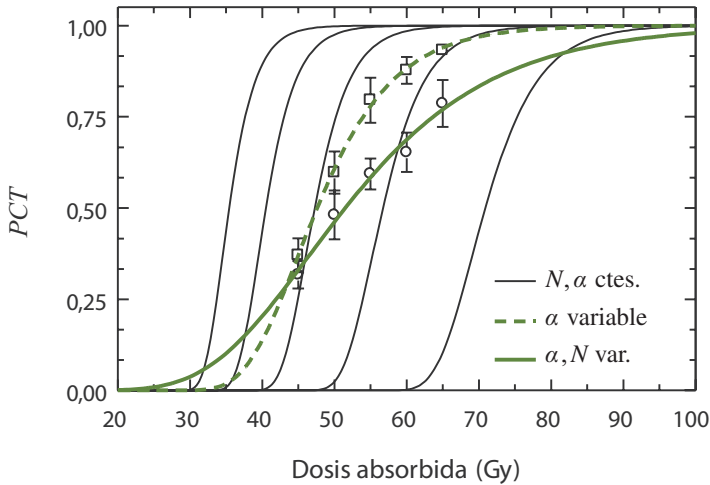


Figura 5. Curvas de probabilidad de control tumoral del modelo de Poisson en diferentes situaciones: mediante líneas delgadas continuas se representa la PCT para grupos de pacientes en los que el número de clonógenos y su radiosensibilidad es constante; mediante cuadrados se muestran los datos obtenidos para 5 grupos de 100 pacientes en los que el número de clonógenos al iniciar el tratamiento es igual a 10^6 pero cuyo parámetro de radiosensibilidad, α , es variable según una distribución normal de media $0,3 \text{ Gy}^{-1}$ y desviación típica $0,05 \text{ Gy}^{-1}$; y mediante círculos para la población en su conjunto, en la que pueden variar la radiosensibilidad, como antes, y el número de clonógenos según una distribución uniforme entre 10^4 y 10^9 . Las líneas gruesas de trazos y continua son el resultado del ajuste del modelo de Poisson a los datos, cuyas barras de incertidumbre corresponde a un intervalo de confianza del 95%.

500 en total, y este rango de dosis absorbida, de 45 a 65 Gy, es mejor de lo que suele ser habitual en los estudios clínicos. En el "experimento virtual" que acabamos de realizar están perfectamente controlados los parámetros biológicos (número de clonógenos y radiosensibilidad) y físicos (la dosis absorbida y su distribución) y, aun así, podemos ver que la incertidumbre asociada a los datos es importante y el rango de dosis absorbida para el que se obtienen pequeño. Podemos, por tanto, hacernos una idea de las dificultades que nos encontramos en los estudios clínicos para obtener una relación de dosis-respuesta.

Tal vez el lector ya ha caído en la cuenta de que la ecuación (7) es muy simple. Se ha dedicado todo el tema 6 al estudio de los efectos del fraccionamiento, y éste no aparece en la ecuación. Por otra parte, los tumores crecen durante el tratamiento, algunos de modo especialmente importante al final; y no aparecen términos asociados a la proliferación en la expresión (7). Ambos aspectos pueden introducirse en el modelo y, naturalmente, lo complican. Por eso es muy común, en lugar de emplear modelos basados en presupuestos biológi-

cos, utilizar modelos empíricos suficientemente flexibles como para describir las curvas de control tumoral que pueden observarse en la clínica atendiendo a un conjunto pequeño de parámetros libres. Trataremos de uno de ellos a continuación, aunque son posibles otros (véase Källman y cols. 1992).

Las curvas sigmoideas que relacionan la probabilidad de control tumoral tras un tratamiento con la dosis absorbida pueden caracterizarse por un parámetro relacionado con su pendiente en un punto significativo, γ , y por el valor de la dosis absorbida que produce un 0,5 (o 50%) de probabilidad de control, D_{50} . Así, una expresión matemática que permite describirlas adecuadamente es la del modelo logístico:

$$PCT(D) = \left[1 + \left(\frac{D_{50}}{D} \right)^{4\gamma} \right]^{-1} \quad (8)$$

donde D es la dosis absorbida administrada en el tratamiento completo, y los parámetros D_{50} y γ dependen del esquema de fraccionamiento y de todos los factores indicados antes. Hemos dicho que γ está relacionada con la pendiente, si definimos k como el producto de la dosis absorbida por la derivada de la función de probabilidad de control:

$$k = D \frac{dPCT}{dD} \quad (9)$$

γ puede expresarse como el valor máximo de k :

$$\gamma = \left(D \frac{dPCT}{dD} \right)_{\text{máx}} = k_{\text{máx}} \quad (10)$$

Esto hace que γ sea adimensional y que, para el modelo logístico que estamos usando, este valor máximo se produzca cuando la dosis absorbida es igual a D_{50} ; lo que podríamos haber expresado diciendo $\gamma = k_{50}$.

En los tumores humanos los valores de D_{50} varían mucho de unos casos a otros; como hemos visto, esta dosis absorbida nos indica la posición de la curva de dosis-respuesta. Para un caso de cáncer de laringe, por ejemplo, en el que la radiosensibilidad de las células tumorales sea alta, el volumen tumoral pequeño y el programa terapéutico adecuado, puede estar en torno a los 50 Gy. Sin embargo, en un caso con volumen tumoral grande (T3 o

T4) y radiosensibilidad intermedia, aunque la técnica de tratamiento sea muy buena, el valor de D_{50} puede llegar a 70 Gy. Con respecto a los valores de γ podemos decir que para los tumores de cabeza y cuello están entre 1 y 2,5; esto significa que la heterogeneidad en la población analizada para establecer la relación de dosis-respuesta es grande. Podemos aclarar esto prestando atención de nuevo a la figura 5. Allí, cuando se fijan el número de clonógenos tumorales y el parámetro de radiosensibilidad, los valores de γ son todos iguales a 5,1 (líneas continuas delgadas); sin embargo, si se tiene en cuenta la variabilidad en el parámetro de radiosensibilidad (línea discontinua gruesa), $\gamma = 2,2$; y cuando hay variabilidad en α y en el número de clonógenos (línea continua gruesa), $\gamma = 1,3$. Notemos por último que el valor de D_{50} también aumenta con la variabilidad: pasa de 47,7 Gy cuando solo cambia el valor de α , a 51,5 Gy cuando varían α y N .

Como conclusión puede establecerse que obtenemos ventajas si separamos los tumores por estadios, esto hará que la curva de dosis-respuesta que corresponde a cada grupo sea más vertical (tenga un escalón más abrupto representado por un valor de γ grande) y que su posición esté más localizada (mejor conocimiento de D_{50}). No debe sorprendernos que el modelo teórico reproduzca la práctica clínica habitual, que consiste en prescribir más dosis absorbida para los tumores avanzados y con mayor tamaño. Debe llamarse la atención, sin embargo, sobre el hecho de que aspiramos a que esta aproxi-

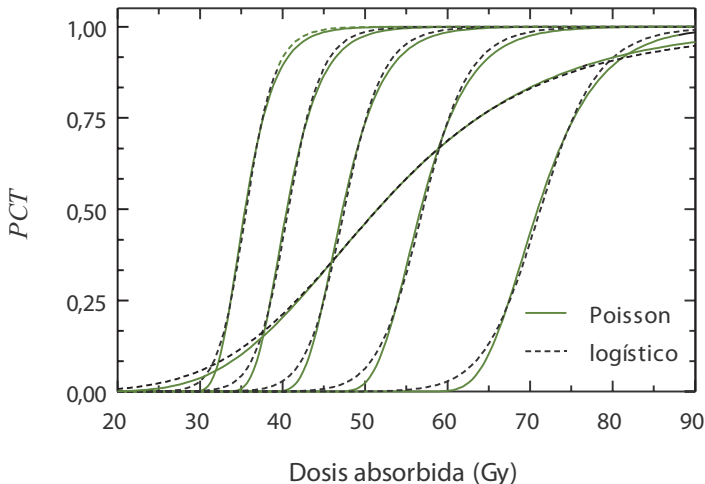


Figura 6. Comparación de los modelos logístico y de Poisson para los casos presentados en la figura 5. Las diferencias entre ambos son patentes en las regiones de alta y baja probabilidad de control, pero no es sencillo, a partir de los datos clínicos disponibles, decidir cuál de los dos modelos es más adecuado.

mación empírica relativamente grosera sea sustituida por un empleo más frecuente de los modelos teóricos, cuando los datos clínicos permitan disponer de parámetros más correctos y podamos confiar en sus predicciones.

Llegados aquí hemos de responder a la siguiente pregunta: ¿es lo mismo describir la probabilidad de control tumoral con el modelo logístico que con el modelo de Poisson? La respuesta se ofrece en la figura 6. En la región central (lineal) de las curvas no existen diferencias, sin embargo en los tramos inicial y final las diferencias son claras aunque, dada la incertidumbre asociada a los datos de probabilidad de control que se obtienen de los estudios clínicos, no podemos establecer cuál de los dos modelos es mejor para describirlos.

2.3. Efecto volumen en los tumores

El *efecto del volumen* irradiado en la respuesta de un tejido a la radiación suele estudiarse en relación con los tejidos sanos; no obstante, podemos generalizar esta idea y aplicarla a los tumores. En este apartado estudiaremos cómo puede modelarse matemáticamente la influencia de las heterogeneidades en la distribución de la dosis y de la respuesta celular a la radiación en el seno de un tumor.

Podemos suponer que los tumores se organizan “en paralelo”, es decir, sus “unidades funcionales”, las células clonogénicas malignas, son independientes. Para producir la curación es preciso destruir todas y cada una de ellas, ya que una sola puede regenerar completamente el tumor si sobrevive. Si la respuesta de cada célula clonogénica es independiente de la respuesta del resto, puede aplicarse una conocida propiedad de la probabilidad: la probabilidad de que acontezcan varios sucesos independientes de manera conjunta es igual al producto de las probabilidades de que se produzca cada suceso por separado. Así, si dividimos un tumor en p partes, la probabilidad de control del tumor es igual al producto de las probabilidades de control de cada parte:

$$PCT = PCT_1 \times PCT_2 \times \dots \times PCT_p = \prod_i^p PCT_i = \prod_i^p \exp[-N_i \exp(-\alpha_i D_i)] \quad (11)$$

Hemos escrito la expresión (11) para el modelo de Poisson, aunque podríamos haberlo hecho para el logístico de igual modo. N_i y α_i son, respectivamente, el número de células clonogénicas y el parámetro de radiosensibilidad del volumen i -ésimo.

Cuando la distribución de dosis en un tumor (en el *PTV* de la planificación) es heterogénea, podemos dividir el volumen en partes tales que la dosis ab-

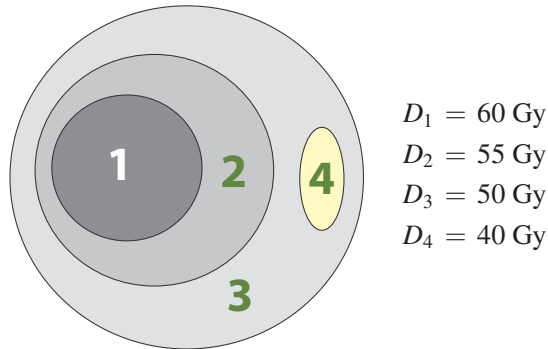


Figura 7. Regiones de un tumor irradiado para el que la distribución de dosis absorbida es heterogénea y que sirven para aplicar la ecuación (11) en el ejemplo que se desarrolla en el texto.

sorbida en cada una de ellas pueda considerarse constante. Si, además, existe heterogeneidad en la respuesta de cada una de las regiones del tumor (por su diferente oxigenación, por ejemplo), también esto puede tenerse en cuenta dividiendo el tumor en regiones de sensibilidad constante y, dentro de ellas, en regiones de dosis homogéneamente distribuida. Para aclarar el uso del modelo en una situación simple veremos el siguiente ejemplo.

Supongamos un tumor constituido por 10^6 células, y supongamos que la distribución de dosis es tal que puede dividirse en 4 partes: 3 de ellas que contienen $3,2 \times 10^5$ células y otra más con 4×10^4 . Sea $\alpha = 0,3$ Gy en todo el tumor, y supongamos que las dosis absorbidas en las diferentes regiones son las indicadas en la figura 7.

Hagamos primero el cálculo suponiendo que la dosis absorbida es igual a la dosis media en todo el volumen:

$$\bar{D} = \frac{(3,2 \times 60 + 3,2 \times 55 + 3,2 \times 50 + 0,4 \times 40)}{10} = 54,4 \text{ Gy}$$

La probabilidad de control es:

$$PCT = \exp(-10^6 \exp(-0,3 \times 54,4)) = 0,922$$

Es decir, un 92,2%.

Veamos el resultado cuando se utiliza la ecuación (11):

$$\begin{aligned} PCT &= \exp[-3,2 \times 10^5 \exp(-0,3 \times 60)] \times \exp[-3,2 \times 10^5 \exp(-0,3 \times 55)] \\ &\times \exp[-3,2 \times 10^5 \exp(-0,3 \times 50)] \times \exp[-0,4 \times 10^5 \exp(-0,3 \times 40)] \\ &= 0,995 \times 0,978 \times 0,907 \times 0,782 = 0,690 \end{aligned}$$

Es decir, un 69%, mucho menos de lo que predice la suposición de que la dosis recibida por el tumor es igual a la dosis media. Notemos que, si la región irradiada con 40 Gy hubiese recibido 55 Gy, el resultado sería el 88% de *PCT*.

Podemos sacar inmediatamente una importantísima conclusión: la probabilidad de control tumoral depende mucho de la región que menos dosis recibe, y esta "zona fría" no puede compensarse irradiando a más dosis absorbida otras zonas ("zonas calientes"). Por ello es determinante para el resultado de un tratamiento que la distribución de dosis sea homogénea en los volúmenes tumorales definidos por el oncólogo radioterápico. Volveremos sobre este asunto en el apartado 4.

2.4. Dosis uniforme equivalente

Los sistemas de planificación de tratamientos de Radioterapia proporcionan distribuciones de dosis en los volúmenes de interés; distribuciones que son heterogéneas y contienen una información que, en la mayor parte de los casos, es conveniente simplificar en una sola magnitud con el objeto de emplearla en el proceso de optimización de la planificación inversa, realizar comparaciones entre diferentes alternativas de los tratamientos o hacer más sencillos los informes que de ellos se derivan. En el caso de los volúmenes tumorales la falta de uniformidad en la distribución de la dosis es, o debería ser, relativamente pequeña; en esta situación es más fácil condensar la información de la distribución completa en un solo valor representativo del efecto final que la distribución real tendrá sobre la probabilidad de control tumoral.

Siguiendo el trabajo de Niemierko (Niemierko 1997), para una cierta distribución heterogénea de la dosis absorbida en un cierto volumen de tejido, existirá una distribución homogénea, para la cual todo el tejido recibiría exactamente la misma dosis absorbida, que producirá el mismo efecto que la distribución real; a esta dosis la llamamos *dosis uniforme equivalente* (*EUD* por su sigla en inglés). Veremos en lo que sigue cómo puede calcularse.

Tomemos un modelo de supervivencia exponencial:

$$S(D) = \exp(-D/D_0) \tag{12}$$

donde D_0 es el parámetro libre del modelo que suele llamarse dosis letal media. Si escribimos esta ecuación a partir de la fracción de supervivencia resultante para una dosis absorbida de 2 Gy, $S_{2 \text{ Gy}}$, podemos eliminar el parámetro D_0 de la ecuación (12) y escribir:

$$S(D) = S_{2 \text{ Gy}}^{D/2} \quad (13)$$

Si las células se distribuyen uniformemente en el tumor la fracción de supervivencia global puede escribirse:

$$S(\{D_i\}) = \sum_{i=1}^N v_i S(D_i) \quad (14)$$

donde la media ponderada se ha calculado para N subvolúmenes, cada uno de ellos irradiado homogéneamente. Para estimar esta cantidad podemos acudir al histograma de dosis-volumen del blanco tumoral proporcionado por el sistema de planificación.

Si suponemos que esta misma fracción de supervivencia se obtendría para cierta dosis homogéneamente distribuida, la *EUD*, usando (13) y (14) llegamos a la siguiente expresión:

$$EUD = 2 \frac{\ln \left[\sum_{i=1}^N v_i S_{2 \text{ Gy}}^{D_i/2} \right]}{\ln S_{2 \text{ Gy}}} \quad (15)$$

Para ver el modo en que este modelo básico puede aumentar su complejidad, mediante la inclusión de otros aspectos radiobiológicos como el fraccionamiento o la proliferación, puede consultarse el trabajo de Niemierko. Naturalmente, existen otras formas de considerar la distribución heterogénea de la dosis absorbida en el volumen tumoral para estimar la probabilidad de control, pueden consultarse algunas de ellas en Velázquez (Velázquez 2003).

3. Respuesta de los tejidos sanos a la radiación

Si para los tumores lo que más nos interesa es la probabilidad de control tumoral, para los tejidos sanos queremos saber cuál es la incidencia de efec-

tos secundarios, esto es, la probabilidad de que se produzca un determinado efecto adverso. Al igual que la *PCT* aumenta cuando lo hace la dosis absorbida, también aumenta el riesgo de que se produzcan efectos adversos. No obstante, mientras que para los tumores el efecto considerado siempre se conoce tras un seguimiento muy largo, para los tejidos sanos tenemos dos tipos de efectos en cuanto al momento de su aparición: precoces y tardíos. Para estos últimos el tiempo de seguimiento también es necesariamente muy largo, mientras que para los efectos precoces bastan unas semanas de observación, durante y tras la Radioterapia, para conocer completamente su incidencia.

Las consideraciones hechas antes sobre la influencia de la variabilidad estadística entre pacientes, o la incertidumbre en el conocimiento de las distribuciones de dosis en los volúmenes de interés, pueden aplicarse también a los tejidos sanos. Una estratificación de los datos (agrupamiento que limita su heterogeneidad estadística) permite mejorar el conocimiento sobre la posición y la pendiente de la curva de dosis-respuesta. En general, puede decirse que el valor de γ para la respuesta crónica de los tejidos sanos es mayor que para los tumores, y oscila entre 1 y 6. La razón de esto hay que buscarla en una mayor homogeneidad para la respuesta biológica de los tejidos sanos de individuos diferentes, frente a una mayor heterogeneidad de los tumores.

3.1. Estructura de los tejidos sanos y modelos de dosis-respuesta

En lo que respecta a los modelos discutidos anteriormente, si bien la interpretación mecanicista de la probabilidad de control tumoral mediante el modelo de Poisson es posible, no está tan claro el modo en que debe interpretarse para los tejidos sanos. Los tumores, en una primera aproximación, pueden suponerse compuestos de un conjunto de células idénticas y que responden de modo independiente a la radiación; si todas se destruyen el tumor se destruye, si quedan algunas el tumor se regenera. Para los tejidos sanos este punto de vista es muy simple; en general la función de los órganos es realizada por estructuras celulares complejas (como las nefronas en los riñones y los alvéolos en los pulmones).

La radiosensibilidad de los diferentes órganos y tejidos depende mucho de la forma en que se organizan y de la capacidad de proliferación y migración de las células que los constituyen; particularmente en lo que atañe a su respuesta a las distribuciones heterogéneas de la dosis absorbida. Así, la piel y las mucosas pueden ser irradiadas en pequeños volúmenes con altas dosis, puesto que la repoblación se produce rápidamente a partir de células generadas en las regiones circundantes. La estructura de los tejidos sanos puede modelarse suponiendo tres tipos básicos: los tejidos en *serie*, cuyo arquetipo es

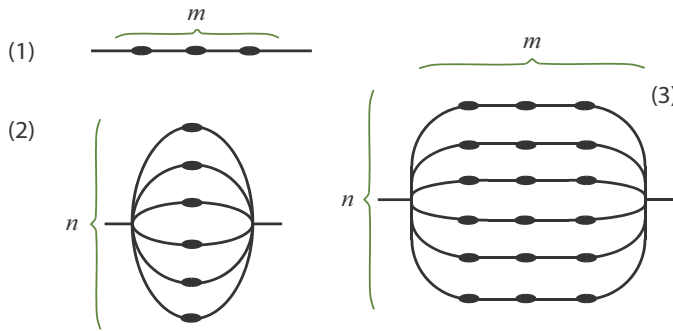


Figura 8. Modelos básicos de organización tisular: (1) tejido en serie con m unidades funcionales, (2) tejido en paralelo con n unidades funcionales, (3) tejido en serie-paralelo con $n \times m$ unidades funcionales. Estos modelos pueden tomarse como punto de partida para calcular la probabilidad de lesión en cada tipo de tejido (véase Källman y cols. 1992).

la médula espinal; los tejidos en *paralelo*, como los pulmones; y los tejidos en *serie-paralelo*, como el corazón. En la figura 8 se muestra el esquema de estas tres estructuras básicas.

De este modo, la definición de *subunidades funcionales* o *unidades de rescate del tejido* (aquellas capaces de regenerarlo tras un daño producido en una parte del tejido) permite, en principio, usar el modelo de Poisson para estimar la probabilidad de complicaciones, pero el resultado no es muy satisfactorio y la interpretación de los parámetros no está clara: los ajustes producen muchas veces números de unidades funcionales claramente incorrectos. No obstante, es usual encontrar aplicaciones de los modelos basados en las estructuras de los tejidos que acaban de describirse (véase Källman y cols. 1992) y, además, la referencia a parámetros que identifican la estructura (serie o paralelo) dominante en un tejido concreto es constante en esta área de la Radiobiología, como veremos más adelante en los modelos que se presentan en este tema.

Por esto, perdida la supuesta ventaja de disponer de un modelo con base biológica, y dadas las posibilidades de mejora de la ecuación logística que más tarde se mostrarán, nos centramos en este último modelo para el análisis que sigue.

3.2. Tolerancia

Para los diferentes efectos que pueden acontecer en los principales órganos y tejidos humanos, y con el objeto de realizar planes de tratamiento adecuados, es importante determinar las *dosis de tolerancia*. Estas se definen como las dosis absorbidas que, en un esquema de tratamiento clásico de 1,8

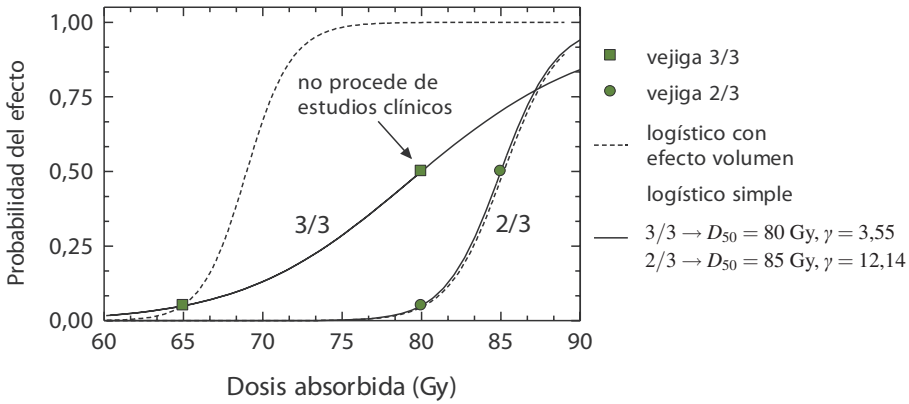


Figura 9. Datos de tolerancia para la contractura y pérdida de volumen de la vejiga según que la irradiación se produzca en 2/3 de su volumen o en el volumen completo (Emami y cols. 1991). Las líneas continuas corresponden al ajuste del modelo logístico simple a estos datos agrupados por la fracción del volumen irradiado, tal y como se explica en el texto. Ha de resaltarse el efecto paradójico de que la curva correspondiente a la irradiación de los 2/3 supere a la que corresponde a la irradiación del volumen total. Esto es una consecuencia del pequeño número de datos y de que uno de ellos ha sido propuesto sin base clínica, porque la vejiga no se irradia hasta 80 Gy por completo prácticamente nunca. Cuando ajustamos el modelo logístico que incluye el efecto volumen sin tener en cuenta el dato inventado, la curva predicha para el volumen 2/3 es la misma que se ajusta con el modelo simple de la ecuación (8), pero esto no sucede para la correspondiente al volumen total, líneas de trazos en la figura.

a 2 Gy por fracción y 5 fracciones por semana, suponen una determinada probabilidad, 5% o 50%, de que se produzca un determinado efecto tardío a los 5 años: se escriben $TD_{5/5}$ y $TD_{50/5}$ respectivamente. En la figura 9 se muestran dos parejas de puntos (cuadrados y círculos) que indican las dosis de tolerancia para la vejiga urinaria cuando el efecto final considerado es la contractura o la pérdida de volumen; cada pareja corresponde a una fracción del volumen vesical irradiada. Como hemos visto, el volumen del tejido irradiado es muy importante para el efecto final, también para los tejidos sanos; y, como muestra la figura 9, una misma probabilidad para el efecto se produce a menores dosis absorbidas para un volumen irradiado mayor.

No obstante, aproximarse al concepto de tolerancia de manera tan directa mediante la definición de la *dosis de tolerancia* no es adecuado. La tolerancia se refiere a una decisión clínica e implica un juicio que ha de justificarse para un paciente en particular, y tiene que ver con el daño que es capaz de soportar un determinado tejido. Así, para un tratamiento particular perfectamente definido en todos sus aspectos, un órgano como el riñón tolerará o no la irradiación

y, por tanto, no sufrirá un cierto daño o sí lo sufrirá. Por desgracia, para un riñón en particular no es posible saber con certeza qué sucederá tras un tratamiento; sí tenemos acceso, por el contrario, a colecciones de datos clínicos que nos permiten un conocimiento estadístico de lo que puede suceder si administramos ese tratamiento. Es decir, tenemos una estimación de la frecuencia con que se presentará ese efecto en el riñón cuando se administra el tratamiento en cuestión a un conjunto de personas.

Así pues, cuando nos enfrentamos a la decisión de administrar un determinado tratamiento con radiaciones o buscar alternativas, nos vemos obligados a prescindir del sentido genuino del término tolerancia, puesto que su conocimiento es, por ahora, inaccesible. Decimos así que la tolerancia se refiere a la probabilidad de complicaciones límite por encima de la cual no es aceptable el tratamiento para ese paciente en particular. Y con este sentido, aunque prescindiendo de la necesaria singularidad de cada caso, se afirma por ejemplo que *la tolerancia para la médula espinal es de 50 Gy*. Que, en realidad, quiere decir: *si irradiamos la médula espinal de nuestros pacientes de cánceres de cabeza y cuello en un esquema de 1,8 a 2 Gy por fracción durante 5 días a la semana hasta 50 Gy, cabe esperar que en 5 de cada 100 de ellos se produzcan efectos neurológicos graves e irreversibles a largo plazo; y este 5% nos parece un compromiso de riesgo admisible para el objetivo que perseguimos, que no es otro que la curación del cáncer de las tres cuartas partes de esos pacientes*.

Esta definición puede acotarse todavía más, aunque no es frecuente hacerlo de forma explícita. En primer lugar, debemos considerar la singularidad de cada persona que deviene en un paciente que nos preocupa: dependiendo de la intención terapéutica, de la edad o del estado de salud del individuo, podemos admitir un mayor o menor riesgo para el tratamiento. El *riesgo* ha de entenderse como la probabilidad del efecto considerado; y se refiere, como ya hemos visto, al porcentaje de pacientes de una población (más o menos estratificada dependiendo de la información previa sobre la enfermedad que tengamos) para los que se espera que tal efecto se produzca si se alcanza una determinada dosis absorbida; dosis absorbida que dependerá del procedimiento terapéutico empleado: esquema de fraccionamiento, conformación, tratamientos concomitantes, etc.

Así, para un paciente en particular del que tenemos cierta información sobre su enfermedad (extensión, diferenciación, etc.), su estado general antes del tratamiento, sus posibles sensibilidades o resistencias respecto de lo que es común entre nuestros pacientes, y para el que tenemos una idea aproximada del resultado en términos de curación que puede dar el tratamiento; asumimos un límite superior para el riesgo de que se produzca un determinado efecto sobre cada uno de los órganos o tejidos importantes comprometidos por el trata-

miento. A estos límites los llamamos tolerancias. Naturalmente este proceso debe culminar con la información al paciente y, por tanto, la decisión sobre la tolerancia será compartida con él; más aún, debería ser adoptada por él.

A veces, las opciones de tratamiento son limitadas y suponen altas dosis absorbidas en los órganos de riesgo para que las dosis absorbidas sobre los tejidos tumorales también lo sean. En estos casos, el proceso para tomar una decisión clínica se complica y las herramientas que se muestran en este tema pueden ser de ayuda en el proceso del consentimiento informado al paciente (Guirado y cols. 2009).

La discusión anterior no impide que sea común referirse a la tolerancia cuando quiere hablarse de $TD_{5/5}$ y $TD_{50/5}$ u otros índices que representen dosis absorbidas, dosis biológicas equivalentes o puntos de los histogramas dosis-volumen. Por otra parte, es preciso tener muy presentes en la práctica clínica los valores de esas dosis para los diferentes órganos y tejidos. La tabla 1 resume el compendio sobre los valores de $TD_{5/5}$ y $TD_{50/5}$ realizado por B. Emami y sus colaboradores en 1991 (Emami y cols. 1991).

Actualmente, muchos de los datos recopilados por Emami y sus colaboradores no se consideran ya adecuados. No obstante, creemos que siguen siendo una referencia importante para introducir el concepto de tolerancia; en particular porque algunos se siguen usando y porque suele compararse cualquier nuevo valor publicado, si la comparación es posible, con el correspondiente valor de la tabla 1. Por estas razones, y para la discusión general sobre la tolerancia, tomamos como punto de partida los datos de Emami y colaboradores; dedicaremos un apartado de este tema a los nuevos datos de tolerancia de que disponemos, en particular los del proyecto QUANTEC.

Hecha la discusión conceptual, volvamos a las matemáticas. Supongamos un paciente en particular para el que se ha adoptado una decisión (compartida con él) sobre la tolerancia de los diferentes órganos y tejidos sanos que resultarán afectados por la radiación durante el tratamiento. Supongamos que se trata de un caso de cáncer de próstata que trataremos con Radioterapia externa y una dosis absorbida total de 70 Gy; centrémonos en un órgano en particular, la vejiga urinaria. Supongamos que la tolerancia que se admite en este caso es de 3% de complicaciones a los 5 años (el modo en que se llega a esa decisión está fuera de los objetivos de estas notas, tómese como un ejemplo para plasmar en números el desarrollo de este apartado).

Para determinar si una opción concreta de tratamiento cumple con la exigencia establecida por la tolerancia de la vejiga, podemos acudir en primer lugar a la tabla 1. De lo que allí encontramos podemos afirmar que, si irradiamos la vejiga completamente, la dosis absorbida que reciba deberá ser menor de

Órgano	$TD_{5/5}$ (cGy)			$TD_{50/5}$ (cGy)			Efecto final
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
Riñón	5 000	3 000	2 300	—	4 000	2 800	Nefritis clínica
Vejiga		8 000	6 500		8 500	8 000	Contractura sintomática y pérdida de volumen
Cabeza femoral			5 200			6 500	Necrosis
Articulación mandibular	6 500	6 000	6 000	7 700	7 200	7 200	Marcada limitación de la función articular
Costilla	5 000			6 500			Fractura patológica
Piel	10 cm ²	30 cm ²	100 cm ²	10 cm ²	30 cm ²	100 cm ²	
			5 000			6 500	Telangiectasia
	7 000	6 000	5 500			7 000	Necrosis
Cerebro	6 000	5 000	4 500	7 500	6 500	6 000	Necrosis, infarto
Base del encéfalo	6 000	5 300	5 000			6 500	Necrosis, infarto
Nervio óptico	No vol. parcial		5 000			6 500	Ceguera
Quiasma	No vol. parcial		5 000			6 500	Ceguera
Médula espinal	5 cm	10 cm	20 cm	5 cm	10 cm	20 cm	
	5 000	5 000	4 700	7 000	7 000		Mielitis, necrosis
Cola de caballo	No efecto vol.		6 000			6 000	Daño nervioso clínico
Plexo braquial	6 200	6 100	6 000	7 700	7 600	7 500	Daño nervioso clínico
Cristalino	No vol. parcial		1 000			1 800	Catarata que requiere intervención
Retina	No vol. parcial		4 500			6 500	Ceguera
Oído med/ext	3 000	3 000	3 000	4 000	4 000	4 000	Otitis aguda
Oído med/ext	5 500	5 500	5 500	6 500	6 500	6 500	Otitis crónica
Parótida		3 200	3 200		4 600	4 600	Xerostomía
Laringe	7 900	7 000	7 000	9 000	8 000	8 000	Necrosis del cartilago
Laringe		4 500	4 500			8 000	Edema laríngeo
Pulmón	4 500	3 000	1 750	6 500	4 000	2 450	Neumonitis
Corazón	6 000	4 500	4 000	7 000	5 500	5 000	Pericarditis

Tabla 1. Valores de las dosis de tolerancia para un 5% de complicaciones y un 50% de complicaciones a los 5 años con indicación del volumen irradiado. Se refieren en todos los casos a un tratamiento administrado con dosis absorbida por fracción de 1,8 a 2 Gy, 5 días por semana (Emami y cols. 1991).

(Continúa)

Órgano	$TD_{5/5}$ (cGy)			$TD_{50/5}$ (cGy)			Efecto final
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
Esófago	6 000	5 800	5 500	7 200	7 000	6 800	Estenosis clínica, perforación
Estómago	6 000	5 500	5 000	7 000	6 700	6 500	Ulceración, perforación
Intestino delgado	5 000		4 000	6 000		5 500	Obstrucción, perforación, fístula
Colon	5 500		4 500	6 500		5 500	Obstrucción, perforación
Recto	No efecto vol.		6 000			8 000	Necrosis, fístula, estenosis, proctitis severa
Hígado	5 000	3 500	3 000	5 500	4 500	4 000	Fallo hepático

Tabla 1. Valores de las dosis de tolerancia para un 5% de complicaciones y un 50% de complicaciones a los 5 años con indicación del volumen irradiado. Se refieren en todos los casos a un tratamiento administrado con dosis absorbida por fracción de 1,8 a 2 Gy, 5 días por semana (Emami y cols. 1991).

65 Gy; y si solo irradiamos dos terceras partes de la vejiga, la dosis absorbida puede aumentarse hasta 80 Gy como máximo. Esto es solo una aproximación. No tenemos datos en la tabla 1 para un 3% de complicaciones, así que no podemos establecer la dosis de tolerancia; pero este problema se resuelve fácilmente sin más que ajustar el modelo logístico de la ecuación (8) a los cuatro datos de que disponemos. El resultado se presenta en la figura 9. Para cada fracción de volumen irradiada (3/3 o 2/3) tenemos una curva. En la misma figura vemos los valores de D_{50} y γ que corresponden a los ajustes.

Es preciso hacer una digresión en este punto para explicar la paradoja que se observa en la figura 9: atendiendo a los ajustes, una dosis absorbida de 90 Gy produce más fácilmente el efecto secundario sobre la vejiga cuando se irradian 2/3 partes del volumen que cuando se irradia el volumen completo. Esto, naturalmente, no tiene sentido, y es una consecuencia del pequeñísimo número de datos con los que se ha realizado el ajuste y de su mala calidad: en particular, el dato correspondiente $TD_{50/5}$ para la irradiación de toda la vejiga es una estimación sin base clínica (léase el trabajo original de Emami y colaboradores). Muchas veces se achaca imprecisión a la aplicación teórica de los modelos, pero esta se debe casi siempre a la falta de buenos datos con los que llevarlos a la práctica.

Dicho esto, recuperemos el hilo de nuestra argumentación. Ahora sí podemos calcular los valores de dosis absorbida que corresponden al 3% de probabilidad de complicaciones. Por ejemplo, para una irradiación completa de la vejiga:

$$0,03 = \left[1 + \left(\frac{80}{TD_{3/5}} \right)^{4 \times 3,545} \right]^{-1} \Rightarrow TD_{3/5} = 62,6 \text{ Gy}$$

Pero ahora se hace patente otra dificultad, ¿sabemos exactamente la fracción de vejiga que se irradia? Dicho en otros términos, en general no irradiaremos toda la vejiga ni las dos terceras partes, sino una fracción del volumen vesical distinta; pero los datos de la tabla 1 se refieren a esos dos únicos casos. Esta cuestión puede resolverse modificando el modelo logístico para tener en cuenta el efecto de la fracción de volumen irradiada.

3.3. Efecto volumen en los tejidos sanos

Como se ha afirmado ya, pueden emplearse modelos basados en la arquitectura de los órganos y tejidos para generar una expresión de la relación dosis-respuesta que incluya el efecto del volumen irradiado (Källman y cols. 1992), pero estas expresiones son más complicadas y no producen mejores resultados que los modelos puramente empíricos; por ello seguiremos usando el modelo logístico con una sencilla modificación para incluir el efecto del volumen en la irradiación de los tejidos sanos.

En la expresión sencilla del modelo logístico dada por la ecuación (8), hemos visto que los parámetros fundamentales son la dosis absorbida para la cual se produce el 50% de probabilidad de daño, D_{50} , y el valor máximo del gradiente de dosis-respuesta normalizado, γ ; para modificar convenientemente la ecuación y llegar a una expresión en la que se tenga en cuenta el volumen irradiado basta cambiar D_{50} por lo siguiente:

$$D_{50}(v) = D_{50}(1) \times v^{-n} \quad (16)$$

Esta relación, también empírica, nos dice que el valor de la dosis absorbida que produce un 50% de complicaciones cuando se irradia una fracción del volumen total v , $D_{50}(v)$, puede obtenerse como el producto de la dosis absorbida que produce un 50% de complicaciones cuando se irradia el órgano por completo, $D_{50}(1)$, por una función potencia de ese volumen parcial de exponente $(-n)$. Al parámetro n se le llama *parámetro de volumen*, y adopta valores comprendidos entre 0, si el órgano no presenta efecto de volumen porque se organiza en serie, y 1, cuando el órgano presenta el mayor efecto de volumen posible porque se organiza en paralelo.

La expresión mejorada para el modelo logístico es así:

$$PCT(D) = \left[1 + \left(\frac{D_{50}(1)}{Dv^n} \right)^{4\gamma} \right]^{-1} \quad (17)$$

En la tabla 2 se presentan los resultados de ajustar los parámetros de la ecuación (17) a los datos de la tabla 1. Como vemos, hay tejidos como la médula espinal que tienen un valor de n prácticamente igual a 0; y tejidos en los que n alcanza casi el valor 1, como los pulmones. Algunos órganos de pequeño tamaño no tienen efecto volumen, $n = 0$, pero esto se debe a nuestra falta de datos para la irradiación parcial; ejemplos de esto son el cristalino o las cabezas femorales.

Tejido/órgano	γ	$TD_{50/5}$ (cGy)	n	Efecto final considerado
Riñón	3,22	28,1	0,88	Nefritis clínica
Vejiga	12,14	69,0	0,52	Contractura, pérdida de volumen
Cabeza femoral	3,30	65,0	0,00	Necrosis
Articulación mandibular	3,84	72,0	0,08	Limitación de la función articular
Piel	2,81	65,0	0,00	Telangiectasia
Piel	3,05	70,0	0,22	Necrosis
Cerebro	2,58	58,4	0,39	Necrosis, infarto
Base del encéfalo	2,77	65,0	0,17	Necrosis, infarto
Nervio óptico/quiasma	2,81	65,0	0,00	Ceguera
Médula espinal	2,10	69,7	0,00	Mielitis, necrosis
Plexo braquial	3,34	75,1	0,02	Daño nervioso clínico
Cristalino	1,25	18,0	0,00	Catarata que requiere cirugía
Retina	2,00	65,0	0,00	Ceguera
Oído medio/externo	2,56	40,0	0,00	Otitis aguda
Oído medio/externo	4,41	65,0	0,00	Otitis crónica
Parótida	2,03	46,0	0,00	Xerostomía
Laringe	4,41	78,9	0,11	Necrosis
Laringe	1,28	80,0	0,00	Edema laríngeo

Tabla 2. Ajustes del modelo logístico modificado para incluir el efecto de volumen a los datos de Emami (Emami y cols. 1991). La dosis absorbida que produce una probabilidad de efecto del 50% se refiere al órgano completo salvo en los casos en que esto no tiene sentido, como la piel (100 cm³) o la médula espinal (20 cm). Puesto que ese valor es directamente la dosis de tolerancia para el 50% de probabilidad de efecto crónico a los 5 años, se ha escrito $TD_{50/5}$ en lugar de $D_{50}(1)$, pero el significado de ambas notaciones es idéntico.

(Continúa)

Tejido/órgano	γ	$TD_{50/5}$ (cGy)	n	Efecto final considerado
Pulmón	1,65	26,6	0,85	Neumonitis
Corazón	3,71	49,4	0,31	Pericarditis
Esófago	3,80	68,0	0,05	Estenosis clínica, perforación
Estómago	4,11	65,0	0,07	Ulceración, perforación, fístula
Intestino delgado	3,74	55,0	0,08	Obstrucción, perforación, fístula
Colon	4,09	55,0	0,15	Necrosis, fístula, estenosis
Recto	2,56	80,0	0,00	Necrosis, fístula, proctitis severa
Hígado	7,24	40,0	0,29	Fallo hepático

Tabla 2. Ajustes del modelo logístico modificado para incluir el efecto de volumen a los datos de Emami (Emami y cols. 1991). La dosis absorbida que produce una probabilidad de efecto del 50% se refiere al órgano completo salvo en los casos en que esto no tiene sentido, como la piel (100 cm^3) o la médula espinal (20 cm). Puesto que ese valor es directamente la dosis de tolerancia para el 50% de probabilidad de efecto crónico a los 5 años, se ha escrito $TD_{50/5}$ en lugar de $D_{50}(1)$, pero el significado de ambas notaciones es idéntico.

Ya se previno antes al lector sobre la calidad de estos datos, aunque no hemos de quitar méritos al esfuerzo de los autores que nos ofrecieron tan buen punto de partida con su trabajo. En el apartado siguiente se hará una revisión de los datos más modernos que poseemos sobre la tolerancia de los diferentes tejidos y órganos.

En la figura 10 se presenta el ajuste de la ecuación (17) a los datos de Emami y colaboradores para la vejiga urinaria. Los resultados están en la tercera fila

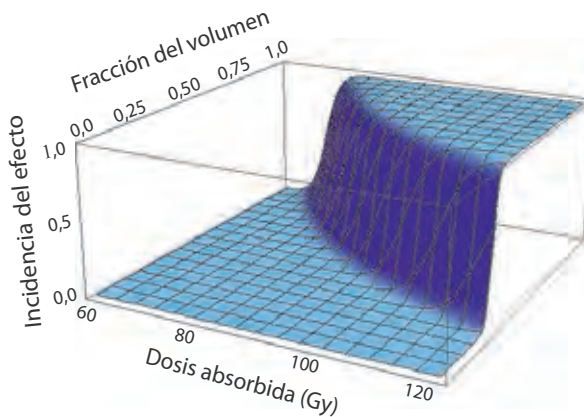


Figura 10. Ajuste del modelo logístico a los datos de Emami (Emami y cols. 1991) para la vejiga urinaria.

de la tabla 2. A partir de aquí podemos seguir con el ejemplo planteado en el apartado anterior.

Recordemos que la dificultad que nos detuvo consistía en que el modelo logístico simple, ajustado a los datos recopilados por Emami y sus colaboradores, no permite calcular la probabilidad del efecto para una fracción cualquiera del órgano irradiado. Este problema queda sorteado con la expresión (17), ya que el volumen parcial irradiado es una de las variables del modelo. Por tanto, si conocemos la dosis absorbida por un volumen parcial cualquiera podemos calcular la probabilidad de complicaciones; o a la inversa, si conocemos el volumen parcial irradiado y la tolerancia (probabilidad de complicaciones que admitimos), podemos calcular la dosis de tolerancia.

No se le escapará al avisado lector que este no era el último escollo, y que el problema no está definitivamente resuelto. En un tratamiento nunca se irradia exclusivamente un volumen parcial de un tejido con una determinada dosis absorbida distribuida homogéneamente. La realidad consiste en la existencia de una distribución de dosis heterogénea en el volumen de interés y, por tanto, la ecuación (17) vuelve a ser inútil para la práctica clínica. Salvo que encontremos un método que permita reducir una distribución de dosis compleja a una sola pareja de valores de volumen parcial y dosis absorbida en ese volumen, (v_e, D_e) , que produzcan un efecto equivalente al de la distribución real. Lo veremos en el próximo apartado.

3.4. Métodos de reducción de los histogramas dosis-volumen

Partiendo de los Histogramas de Dosis-Volumen (HDV) que proporcionan los sistemas de planificación de tratamientos (véase el tema 6), podemos condensar la información que suministran, que consiste en un conjunto de puntos $\{(v_i, D_i), i = 1, \dots, k\}$, en un solo punto (v_e, D_e) . Este nuevo histograma de un solo intervalo es equivalente, en lo que respecta al efecto final sobre el tejido irradiado, al histograma original. La forma en que se define esta equivalencia distingue los diferentes modos de obtenerla (Lyman y Wolbarst 1989; Kutcher y cols. 1991; Cozzi y cols. 2000).

Aquí se mostrará el método de Kutcher y Burman (Kutcher y Burman 1989), que se basa en utilizar una relación semejante a la (16) para transformar el HDV diferencial completo del tejido que nos interesa en una pareja de valores que representa la fracción de volumen que recibe una dosis absorbida igual a la dosis absorbida máxima; a este volumen lo llamamos volumen efectivo. Tenemos así que un intervalo (v_1, D_1) es equivalente a otro (v_2, D_2) para un tejido caracterizado por un cierto valor del parámetro n si:

$$D_1 v_1^n = D_2 v_2^n \quad (18)$$

Por lo tanto, el volumen efectivo que, al recibir una dosis absorbida igual a la dosis absorbida máxima de manera homogénea, supone un efecto final igual al de la distribución de dosis heterogénea en ese tejido es:

$$v_{\text{eff}} = \sum_j v_j \left(\frac{D_j}{D_{\text{máx}}} \right)^{1/n} \quad (19)$$

Empleando estas ecuaciones también puede calcularse la dosis uniforme equivalente asociada a la irradiación del órgano completo:

$$EUD_{KB} = \left[\sum_j v_j D_j^{1/n} \right]^n \quad (20)$$

Resumiendo, para un volumen de tejido sano del que tenemos el HDV producido por el sistema de planificación, se calcula la dosis uniforme equivalente mediante la expresión anterior y se lleva a la ecuación (8) para estimar la probabilidad de que se produzca el efecto considerado.

Hasta aquí hemos empleado en las explicaciones y ejemplos de los últimos apartados el modelo logístico, ya que resulta adecuado en las aplicaciones y sencillo en su manejo. Es usual, no obstante, encontrar en las publicaciones sobre esta materia el modelo normal como base para el cálculo (véase por ejemplo, Burman y cols. 1991); su expresión es:

$$PCT(D) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t \exp\left(\frac{-x^2}{2}\right) dx \quad (21a)$$

donde

$$t = \frac{D - D_{50}(v)}{m D_{50}(v)} \quad (21b)$$

$D_{50}(v)$ viene también dado por la ecuación (16), mientras que m es la pendiente de la curva de dosis-respuesta.

4. Datos actuales de tolerancia

En apartados anteriores se ha definido la dosis de tolerancia para el tejido sano y se han descrito los criterios marcados por Emami y sus colaboradores en su ya reconocido trabajo. Estos criterios provienen, en general, de datos poco fiables desde los niveles científicos actuales y muchas veces emanan de la opinión derivada de la práctica clínica de los expertos en la materia.

Sin embargo, poco después de la aparición de este trabajo, en el ecuador de la década de los noventa, se propone sistematizar la aplicación de la denominada *medicina basada en la evidencia*, de la que se hablará con más profundidad en el tema siguiente. Este cambio de paradigma supone sustituir la experiencia clínica y la opinión personal de los expertos por observaciones sistemáticas y controladas de las que se puedan obtener evidencias científicas para la práctica de la Medicina. Es decir, se cambia el paradigma del que bebe el trabajo de Emami y sus colaboradores.

Esta área de investigación, la de las dosis de tolerancia del tejido sano en Radioterapia, no es ajena al cambio de visión de la Medicina; así, se empiezan a publicar trabajos que proporcionan nuevos datos de dosis absorbida en volúmenes de órganos de riesgo relacionados con efectos adversos en esos órganos. Al mismo tiempo que empieza a calar entre la comunidad vinculada al ámbito de la Radioterapia la necesidad de registrar de manera adecuada las dosis absorbidas que reciben los órganos de riesgo, así como los efectos adversos que la radiación produce en ellos (Bentzen y cols. 2003).

En este apartado vamos a analizar ambos aspectos. En primer lugar se tratará la actualización de los criterios de tolerancia de los órganos de riesgo, basándonos principalmente en el trabajo de recopilación del *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic* (QUANTEC) publicado en un número especial de la revista *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* (Lawrence y cols. 2010). Este análisis es de carácter general y no se hará órgano a órgano, para eso remitimos al lector al documento original, aunque sí se proporcionarán algunos ejemplos concretos para ilustrar dicho análisis. En segundo lugar, se discutirá sobre la necesidad de recoger de forma conveniente la dosis absorbida que reciben los órganos de riesgo por parte del especialista en Radiofísica hospitalaria y del registro, por parte del oncólogo radioterápico, de los efectos adversos que son observados durante el tratamiento o posteriormente a él.

Hemos de señalar que, hasta ahora, solo nos hemos referimos al conocimiento clínico, es decir, al ámbito de los tratamientos de Radioterapia. En el año 2012 la *International Commission on Radiological Protection* (ICRP) publicó un documento en el que se realizaba una revisión de este tema desde el ámbi-

to de la Protección radiológica, por lo que se incluyen también los efectos de la radiación en la baja dosis (ICRP 2012). Este extenso y concienzudo documento es una lectura obligada para conocer el estado actual de la cuestión desde una perspectiva más amplia, aunque queda fuera del ámbito de este texto.

4.1. Actualización de los criterios de dosis de tolerancia del tejido sano

Después de la aparición del trabajo de Emami y colaboradores, se han publicado numerosos trabajos que, con mayor o mejor calidad científica, ofrecían datos que relacionaban la dosis absorbida recibida por volúmenes de tejidos sanos con los efectos adversos observados en esos tejidos debido a los tratamientos de Radioterapia. Con la intención de actualizar el trabajo de Emami y colaboradores se creó en 2007 el grupo QUANTEC, de forma que el resultado de revisar de manera crítica el conocimiento generado por todos los trabajos científicos publicados hasta ese momento sobre el tema, fuera una guía práctica que permitiera categorizar el riesgo de toxicidad en los tejidos sanos de acuerdo con parámetros dosis-volumen u otros modelos que se propusieran (Lawrence y cols. 2010).

El resultado de dicha revisión es desigual según el órgano que se analice; hay órganos de los que se tiene mucha información, como pueden ser la médula espinal, el pulmón (más de 70 trabajos analizados) o las parótidas, en cambio, de otros órganos se dispone de menos datos, este es el caso del intestino delgado o la laringe.

Además, la forma en que se presentan los datos difiere entre órganos; es decir, se utilizan diferentes modelos para establecer la probabilidad de aparición de determinado efecto adverso tardío en dicho órgano. En cada modelo se trata de utilizar el parámetro que mejor pueda representar el daño que se produce al órgano, así para el nervio óptico y la médula se utiliza la dosis absorbida máxima, tal y como corresponde a su estructura en serie; en otros, como el pulmón, hígado o parótida, se utiliza la dosis absorbida media al ser órganos más cercanos a una estructura en paralelo. Finalmente, en otros órganos como el tronco cerebral o el recto, se sirven de curvas de isoeffecto para presentar un resumen de los datos.

En todos los casos, la principal fuente de información proviene de los histogramas dosis-volumen, por lo que es ignorada toda información espacial de la distribución de dosis. Esto puede ser importante en órganos para los que su funcionalidad no es uniforme; por ejemplo, para el pulmón es conocido que existe una funcionalidad mayor en la base que en el ápex, mayor también en la parte distal que en la proximal. Otros órganos pueden contener en su anatomo-

mía estructuras críticas, este es el caso del conducto excretor en las glándulas parótidas.

En cualquier caso, los autores participantes en el proyecto ya advierten de que la aplicación de las recomendaciones que se sugieren para cada uno de los órganos de riesgo debe realizarse con precaución. Esto es debido a la disparidad de la calidad científica que hay entre los datos, la falta de información sobre detalles en el diseño de los estudios (lo que posibilita la introducción de algún tipo de sesgo como veremos en el tema siguiente), las diferentes técnicas de tratamiento que hay entre los estudios, cómo es considerado el volumen del órgano estudiado, la falta de homogeneidad entre poblaciones de los estudios o los diferentes criterios a la hora de valorar los grados en la toxicidad de los órganos implicados, e incertidumbre de los datos. Estos y otros factores hacen que la validez externa, es decir, la evidencia científica de la validez de extrapolar los datos obtenidos a partir de la población del estudio a cualquiera otra, se vea comprometida. Además, muchos de los estudios clínicos que participan de la revisión no tienen en su publicación un análisis de la validez interna del modelo que proponen. Así pues, la aplicación de los criterios de tolerancia en la práctica de la Radioterapia tomando como referencia el informe QUANTEC requiere de una lectura crítica del mismo.

Por esto mismo QUANTEC no es solo una colección de datos sobre dosis de tolerancia en órganos de riesgo, también es un compendio de recomendaciones sobre cómo definir los volúmenes de los órganos de riesgo, recomendaciones sobre parámetros de los modelos radiobiológicos que se quieran aplicar (modelos NTCP como los explicados en el tema), sobre el modo de registrar los efectos adversos para cada órgano, las posibles comorbilidades que puedan existir en la expresión de los efectos adversos debido a la existencia de otras patologías, o cómo deberían ser los estudios clínicos que se quieran realizar en el futuro. Este último aspecto trata de conseguir el objetivo de homogeneizar el resultado de los estudios clínicos, de manera que sean comparables entre sí; esto permitiría, por ejemplo, agrupar los datos de los diferentes estudios clínicos y aplicarles técnicas estadísticas como las del metanálisis, de forma que la evidencia científica de las conclusiones que deriven de ellos sea mucho mayor al aumentar el tamaño de la población de estudio.

Hay que señalar que no existe en QUANTEC un estudio de los efectos adversos agudos de los órganos analizados, esto se debe a que en este conjunto de trabajos se analizan datos dosis-volumen del tratamiento completo, por lo que no tiene sentido estudiar la aparición de efectos agudos en mitad del tratamiento, tales como mucositis o radiodermatitis.

En la tabla 3 se reproducen algunos de los criterios sobre órganos de riesgo que se extraen de QUANTEC, y que tienen una correspondencia con la tabla de

Órgano	Volumen	Parámetro	Efecto final	Incidencia (%)
Riñón	Bilateral	Dosis media < 15-18 Gy	Disfunción renal	5
		Dosis media < 28 Gy		50
		V12 < 55%, V20 < 32%		5
		V23 < 30%, V28 < 20%		
Vejiga	Todo el órgano	V65 < 50%, V70 < 35% V75 < 25%, V80 < 15%	G3 o mayor (RTOG)	No son robustos, recomendaciones para tratamientos de próstata
Cerebro	Todo el órgano	Dmax < 60 Gy	Necrosis sintomática	<3
		Dmax = 72 Gy		5
		Dmax = 90 Gy		10
Nervio óptico	Todo el órgano	Dmax < 55 Gy	Neuropatía óptica	< 3
		Dmax [55-60] Gy		[3, 7]
		Dmax > 60 Gy		[7, 20]
Médula	Parcial	Dmax 50 Gy	Mielopatía	0,2
		Dmax 60 Gy		6
		Dmax 69 Gy		50
Parótida	Bilateral	Dosis media < 25 Gy	25% de pérdida de la funcionalidad previa a la Radioterapia	20
	Unilateral	Dosis media < 20 Gy		20
	Bilateral	Dosis media < 39 Gy		50
Pulmón	Todo el órgano	V20 < 30%	Neumonitis sintomática	< 20
		Dosis media 7 Gy		< 5
		Dosis media 13 Gy		< 10
		Dosis media 20 Gy		< 20
		Dosis media 24 Gy		< 30
		Dosis media 27 Gy		< 40
Corazón	Pericardio	Dosis media < 26 Gy	Pericarditis (1 solo estudio)	< 15
	Pericardio	V30 < 46%	Pericarditis (1 solo estudio)	< 15
	Todo el órgano	V25 < 10%	Mortalidad causas cardíacas	<1
Esófago	Todo el órgano	Dosis media < 34 Gy	Esofagitis	[5, 20]
Recto	Todo el órgano	V50 < 50%, V60 < 35% V65 < 25%, V70 < 20% V75 < 15%	G3 o mayor	10% recomendaciones para tratamientos de próstata

Tabla 3. Recomendaciones de QUANTEC para diferentes órganos de riesgo en los tratamientos de Radioterapia fraccionada. Estas recomendaciones deben aplicarse después de una lectura crítica de dicho documento. En todos los casos se refieren a un tratamiento 3D con dosis absorbida por fracción entre 1,8 a 2 Gy por sesión. En la tabla se ha usado dosis por dosis absorbida.

Emami y colaboradores (Tabla 1). Una de las conclusiones más importantes, y con una evidencia científica más clara, es que la médula espinal puede llegar a recibir 50 Gy en una sección transversal completa y que la probabilidad de mielitis no sería de 5%, como indicaba el trabajo de Emami, sino de 0,2%; para aproximarnos a una probabilidad del 5% tendríamos que llegar hasta 60 Gy. Algo similar ocurre para el nervio óptico, que parece más radiorresistente de lo que en un principio señala el trabajo de Emami y colaboradores.

El riñón, por el contrario, parece ser más sensible a la radiación que lo que indicaban los datos previos. Así QUANTEC recomienda que un 32% del volumen no reciba más de 20 Gy, mientras que en el trabajo de Emami y colaboradores la recomendación era de hasta 50 Gy; ambos para una incidencia del 5%. Por otra parte, es interesante señalar que las recomendaciones para la vejiga provienen de las restricciones que señala el grupo de la RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) 0415 para los tratamientos de cáncer de próstata. Esto se debe a que no existen datos fiables para este órgano de riesgo.

4.2. Registro de los efectos adversos en los órganos de riesgo

Una de las conclusiones más importantes de la revisión QUANTEC es que la calidad de los datos científicos que se han publicado hasta ahora es limitada. Esta revisión dedica, para cada órgano de riesgo, un apartado para explicar cómo deberían plantearse los estudios futuros. Estos estudios deben incluir un seguimiento de los pacientes que proporcione datos actuariales, de manera que puedan obtenerse curvas de supervivencia que permitan una imagen real de la incidencia de los efectos adversos a lo largo del tiempo. Las curvas de supervivencia serán abordadas en el tema siguiente. Este tipo de diseños no resulta del todo sencillo porque sabemos que hay efectos adversos que pueden tardar años en presentarse, lo que encarece y dificulta los estudios.

En todo caso creemos que, independientemente de que se participe en un estudio clínico, tanto el especialista en Radiofísica hospitalaria como el oncólogo radioterápico están obligados a registrar de manera adecuada los datos del tratamiento que afecten a los efectos adversos que este tratamiento pueda provocar. El especialista en Radiofísica realizando un informe dosimétrico concreto para cada órgano de riesgo implicado en el tratamiento; en él debe figurar no solo el histograma, también los datos que se decidan que pueden ser indicadores de la aparición del efecto adverso o no: dosis media, dosis máxima, algún dato concreto del histograma dosis-volumen o de la reducción de los histogramas a través de los métodos que se han expuesto en este tema. El radioterapeuta debe registrar en las revisiones que se hagan, durante o tras el tratamiento, la aparición de los efectos adversos; para ello debe utilizar las escalas que existen para tal propósito (RTOG, CTCAE, LENT/SOMA). Ambos es-

pecialistas pueden seguir las recomendaciones de QUANTEC para tales tareas; si todos los especialistas lo hicieran se generarían datos comparables entre poblaciones muy diversas.

Finalmente, este registro deber realizarse de manera que sea accesible. En el modo más básico a través de la historia clínica del paciente, en el modo más adecuado a través de bases de datos. Las bases de datos permiten un acceso rápido, directo y fiable a los datos que se generan en la actividad clínica, además ordenan los datos de manera que los análisis estadísticos son sencillos a través de herramientas informáticas dedicadas especialmente a ello como SPSS, Stata o R. De poco sirve establecer una dosis media de tolerancia para el corazón en los tratamientos de cáncer de mama de 10 Gy si no sabemos cuántos tratamientos sobrepasan o no esta dosis absorbida. Este conocimiento permitiría, por ejemplo, tomar acciones concretas en ciertos casos: si la proporción de tratamientos que sobrepasa la dosis de tolerancia es del 90%, o bien debemos mejorar la técnica que estamos aplicando, o bien tenemos que elevar esta dosis de tolerancia si no hay capacidad de mejora. Si, además, podemos intentar relacionar los datos del informe dosimétrico con el registro de la aparición de efectos adversos, las decisiones que se tomen al respecto estarán más fundamentadas. Si en el ejemplo anterior superamos el 90% de las veces la dosis de tolerancia con nuestros tratamiento, pero se observa que solo aparece pericarditis aguda en un 0,5% de los paciente tratados, podemos plantearnos que la técnica puede ser adecuada pero la dosis de tolerancia demasiado restrictiva.

En definitiva, se trata de establecer procesos de calidad para los tratamientos, de forma que a partir de los propios datos o indicadores que vaya generando nuestra actividad clínica sea posible mejorarla. Este método permite análisis sencillos, como el del ejemplo que hemos puesto, pero también más potentes, como el planteamiento de modelos radiobiológicos que sean aplicables a nuestra propia población y para cada órgano de riesgo. Incluso, cuando la población sea lo suficientemente grande, permitiría dividirla en subgrupos en función de variables que sabemos que pueden afectar a la aparición de efectos adversos o a la curación del tumor, lo que facilitaría la aplicación de una Radioterapia individualizada.

5. Individualización de la Radioterapia

Hemos visto en los apartados anteriores cómo el justificado deseo de establecer para cada paciente un valor adecuado de la tolerancia, se nos ha ido desliendo en una asunción basada en el conocimiento estadístico de la respuesta de muchos pacientes. Pero nuestras aspiraciones de que cada paciente reciba

el tratamiento que necesita de acuerdo con su situación particular siguen intactas.

La Radioterapia debería aplicarse atendiendo a *todas* las características de cada paciente en particular, pero esto, por ahora, está lejos de ser así. Claramente, en muchos aspectos que tienen que ver con la anatomía, esto es cierto; también lo es en algunos detalles sobre la localización y extensión tumoral, estado general del paciente y otras. Sin embargo, no lo es con respecto a nuestro conocimiento sobre la sensibilidad de los tejidos tumorales y sanos, y sobre la extensión y estructura microscópica y la cinética de proliferación del tumor. La individualización de la Radioterapia en estos aspectos básicos es, por ahora, solo una aspiración que, afortunadamente, tienen muchos científicos activos.

Nos topamos así con situaciones en las que asumimos un riesgo del 5% de complicaciones para un paciente al que no podremos curar con el esquema terapéutico habitual; o casos en los que se administrará una dosis absorbida insuficiente a un paciente especialmente resistente al que hubiésemos curado aumentado un poco la dosis absorbida de ese esquema habitual.

En espera de que la individualización sea un hecho, y de que los datos clínicos nos permitan desvelar parámetros adecuados para la población y cada individuo, que hagan de los modelos algo habitual en la práctica clínica, todavía podemos plantearnos algunas cosas desde el punto de vista teórico que nos ayudarán a entender el problema de la Radioterapia y a prepararnos para lo que está por venir.

Supongamos que se conocen las relaciones dosis-respuesta tanto para el tumor como para el tejido sano (si estas relaciones se refieren a un paciente en particular o a una población no es importante en lo que sigue). Ya se ha dicho muchas veces que pretendemos curar sin producir un daño excesivo a los tejidos sanos, ahora es el momento de traducir esta frase a un lenguaje matemático.

Si la probabilidad de que se produzca una determinada complicación en el tejido sano es P_C , entonces la probabilidad de que no se produzca será $(1 - P_C)$. Si suponemos independientes la probabilidad de control tumoral, PCT y la probabilidad de complicación, la probabilidad de que se produzcan conjuntamente el control y la ausencia de complicación, P_{CSC} , puede obtenerse como el producto de las probabilidades de cada una de esas cosas por separado. Así podemos escribir:

$$P_{CSC} = PCT \times (1 - P_C) \quad (22)$$

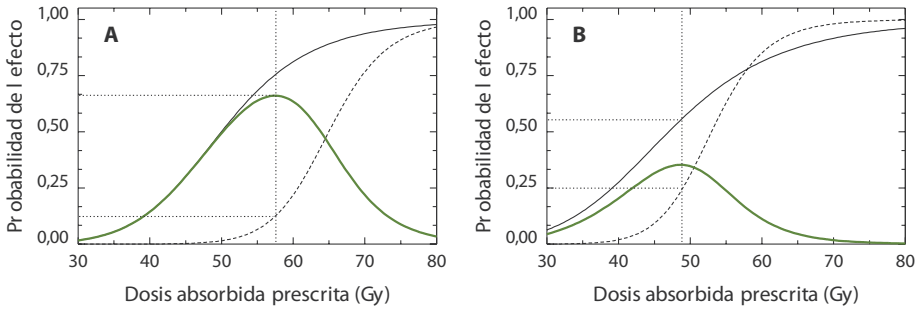


Figura 11. Representación de las curvas de probabilidad de control tumoral (línea continua) y de probabilidad de complicaciones para el tejido sano (línea de trazos) en dos situaciones diferentes. Las curvas de trazo grueso representan la probabilidad de curación sin complicaciones. (A) La ventana terapéutica es amplia y puede conseguirse un nivel de complicaciones relativamente bajo y una PCT alta; la curva de probabilidad de curación sin complicaciones presenta un valor máximo en 57 Gy: para esa dosis tenemos un 12,5% de probabilidad de complicaciones y un 67% de PCT . (B) La ventana terapéutica es estrecha y solo puede alcanzarse un nivel del control tumoral alto a costa de una probabilidad de complicaciones también alta; el valor máximo de la curva de curación sin complicaciones está en unos 48 Gy: para esa dosis absorbida tenemos un 25% de probabilidad de complicaciones y un 56% de PCT .

En la figura 11 se representa la curva de P_{CSC} en dos casos diferentes: en (A) la situación es favorable y la curva alcanza un valor máximo pronunciado; en (B) la situación no es tan buena y el máximo es menor, una probabilidad de curación alta conlleva una probabilidad de complicaciones también alta.

Como puede apreciarse en la figura 11, la curva de control sin complicaciones se parece mucho a una distribución normal o de Gauss. Esto nos permite expresarla matemáticamente del siguiente modo:

$$P_{CSC}(D) = P_{CSC}(\hat{D}) \exp \left[-\pi \gamma^2 \left(\frac{D - \hat{D}}{\hat{D}} \right)^2 \right] \quad (23)$$

donde \hat{D} es la dosis absorbida para la que se alcanza el máximo de la curva, $P_{CSC}(\hat{D})$, y γ es la media de las pendientes normalizadas de las relaciones de dosis-respuesta para el tumor y el tejido sano.

La expresión (23) no es necesaria para un análisis cualitativo de estas cuestiones, pero permite mostrar el motivo por el que se afirma que la desviación dosimétrica global de un tratamiento debe ser como máximo de un 5% (Brahme 1984). En un buen tratamiento deberíamos exigir, al menos, un 95%

de la probabilidad de control sin complicaciones máxima que pueda alcanzarse. Esto, llevado a (23) significa que:

$$0,95 = \exp \left[-\pi \gamma^2 \left(\frac{D - \hat{D}}{\hat{D}} \right)^2 \right] \Rightarrow \frac{\ln(0,95)}{-\pi \gamma^2} = \left(\frac{D - \hat{D}}{\hat{D}} \right)^2$$
$$\Rightarrow \frac{\Delta D}{\hat{D}} = \frac{1}{\gamma} \sqrt{\frac{\ln(0,95)}{-\pi}} \Rightarrow \frac{\Delta D}{\hat{D}} \approx \frac{1}{8\gamma}$$

Es decir, en un caso general el valor medio para γ puede tomarse igual a 2,5 (1,5 para el tumor y 3,5 para el tejido sano) y, por tanto, la variación de dosis absorbida que puede admitirse será:

$$\frac{\Delta D}{\hat{D}} = \frac{1}{20} = 0,05$$

esto es, un 5%. Hemos de notar que, si existe una probabilidad muy alta de complicaciones severas porque trabajamos muy cerca del límite, las dosis excesivas deben evitarse. Recordemos también la discusión acerca de la presencia de puntos fríos y su efecto en la disminución de la *PCT*. Todo esto reduce el rango aceptable para la heterogeneidad de la distribución de dosis en los tejidos tumorales, que las recomendaciones ICRU establecen entre un 5% por debajo y un 7% por encima de la dosis absorbida prescrita por el oncólogo radioterápico.

6. Problemas para la estimación de las relaciones dosis-respuesta a partir de los datos clínicos

En el apartado anterior se ha mostrado una justificación de la necesidad de exactitud en la administración de la dosis y, por consiguiente, de todas las acciones que se contemplen en un programa de calidad para alcanzarla; esta justificación, en última instancia, procede del conocimiento de las relaciones dosis-respuesta. Por otra parte, aspiramos a prever la respuesta de los pacientes tras un conocimiento estadístico de esa misma respuesta en pacientes que fueron tratados antes que ellos. El progreso de nuestra especialidad depende de esa retroactividad y, por ello, comienza en los estudios de resultados clínicos. Esto nos sitúa de lleno en el problema de cuáles son los estudios clínicos adecuados; bastará tomar esta cuestión a la inversa y hablar de qué estudios clínicos no lo son.

Entre los aspectos más destacables que contribuyen a oscurecer el análisis de la influencia de los diferentes factores que confluyen en un tratamiento, pueden tomarse los siguientes:

1. *Aspectos clínicos*: es necesario disponer de información anatómica suficiente y establecer criterios adecuados para la delimitación de los volúmenes de interés en cada tratamiento. Además, la evaluación de los efectos finales exige un tiempo de seguimiento muy largo y el establecimiento de criterios comunes para el registro de los datos en todos los centros.
2. *Aspectos dosimétricos*: existen incertidumbres asociadas a la dosimetría física de los equipos de irradiación, a la estimación de dosis absorbida mediante los sistemas de planificación, y también incertidumbres asociadas a las dosis absorbidas que verdaderamente se imparten durante cada una de las sesiones de tratamiento.
3. *Aspectos estadísticos*: el análisis de los datos finalmente recopilados exige el empleo de métodos estadísticos adecuados (actuariales) que tengan en cuenta, por ejemplo, los casos que se van perdiendo por fallecimientos, por no acudir a las revisiones, etc.

Como conclusión puede establecerse la necesidad de implantar en cada centro en que se practique la Radioterapia un plan de calidad, de modo que se garantice un proceso terapéutico que mantenga bajo control las variables que influyen en el resultado de un tratamiento. El desarrollo adecuado de este plan exige la participación de todos y cada uno de los integrantes del equipo humano de la unidad de Radioterapia; y, como hemos visto, es tan importante una prescripción adecuada del tratamiento, como la correcta aplicación de ese tratamiento en cada sesión. El mantenimiento de los registros, que no solo afectan a las revisiones periódicas, sino a cada una de las etapas del proceso, depende de todos y, muchas veces, las incidencias del día a día son mejor conocidas por los miembros del equipo que trabajan en las unidades de tratamiento que por el resto de la plantilla.

Nota final: en este tema se han incluido, revisados y actualizados, buena parte de los contenidos de las referencias Guirado 2007 y 2012.

7. Referencias

- [1] BENTZEN S.M., DÖRR W., ANSCHER M.S., DENHAM J.W., HAUER-JENSEN M., MARKS L.B., WILLIAMS J. (2003). "Normal tissue effects: reporting and analysis". *Semin. Radiat. Oncol.* 13:189-202.

- [2] BRAHME A. (1984). "*Dosimetric precision requirements in radiation therapy*". Acta Radiol. Oncol. 23:379-91.
- [3] BURMAN C., KUTCHER G.J., EMAMI B., GOITEIN M. (1991). "*Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 21:123-35.
- [4] CONGER A.D., ZISKIN M.C. (1983). "*Growth of mammalian multicellular tumor spheroids*". Cancer Res. 43:556-60.
- [5] COZZI L., BUFFA F.M., FOGLIATA A. (2000). "*Comparative analysis of dose volume histogram reduction algorithms for normal tissue complication probability calculations*". Acta Oncol. 39:165-71.
- [6] EMAMI B., LYMAN J., BROWN A., COIA L., GOITEIN M., MUNZENRIDER J.E., SHANK B., SOLIN L.J., WESSON M. (1991). "*Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 21:109-22.
- [7] GUIRADO D. (2007). "*Relaciones dosis-respuesta en radioterapia*". En *Principios de radiobiología clínica*, editado por Guerrero R., Guirado D. y Vilches M. Asociación Española de Técnicos en Radiología. Ronda (Málaga).
- [8] GUIRADO D., NAVARRO A.M., WALZ A., VILCHES M. (2009). "*Una perspectiva multidisciplinar del proceso de consentimiento informado en radioterapia*". Rev. Fis. Med. 10:207-14.
- [9] GUIRADO D. (2012). "*Variabilidad en Radiobiología*", capítulos 1 y 2. Tesis doctoral, Universidad de Granada.
- [10] ICRP (2012). Publication 118. "*ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs--threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context*". Ann. ICRP;41:1-322.
- [11] KÄLLMAN P., AGREN A., BRAHME A. (1992). "*Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery*". Int. J. Radiat. Biol. 62:249-62.
- [12] KUTCHER G.J., BURMAN C. (1989). "*Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 16:1623-30.
- [13] KUTCHER G.J., BURMAN C., BREWSTER L.J., GOITEIN M., MOHAN R. (1991). "*Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 21:137-46.

- [14] LAWRENCE B.M., RANDALL K.T.H., MARY K.M. (2010). Guest Editor's introduction to "*Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76:S1-S2.
- [15] LYMAN J.T., WOLBARST A.B. (1989). "*Optimization of radiation therapy, IV: A dose-volume histogram reduction algorithm*". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 17:433-6.
- [16] NIEMIERKO A. (1997). "*Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose*". Med. Phys. 24:103-10.
- [17] VELÁZQUEZ S. (2003). "Relaciones dosis-respuesta". En *Radiobiología Clínica*. Sociedad Española de Física Médica (SEFM), Almería.

8. Bibliografía

- [1] AAPM (2012). TG 166. "*The use and QA of biologically related models for treatment planning*". American Association of Physicists in Medicine.
- [2] GUERRERO R., GUIRADO D., VILCHES M. (2007). Editores. "*Principios de radiobiología clínica*". Asociación Española de Técnicos en Radiología (AETR). Ronda (Málaga).

Tema 9:

Métodos estadísticos para el análisis de la respuesta de los tejidos a la radiación

José Manuel de la Vega Fernández

Métodos estadísticos para el análisis de la respuesta de los tejidos a la radiación

*José Manuel de la Vega Fernández
Hosp. Univ. San Cecilio de Granada
Servicio Andaluz de Salud
jasx77@gmail.com*

1. Introducción

El desarrollo clínico de la Radioterapia está influenciado por la aparición constante de la innovación tecnológica y esta se sucede de manera vertiginosa desde la última década: IMRT, IGRT, tomoterapia, arcoterapia volumétrica, protonterapia, etc. Se han sugerido cuatro criterios que se deben considerar para afirmar que un avance tecnológico es significativo (Halperin 2009):

1. Si es necesario el entrenamiento del personal sanitario y su acreditación para poner en marcha el procedimiento.
2. Si se trata o se diagnostica una condición que previamente no existía.
3. Si la innovación, aunque dirigida para la mejora o curación del enfermo, podría suponer un detrimento para ese mismo paciente.
4. Cuando el precio de la innovación es tan alto que podría suponer para el sistema de salud un dilema coste-beneficio.

Además, si el avance tecnológico ha supuesto una mejora de la eficacia de un tratamiento, cabría preguntarse lo siguiente (Bentzen 1998; Bentzen y cols. 2003; Miften y cols. 2007): ¿Ha significado una mejora en los parámetros de valoración de la calidad de vida? ¿El coste económico-efectividad se puede considerar adecuado? Las respuestas a estas dos preguntas no tienen por qué arrojar resultados en la misma dirección.

Estos aspectos sugieren la necesidad de realizar estudios clínicos, en especial el ensayo clínico aleatorizado, para validar las innovaciones tecnológicas y que esta práctica sea algo general y no excepcional (Soares y cols. 2005; Gran y Gran 2005; Lee 2008; Halperin 2009).

En lo que respecta a las innovaciones clínicas, la Radiobiología ha ido planteando diferentes propuestas: hiperfraccionamiento, hipofraccionamiento, Radioterapia estereotáxica o, simplemente, un aumento de la dosis absorbida para diferentes patologías; muchas veces asociadas a una innovación tecnológica. Aquí sí, el empleo de estudios clínicos para demostrar la mejora significativa de estos tratamientos está cada vez más extendido.

Hay que asumir que una innovación en un tratamiento (tecnológica o radiobiológica) no tiene por qué ser sinónimo de una mejora estadísticamente significativa de ese tratamiento. Un análisis de Soares y colaboradores de todos los ensayos clínicos (fase 3) finalizados en el *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) entre 1968 y 2002, señala que solo el 12% de los tratamientos innovadores suponían una mejora significativa con respecto al tratamiento usual (Soares y cols. 2005).

Tampoco debemos circunscribirnos a las innovaciones cuando nos preguntamos por la efectividad de un tratamiento; aún hoy existen interrogantes sobre cuestiones ampliamente estudiadas en nuestra especialidad, como el tratamiento de IMRT de próstata (Bauman y cols. 2012), o sobre las dosis de tolerancia en los tejidos sanos (Lawrence y cols. 2010), e incluso el programa de cribado para la detección precoz del cáncer de mama (Gøtzsche y Jørgensen 2013; Jørgensen 2013); estos son solo algunos ejemplos. En la toma diaria de decisiones en nuestra especialidad, al igual que en las especialidades médicas desde hace dos décadas (Elstein 2004), se deben aplicar criterios científicos basados en los resultados de estudios clínicos o en la revisión de un conjunto de ellos (revisiones sistemáticas o metaanálisis) (Sheth y cols. 2012). Este tema tiene como principal objetivo introducir los conceptos básicos que se manejan en los textos científicos de investigación sanitaria, para así realizar una aproximación crítica a su lectura (Trisha 2001). Este análisis es el que debe permitir la toma de decisiones basadas en la evidencia científica. Así mismo, estas ideas pueden servir como punto de partida para un estudio más profundo de la materia que aquí se expone, y aplicar posteriormente las herramientas aprendidas en el diseño de proyectos de investigación en Radioterapia; ya sea en el área de la Radiobiología, de la innovación tecnológica u otra aplicación clínica relacionada con nuestra especialidad.

2. De la significación estadística a la evidencia científica

La significación estadística es el resultado que arroja una cierta prueba realizada sobre una muestra de la población de estudio para validar una hipótesis planteada a propósito de esa población. Estas pruebas de hipótesis se pueden clasificar en cuatro tipos (Doménech 2010):

1. Bondad del ajuste. Trata de comprobar, por ejemplo, la idoneidad de la forma de una distribución teórica de una variable asociada a una población.
2. Conformidad. Comprueba si un determinado parámetro de la población se ajusta a un valor.
3. Independencia. Estudia la asociación o no entre dos variables.
4. Homogeneidad. Trata de verificar si el valor de un parámetro en dos muestras de una población es similar.

En el enunciado de todas estas pruebas se plantea una hipótesis de partida, de la que se pretende comprobar su viabilidad a partir de los datos recogidos en una o varias muestras; es decir, se parte de la premisa de que esta hipótesis es cierta. A esta hipótesis se la denomina nula (H_0). Por ejemplo: "para el tratamiento del cáncer de mama el fraccionamiento a 2 Gy/día, 5 veces por semana durante 5 semanas, produce la misma supervivencia global que el fraccionamiento a 2,67 Gy/día, 5 veces por semana, durante 3 semanas".

Dependiendo del tipo de hipótesis se aplica una prueba estadística diferente. Analizar cada prueba estadística queda fuera de la intención de este tema y las más utilizadas se pueden consultar en cualquier libro básico de estadística. El resultado de la prueba estadística arrojará un valor de un parámetro denominado p , o grado de significación estadística. En el área de Ciencias de la Salud se ha tomado como valor de referencia 0,05; si p es menor o igual a 0,05 se acepta que existe una diferencia estadísticamente significativa y se rechaza la hipótesis nula.

Sin embargo, la interpretación de p no siempre se hace de manera correcta y, en algunos casos, p no es el más importante de los datos (Goodman 2008; Rothman 2014). Así, p es la probabilidad de obtener el resultado observado, o resultados más extremos de la distribución, si se cumple la hipótesis nula. No es una probabilidad de una decisión clínica tomada en la práctica diaria que deriva de los resultados de un estudio (esto dependerá de la validez externa del estudio), ni una probabilidad de certidumbre sobre H_0 .

Por ejemplo, en un hospital se está estudiando la posibilidad de administrar un fármaco que retrase la aparición de reacciones agudas graves en los tratamientos de tumores de cabeza y cuello. Se duda sobre dos candidatos diferentes: fármacos *A* y *B*. Para decidir se recurre a los resultados de dos estudios diferentes que analizan la eficacia de los fármacos, ambos están diseñados de la misma forma: se administra el fármaco a un grupo de pacientes y a los que forman el otro grupo, llamado grupo de control, se les da un placebo. Los resultados de los dos estudios arrojan valores distintos de p : $p_A = 0,001$ y $p_B = 0,055$ para el fármaco *A* y *B* respectivamente. Descartar el fármaco *B* porque supera el valor umbral de 0,05 sería un error, así se asume una interpretación dicotómica de la evidencia científica, es decir, no se analizan todas las características del diseño del estudio (tamaño de la muestra, características de los pacientes, criterios de inclusión y de exclusión, etc.) ni cómo se ha desarrollado el mismo; en definitiva, no se realiza una lectura crítica de los resultados. Es más acertado un análisis de todo el estudio, no solo del valor de p , que tenga en cuenta todos estos factores para llegar de manera progresiva a una conclusión final, como se irá desgranando a lo largo de este tema.

Así, y aplicado a nuestro ejemplo, si nos fijamos en la figura 1 podemos ver la magnitud del efecto provocado por la aplicación de los nuevos fármacos en el grupo experimental. La administración del fármaco *A* al grupo experimental retrasa la aparición de reacciones agudas graves en 2,1 sesiones de media con respecto al grupo al que se le administra el placebo, mientras que el fármaco *B* lo hace en 7,9 sesiones. Es decir, el efecto del fármaco *B* es mucho más beneficioso, a pesar de no llegar al valor de p que se ha fijado como umbral de significación estadística. Por otro lado, el tamaño de la muestra es menor en el estudio del fármaco *B*, 45 pacientes frente a 1000 del estudio del fármaco *A*. Este ejemplo muestra que la significación estadística depende del tamaño de la muestra. Se pueden encontrar efectos pequeños que pueden presentar diferencias estadísticamente significativas si el tamaño de la muestra es suficientemente grande, ya que la anchura de las gaussianas va disminuyendo. Por el contrario, efectos grandes pueden no tener significación estadística si no se planificó un tamaño de la muestra adecuado cuando se diseñó el estudio.

Tras analizar la importancia del efecto podría parecer que las bondades del fármaco *B* están más claras; sin embargo, si analizamos la tabla 1 vemos que la distribución de tres variables (edad, estadio del tumor y existencia de quimioterapia concomitante en el tratamiento) en cada uno de los estudios y entre los dos grupos que lo forman es desigual. En el estudio del fármaco *A* las tres variables están bien balanceadas entre el grupo del placebo frente al grupo del fármaco: la edad media es parecida y el porcentaje de pacientes con estadios bajos y con quimioterapia concomitante es similar. En definitiva, am-

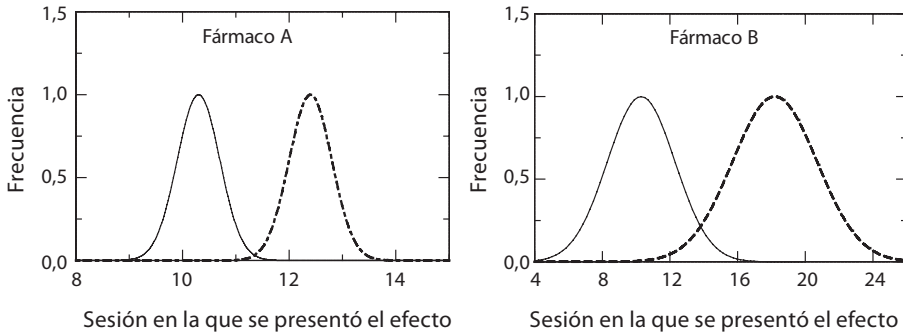


Figura 1. Resultados de los dos estudios que analizan la eficacia de los fármacos *A* y *B*. Con línea continua se muestran los resultados del grupo de control al que se le ha administrado un placebo; es decir, la forma de la distribución de la sesión en la que se detecta la aparición de un efecto grave debida al tratamiento con Radioterapia. Con línea discontinua se muestra la distribución para el grupo al que se le ha administrado el fármaco. En el estudio del fármaco *A* se empleó una muestra de 1000 pacientes en cada grupo y en el del fármaco *B* una muestra de 45 pacientes.

	Estudio 1		Estudio 2	
	Grupo placebo	Grupo fármaco A	Grupo placebo	Grupo fármaco B
Edad media (años)	60,2	60,1	60,2	53,2
T1-T2 (%)	40,0	37,9	40,0	65,9
Quimioterapia (%)	65,1	67,2	65,1	20,2

Tabla 1. Distribución de las variables edad, estadio tumoral y presencia de quimioterapia concomitante en el tratamiento en el grupo de control y en el grupo del fármaco para cada uno de los estudios.

Los grupos son comparables al tener características parecidas. Por el contrario, en el segundo estudio el grupo del fármaco *B* tiene menor edad media, mayor porcentaje de estadios de tumores de menor tamaño y menor presencia de quimioterapia concomitante en los tratamientos con respecto al grupo del placebo. Las tres variables influyen en la aparición de reacciones agudas, de forma que se ha podido enmascarar el efecto en el grupo del fármaco, haciéndonos creer que la diferencia en el retraso se debe a la acción del fármaco y no a que existen pacientes en el grupo del fármaco que, de partida, tienen una situación más favorable que en el grupo del placebo. Se puede afirmar que los resultados del estudio del fármaco *B* no son aplicables a la práctica clínica, no porque no

tengan significación estadística, sino porque el estudio estuvo mal diseñado o mal ejecutado.

Por lo tanto, el análisis de un estudio clínico o de un modelo no puede basarse solamente en la significación estadística o en el valor del efecto producido (medida de asociación), sino que debe hacerse una aproximación crítica a estos valores: ¿está bien diseñado el estudio?, ¿cuenta con las referencias bibliográficas básicas sobre el tema que trata?, ¿están actualizadas estas referencias?, ¿están contempladas todas las variables?, ¿las pruebas o modelos estadísticos son los adecuados?, ¿la ejecución del estudio fue buena?, ¿se justifica la aplicación clínica por el coste beneficio?, etc. Todo esto constituye lo que se define como evidencia científica.

Este concepto de evidencia científica es el que se ha desarrollado sobre las bases de la visión frecuentista del análisis de datos, desarrollada en la primera década del siglo XX por Fisher, Neyman y Pearson fundamentalmente, y que constituye el actual paradigma de la investigación en Ciencias de la Salud. Sin embargo, en los últimos años algunos autores han señalado que esta visión impide la toma de decisiones clínicas en función de probabilidades propiamente dichas, y que en el diseño y análisis de los datos no se incluye la información previa que existe sobre el tema investigado. Frente a la visión actual se propone un cambio de paradigma hacia el enfoque bayesiano, que trata de incorporar al estudio los conocimientos previos mediante una distribución a priori. Esta distribución y los datos propios del estudio serán los que determinen la distribución del efecto producido (a través del teorema de Bayes) (Spiegelhalter y cols. 2004). La controversia y diferencias entre la visión frecuentista y la bayesiana sobrepasan el fin que persigue este tema, pero es necesario señalar que existen alternativas al paradigma actual que se pueden aplicar.

3. Medidas de asociación. Intervalos de confianza

En el anterior apartado vimos cómo la diferencia entre dos medias puede ser una medida de la magnitud o fuerza de la relación que tienen dos valores diferentes de una misma variable medidos en muestras distintas. Expresado de manera práctica, si la diferencia hubiese sido cero habría indicado una ausencia de efecto del fármaco que se estudiaba, ausencia de relación; valores de la diferencia más altos indican que la magnitud del efecto que provoca el fármaco en el retraso de la aparición de reacciones adversas graves en los pacientes tratados con Radioterapia es mayor. A estos parámetros en epidemiología se les denomina medidas de asociación. La medida de asociación de interés vendrá determinada por el tipo de estudio que se realiza, por las características de los datos recogidos y por el modelo que se utiliza para interpretarlos.

Toxicidad	Técnica de planificación empleada		
	Estándar	Nueva	Total
Sí	$a_0 = 10$	$a_1 = 5$	$m_1 = 15$
No	$b_0 = 20$	$b_1 = 25$	$m_0 = 45$
Total	$n_0 = 30$	$n_1 = 30$	60
<i>RR</i>		0,5 (IC 95%: 0,19; 1,29)	
<i>OR</i>		0,4 (IC 95%: 0,12; 1,37)	
<i>p</i>		0,14	

Tabla 2. Las tablas de contingencia contienen toda la información disponible en un estudio sobre dos o más variables. En este caso se trata de un hipotético ensayo clínico de 60 pacientes, 30 de ellos fueron tratados con la técnica usual y otros 30 con una nueva técnica. Se considera que existe toxicidad si el efecto adverso es de grado igual o mayor que 2 en la escala de referencia para los órganos de riesgo.

Fijémonos en la tabla 2 (tabla de contingencia), que muestra los resultados de un estudio hipotético de cohortes donde el tratamiento de Radioterapia de 30 pacientes ha sido planificado con la técnica estándar para su patología, y otros 30 con una nueva técnica de planificación que disminuye la dosis absorbida en los órganos de riesgo. Se espera que esta disminución de la dosis absorbida se traduzca en una menor aparición de reacciones adversas (grado igual o mayor que 2 en la escala usual).

A partir de esta tabla podemos definir:

- Riesgo (*R*): proporción de sujetos que presentan la reacción adversa de entre todos los sujetos del grupo. Esta definición es aplicable a cada uno de los grupos de pacientes, tanto los sometidos a la técnica usual como a la nueva.
- Riesgo relativo (*RR*): la proporción de reacciones adversas que se producen en el grupo de la técnica nueva frente a los de la técnica usual.
- "Odd" (*O*): proporción de sujetos que desarrolla la reacción adversa frente a los que no la desarrollan dentro de su grupo.
- Razón de "odds" (*OR*): la división de "odds" del grupo de pacientes tratados con la técnica nueva frente al de la técnica estándar.

Así, el riesgo de presentar una reacción adversa con la técnica estándar de planificación es de $R_0 = 10/30 = 0,333$, y con la nueva técnica $R_1 = 5/30 = 0,167$; el riesgo relativo es $RR = R_1/R_0 = 0,5$. El valor de "odd" con la técnica estándar

es de $O_0 = 10/20 = 0,5$, y con la nueva técnica $O_1 = 5/25 = 0,2$; la razón de "odds" es $OR = O_1/O_0 = 0,4$. Con los datos podemos dar una interpretación a los valores relativos:

- Si RR o OR es menor que 1 se dice que la asociación es negativa, en este caso es favorable a la nueva técnica ya que el objeto de estudio está relacionado con la toxicidad. Si estuviera relacionado con la curación de la enfermedad la asociación sería desfavorable a la nueva técnica.
- Si RR o OR es igual a 1 conlleva una ausencia de asociación.
- Si RR o OR es mayor que 1 la asociación es positiva.

Según los datos de la anterior tabla de contingencia podríamos pensar que la nueva técnica de planificación es indiscutiblemente mejor, porque disminuye el riesgo de tener reacciones adversas a la mitad ($RR = 0,5$). Sin embargo, una medida de asociación no se puede analizar correctamente si no se proporcionan los intervalos de confianza (IC) de su valor (Guyatt y cols. 1995; Altman y cols. 2000). Si la desviación típica del $\ln(RR)$ se expresa como:

$$\sigma_{\ln(RR)} = \sqrt{\frac{1}{a_0} - \frac{1}{n_0} + \frac{1}{a_1} - \frac{1}{n_1}} \quad (1)$$

entonces el IC se puede expresar como:

$$IC = [RR \exp(-k \sigma_{\ln(RR)}), RR \exp(k \sigma_{\ln(RR)})] \quad (2)$$

donde k define el nivel de confianza que se posee de que el valor verdadero del parámetro se encuentre contenido en el IC. El valor de k dependerá de cómo estén distribuidos los valores del parámetro; para una distribución normal y un nivel de confianza del 95%, $k = 1,96$; este valor es el que se suele tomar como referencia en las publicaciones científicas. En el ejemplo propuesto resulta que el $RR = 0,5$ (IC 95%: 0,19, 1,29), el IC contiene el valor 1 (lo que equivale a ausencia de asociación); por lo tanto, desde el punto de vista estadístico y al nivel de confianza establecido, no se puede asegurar que la nueva técnica sea superior a la usual. Si se elige un valor de k menor, el IC de confianza disminuirá y puede que deje de contener el valor 1, pero también lo hará el nivel de evidencia científica. En la tabla 2 también podemos ver el IC del OR , que contiene el valor 1; y el valor de p , que en este caso mide lo alejada de 1 que está la distribución de valores del RR ; en este caso no hay significación estadística.

El IC depende, al igual que el valor de p , del tamaño de la muestra. Así, en el ejemplo que se ha propuesto, una posible conclusión del estudio podría ser que la nueva técnica parece mostrar cierto beneficio en la aparición de efectos adversos en los órganos de riesgo, pero que se necesita diseñar un estudio con más sujetos para poder afirmarlo con mayor seguridad.

Es importante señalar que, a veces, no basta con que el IC de la medida de asociación no contenga el valor de no asociación, sino que es necesario que tampoco contenga el valor umbral a partir del cual se considera que la importancia clínica del hallazgo no es relevante. Esta condición se establece antes de la realización del estudio y su valor depende del criterio del investigador, en general basado en el estado del problema que se aborda. Por ejemplo, si se quiere estudiar un nuevo tratamiento para una patología con una supervivencia baja, en torno al 10%, se puede establecer que una mejora del 3-4% puede ser suficiente para considerarla clínicamente significativa. En cambio, para otra patología que tenga una supervivencia alta, alrededor del 85%, se puede fijar un umbral del 7-8%. Estas mejoras tendrán que ponderarse con el coste económico que conlleva la implantación de las mismas.

4. Modelos de regresión

La regresión permite estudiar la asociación entre una variable dependiente Y , y una o varias variables independientes X_i . Estas variables son escogidas para formar parte del estudio durante el diseño del mismo. Entre las variables deben estar todas aquellas de las que ya se conoce o se sospecha una relación con Y (factores de riesgo, factores pronóstico, modificadores del efecto, etc.) y pueden estar variables cuya asociación con Y no se conoce, y que son objeto del estudio. La inclusión de las variables adecuadas es importante, ya que si no están todas las que deben estar se pueden falsear los resultados del estudio y conducir a conclusiones erróneas.

Según la finalidad que tiene el estudio, los modelos de regresión pueden clasificarse fundamentalmente en tres tipos:

1. **Descriptivo.** Se pretende explicar la relación de la variable Y a través del valor del menor número posible de variables X_i , lo que se denomina la mayor parsimonia posible.
2. **Predictivo.** Se quiere predecir el valor de la variable Y en función de los valores de las variables X_i ; el modelo será aquel que realice las mejores predicciones independientemente del número de variables empleado.

3. Finalmente están aquellos estudios que quieren medir el efecto en Y de una o varias variables independientes X_i (variables de exposición), teniendo en cuenta la presencia de ciertas variables que pueden confundir la interpretación del resultado o alterar el efecto, L_i (variables de confusión y modificadores de efecto respectivamente). Las variables de confusión producen un sesgo en la estimación del efecto ya que se relacionan tanto con el efecto como con la exposición. Por ejemplo, si se pretende medir el efecto sobre la supervivencia de la quimioterapia concomitante a la Radioterapia, el estadio del tumor puede ser una variable de confusión; puesto que el estadio del tumor está relacionado con la supervivencia y puede determinar si se aplica o no la quimioterapia. La presencia de los modificadores de efecto alteran la magnitud de la respuesta.

Existen diferentes modelos de regresión, vamos a plantear dos de los más extendidos.

4.1. Modelo lineal múltiple

Los modelos descriptivos y explicativos para tres variables X_1 , X_2 y X_3 , se pueden plantear mediante la siguiente ecuación:

$$Y = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \gamma_{12} X_1 X_2 + \gamma_{13} X_1 X_3 + \gamma_{23} X_2 X_3 + \alpha \quad (3)$$

donde β_1 , β_2 y β_3 son los coeficientes de regresión del modelo que explican la variación de Y debida a los valores observados de las variables X_1 , X_2 y X_3 respectivamente, que se han recogido durante el desarrollo del estudio clínico. La principal diferencia con el modelo lineal simple, de una sola variable, es que el valor de estos coeficientes está afectado por el efecto que las otras variables tienen sobre el valor de Y . Es usual introducir en el modelo teórico de partida las interacciones de primer orden entre las variables seleccionadas para participar en el estudio; estas interacciones tratan de explicar el efecto conjunto de cada par de variables sobre el valor de Y y el valor de los coeficientes de regresión γ_{12} , γ_{13} y γ_{23} es la expresión de esta doble acción. Finalmente α representa el valor de Y cuando ninguna de las variables está actuando sobre ella.

Cuando se realiza una regresión la medida de asociación es el valor de los coeficientes de regresión, entre la variable Y y cada una de las variables (y las interacciones existentes entre ellas) que forman el modelo. De esta forma, si el valor de coeficiente es cero o su IC contiene al valor cero, esto indica que estadísticamente la asociación de la variable o de la interacción con la variable Y es nula. A pesar de ello, una variable con poco peso estadístico o con ausencia de

asociación puede mantenerse en el modelo porque mejora el carácter predictivo del mismo o, porque desde el punto de vista del investigador, su salida del modelo no tiene sentido por el planteamiento teórico del estudio.

La forma de seleccionar el mejor modelo dependerá de si este tiene una finalidad descriptiva o predictiva. Si la finalidad es descriptiva se puede acudir al valor del cuadrado del coeficiente de correlación múltiple; este valor indica qué parte de la variación observada en Y es explicada por el modelo lineal y de esta forma se escogería aquel modelo que maximice su valor. En cambio si la finalidad es predictiva se podría utilizar por ejemplo la varianza residual como criterio. Existen diferentes criterios de selección y métodos para alcanzar el modelo final (Hocking 2013).

Para el tercer tipo de modelo se puede plantear una expresión sencilla. Por ejemplo, aquel que trata de medir el efecto sobre una variable Y de una exposición X , en la que además existen dos variables L_1 y L_2 , se puede plantear mediante la siguiente ecuación:

$$Y = \beta X + \gamma_1 L_1 + \gamma_2 L_2 + \delta_1 XL_1 + \delta_2 XL_2 + \alpha \quad (4)$$

La principal diferencia con la ecuación (3) es que γ_1 y γ_2 son los coeficientes de regresión del modelo que representan la confusión, mientras que δ_1 y δ_2 representan los coeficientes asociados a la interacción. En general, el proceso para encontrar el mejor modelo analiza primero los términos de interacción, estudiando la significación estadística y eliminando aquellos que no sean significativos. Posteriormente, se eliminan aquellos términos de confusión que no producen un cambio clínico importante sobre el efecto, es decir, se analiza el modelo con el factor de confusión y sin él; si el cambio que se produce en el valor de β es grande (en general mayor de 10%) el término de confusión permanece en el modelo independientemente de la significación estadística. Es importante señalar que si una interacción es significativa, automáticamente el término de confusión debe permanecer en el modelo. Por ejemplo, supongamos que en la ecuación (4) el término δ_2 resulta que no es significativo (p es mayor que 0,05 o contiene el valor cero en su IC) y δ_1 sí lo es, entonces γ_1 deberá permanecer en la ecuación. Finalmente habría que estudiar si γ_2 es un factor de confusión, en caso de serlo permanece en la ecuación, que finalmente quedaría:

$$Y = (\beta + \delta_1 L_1) X + \gamma_1 L_1 + \gamma_2 L_2 + \alpha \quad (5)$$

Ahora podemos ver más claramente cómo modifica el efecto la variable L_1 : modula el valor de β en función del coeficiente δ_1 .

La regresión lineal no es la más utilizada en el ámbito clínico de la Radioterapia, pero es el modelo más sencillo. Sin embargo, las ideas que se han desarrollado en esta sección son válidas para los modelos más utilizados en los estudios clínicos de Radioterapia: logístico y de Cox.

4.2. Modelo logístico

En un estudio clínico la variable Y investigada puede presentar dos valores (respuesta binaria); por ejemplo, en el estudio de la respuesta del tejido sano a un tratamiento de Radioterapia estos valores pueden ser 0, si no se presenta el efecto, y 1 si el efecto se presenta. En otros casos pueden existir más de dos valores, pero categorizados, como sucede, por ejemplo, para la respuesta de un paciente a determinado tratamiento de quimioterapia: 0 si no hay respuesta al tratamiento, 1 si la respuesta es parcial o 2 si es completa. Para este tipo de estudios se utilizan los modelos logísticos. Las variables dependientes pueden ser continuas, binarias o categóricas.

La forma genérica del modelo logístico es:

$$Y = \frac{1}{1 + e^{-Z}} \quad (6)$$

donde Z contiene todas las variables dependientes que se incluyen en el estudio, de forma análoga al planteamiento de la regresión lineal de la sección precedente. Así, para un estudio descriptivo o explicativo y tres variables $Z = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \gamma_{12} X_1 X_2 + \gamma_{13} X_1 X_3 + \gamma_{23} X_2 X_3 + a$.

Para simplificar la explicación comenzaremos interpretando el modelo de la respuesta de una variable binaria ante una exposición X , en este caso el modelo sería:

$$Y = \frac{1}{1 + e^{-(\beta X + a)}} \quad (7)$$

Los valores de Y representan la proporción de sujetos que presentan el efecto estudiado para un determinado nivel de exposición. Por ejemplo, X puede ser la dosis absorbida que recibe cierto órgano de riesgo e Y la presencia o ausencia de una reacción adversa determinada. Si despejamos la exponencial:

$$e^{(\beta X + \alpha)} = \frac{Y}{1 - Y} = OR \quad (8)$$

El valor de la exponencial será igual a la proporción de sujetos que sufren el efecto dividida por la proporción de sujetos que no lo sufren, que se ajusta a la definición de *OR*. En la figura 2 se representa la respuesta de un órgano de riesgo ante la dosis absorbida media que recibe durante un tratamiento; para un valor de 20 Gy el 50% de los pacientes de este estudio han presentado una determinada reacción adversa en el órgano de riesgo.

La interpretación del valor de la exponencial como un *OR* resulta especialmente atractiva en epidemiología. El motivo es que el valor de *Z* se puede considerar como la contribución de todas las variables independientes al valor del *OR*, y así para un conjunto de valores de las variables que conforman *Z* se puede definir:

$$OR_1 = \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \gamma_{12} X_1 X_2 + \gamma_{13} X_1 X_3 + \alpha) \quad (9)$$

Si ahora se incrementa el valor de una de las variables, por ejemplo X_1 , en una unidad se obtendría un nuevo valor del *OR* pero relacionado con el anterior: $OR_2 = OR_1 e^{\beta_1}$. Esto dota de sentido a cada factor exponencial de los coeficientes de regresión: es un sistema multiplicativo en el que se puede ver el efecto que cada variable independiente (exposiciones, factores de riesgo,

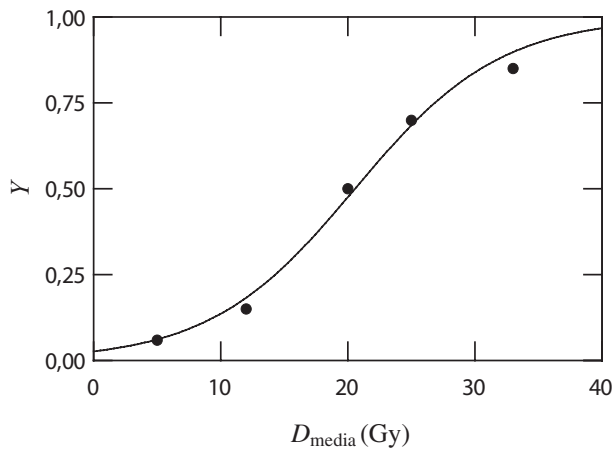


Figura 2. Modelo logístico de la respuesta de un órgano de riesgo, que puede presentar o no cierta reacción adversa, en función de la dosis absorbida media que recibe durante un determinado tratamiento de Radioterapia.

pronóstico, variables de confusión, modificadores de efecto, etc.) tiene sobre la variable dependiente, y se puede valorar así el grado de asociación. Se considera que una variable no tiene influencia sobre Y si el IC del valor de e^{β_1} contiene el valor 1, y la medida de asociación será más fuerte conforme más se aleje de la unidad.

5. Análisis de supervivencia

Hasta ahora, en los modelos que se han presentado, se ha obviado la influencia del tiempo, es decir, el análisis se ha realizado sobre una foto fija de los datos tomada al final del estudio. Sin embargo, en algunos casos analizar la probabilidad de ocurrencia de un suceso a lo largo del tiempo puede ser relevante. El diseño de estos estudios tiene en cuenta que el paciente será seguido durante un tiempo determinado o hasta que el estudio finalice. Este hecho adquiere en Radioterapia especial importancia; la eficacia de un tratamiento se mide por el tiempo que el paciente está libre de enfermedad y la calidad del mismo por cuánto tardan en aparecer (y en qué grado) los efectos adversos asociados a su aplicación. En este último punto es importante señalar que, aunque todavía no se realiza de manera generalizada, desde hace dos décadas se ha indicado que para calcular adecuadamente la probabilidad de aparición de un efecto adverso es necesario realizar un análisis de supervivencia (Bentzen y cols. 1995); de otro modo, la tasa de incidencia se calcula de forma errónea porque hay sujetos que en la foto fija final no aparecen, pero sí son evaluados durante un tiempo en el estudio, por lo que contribuyen a la probabilidad final del efecto, tal y como veremos posteriormente.

Para comprender cómo se realiza el análisis de supervivencia se necesita comprender primero el significado de una serie de conceptos particulares asociados al mismo.

5.1. Conceptos fundamentales en el análisis de supervivencia

Los estudios que tienen previsto seguir al paciente durante un tiempo establecen en la fase de diseño cuánto va durar el estudio. Durante ese periodo los pacientes pueden entrar en el estudio en cualquier fecha y entonces son seguidos de la forma que se haya establecido y evaluados con una periodicidad programada.

Se denomina de forma genérica *tiempo de supervivencia* al tiempo transcurrido desde que un sujeto entra en el estudio hasta que presenta cierto suceso: muerte, curación de una enfermedad, aparición de alguna reacción adversa debida a un tratamiento, etc. Aunque el suceso puede ser distinto de la muer-

te, muchas de las expresiones que se utilizan en el análisis de supervivencia siguen esta designación. Este suceso final, conocido también como “*end point*”, se declara previamente, durante el diseño del estudio. La definición del suceso final debe ser clara, de forma que no exista confusión sobre el estado del paciente en cada evaluación. Hay estados finales como “muerte debida a cualquier causa”, equivalente a la supervivencia global, que no causan problemas porque su definición es muy exacta; otros, como la aparición de efectos adversos debido a los tratamientos en Radioterapia, presentan más inconvenientes debido a la indefinición de las escalas utilizadas para su categorización. Una recapitulación de los sucesos finales o “*end points*” más importantes en el área de la Radioterapia y sus características se encuentra en (Bentzen 1998; Bentzen y cols. 2003).

Es importante señalar que en el desarrollo que sigue se considera un solo suceso final, cuando ocurre, el paciente sale del seguimiento. En la práctica puede plantearse un estudio que contenga la posibilidad de varios sucesos finales o que el mismo suceso pueda ocurrir diferentes veces durante el seguimiento, hablaremos entonces de sucesos competitivos y recurrentes respectivamente. El análisis de supervivencia en estos estudios es diferente en diversos aspectos al modelo de un solo suceso final y se puede consultar en cualquier libro que verse sobre análisis de supervivencia (Kleinbaum y Klein 2005).

En la panel izquierdo de la figura 3 se puede ver el calendario de un estudio de supervivencia en el que se muestra los pacientes, hasta un total de siete, que van entrando en él. El estudio pretende estimar la aparición de una reacción adversa aguda durante la aplicación de un tratamiento de Radioterapia; supondremos que el suceso final está perfectamente definido. El estudio está pensado para que dure 16 semanas. Cada semana el paciente tiene una revisión con el médico responsable de su tratamiento para evaluar si presenta la reacción adversa; si es así se registra la semana en la que ha ocurrido el suceso (marcado con la letra E en la figura), este es el caso de los pacientes 1, 2, 4 y 6. Aunque un paciente finalice su tratamiento las semanas posteriores seguirá teniendo una cita con el médico para ser evaluado.

Sin embargo, el estado final del sujeto puede ser tal que no haya presentado el efecto adverso, es decir, está “vivo” en la última observación; el paciente presenta lo que se denomina un tiempo censurado. Existen dos posibilidades, la primera es que el paciente haya completado el seguimiento sin presentar el suceso final, entonces se considera que el paciente es “retirado vivo” del estudio, como ocurre con el paciente 5. La otra posibilidad es que el paciente desaparezca del estudio, los motivos pueden ser diversos: la muerte durante el tratamiento, el paciente decide abandonarlo, el médico suspenderlo, etc. Es el caso de los pacientes 3 y 7. Estos últimos pacientes, como veremos en la

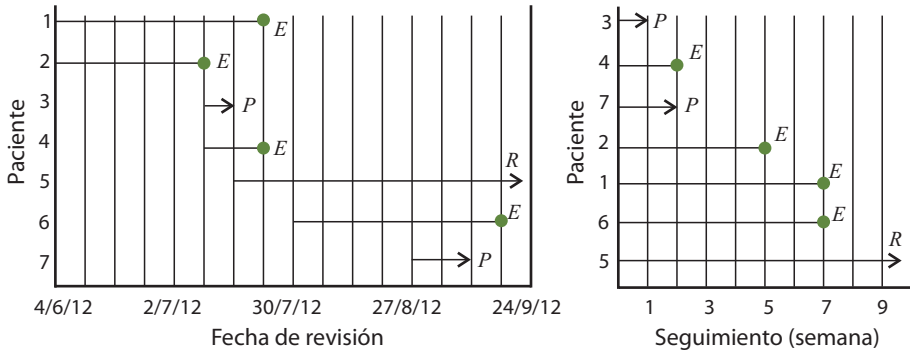


Figura 3. El panel de la izquierda muestra cómo van entrando los pacientes en el estudio, según el calendario. También muestra cuándo al paciente se le detecta la reacción adversa (E), suceso final, si el paciente se pierde por algún motivo (P) o si el paciente llega al final del estudio sin presentar el efecto final (retirado vivo, R). El panel de la derecha muestra el tiempo que los pacientes han tenido un seguimiento y de qué forma finalizó.

siguiente sección, participan del cálculo de probabilidad en el análisis de supervivencia. Un estudio con un número muy alto de sujetos perdidos puede introducir un sesgo en los resultados, reduciendo la fiabilidad de las conclusiones que se puedan extraer del análisis. Estos sujetos pueden contribuir a la probabilidad porque se presupone que cumplen el principio de independencia entre los tiempos censurados y de supervivencia que hubieran presentado si no se hubieran censurado.

5.2. Curvas de supervivencia: método de Kaplan-Meier

Las curvas de supervivencia, $S(t)$, muestran la probabilidad de que el suceso final no ocurra para un tiempo t . El método de Kaplan-Meier (KM) estima el valor de $S(t)$ para cada uno de los intervalos de tiempo de seguimiento en los que se haya producido un suceso final durante el estudio; esto se debe a que entre suceso final y suceso final la probabilidad de supervivencia no debe variar. Si nos fijamos en el panel de la derecha de la figura 3 vemos que se han producido 4 sucesos finales pero con tres valores de tiempo de supervivencia diferentes, los pacientes 1 y 6 expresan el mismo tiempo. En total habrá que estudiar 4 intervalos ($i = 0, 1, 2, 3$), los tres tiempos de supervivencia más el intervalo inicial: $[0,2[$, $[2,5[$, $[5,7[$ y $[7,16[$. En el intervalo inicial $S(t)$ debe valer 1 por definición.

En la tabla 3 se puede ver un resumen de los datos para cada intervalo analizado y el cálculo que se ha seguido hasta llegar al valor de $S(t)$. Es más intuitivo comenzar estudiando la probabilidad de morir en un intervalo deter-

Periodo $[t_i, t_{i+1})$	Riesgo (n_i)	Muertos (m_i)	Retirados (r_i)	Perdidos (p_i)	$M(t_i t_{i-1})$	$S(t_i t_{i-1})$	$S(t_i)$
[0,2[7	0	0	1	0	$1 - 0 = 1$	1
[2,5[6	1	0	1	$1/6 = 0,17$	$1 - 0,17 = 0,83$	$1 \cdot 0,83 = 0,83$
[5,7[4	1	0	0	$1/4 = 0,25$	$1 - 0,25 = 0,75$	$1 \cdot 0,83 \cdot 0,75 = 0,62$
[7,16]	3	2	1	0	$2/3 = 0,66$	$1 - 0,67 = 0,33$	$1 \cdot 0,83 \cdot 0,75 \cdot 0,33 = 0,2$

Tabla 3. Cálculo de $S(t)$, según el método de KM, para el ejemplo mostrado en la figura 3. La primera columna muestra los periodos en los que varía la supervivencia. Para cada periodo se muestran los sujetos que están en riesgo de sufrir el suceso ($n_i = n_{i-1} - m_{i-1} - r_{i-1} - p_{i-1}$), los que muestran el suceso final (muertos, m_i), los sujetos retirados vivos (r_i) y los perdidos (p_i). Además se muestra la probabilidad de morir en el intervalo si se había sobrevivido anteriormente, $M(t_i|t_{i-1})$; la probabilidad de sobrevivir ese intervalo si se había sobrevivido anteriormente $S(t_i|t_{i-1}) = 1 - M(t_i|t_{i-1})$ y la probabilidad de supervivencia acumulada $S(t_i)$.

minado si se ha llegado “vivo” hasta ese punto, probabilidad condicionada y que se puede expresar como $M(t_i|t_{i-1})$. Esta definición es una suerte de probabilidad “instantánea” de morir, en la que solo hay que fijar la atención en los valores propios del intervalo, así en el intervalo dos los pacientes en riesgo son 6, los que han sobrevivido hasta ese punto, y se produce una “muerte” (aparición de la reacción adversa) por tanto la probabilidad $M(t_i|t_{i-1}) = 1/6$. La probabilidad de sobrevivir durante este intervalo de tiempo si se ha llegado “vivo” hasta ese punto, será el complemento a uno de esta probabilidad: $1 - M(t_i|t_{i-1}) = S(t_i|t_{i-1})$.

Finalmente la probabilidad acumulada de sobrevivir un tiempo t , última columna de la tabla 3, será la multiplicación de todas las probabilidades condicionales precedentes $S(t_i|t_{i-1})$. Si analizamos el intervalo 2, fijándonos exclusivamente en la foto final, podría plantearse la posibilidad de que han llegado 4 sujetos libres de la reacción adversa y que la probabilidad de supervivencia sería $4/7 = 0,57$; sin embargo, esto no es así porque han ido desapareciendo sujetos en los intervalos precedentes que no han “muerto” y cuyo tiempo es censurado, en nuestro ejemplo dos pacientes se perdieron en el estudio antes del tercer intervalo. Estos pacientes antes de desaparecer han contribuido al cálculo de probabilidades aumentando el número de pacientes en riesgo, por eso la probabilidad final es 0,62. En cada nuevo intervalo los pacientes en riesgo se calculan con los pacientes en riesgo del periodo precedente menos los que murieron, fueron retirados vivos o se perdieron en ese intervalo: $n_i = n_{i-1} - m_{i-1} - r_{i-1} - p_{i-1}$. Existen otros procedimientos para calcular curvas de supervivencia diferentes del método de KM, como pueden ser el actuarial o el método de Nelson-Aalen (Collet 2000; Kleinbaum y Klein 2005), aunque el de uso más extendido es el primero.

En general se puede expresar el valor de $S(t_i)$ de cada intervalo i (p en total) como:

$$S(t_i) = \prod_{i=0}^p \left(1 - \frac{m_i}{n_i} \right) \quad (10)$$

La figura 4 muestra la curva de supervivencia para los datos del ejemplo que se ha desarrollado en esta sección. Inicialmente vale 1 y después la función va descendiendo de valor en forma de escalera para cada momento en el que se produce un suceso final. Conforme aumente el número de sujetos de un estudio esta función en escalera verá suavizada su forma.

Se pueden comparar curvas de supervivencia diferentes, por ejemplo para analizar dos tratamientos con fraccionamientos diferentes (Kleinbaum y Klein 2005; Collet 2000). Un ejemplo es el ensayo clínico aleatorizado "START" que compara diferentes curvas de supervivencia de pacientes libres de enfermedad para esquemas de fraccionamiento de dosis distintos en pacientes con cáncer de mama (Haviland y cols. 2013). La figura 5 reproduce las curvas de supervivencia para tres de los esquemas de fraccionamiento: 50 Gy en 25 fracciones de 2 Gy durante 5 semanas (línea continua); 41,6 Gy en 13 fracciones de 3,2 Gy durante 5 semanas (línea punteada) y 39 Gy en 13 fracciones de 3 Gy durante 5 semanas (línea de trazos). El número de pacientes reclutado en cada grupo fue 749, 750 y 739 respectivamente. La supervivencia en este caso significa que el paciente está libre de enfermedad en el seguimiento. El trabajo compara la curva de supervivencia del fraccionamiento estándar con las otras;

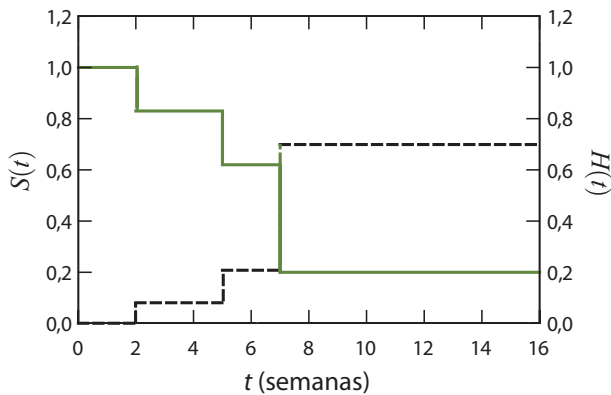


Figura 4. Se representa la curva de supervivencia según el método de KM obtenida de los valores de la tabla 3 (línea continua), junto con su curva de riesgo acumulado (línea a trazos).

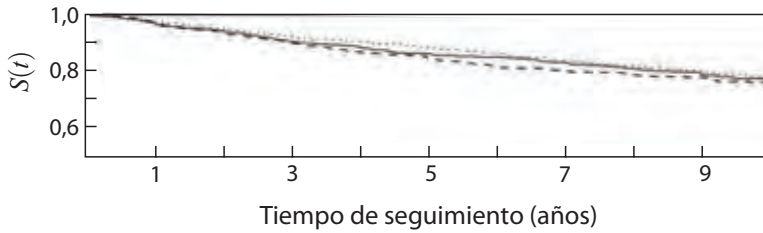


Figura 5. Reproducción de las curvas de supervivencia obtenidas del ensayo clínico “START A” publicadas en (Haviland y cols. 2013). La supervivencia en este caso representa que el paciente está libre de enfermedad. La línea continua representa la curva de supervivencia para el grupo de pacientes que recibió el fraccionamiento estándar: 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas. Las otras dos curvas corresponden a los grupos que se trataron con los fraccionamientos innovadores: 41,6 Gy en 13 fracciones durante 5 semanas (línea punteada) y 39 Gy en 13 fracciones durante 5 semanas (línea de trazos).

en este caso, los investigadores emplean para la comparación el test de Wald. El resultado del valor de p es de 0,57 y 0,48 en la comparación con las curvas de 41,6 Gy y 39 Gy respectivamente. Por lo que se puede concluir que no hay diferencias significativas de los dos fraccionamientos con respecto al fraccionamiento estándar en la curva de supervivencia que evalúa a los paciente libres de enfermedad durante un periodo de seguimiento de 10 años. Las tres curvas de supervivencia presentan un aspecto muy suavizado, sin los escalones que se observaban en la figura 4; este hecho se produce porque el tamaño de la muestra es grande, y porque la frecuencia de ocurrencia de los sucesos finales es uniforme y no muy elevada.

Otra función que se suele utilizar en los análisis estadísticos de los estudios clínicos con seguimiento es la función de riesgo acumulado, $H(t) = -\log S(t)$, que es la probabilidad acumulada que se tiene de morir en un instante de tiempo t si se ha ido sobreviviendo a los intervalos precedentes. En la figura 4 se representa con línea de trazos la curva para los datos de nuestro ejemplo; en el intervalo inicial el riesgo es cero ya que no se ha producido ningún suceso final, conforme el tiempo pasa el riesgo va creciendo.

5.3. Modelo de Cox

El método de KM es útil si se quiere estudiar la supervivencia cuando no intervienen más variables que el tiempo en el análisis. Sin embargo, pueden existir otras variables que influyan en las posibilidades de que el suceso final se produzca o no (edad, sexo, existencia de enfermedades previas, etc.), de manera similar al planteamiento que se propuso en los modelos de regresión lineal y

logística en sus tres variantes. En estos casos se recurre a otros modelos de regresión que van más allá de la curva de supervivencia, el de uso más extendido es el modelo de riesgos proporcionales de Cox (Cox 1972).

El planteamiento de este modelo es que el riesgo acumulado se puede expresar como:

$$H(t, Z) = H^*(t) e^Z \quad (11)$$

donde Z se puede describir de manera análoga al modelo logístico pero sin el término α . Así para tres variables, y si el modelo tiene una intención descriptiva, tenemos para la expresión de Z :

$$Z = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \gamma_{12} X_1 X_2 + \gamma_{13} X_1 X_3 + \gamma_{23} X_2 X_3 \quad (12)$$

El valor de e^{β_1} se puede interpretar de igual forma que en el modelo logístico, si se tenía inicialmente un riesgo acumulado H_1 , al incrementar la variable X_1 en una unidad el riesgo acumulado pasaría a ser: $H_2 = H_1 e^{\beta_1}$. La función de riesgo acumulado se divide por tanto en dos partes: la primera es una función del riesgo que solo depende del tiempo, $H^*(t)$, y la segunda depende de forma exponencial de las demás variables incluidas en el estudio.

Esta interpretación de los coeficientes exponenciales hace que, para un mismo tiempo t y dos conjuntos de valores diferentes de las variables incluidas en Z , las funciones de riesgo acumulado de ambas sean proporcionales entre sí. A este supuesto se le llama de proporcionalidad.

Todo lo expuesto para la regresión logística tiene validez para la regresión de Cox sin más que tener en cuenta que lo que se está ajustando es el riesgo, en lugar de tener un *OR* se hablará de una razón de riesgos *HR*. De esta forma, si el valor de *HR* es 1, o su IC contiene la unidad, se puede concluir que esa variable no tiene importancia estadística en la función riesgo; un valor menor de la unidad tendrá un efecto protector frente al riesgo que se evalúa, lo contrario ocurrirá si se encuentra un valor mayor de la unidad (con la premisa de que el suceso final es negativo para los sujetos que participan en el estudio).

6. Estudios epidemiológicos

Se ha ido desgranando a lo largo del capítulo que la evidencia científica va más allá de la significación estadística e incluso de la fuerza de la asociación

entre las variables estudiadas. Tan importante como esos factores es el diseño previo que se haya realizado del estudio epidemiológico del que se han obtenido los datos. El diseño de un estudio no implica solo seleccionar el tipo de estudio clínico que se va a utilizar, sino que abarca asuntos tan diversos como los siguientes: el modo en que se haya decidido el tamaño de la muestra, qué información previa se ha buscado y qué fuentes se han utilizado, qué variables van a ser controladas, cuál es la población de estudio, cómo se han recogido los datos, qué técnicas estadísticas se van a emplear en el análisis y otros (Woodward 1999).

Cada tipo de estudio epidemiológico tiene sus ventajas e inconvenientes; la elección de un estudio u otro puede conducir a conclusiones diferentes. En general, se tiene la creencia de que el ensayo clínico aleatorizado doble o triple ciego es el estudio epidemiológico que conduce a una mayor evidencia científica. Sin embargo, este estudio no está exento de inconvenientes. La realidad es que el mejor estudio es aquel que, bien diseñado, es capaz de responder a la pregunta que trata de resolver: no siempre es necesario recurrir al ensayo clínico aleatorizado. En algunos casos, su elección puede plantear incluso más dudas éticas que otras opciones. Por ejemplo, si queremos estimar cuál es el grado de beneficio que aporta la IMRT en la aparición de efectos adversos en las glándulas parótidas frente a un tratamiento estándar para la Radioterapia del cáncer de cabeza y cuello, se puede plantear que con los datos que se tienen actualmente, provenientes de resultados de estudios previos, y sabiendo que la parótida va a recibir menos dosis absorbida con la técnica de la IMRT que con la estándar, no es necesario hacer un ensayo clínico aleatorizado, pues sabemos que los pacientes del grupo de control (técnica estándar) van a recibir un tratamiento peor desde el punto de vista del órgano de riesgo.

En conclusión, tanto el diseño como la elección del estudio van a tener consecuencias sobre la evidencia científica, y estas deben ser bien evaluadas teniendo en cuenta las posibles cuestiones éticas que se puedan plantear con esta elección (BOE 2007).

6.1. Características diferenciadoras de un estudio

Se distingue, básicamente, entre dos tipos de estudios: los de observación y los de intervención (también llamados experimentales). En el primero de los casos se pretende describir o analizar algún hecho concreto, pero sin que medie la intervención directa de los investigadores; el investigador es un observador externo al medio donde se desarrolla la cuestión, a la que se quiere dar respuesta. En cambio, en los estudios de intervención, o experimentales, el investigador pretende evaluar el efecto de incluir cierta variable en el pro-

blema, desde un medicamento a una técnica de tratamiento o un programa de prevención. En estos casos existe una acción directa sobre el medio que se estudia.

Por otro lado, los estudios pueden ser prospectivos o retrospectivos, dependiendo de si los datos que es preciso recoger se producen durante el estudio o previamente a él respectivamente. La recogida de información de manera retrospectiva tiene una desventaja, y es que los datos fueron recogidos sin la intención de participar en el estudio. Esto puede acarrear que los datos no sean de la calidad que el estudio necesita e incluso introducir sesgos desconocidos, ya que no se ha tenido control sobre la recolección de la información.

En los estudios puede existir o no un grupo de comparación o de control, cuya finalidad es servir de cotejo con el grupo que se quiere observar o sobre el que se realiza la intervención.

Finalmente los sujetos de un estudio pueden estar sometidos a un seguimiento o no estarlo; en este último caso hablamos de estudios transversales. En general, los estudios de intervención tienen seguimiento.

6.2. Principales estudios epidemiológicos

Existen multitud de estudios epidemiológicos, algunos de ellos híbridos entre los que aquí se presentan. En este apartado hablaremos de las principales características de los estudios epidemiológicos que podemos encontrar con más frecuencia en las publicaciones científicas de nuestra área, estos son: estudio de cohortes, de casos y controles, de corte, ensayo clínico y metaanálisis.

Los estudios de cohortes son estudios de observación que tienen como finalidad analizar la influencia de una o varias variables sobre el estado de una población con características bien definidas (cohorte). Es decir, el estudio parte de estas variables para evaluar el efecto final que se produce en la población y definir el grado de asociación que hay. Estos estudios pueden tener un grupo de comparación en el que las variables de estudio tengan valor "nulo". En cambio, los estudios de casos y controles recorren el camino inverso: estudian una determinada población a raíz de la presencia de cierto estado y a partir de ese momento se evalúan los antecedentes de las variables para llegar a determinar el grado de asociación. El grupo de control se seleccionará entre aquellos que no presenten el estado objeto de estudio en una población definida previamente. Ambos estudios incluyen el seguimiento del paciente. La ventaja principal del estudio de casos y controles es que es barato y rápido de implementar, ya que la mayoría de los datos están generados; la desventaja es que los datos pueden estar sometidos a muchos sesgos que difícilmente desaparecerán. Este hecho hace que sean inapropiados cuando se sospecha que la asociación

puede ser débil. En los estudios de cohortes, por el contrario, el control de los sesgos es mucho mayor ya que existe una planificación previa a la recogida de los datos, además el estudio sigue la evolución natural de los hechos y es más sencillo demostrar la causalidad. Sin embargo, estos estudios son más costosos tanto en tiempo como económicamente, lo que puede hacerlos inviables cuando el tiempo de latencia para la aparición del estado final sea elevado (en el ámbito de la Radioterapia la aparición de ciertos efectos adversos tardíos o los procesos de carcinogénesis).

Otros estudios de observación muy extendidos son los de corte o transversales. Estos estudios se caracterizan porque analizan el estado de una población en un momento dado del tiempo, lo que impide que se pueda establecer ninguna relación causal entre las variables estudiadas, pero pueden ser muy útiles para conocer la situación de una determinada enfermedad o de un determinado proceso. Este hecho los hace apropiados para la mejora en la calidad de procedimientos asistenciales en la práctica clínica.

Los estudios de intervención se pueden clasificar en dos: si se actúa sobre el individuo se les denomina ensayos clínicos, si es sobre el grupo son ensayos comunitarios; los programas de prevención se englobarían en estos últimos. Los ensayos clínicos pueden o no tener grupo de control, y se denominan aleatorizados si la asignación a estos grupos, de igual tamaño, se realiza con igual probabilidad. El proceso de aleatorización debe estar bien detallado cuando se diseña el estudio y ser adecuado, su no cumplimiento o no idoneidad puede conducir a sesgos en el estudio. Además, los ensayos pueden incluir diferentes enmascaramientos: del sujeto observado, que no sabe a qué grupo pertenece; del observador y, finalmente, de la persona que realiza el análisis estadístico. Según los enmascaramientos que el ensayo contenga, se les denomina de ciego simple, doble o triple. La presencia de los enmascaramientos reduce la posibilidad de sesgos y, en general, hace que los niveles de asociación sean menores que si no están presentes en el estudio.

Los pacientes que son seleccionados para entrar en un estudio de intervención deben cumplir unos criterios de elegibilidad muy definidos, si no los cumple el individuo es descartado para participar en el ensayo. Por otro lado, el criterio de aleatorización hace que los dos grupos, experimental y de control, reciban los pacientes de manera que al final del proceso ambos sean equiparables según las variables de confusión que se hayan previsto. Ambas características producen que la asociación tenga más posibilidades de estar libre de confusión y el criterio de causalidad está muy controlado al seleccionar de manera específica los individuos que pueden participar. Sin embargo, este control tan estricto hace que los ensayos clínicos tengan en muchos casos problemas de validez externa, es decir, que las conclusiones a las que se llegan se puedan

extrapolar a otras poblaciones con características diferentes a las del estudio. El diseño de los ensayos clínicos debe superar cuestiones éticas, como por ejemplo dar un placebo al grupo de control, y la participación de los sujetos debe ir acompañada de un consentimiento firmado por ellos (BOE 2007).

Finalmente existen los llamados metaanálisis, que tratan de recopilar todos los estudios que existen sobre un tema y aplicar técnicas que pretendan limitar el efecto de los sesgos con la finalidad de llegar a conclusiones integradoras de todos los estudios participantes. Si el análisis se realiza de manera cualitativa se le denomina revisión sistemática, en cambio el nombre metaanálisis se suele reservar para aquellos que realizan una integración cuantitativa, a través de técnicas estadísticas propias de este tipo de estudio. Los metaanálisis tratan de aumentar la potencia de las pruebas estadísticas de los estudios individuales, y esto se consigue porque al usar varios estudios individuales se aumenta el tamaño de la muestra global. Los metaanálisis también realizan una valoración de cómo fueron diseñados y la metodología seguida en cada estudio individualmente, y valorar la evidencia científica que aporta cada uno. Así, al inicio del estudio, se establecen unos criterios de selección que, si no son cumplidos, provocan el descarte del estudio individual. La asociación Cochrane (www.cochrane.org) trata de promover la realización de metaanálisis para agrupar la evidencia científica y así facilitar la toma de decisiones clínicas.

Es importante señalar que los metaanálisis están afectados por un sesgo muy particular que es el sesgo de publicación, y que consiste en que tanto las revistas científicas, como los revisores y los autores, tienden a publicar los estudios epidemiológicos solo cuando existe asociación entre las variables del estudio. Sin embargo no valoran que los estudios que no presentan asociación dan una información científica importante.

No es sencillo valorar el diseño y la metodología que un estudio clínico presenta a través de su publicación científica. Existen guías que marcan las directrices que debe seguir cada estudio epidemiológico y que nos pueden ayudar a evaluar una publicación científica cuando nos enfrentamos a ella. Así tenemos la guía "CONSORT" para ensayos clínicos (Schulz y cols. 2011); la guía "STROBE" para estudios de observación (Von Elm E y cols. 2008), o "PRISMA" para las revisiones sistemáticas (Moher y cols. 2010). Valorar la evidencia científica de un trabajo requiere más que la simple lectura de una publicación; es una aproximación crítica a lo que ahí se expone, lo que requiere conocimientos específicos, no solo sobre la cuestión que se trata, sino también sobre la metodología que se emplea en la investigación en Ciencias de la Salud.

7. Referencias

- [1] ALTMAN D.G., MACHIN D., BRYANT T.N., GARDNER M.J. (2000). *"Statistics with confidence"*, 2ª ed. Bristol: BMJ.
- [2] BAUMAN G., RUMBLE R.B., CHEN J., LOBLAWX A., WARDE P., WHITTON A., ETHERIDGE S. (2012). *"Intensity-modulated Radiotherapy in the treatment of prostate cancer"*. Clin. Oncol. 24:461-73.
- [3] BENTZEN S.M. (1998). *"Towards evidence based radiation oncology: improving the design, analysis, and reporting of clinical outcome studies in radiotherapy"*. Radiother. Oncol. 46:5-18.
- [4] BENTZEN S.M., DORR W., ANSCHER M.S., DENHAM J.W., HAUER-JENSEN M., MARKS L.B., WILLIAMS J. (2003). *"Normal tissue effects: reporting and analysis"*. Semin. Radiat. Oncol. 13:189-202.
- [5] BENTZEN S.M., VAETH M., PEDERSEN P.D., OVERGAARD J. (1995). *"Why actuarial estimates should be used in reporting late normal-tissue effects of cancer treatment"*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 32:1531-4.
- [6] BOE (2007). *"Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica"*. BOE 28826-48.
- [7] COLLET D. (2000). *"Modelling survival data in medical research"*. 2ª ed. Boca Raton: Chapman and Hall.
- [8] COX D. (1972). *"Regression models and life tables"*. J. R. Stat. Soc. 34:187-220.
- [9] DOMÉNECH J.M. (2010). *"Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 7. Comprobación de hipótesis: Pruebas de significación, pruebas de hipótesis y tamaño de los grupos"*. 11ª ed. Barcelona: Signo.
- [10] ELSTEIN A.S. (2004). *"On the origins and development of evidence-based medicine and medical decision making"*. Inflamm. Res. 53:S184-9.
- [11] GOODMAN S. (2008). *"A dirty dozen: twelve p-value misconceptions"*. Semin. Hematol. 45:135-40.
- [12] GØTZSCHE P.C., JØRGENSEN K.J. (2013). *"Screening for breast cancer with mammography (Review)"*. The Cochrane Library 6.
- [13] GRANN A., GRANN V.R. (2005). *"The case for randomized trials in cancer treatment new is not always better"*. JAMA 293:1001-3.
- [14] GUYATT G., JAESCHKE R., HEDDLE N., COOK D. (1995). *"Basics statistics for clinicians: 2. Interpreting study results: Confidence intervals"*. CMAJ 152:169-73.

- [15] HALPERIN E.C. (2009). *"Randomized prospective trials of innovative radiotherapy technology are necessary"*. J. Am. Coll. Radiol. 6:33-7.
- [16] HAVILAND J.S., OWEN J.R., DEWAR J.A., AGRAWAL R.K., BARRET J., BARRETT-LEE P.J., DOBBS H.J. (2013). *"The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials"*. Lancet Oncol. 14:1086-94.
- [17] HOCKING R.R. (2013). *"Methods and applications of linear models"*, 3ª Ed. Hoboken: John Wiley & Sons.
- [18] JØRGENSEN K.J. (2013). *"Mammography screening. Benefits, harms, and informed choice"*. Dan. Med. J. 60: B4614.
- [19] KLEINBAUM D.G., KLEIN M. (2005). *"Survival analysis"*, 2ª ed. New York: Springer.
- [20] LAWRENCE B.M., YORKE E.D., JACKSON A., TEN HAKEN R.K., CONSTINE C.S., EISBRUCH A., BENTZEN S.M., NAM J., DEASY J.O. (2010). *"Use of normal tissue complication probabilities models in the clinic"*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76:S10-9.
- [21] LEE W.R. (2008). *"Technology assessment: vigilance required"*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 70:652-3.
- [22] MIFTEN M.G.O., PARDA D.S., PROSNITZ R.G., MARKS L.M. (2007). *"Using quality of life information to rationally incorporate normal tissue effects into treatment plan evaluation and scoring"*, in CURED I - LENT Late effects of cancer treatment on normal tissue, 1st ed., P. C. L. Rubin, L. B. Marks and P. Okunieff, eds. New York: Springer.
- [23] MOHER D., LIBERATI A., TETZLAFF J., ALTMAN D.G., THE PRISMA GROUP. (2010). *"Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement"*. Int. J. Surg. 8:336-41.
- [24] ROTHMAN K.J. (2014). *"Six persistent research misconceptions"*. J. Gen. Intern. Med. 29:1060-4.
- [25] SCHULZ K.F., ALTMAN D.G., MOHER D., CONSORT GROUP. (2011). *"CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials"*. Int. J. Surg. 9:672-7.
- [26] SHETH S.A., KWON C.S., BARKER F.G. (2012). *"The art of management decision: From intuition to evidence-based medicine"*. Otolaryngol. Clin. N. Am. 45:333-51.

- [27] SOARES H.P., KUMAR A., DANIELS S., SWANN S., CANTOR A., HOZO I., CLARK M., SERDAREVIC F., GWEDE C., TROTTI A., DJULBEGOVIC B. (2005). "Evaluation of new treatments in radiation oncology: are they better than standard treatments?" JAMA 293:970-8.
- [28] SPIEGELHALTER J.D., ABRAMS R.K., MYLES P.J. (2004). "Bayesian approaches to clinical trials and health-care evaluation". 1st ed. Chichester: John Wiley & Sons.
- [29] TRISHA G. (2001). "How to read a paper? The basics of evidence based medicine". 2nd ed. London: BMJ Books.
- [30] VON ELM E., ALTMAN D.G., EGGER M., POCOCK S.J., GØTZSCHE P.C., VAN-DENBROUCKE J.P., STROBE INITIATIVE. (2008). "The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies". J. Clin. Epidemiol. 61:344-9.
- [31] WOODWARD M. (1999). "Epidemiology. Study design and data analysis". Boca Raton: Chapman & Hall.

8. Bibliografía

- [1] BRUNER D.W. (2007). "Outcomes research in cancer symptom management trials: The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) conceptual model". J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 37:12-5.
- [2] EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP. (1992). "Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine". JAMA 268:2420-5.
- [3] GREENLAND S. (2006). "Bayesian perspectives for epidemiological research: I. Foundations and basic methods". Int. J. Epidemiol. 35:765-75.
- [4] NAVIDI W. (2006). "Pruebas de hipótesis". En Estadística para ingenieros y científicos, 1^a ed., 368-474. México DF: Mc Graw-Hill Interamericana.
- [5] SESHIA S.S., YOUNG G.B. (2013a). "The evidence-based medicine paradigm: Where are we 20 years later? Part 1". Can. J. Neurol. Sci. 40:465-74.
- [6] SESHIA S.S., YOUNG G.B. (2013b). "The evidence-based medicine paradigm: Where are we 20 years later? Part 2". Can. J. Neurol. Sci. 40:475-81.

Fundamentos de Física Médica

Volumen 1

Medida de la radiación

Volumen 2

Radiodiagnóstico: bases físicas, equipos y control de calidad

Volumen 3

Radioterapia externa I.
Bases físicas, equipos, determinación de la dosis absorbida y programa de garantía de calidad

Volumen 4

Radioterapia externa II.
Dosimetría clínica, algoritmos de cálculo, sistemas de planificación y control de calidad

Volumen 5

Braquiterapia: bases físicas, equipos y control de calidad

Volumen 6

Medicina nuclear: bases físicas, equipos y control de calidad

Volumen 7

Protección radiológica hospitalaria

Volumen 8

Radiobiología y principios de Oncología

Volumen 9

Radiaciones no ionizantes I.
Ultrasonidos. Bases físicas, equipos y control de calidad

Volumen 10

Radiaciones no ionizantes II.
Resonancia magnética. Bases físicas, equipos y control de calidad