

EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LA RADIACIÓN

Dr. Pablo Gisone y Dra. María del Rosario Pérez
Autoridad Regulatoria Nuclear

INTRODUCCIÓN

NOCIONES DE RADIOBIOLOGÍA BÁSICA

El núcleo celular es la estructura sensitiva de la célula. En el núcleo se almacena la información genética dentro de la molécula de DNA. De ningún modo quiere decir esto que fuera del núcleo no haya otras estructuras celulares sensibles a los efectos radioinducidos. Tal el caso de organelas vinculadas con el metabolismo aerobio, así como el sistema de endomembranas y la membrana celular.

El tiempo entre 2 eventos ionizantes es importante porque es el intervalo en el cual la célula puede poner en marcha mecanismos de reparación o de adaptación a la injuria. Esto es, a mayor tiempo entre dos eventos subletales más probabilidad de recuperación del daño.

Cuando la radiación causa excitación o ionización en un sistema biológico, en particular en el nivel de moléculas críticas, la modificación de ese sistema es por acción directa de la energía entregada (*efecto directo*). Pero hay que considerar que los sistemas biológicos son sistemas esencialmente acuosos, de modo que la energía absorbida en ese volumen de agua generará moléculas intermediarias con gran reactividad química (radicales libres: R), dando lugar a los mecanismos secundarios de daño (*efectos indirectos*), predominantes en las exposiciones a radiación de baja transferencia lineal de energía (Bajo LET). En el caso de radiación de Alto LET, predominan los mecanismos directos.

Una irradiación puede entrañar distintos tipos de lesiones según el componente de la molécula de ADN que ha alcanzado:

Ruptura de cadenas

Las rupturas pueden ser simples o dobles. Las simples pueden sobrevenir a nivel de la unión fosfodiéster entre el fosfato y la desoxirribosa (azúcar) con más frecuencia, aunque también sobre la ligadura base-desoxirribosa. Una ruptura doble es la pérdida de continuidad de dos cadenas de ADN, a niveles distantes a menos de 3 bases nucleotídicas promedio. Se denominan homólogas si se producen a nivel del mismo par de bases complementarias. Las rupturas dobles heterólogas son las más frecuentes.

Alteración de bases

Las bases pueden ser destruidas o parcialmente modificadas. Sufren sobre todo hidroxilación (por radical hidroxilo OH) con formación de hidroperóxidos.

Alteración de los azúcares

Los azúcares son oxidados y luego hidrolizados con liberación de la base.

Otras lesiones

Pueden formarse distintos tipos de puentes entre las cadenas (cross links) o formación de dímeros.

Existen en la célula mecanismos de reparación del daño radioinducido. La complejidad de estos mecanismos nos obligará sólo a enumerarlos, recordando que implican la participación de numerosas enzimas. Los mecanismos son:

- **Escisión y Resíntesis:** mecanismo principal en moléculas de ADN que no están en fase de replicación. La lesión es reconocida y escindida. El nuevo fragmento es resintetizado tomando como modelo la cadena complementaria con participación de enzimas reparadoras (endonucleasa, ADN polimerasa y ligasa).
- **Reparación postreplicativa:** se observa en células en vías de replicación (fase S). Se ha evidenciado en células procariotes pero no aún en eucariotes.
- **Reparación SOS:** (no ha sido demostrada su presencia en células eucariotas).
- **Transquilación:** hay enzimas que convierten los grupos alquilos en alcoholes.
- **Fotorestauración:** demostrada también en eucariotes, se trata de enzimas fotosensibles que transforman los dímeros de pirimidina en monómeros.
- **Mecanismos reparadores de rupturas dobles:** la reparación de rupturas simples es eficaz y rápida en células de mamífero, y se efectúa por escisión resíntesis. Las rupturas dobles pueden ser reparadas en bacterias, levaduras y células eucariotes. Es verosímil un mecanismo de reparación por recombinación con la molécula homóloga de ADN, pero no ha sido aún del todo demostrado.

El oxígeno (O_2) tiene un importante efecto potenciador sobre la acción biológica de las radiaciones ionizantes en particular con radiaciones con bajo LET. El efecto oxígeno se cuantifica mediante un coeficiente no dimensional denominado OER (Oxygen Enhancement Ratio). Es decir que el oxígeno opera como un radiosensibilizador. En anoxia, con radiación de bajo LET es necesario multiplicar la dosis (D) por un factor 2,5-3 para obtener el mismo efecto que en condiciones de normoxia.

Luego de la exposición a radiaciones ionizantes la proporción de células sobrevivientes, o tasa de supervivencia (S) disminuye cuando la D aumenta. Las tasas de supervivencia dependerán de la D, del sistema celular estudiado, y de las condiciones de estudio.

Para radiaciones fuertemente ionizantes (alto LET), la curva dosis-respuesta puede ser exponencial, o lo que es lo mismo, lineal en escala semilogarítmica. Las curvas pueden ser caracterizadas básicamente por la pendiente, y por la Dosis de inactivación media (D_0) necesaria para reducir la supervivencia al 37% (Figura 1A).

Las curvas con radiación de bajo LET tienen un hombro inicial seguido de una parte rectilínea o casi rectilínea en escala semilogarítmica. Se caracterizan por tener una D_0 en la parte exponencial de la curva, un número de extrapolación (n) que surge de la extrapolación de la porción exponencial de la curva al eje de ordenadas y una Dosis cuasi-umbral (D_q) que expresa la dosis a la cual desaparece el "hombro" inicial y la curva adopta un comportamiento exponencial (Figura 1B).

Típicamente, para células de mamíferos el valor de n está entre 2 y 20 al tiempo que D_0 está en un rango entre 1 y 2 Gy.

Los efectos biológicos de las radiaciones sobre la supervivencia celular se relacionan con la dosis de una manera lineal-cuadrática. La componente lineal expresa muerte debida a lesiones no reparables (con una pendiente α) y la componente cuadrática se relaciona con acumulación de lesiones subletales (con una pendiente β).

El coeficiente α/β es un índice de importancia relativa como expresión de letalidad celular: tiene el valor de una dosis a la cual ambos componentes tienen el mismo peso relativo. Es alto en curvas exponenciales y bajo cuando las curvas tienen hombro.

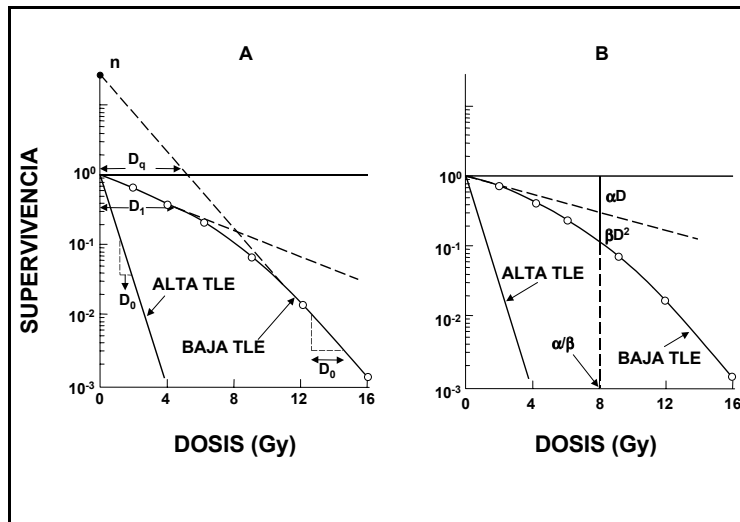


Figura 1

Las curvas de supervivencia presentan grandes diferencias según las especies en juego. Las diferencias de radiosensibilidad quedan evidenciadas comparando las distintas curvas, tanto de especies diferentes como de sistemas diferentes. Entre las líneas celulares más radiosensibles encontramos las células totipotenciales del sistema hematopoyético y las células fuente de líneas germinales como las espermatogonias.

En este último ejemplo, las curvas presentan un pequeño hombro y son prácticamente exponenciales hasta los 5 Gy, situándose la D_0 en los 80 cGy.

La diferencia de formas de las curvas de S según el tipo de células, es el fundamento del efecto “diferencial” ligado al fraccionamiento de las D.

En 1906, Bergonie y Tribondeau emitieron una ley radiobiológica que permanece completamente vigente. Las células son más radiosensibles:

- Si son mitóticamente activas.
- Si aún no están comprometidas en una vía de diferenciación.

La Dosis absorbida por sí sola no alcanza a dar cuenta de las relaciones dosis-efecto. Una Dosis de 6 Gy de rayos x de 250 keV es necesaria para lograr una S del 50%. Para la misma S alcanzarían sólo 3 Gy de neutrones rápidos.

Eficacia biológica relativa (EBR)

La Eficacia Biológica Relativa (EBR) se define como la D de una radiación de referencia necesaria para producir un determinado efecto dividida por la D de radiación en cuestión capaz de producir el mismo efecto. La EBR aumenta con la LET hasta un máximo de 100 keV por 10^{-6} m y luego decrece por “dispersión” del exceso de E (Figura 2).

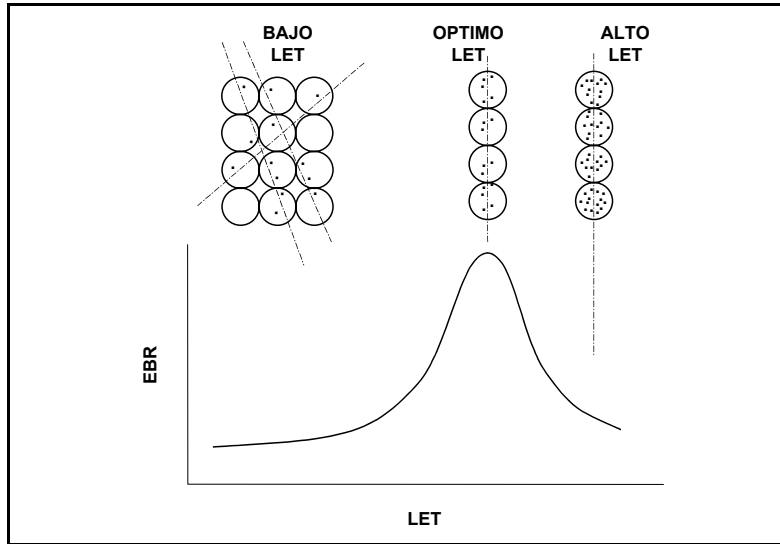


Figura 2

La tasa de D es uno de los factores más importantes en relación con las consecuencias biológicas de la radiación. Esto es particularmente evidente para radiación de bajo LET.

A menor tasa de dosis, menos deletéreo es el efecto y mayor probabilidad de reparación de daño subletal y repoblación celular (Figura 3).

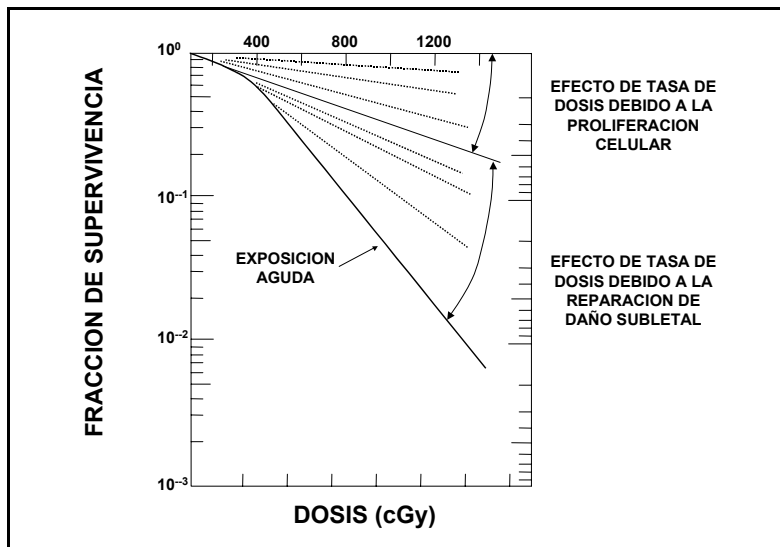


Figura 3

Por otra parte, el efecto biológico es mayor cuando una determinada dosis se entrega en una única fracción que si esa misma dosis se entrega en varias fracciones separadas por un intervalo de tiempo: para cada fracción la curva de supervivencia celular presenta un nuevo "hombro" (Figura 4).

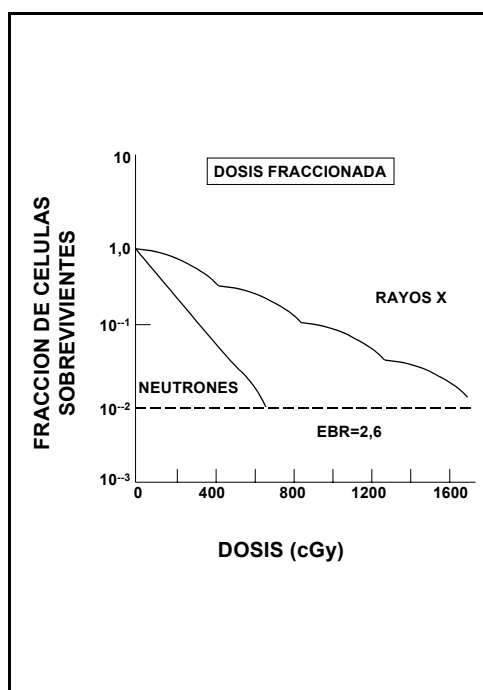


Figura 4

CLASIFICACIÓN DE LOS EFECTOS BIOLÓGICOS

El proceso de ionización supone necesariamente cambios en átomos y moléculas, aunque sólo sea en forma transitoria, que a veces puede dañar a las células. Si se producen daños celulares y no se reparan adecuadamente, puede ocurrir que las células afectadas mueran o se vea impedida su reproducción, o bien que se origine una célula viable, pero modificada. Ambos extremos tienen implicancias profundamente distintas para el organismo.

Si el número de células que murieron es lo suficientemente elevado se producirá un daño susceptible de ser observado, que será el reflejo de una pérdida de funcionalidad del tejido. La probabilidad de que se produzcan tales daños será cero a dosis pequeñas, pero por encima de un determinado nivel de dosis (umbral) aumentará rápidamente hasta la unidad (100%). Por encima del umbral aumentará asimismo la gravedad del daño con la dosis. Este tipo de efectos, conocidos anteriormente como "no estocásticos", se denominan ahora "*determinísticos*".

El resultado será muy diferente si en vez de producirse la muerte de la célula irradiada, ésta sobrevive con una alteración en su genoma. Estos efectos se denominan "*estocásticos*", es decir de naturaleza aleatoria o estadística. Si la transformación se produce en una célula cuya función es transmitir información genética a generaciones posteriores (célula germinal en gónadas) el efecto de variado tipo y gravedad se expresará en la descendencia de la persona expuesta. Este tipo de efecto estocástico se denomina "hereditario". Si en cambio la transformación ocurre en una célula somática podría dar lugar, luego de un largo período de latencia, a la inducción de un cáncer ("*carcinogénesis*").

Efectos Estocásticos

Los efectos estocásticos son aquellos en los cuales la probabilidad de que se produzca el efecto es función de la dosis, mientras que la severidad del mismo es independiente de la dosis, y no tienen umbral (Figura 5). Se producen como consecuencia del daño sobre una célula o un pequeño número de células. Ejemplos de efectos estocásticos son los efectos carcinogénicos y los efectos hereditarios de las radiaciones ionizantes.

Efectos Determinísticos

Los efectos determinísticos son aquellos en los que la gravedad del efecto y su frecuencia varían en función de la dosis. La relación dosis-efecto tiene umbral (Figura 6). El 100% de frecuencia de un efecto determinístico se logra con una dosis suficiente como para alcanzar el umbral de severidad en toda la población. La dosis umbral es la cantidad de radiación necesaria para provocar el efecto en por lo menos el 1-5% de los individuos expuestos.

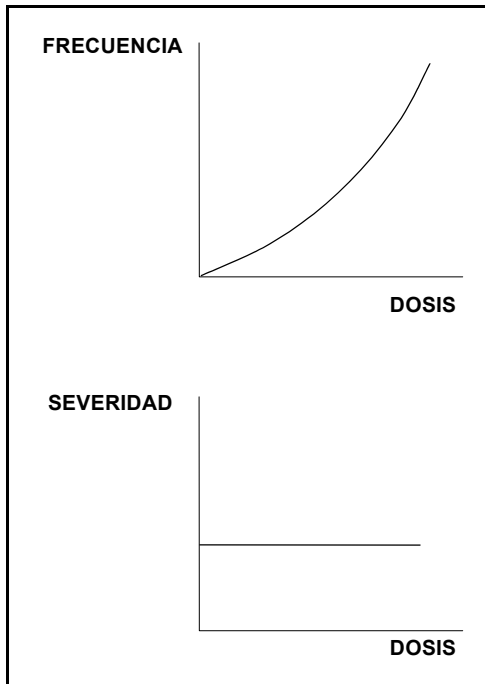


Figura 5. Efectos estocásticos

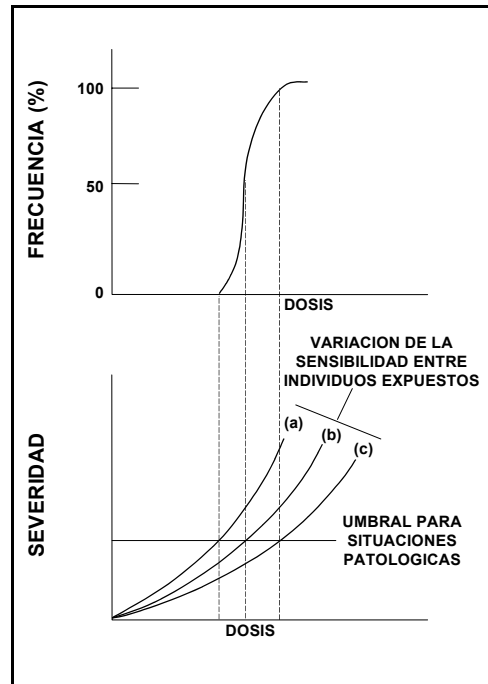


Figura 6. Efectos determinísticos

EFFECTOS DETERMINÍSTICOS

Los efectos determinísticos son la consecuencia de la sobreexposición externa o interna, instantánea o prolongada sobre todo o parte del cuerpo, provocando la muerte de una cantidad de células tal, que no pueda ser compensada por la proliferación de células viables. La pérdida resultante de células puede causar deterioros severos de la función de un órgano o tejido, clínicamente detectables.

El estudio de los efectos determinísticos sobre el cuerpo consiste en el análisis de la distribución Espacial y Temporal de dosis sobre el mismo.

EFFECTOS DETERMINÍSTICOS POR SOBREEXPOSICIÓN DE TODO EL CUERPO

Los efectos letales de la radiación expresan la insuficiencia de determinados órganos vitales para el organismo. Estas insuficiencias se evidencian luego de distintos períodos de tiempo de acuerdo a la cinética celular de los tejidos afectados. La secuencia de eventos se caracteriza por una combinación de signos observados y síntomas manifestados, es decir síndromes. Diferentes órganos expresan insuficiencia con distintos rangos de dosis. De acuerdo a la dosis en todo el cuerpo, se pueden distinguir las siguientes formas del Síndrome Agudo de Radiación (SAR):

Hemopoyética: para dosis comprendidas entre 1-10 Gy.

Gastrointestinal: dosis entre 10-50 Gy (algunos autores distinguen una forma denominada cardiovascular o toxémica entre 20-50 Gy).

Neurológica: con dosis superiores a los 50 Gy.

La severidad de las manifestaciones clínicas depende de la dosis, y se pueden agrupar de la siguiente forma:

- 0 - 0,25 Gy** No hay manifestaciones clínicas.
Se puede detectar un aumento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas en linfocitos.
- 0,25 - 1 Gy** Sin síntomas o náuseas transitorias.
En sangre disminución de linfocitos, a veces leve reducción del número de plaquetas.
Se detectan aberraciones cromosómicas en linfocitos.
En algunos pacientes se registran cambios en el electroencefalograma.
- 1 - 2 Gy** Grado leve de la forma hemopoyética.
En un porcentaje de los sobreexposados se presentan náuseas y vómitos en las primeras horas.
A las 6 - 8 semanas disminuye el número de granulocitos neutrófilos y plaquetas, pero esta reducción no es suficiente para facilitar infección y hemorragia.
Se debe realizar seguimiento hematológico.
La mayoría de los pacientes se recupera sin tratamiento.
- 2 - 4 Gy** Grado moderado de la forma hemopoyética.
La mayoría de los sobreexposados presentan náuseas y vómitos luego de 1 - 2 horas.
Los niveles más bajos en el número de neutrófilos y plaquetas se alcanza en 3 - 4 semanas, acompañados de fiebre y hemorragia.
Con las condiciones terapéuticas actuales todos los pacientes se pueden recuperar.
- 4 - 6 Gy** Grado severo de la forma hemopoyética.
Las náuseas y vómitos aparecen luego de 0,5 - 1 hora.
Hay fiebre, y eritema en piel y mucosas.
Los valores más bajos en el recuento de neutrófilos y plaquetas ocurren entre la 2^{da} - 3^{ra} semana, y persiste durante 2 semanas.
Sin tratamiento, la mayoría de los pacientes mueren como consecuencia de hemorragias e infecciones.
Sin embargo, si se aplica tratamiento de sostén, la mayoría de los sobreexposados tienen posibilidad de recuperación.
- 6 - 10 Gy** Grado extremadamente severo de la forma hemopoyética.
Las náuseas y vómitos aparecen dentro de los 30 minutos posteriores a la sobreexposición.
Un alto porcentaje de sobreexposados presenta diarrea en 1 - 2 horas.
Los niveles más bajos de neutrófilos y plaquetas se detectan a los 10-14 días.
Sin el tratamiento correspondiente la mortalidad alcanza el 100%.
Si la terapia es la apropiada, y se aplica tempranamente, una fracción de los sobreexposados se puede recuperar.
La mortalidad en estos casos está dada por la asociación entre la grave insuficiencia hemopoyética y lesiones en otros órganos, tales como el tracto gastrointestinal y el pulmón.
- > 10 Gy** Se desarrollan las formas gastrointestinal, cardiovascular y neurológica.
Cualquiera fuese el tratamiento aplicado la letalidad es del 100%.

Etapas del Síndrome Agudo de Radiación (SAR)

El SAR evoluciona clínicamente en 3 formas (hemopoyética, gastrointestinal y neurológica), y cada una de ellas en 4 etapas:

- Prodromal.
- Latencia.
- Crítica o de Estado.
- Recuperación o Muerte.

Síndrome Hematopoyético

El síndrome hematopoyético se produce con dosis de 1-10 Gy en todo el cuerpo.

La muerte por falla de la médula ósea está asociada a la linfopenia, granulocitopenia, plaquetopenia.

El conteo de *linfocitos* es uno de los indicadores sanguíneos más sensibles de injuria por radiación, debido a que para la misma dosis los niveles más bajos son alcanzados más temprano que otros tipos celulares. La muerte de los linfocitos en interfase, y dosis de 1-2 Gy, hacen que su número decline hasta un 50% de su valor normal en 48 hs. Se alcanza un plateau, el cuál es dosis dependiente, con una duración de casi 45 días y seguido por una lenta recuperación de varios meses.

Los *granulocitos neutrófilos* muestran un incremento inicial, durante los primeros días, después de dosis mayores de 1-2 Gy. Este “primer ascenso abortivo” es mayor después de altas dosis. En la forma neurológica el aumento de neutrófilos es muy pronunciada y persiste hasta la muerte. Esta fase inicial de granulocitosis es seguida de un descenso en el número de neutrófilos, su tasa y duración son dosis dependiente.

A los 10 días después de dosis de 2-5 Gy, comienza un “segundo ascenso abortivo”, probablemente debido a la división celular de una población dañada genéticamente, que no puede continuar su proliferación. Esta se extiende por casi 15 días. La ausencia de este “segundo ascenso abortivo” es un signo desfavorable. El segundo ascenso abortivo no se ve después de dosis mayores de 5 Gy.

Esta etapa es seguida de un segundo descenso de casi 25 días de duración.

Con dosis de aproximadamente 6 Gy, el nivel de granulocitos puede ser reducido al 10%, de 5 000/ μ l a 500/ μ l (nivel crítico), en 12-14 días. Con dosis de 2-5 Gy el período comprendido entre los días 20 y 30 es crítico por los riesgos de fiebre e infecciones.

Cuando el paciente sobrevive a la caída de neutrófilos, le sigue una espontánea recuperación, que comienza alrededor de la 5^{ta} semana.

El comportamiento de las *plaquetas* es similar a la de los granulocitos, pero éstas no muestran un segundo ascenso abortivo.

Las plaquetas muestran un aumento durante los primeros 2-3 días posteriores a la irradiación, seguido de una acelerada disminución, con casi 100 000 plaquetas/ μ l a los 30 días con dosis de 1 Gy. Con dosis de 6 Gy, un nivel mínimo de 10 000 plaquetas/ μ l es observado a los 10-15 días.

Cuando el número de plaquetas alcanza valores por debajo de 30 000/ μ l puede haber hemorragias, lo que requiere tratamiento mediante transfusión de plaquetas.

Síndrome Gastrointestinal (Forma gastrointestinal del SAR)

Corresponde a la forma del SAR que aparece con dosis de entre 10-50 Gy.

Los signos y síntomas de esta forma siguen a aquellos de la fase prodromal.

Anorexia, letargia, diarrea, disminución de los fluidos y electrolitos corporales, pérdida de peso, etc. son algunos de los signos y síntomas del síndrome gastrointestinal.

El conteo de leucocitos cae dramáticamente, puede haber hemorragias y bacteriemia, agravando la injuria y contribuyendo a la muerte.

Pueden observarse úlceras gástricas y colónicas. La enteritis severa ocurre alrededor de 4 días después de dosis de 10 Gy.

Síndrome Neurológico (Forma neurológica de SAR)

Se presenta con dosis superiores a los 50 Gy en todo el cuerpo.

El síndrome del sistema nervioso central se caracteriza por los signos y síntomas de la fase prodromal, agravados, seguido de un período de depresión transitoria o aumento de la actividad motora, hasta una total incapacidad y muerte.

Con estas dosis, se producen en el sistema nervioso central cambios patológicos, como un aumento de la permeabilidad vascular y la producción de edema y hemorragia.

Dosis letal

Para el hombre adulto y sano, se estima que el valor de la $DL_{50/60}$ después de una exposición aguda, oscila entre 3 y 5 Gy como dosis media y la causa de muerte por estas dosis se debe a la pérdida de la función de la médula ósea por pérdida de sus células madre. Se pueden mejorar las posibilidades de supervivencia de individuos expuestos a dosis cercanas o mayores que la $DL_{50/60}$, estimulando a las células madre viables de la médula ósea o, utilizando médula o concentrados de células madre de la médula ósea procedentes de un donante compatible, además del cuidado médico apropiado (sustitución de fluidos, antibióticos, medidas de barrera, fungicidas).

EFFECTOS DETERMINÍSTICOS LOCALIZADOS

La gravedad del daño que puede ser tolerado en un tejido u órgano depende de varios factores: nivel de depleción celular que produce disfunciones en los tejidos; momento de manifestación del daño; capacidad de reparación y recuperación del tejido; volumen incluido en el campo; dosis total administrada; tiempo total y número de fracciones en que se subdivide la dosis.

Piel

Los efectos de las radiaciones sobre la piel son dependientes de la dosis y de la profundidad y área de la piel irradiada.

La escala de severidad de los síntomas es la misma que para las quemaduras comunes: eritema, edema, ampollas, úlceras, necrosis y esclerosis.

Las dosis umbral para efectos determinísticos después de una dosis aguda en un campo de 3 cm de diámetro, se encuentra en los siguientes rangos:

Depilación temporaria	3-5 Gy
Depilación Permanente	> 7 Gy
Eritema	3-10 Gy
Radiodermatitis seca	10-15 Gy
Radiodermatitis exudativa	15-25 Gy
Necrosis	> 25 Gy

Estos valores aumentan cuando disminuye el tamaño. La dosis umbral para efectos determinísticos por irradiación fraccionada son más altas:

Depilación permanente	50-60 Gy
Eritema	30 Gy o más

Aparato Digestivo

Los daños al tubo digestivo provocan síntomas agudos y crónicos, que van desde la diarrea y dispepsia hasta úlcera, estenosis y obstrucciones.

Hay una variada radiosensibilidad de las diferentes partes del tubo digestivo, siendo las más sensibles el intestino delgado, recto, colon y estómago, en ese orden.

Estos efectos producen un síndrome gastrointestinal mortal cuando gran parte del intestino es expuesto en forma aguda a una dosis mayor de 10 Gy.

Las complicaciones tardías debido a lesiones localizadas en el aparato digestivo se manifiestan en meses o años posteriores a la exposición, y aparecen en forma de obstrucciones, constricciones y adherencias, resultantes de la fibrosis, pudiendo aparecer perforaciones y fistulas.

Aparato Respiratorio

El pulmón es el órgano más sensible del tórax. La neumonitis por irradiación puede sobrevenir en forma precoz e ir seguida, semanas o meses después, por radiofibrosis. Cuando la mayor parte o todo el volumen de ambos pulmones son irradiados se puede producir neumonitis mortal. Semanas o meses después de la exposición puede producirse la fibrosis pulmonar. La fibrosis se puede manifestar después de la irradiación de campos grandes o pequeños. Las dosis altas administradas en campos reducidos pueden también conducir a la fibrosis.

La DL₅₀ por irradiación aguda es de 8-10 Gy o 20-30 Gy para exposiciones fraccionadas en 6-8 semanas.

Sistema Cardiovascular

El corazón no es considerado un órgano altamente radiosensible. Sin embargo, una dosis de 40 Gy fraccionada en forma convencional en radioterapia (10 Gy/semana) puede causar algún grado de degeneración miocárdica, y una dosis mayor de 60 Gy para todo el corazón puede llevar a la muerte por derrame pericárdico y pericarditis constrictiva.

Los vasos sanguíneos en todos los órganos muestran cambios después de dosis de 40-60 Gy, En general la permeabilidad vascular y flujo sanguíneo tiende a incrementarse en las primeras fases de la respuesta, para ser seguida después de varios meses por degeneración de las células endoteliales, engrosamiento de la membrana basal, y esclerosis gradual. Cambios tardíos en los vasos sanguíneos incluyen típicamente proliferación endotelial focal, engrosamiento de la pared, estrechamiento de la luz y reducción del flujo sanguíneo.

Sistema Urinario

El riñón es el elemento más sensible, la vejiga tiene una sensibilidad intermedia y los uréteres son los más resistentes, aunque pocas veces son irradiados en toda su longitud.

Con dosis fraccionadas de 20 Gy en 3-4 semanas se puede observar una reducción en la función renal. Con dosis más altas se produce nefritis aguda en un plazo de 6-12 meses, que puede ser letal o conducir a la nefritis crónica.

La nefritis crónica se caracteriza por esclerosis y fibrosis. Generalmente estos cambios van acompañados de hipertensión arterial.

Sistema Nervioso Central

Tradicionalmente se consideraba que los tejidos del sistema nervioso central eran radioresistentes. Sin embargo, el tejido nervioso posee muy poca capacidad de repoblación, lo que sumado a datos obtenidos de la experiencia radioterapéutica, es motivo suficiente para no considerarlo radioresistente.

Se considera que la dosis de tolerancia para todo el cerebro es de alrededor de 55 Gy fraccionados en 5-6 semanas. Un incremento de la dosis puede llevar a la necrosis cerebral. Para la médula espinal las dosis de tolerancia son más bajas que para el cerebro. Las estimaciones de una dosis segura para la médula cervical, torácica y lumbar varían entre 35 Gy en 4 semanas y 50 Gy en 5 semanas. La lesión en médula espinal es inversamente proporcional a la longitud de la médula irradiada.

Tejido Hematopoyético

El sistema hematopoyético es uno de los tejidos más sensibles del cuerpo. Se pueden advertir respuestas después de 0,5-1 Gy, ya sea que se administren en exposición única o en una serie de fracciones pequeñas.

Después de la exposición aguda accidental, la DL_{50} en el hombre está comprendida entre 3-5 Gy, si bien el uso de cámaras estériles, antibióticos y una cuidadosa atención médica con transfusiones y trasplantes de médula ósea, han hecho posible que las víctimas de accidentes sobrevivan a dosis más altas.

La dosis umbral para detectar depresión en la hematopoyesis, durante la exposición ocupacional se ha estimado en un valor mayor a 0,4 Sv/año y la dosis umbral que induce aplasia medular mortal probablemente es mayor a 1 Sv/año.

La irradiación de la médula ósea se traduce también en cambios a largo plazo. Se hallaron casos de reducción del número de células de la serie blanca hasta 7 años después de la radioterapia de las glándulas mamarias y tejidos adyacentes con dosis de 50-150 Gy administrados durante 1-3 meses.

También se observaron cambios locales hasta 3 años después de tratamientos fraccionados con 20-65 Gy, administrados localmente.

Efectos a nivel Ocular

De los tejidos de la región del ojo (glándulas lagrimales, conjuntiva, córnea, retina) el cristalino es el más sensible a la radiación. La producción de opacidades es la consecuencia del daño sobre las células del epitelio anterior del cristalino. El cristalino es particularmente sensible a la irradiación uniforme. Responde a dosis de aproximadamente 1 Gy en tratamiento único ó 4 Gy en forma fraccionada, con la formación de cataratas. Opacidades estacionarias mínimas se observaron después de dosis únicas de 1-2 Gy, y con más de 5 Gy se producen cataratas progresivas graves. Con 7,5 Gy en forma aguda y 14 Gy fraccionados, la opacidad del cristalino con dificultad de la visión alcanza al 100% de las personas expuestas.

Órganos de la Reproducción

Ovario

El ovario es un órgano sumamente radiosensible. Dosis únicas de 2-6 Gy producen esterilidad temporal, siendo necesarias dosis mayores cuando se administran fraccionadas para igual efecto. Las mujeres mayores son más susceptibles, probablemente debido a un decreciente número de folículos con la edad. La dosis umbral para esterilidad permanente disminuye con la edad.

Testículo

El testículo es también un órgano radiosensible. Dosis de 0,1-0,15 Gy producen esterilidad temporal. La dosis que induce esterilidad permanente en el 100% de los hombres expuestos es mayor a los 6 Gy.

Hueso y Cartílago

El hueso y cartílago en desarrollo son mucho más sensibles a la radiación, que esos mismos tejidos en el adulto. Puede ocurrir retardo o incluso la detención del crecimiento). Con dosis superiores a 20 Gy se incluyen escoliosis, cifosis, deslizamientos de las epífisis femorales, hipoplasia, retraso del crecimiento, problemas dentales, etc.

El cartílago maduro es mucho más resistente al daño por radiación y las dosis para producir necrosis son altas. En general el hueso adulto es considerado radioresistente a pesar que después de la irradiación se vuelve susceptible al trauma y a la infección, y posee escasa capacidad de regeneración. Una dosis de 65 Gy administrada en 6-8 semanas no ocasiona comúnmente la osteonecrosis, pero puede determinar una mayor predisposición a la fractura y demora en el proceso de cicatrización posterior.

Sistema Endocrino

La disfunción tiroidea puede ser debida a la irradiación de la glándula tiroides o del eje hipotálamo-hipofisario.

La glándula tiroides se considera como un órgano radioresistente desde el punto de vista de la destrucción y de la deficiencia funcional. Se requiere un mínimo de 300 Gy para producir la ablación total en un corto período, por ejemplo 2 semanas. El hipotiroidismo es el más frecuente de los efectos determinísticos tardíos que afectan a la glándula tiroides después de la irradiación. El daño clínico puede manifestarse varios meses o años después.

El daño directo a la glándula tiroides debido a la radiación ionizante puede causar hipotiroidismo primario, mientras que la irradiación del eje hipotálamo-hipofisario produce hipotiroidismo secundario.

EFFECTOS ESTOCÁSTICOS

CARCINOGENESIS RADIOINDUCIDA

Se denomina carcinogénesis a la sucesión de eventos que llevan a la aparición de un cáncer. Se incluyen bajo esta denominación a un conjunto de enfermedades que pueden afectar distintos órganos, que tienen como elemento común el crecimiento celular ilimitado, invasivo, potencialmente letal. El sustrato fisiopatológico del cáncer es una afectación severa del comportamiento celular como consecuencia de anomalías genéticas que se traducen en alteraciones en la producción y la función de numerosas proteínas. La manifestación clínica de un cáncer es el resultado final de una serie de cambios celulares producidos a lo largo de un tiempo muy prolongado (años), denominado **período de latencia**. Es un proceso complejo, de etapas múltiples, que tiene su origen en mutaciones relativamente simples a nivel del ADN.

En la actualidad se acepta la teoría **monoclonal** del origen del cáncer. Se entiende por **clon** a una "familia" de células que se originaron inicialmente en una única célula "madre" que dio por

resultado dos células “hijas”, las que a su vez se duplicaron y dieron origen a cuatro células, y así sucesivamente dando como resultado un clon.

Los agentes capaces de inducir este tipo de cambios en las células se llaman carcinógenos. Existen numerosos agentes carcinógenos:

- **Agentes químicos:** *hidrocarburos policíclicos aromáticos, benzopirenos, asbestos, dioxina, aflatoxina, metales pesados, anilinas, nitrosaminas, cloruro de vinilo, drogas antineoplásicas, etc.*
- **Agentes físicos:** *radiaciones ionizantes, radiación ultravioleta.*
- **Agentes biológicos:** *virus oncogénicos (SV40, HPV, adenovirus).*

Etapas de la carcinogénesis

Se describen tres etapas en la carcinogénesis:

Iniciación: puede definirse como el cambio celular irreversible que no se expresa inmediatamente pero crea un potencial para el desarrollo ulterior de un cáncer. Es una mutación en un determinado gen que si bien es compatible con la vida de la célula, involucra cambios en el sistema de señales bioquímicas asociadas al control de la proliferación celular o de la intercomunicación con otras células. En tal situación, la célula iniciada adquiere un potencial neoplásico que podrá o no expresar dependiendo del ambiente celular, de la ocurrencia de nuevos cambios posteriores en su genoma y de la eficacia de los sistemas de vigilancia inmunológica.

Promoción: es el proceso por el cual una célula iniciada recibe estímulos para el crecimiento y comienza a proliferar de manera semi-autónoma. En esta etapa juega un papel fundamental el ambiente intra y extra celular.

Como consecuencia de la acción de estos promotores (factores de crecimiento específicos para ciertos grupos celulares, ciertas hormonas, factores dietarios, etc.) se incrementa el potencial de crecimiento y proliferación de la célula iniciada.

Progresión: es la etapa en la cual el clon ya ha establecido su malignidad y la enfermedad comienza a progresar. La expansión clonal en esta etapa es muy importante y la velocidad con se produce le confiere al tumor lo que se denomina “ventaja carcinogénica”. Ciertos cambios celulares facilitan el comportamiento maligno característico del cáncer: pérdida de la inhibición por contacto e invasión de tejidos vecinos, ingreso al torrente circulatorio (vasos sanguíneos y linfáticos), pérdida de la adhesividad celular y capacidad para el establecimiento de siembras a distancia (metástasis).

Cambios genéticos asociados a la inducción de cáncer

Existen dos tipos de cambios genéticos asociados a la inducción de cáncer:

Activación de proto-oncogenes: son alteraciones que incrementan la actividad de genes involucrados directa o indirectamente en el desarrollo de una neoplasia. El proto-oncogen es la forma inactiva, el oncogen es la forma activa: es una secuencia muy específica del ADN que codifica para una dada proteína, responsable del efecto. Ese efecto puede ser por ejemplo una cierta acción a nivel del control del ciclo celular, la alteración de la diferenciación de la célula, una comunicación celular aberrante etc. Como consecuencia de esto la célula adquiere esa “ventaja proliferativa” característica de las neoplasias.

¿Un proto-oncogen puede activarse? simplemente mediante el cambio de un par de bases (*mutación puntual*) o a través de una variedad de eventos citogenéticos que colocan al gen cerca de otra secuencia de ADN capaz de activarlo. Por ejemplo, la remoción de un segmento del cromosoma con re-inserción posterior en la misma posición pero en orientación opuesta

(*inversiones*) o la remoción de un segmento del cromosoma con posterior re-inserción en otro cromosoma (*translocaciones*).

La activación de los oncogenes implica una ganancia de función: la afectación de estos genes incrementa su función, promoviendo el crecimiento y la proliferación celular. Los oncogenes actúa de manera *dominante*, basta con que se afecte uno de los dos alelos del gen para que se exprese el daño por alteración de la función.

Inactivación de genes supresores de tumores: estos genes (también llamados antionco-genes) actúan como reguladores negativos de procesos de transducción de señales y progresión en el ciclo celular. A través de ello, juegan un rol importante en el control de la proliferación celular. La mutación de estos genes puede reducir o anular su actividad. Su afectación implica una pérdida de función: dado que ellos regulan la progresión a través del ciclo celular, su anulación facilita la carcinogénesis. Son mutaciones *recesivas*: deben afectarse los dos alelos del gen para que se afecte el funcionamiento celular.

¿Un antioncogen puede inactivarse también? mediante el simple cambio de una base, por la ocurrencia de una translocación, una inversión o la pérdida de una porción del ADN que lo contenga (*deleciones*).

Las células contienen un conjunto de sistemas capaces de identificar y reparar el daño inducido en su ADN, reduciendo así el riesgo de que una mutación persista". Hay momentos del ciclo celular en los que la integridad del genoma es chequeado antes de permitir que la célula siga avanzando (checkpoints). Si se detectan anomalías, la progresión a través del ciclo celular se detiene para dar lugar a la reparación. En la célula existen otros sistemas que brindan protección contra el daño al ADN y que contrabalancean el efecto de los carcinógenos: son sistemas capaces de detoxificar ciertos carcinógenos químicos e indirectamente capaces de proteger también contra carcinógenos físicos como la radiación (ejemplo: sistemas enzimáticos de defensa antioxidante, vitaminas, etc.).

Finalmente, si todo lo anterior fallara, aún queda otro frente de batalla: el sistema inmunológico. El sistema inmunológico juega un rol en la destrucción de células "extrañas". El papel de los distintos subtipos de células inmunocompetentes en la defensa antitumoral es todavía motivo de controversias. Particularmente un subtipo de linfocitos denominados "natural-killer"(NK) tienen capacidad de destruir células neoplásicas.

Implicancias en radioprotección

Es fácil darse cuenta de que bajas dosis de radiación implican incrementos muy pequeños de daño adicional en el ADN con muy poca implicancia en la inducción de cáncer. De cualquier manera siempre cualquier dosis, por pequeña que sea, se asociará a un incremento del riesgo. La probabilidad de ocurrencia de un cáncer dependerá, al menos parcialmente, del número de células inicialmente afectadas, dado que a mayor número de clones de células transformadas aumenta la probabilidad de que al menos uno logre sobrevivir y transitar todas las etapas. Así, tomando en consideración el cuerpo de datos disponibles acerca de la biología molecular y celular del cáncer radioinducido, hay un fundamento para la aceptación de la existencia de una relación directa entre el riesgo de cáncer y la dosis absorbida sin existencia de umbral.

En sistemas experimentales (células en cultivo, animales de laboratorio) es posible estudiar la forma de la relación dosis-respuesta para cáncer radioinducido, su comportamiento temporal y la influencia de factores modificadores tales como la calidad de la radiación, el fraccionamiento y la tasa de dosis.

Se ha visto que para radiación de *baja LET* la relación es de tipo lineal (efecto proporcional a la dosis) a bajas dosis y de tipo cuadrática (efecto proporcional al cuadrado de la dosis) a dosis más altas. Podría simplificarse la relación a través de la siguiente ecuación:

$$E = \alpha D + \beta D^2$$

Esto implica que el efecto aumenta inicialmente en forma lineal con la dosis, es decir el efecto por unidad de dosis es constante ($E/D = \alpha$ es constante). Cuando se irradia con baja LET, a dosis bajas se produce no más de un evento ionizante por célula. Si aumenta la dosis dentro del rango de los mGy, simplemente aumenta proporcionalmente el número de células que sufren un impacto.

En cambio a dosis más altas, el efecto aumenta más rápidamente. Existe cierta probabilidad de que ocurra más de un impacto por célula y la relación dosis-respuesta se hace cuadrática: ($E = \beta D^2$).

Finalmente, a dosis mayores, hay una pendiente decreciente debida a la muerte celular que disminuye el número de células en riesgo.

Asumiendo una hipótesis de linealidad se podrían ajustar los datos de la curva A de manera lineal (Figura 7), a través de una recta B que pase por el origen con una pendiente que llamaremos α_L . La pendiente α_L de la curva B es mayor que la pendiente α de la curva A, correspondiente al término lineal de la relación lineal-cuadrática.

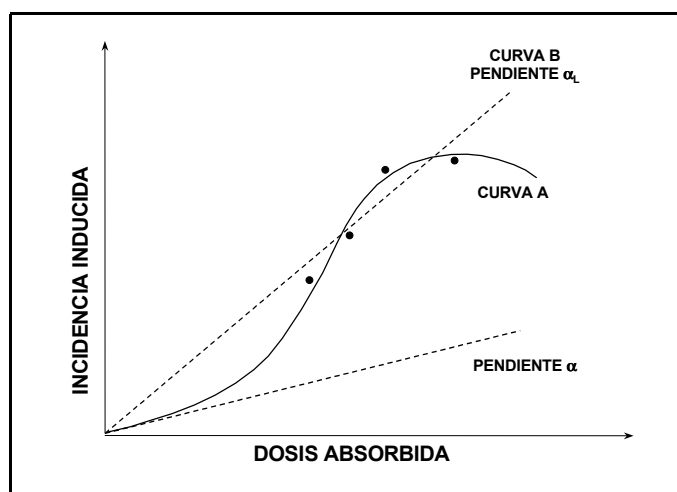


Figura 7

Inducción de cáncer por exposición a radiación de baja LET

Los datos epidemiológicos de poblaciones expuestas a bajas dosis son muy escasos. Es evidente a partir de las observaciones experimentales y consideraciones teóricas que la probabilidad de inducción de cáncer por unidad de dosis es menor a bajas dosis y bajas tasa de dosis. Por lo tanto, para estimar el riesgo de cáncer radioinducido a bajas dosis (o a bajas tasas de dosis) a partir de datos provenientes de exposiciones a altas dosis y altas tasas de dosis de radiación de baja LET, se debe aplicar un factor de corrección que tome en consideración esta variación de la "eficacia" de la radiación: se denomina a este factor "Factor de Eficacia de Dosis y Tasa de Dosis" (DDREF: Dose and Dose Rate Effectiveness Factor). Este factor puede definirse matemáticamente como el cociente entre la pendiente del ajuste lineal sin umbral de los datos observados a altas dosis y altas tasas de dosis (α_L) y la pendiente de la parte lineal de la curva para exposiciones en el rango de las dosis bajas (α).

$$DDREF = \alpha_L / \alpha$$

En trabajos experimentales se ha visto que el DDREF puede variar mucho de un tipo de tumor a otro, entre distintas especies y tipos celulares. Incluso en ciertos estudios epidemiológicos se observó que la relación dosis-respuesta es lineal-cuadrática para la leucemia y en ciertos

tumores sólidos pero en otros el ajuste es más adecuado mediante una función de tipo lineal. Entonces: ¿Qué factor se debe aplicar? ¿A partir de qué rango de dosis se debe usar?

El ICRP (Comisión Internacional de Protección Radiológica) recomienda el uso de un $DDREF = 2$ a los fines de la radioprotección. Este factor ha sido considerado por el ICRP para los cálculos de coeficientes de riesgo de cáncer radioinducido por unidad de dosis a ser aplicados en el rango de las bajas dosis y bajas tasa de dosis: exposiciones ocupacionales y del público. **Se define para su aplicación: dosis absorbidas menores de 0,2 Gy o dosis más altas cuando la tasa de dosis sea inferior a 0,1 Gy por hora, radiación de baja LET.**

Inducción de cáncer por exposición a radiación de alta LET

La radiación de **alta LET** tiene una mayor eficacia biológica que la de baja LET (ver concepto de EBR y su relación con las dosis). Así como para los efectos determinísticos el EBR es función de la dosis, en el caso de los efectos estocásticos, el efecto por unidad de dosis difiere según el rango de dosis considerado.

La relación dosis-respuesta para inducción de cáncer por radiación de alta LET tiene un comportamiento diferente al descrito para la radiación de baja LET. Son curvas de tipo exponencial de concavidad inferior, no presentan dependencia con la tasa de dosis y hasta en algunos casos muestran el llamado “efecto inverso de la tasa de dosis”: efecto mayor en irradiaciones fraccionadas o a baja tasa de dosis. Es un fenómeno paradójico que no se observa siempre y cuyo mecanismo no ha sido suficientemente aclarado aún (Figura 8).

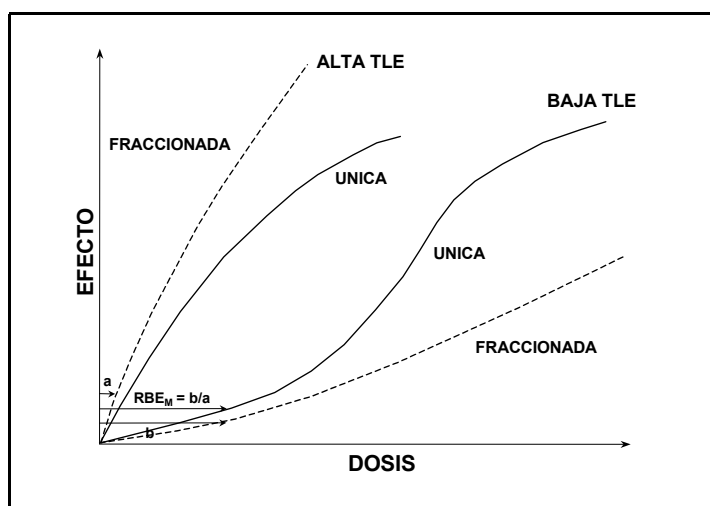


Figura 8

Estimaciones de riesgo de cáncer radioinducido

Las estimaciones acerca de los riesgos de la exposición a bajas dosis de radiación tienen importancia fundamental en el ámbito de la radioprotección. Estas estimaciones se basan fundamentalmente en la interpretación de datos epidemiológicos y de estudios experimentales, la que a su vez se sustenta en el conocimiento creciente del proceso de carcinogénesis así como de los mecanismos moleculares de la respuesta de la célula a la injuria por radiación.

Desde el punto de vista biológico, el cáncer radioinducido no presenta diferencias respecto del cáncer que aparece espontáneamente en una población dada: es decir que, hasta el momento no existe ningún indicador que permita demostrar con certeza que un cáncer determinado ha sido o no inducido por la radiación. Es por eso que la cuantificación del riesgo de cáncer radioinducido

en humanos se basa fundamentalmente en los denominados estudios epidemiológicos que comparan riesgos entre poblaciones expuestas y no expuestas.

Existe siempre un tiempo mínimo entre la irradiación y la aparición de cáncer radioinducido en una población expuesta. Este período se denomina **período mínimo de latencia** y su longitud varía con la edad y con el tipo de tumor. Suele ser más corto en los niños. Para el caso de las leucemias y ciertos tumores óseos (osteosarcoma inducido por radio) puede ser de 2 años mientras que para la mayor parte de los tumores sólidos se considera de 10 años. Asimismo existe un tiempo durante el cual se continúa observando un exceso de casos de cáncer atribuible a la radiación: es el denominado **tiempo de expresión del riesgo** que en el caso de la leucemia es de alrededor de 25 años y para los tumores sólidos puede alcanzar toda la vida. También en este caso hay variabilidad debida a la edad en el momento de la exposición.

La información existente al respecto permite inferir que la inducción de cáncer por radiación se ve influenciada por factores de naturaleza física (ligados a la radiación) y factores de naturaleza biológica (ligados a los individuos expuestos).

- **Factores físicos:** *dosis, tasa de dosis, fraccionamiento, calidad de la radiación (alta LET - baja LET).*
- **Factores biológicos:** *edad en el momento de la exposición, sexo, edad alcanzada (tiempo transcurrido desde la exposición), predisposición individual (hábitos, carga genética, factores raciales).*

Estudios radioepidemiológicos

Cohorte de Hiroshima y Nagasaki

La Fundación para la Investigación sobre los Efectos de la Radiación (Radiation Effects Research Foundation: RERF) ha venido conduciendo desde 1950 un estudio de cohorte en los sobrevivientes de las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki, conocido como Life Span Study (LSS). Los datos resultantes de los análisis periódicos de la mortalidad han servido como base de sustentación para muchos de los cálculos de coeficientes de riesgo de cáncer radioinducido. Este estudio reviste un interés excepcional puesto que se trata de una población numerosa, de ambos sexos y todas las edades. Es un estudio prospectivo. Desde su comienzo la población expuesta ha sido seguida de manera muy rigurosa y constituye sin duda la principal fuente de información cuantitativa acerca de radiocarcinogénesis humana.

Hacia fines de 1990 el 56% de los miembros de la cohorte aún estaban vivos, particularmente aquellos que fueron expuestos en edades muy tempranas. Esto implica que sólo se ha podido completar el seguimiento en toda la vida en algo más de la mitad de los integrantes. Los datos obtenidos han permitido evaluar la naturaleza y magnitud de los riesgos asociados a la exposición a las radiaciones ionizantes y la influencia de factores tales como sexo, edad en el momento de la exposición y tiempo transcurrido desde la exposición. Al respecto pueden señalarse los siguientes hallazgos:

- El exceso de muertes por leucemia se hizo aparente 2 años después de la explosión.
- El exceso de mortalidad por tumores sólidos se hizo evidente 10 años después de la explosión.

La relación dosis respuesta fue de tipo lineal-cuadrática para la leucemia. Para algunos tumores sólidos (cáncer de mama por ejemplo) la relación fue lineal y en otros, el ajuste de los datos pudo hacerse con los dos tipos de curva. Esta diferencia podría estar indicando diferencias en el mecanismo subyacente de inducción de cada tipo cáncer.

Los resultados del LSS (estudio de mortalidad) fueron significativos para leucemia (con excepción de la leucemia linfática crónica), todos los cánceres sólidos considerados en conjunto, esófago, estómago, colon, pulmón, mama, ovario, tracto urinario y mieloma múltiple.

Para los individuos expuestos "in utero" se confirmó aumento significativo de la incidencia de cáncer en la infancia (<15 años) correlacionable con las dosis.

Otros estudios epidemiológicos

Otros numerosos estudios de exposiciones médicas, tanto diagnósticas como terapéuticas, han confirmado la información aportada por el LSS respecto de los sitios de cáncer ya mencionados. Además se han observado excesos de riesgo atribuible a la radiación para los siguientes órganos: glándulas salivales, recto, sistema nervioso central, riñón, cuerpo de útero, tejido conectivo. En ausencia de información adicional no sería correcto presuponer que para los otros órganos no exista posibilidad de asociación causal: simplemente no se ha podido poner en evidencia. Una excepción a esto es el caso de la leucemia linfática crónica. Los datos existentes permiten inferir que este tipo de leucemia no se correlaciona con la exposición a radiación.

Modelos de proyección de riesgo

Los datos del LSS han sido usados por muchas organizaciones internacionales (ICRP, BEIR, NIH, UNSCEAR) para realizar estimaciones sobre los coeficientes de riesgo de cáncer por unidad de dosis. Dado que no se ha completado el período de seguimiento de la cohorte, se han tenido que hacer consideraciones para proyectar el riesgo de cáncer radioinducido a toda la vida de las personas expuestas, partiendo de los datos que se obtuvieron hasta la fecha. Esto se llevó a cabo mediante el uso de los denominados "modelos de proyección de riesgo".

Básicamente existen dos tipos de modelos para proyectar el riesgo de cáncer radioinducido en el tiempo: aditivo y multiplicativo.

- **Modelo aditivo:** postula que luego de un cierto período de latencia, la radiación induce un número constante de casos adicionales de cáncer por encima de la tasa espontánea.
- **Modelo multiplicativo:** plantea que pasado del período de latencia, la radiación aumenta de manera multiplicativa la tasa espontánea de cáncer, como si se multiplicara la línea de base por un dado factor.

Nuevas recomendaciones del ICRP 60

En el año 1990, el ICRP propuso nuevas recomendaciones basadas en la revisión de los resultados del LSS efectuada en 1988. Surgieron así los nuevos coeficientes de riesgo por unidad de dosis y los factores de ponderación actualmente vigentes.

Para el cálculo de los nuevos coeficientes de riesgo de cáncer fatal en toda la vida por unidad de dosis, el ICRP 60 tomó los datos de LSS para los siguientes órganos: esófago, estómago, colon, pulmón, mama, ovario, vejiga, médula ósea (leucemia), resto del cuerpo y tumores sólidos en conjunto.

Tomando como hipótesis una exposición instantánea a 1 Sv de radiación de baja LET utilizó tres modelos de proyección de riesgo:

- Modelo aditivo simple.
- Modelo multiplicativo simple.
- Modelo NIH (National Institute of Health de los EE. UU.).

Los tres modelos se aplicaron a las tablas de vida de 5 poblaciones diferentes, con el objeto de minimizar las variaciones debidas a las diferencias en los datos demográficos entre países: EE. UU., Reino Unido, Puerto Rico, China y Japón. Se analizaron separadamente ambos sexos para distintos intervalos de edad en el momento de la exposición. Se promediaron los valores para las 5 poblaciones, ambos sexos y edades comprendidas entre 0 y 90 años, para los modelos de proyección aplicados. Se estableció así el valor del coeficiente de riesgo para una *población*

nominal. Finalmente se calculó un promedio de los valores obtenidos para esas 5 poblaciones y se le aplicó el factor de corrección DDREF= 2 para su aplicación en el rango de dosis y tasas de dosis bajas obteniéndose el nuevo coeficiente de riesgo actualmente recomendado: la diferencia del valor entre el valor propuesto para el público y para los trabajadores se funda en la dependencia del riesgo de cáncer respecto de la edad.

PARA PÚBLICO: $5 \times 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ (0-90 años)
PARA TRABAJADORES: $4 \times 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ (18-65 años)

EFECTOS HEREDITARIOS

INTRODUCCIÓN

El término *efectos hereditarios* denota una condición patológica que surge como consecuencia de un daño genético, transmitida de una generación humana a la siguiente. Los daños genéticos ocurren debido a alteraciones (mutaciones) en la estructura o en la regulación de los genes en las células germinativas.

Convencionalmente, estos trastornos se clasifican en tres grupos

Mendelianos: aquellos debidos a mutaciones en genes simples, y que siguen las leyes mendelianas de la herencia. Estos incluyen: a) los trastornos autosómicos dominantes, b) los autosómicos recesivos y c) los trastornos ligados al cromosoma X.

Aberraciones cromosómicas: debido a cualquiera de las anomalías cromosómicas numéricas o estructurales.

Multifactoriales: resultantes de la acción unificada de múltiples factores genéticos y ambientales.

Debido a que las mutaciones ocurren espontáneamente (sin una exposición deliberada a un agente mutagénico), están presentes en frecuencias altas en cualquier población, imponiendo una considerable carga social.

El UNSCEAR (1977) ha estimado que alrededor del 9% de los recién nacidos vivos tienen una malformación congénita u otro orden con origen en parte genético y en parte ambiental. Es un hecho conocido desde hace más de 50 años que la radiación ionizante puede inducir mutaciones. Los principales hallazgos han sido los siguientes:

- En términos de sus efectos, las mutaciones inducidas son similares a las espontáneas, de manera que no es posible asegurar sobre cualquier mutación en particular, si es inducida o espontánea. No hay un umbral por debajo del cual no haya inducción de mutaciones.
- Diferentes tipos de células germinales muestran una radiosensibilidad diferencial con respecto a la inducción de mutaciones. Así, células más maduras post-meiosis (espermatozoide), son más sensibles a la inducción de mutaciones que células premeióticas. Esto es una consecuencia de la selección germinal (eliminación de células germinales dañadas genéticamente durante la gametogénesis), pero puede ser también diferencia en la radiosensibilidad intrínseca de los diferentes estadios.

La forma de la curva dosis-respuesta depende de si es el resultado de una traza única (linealidad) o si las interacciones ocurren entre dos trazas independientes (relación cuadrática). Sin embargo, otros factores son a menudo importantes, tales como la radiosensibilidad diferencial de la población de células germinales que está siendo irradiada y la respuesta de las enzimas de reparación.

El rendimiento de mutaciones frecuentemente depende de la tasa de dosis y por lo tanto del período de tiempo durante el cual las células germinales son irradiadas.

La inducción de mutaciones depende de la calidad de la radiación, siendo de mayor efectividad las de alto LET.

EVIDENCIAS DIRECTAS DE ESTUDIOS EN HUMANOS

Los datos provenientes de los sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki indican que la irradiación aguda a dosis moderadas tiene un efecto no detectable sobre la salud de las generaciones subsiguientes (hijos y nietos). Cualquier efecto menor que pueda ser producido es tan pequeño que queda sumergido en el fondo natural de efectos mutacionales. No han podido ser demostrados aún por refinados estudios epidemiológicos llevados a cabo durante las últimas cinco décadas.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO GENÉTICO

La estimación del riesgo acarrea considerables incertezas y aproximaciones, debido principalmente a la falta de evidencia directa en el hombre, por lo cual, los datos en animales, especialmente los estudios en ratón, proveen la base para la estimación del riesgo genético en humanos.

Dos métodos son usados para intentar cuantificar riesgo genético: el método de la *dosis dobladora* (o *indirecto*) y el *método directo*.

Método de la dosis dobladora

La dosis dobladora (DD) es la cantidad de radiación necesaria para producir tantas mutaciones como las que se producen en forma espontánea en una población.

El método se basa en el concepto que en una población con estructura y condiciones de vida estables, hay un balance entre mutaciones que aparecen espontáneamente y aquellas que son eliminadas por selección en cada generación. Cuando una fuente de mutación adicional (radiación) es introducida, la población alcanzará (a través de varias generaciones) un nuevo equilibrio entre mutación y selección. Es el riesgo adicional en este nuevo equilibrio lo que estima este método. La estimación del riesgo en la primera o subsecuentes generaciones se obtiene del valor en el equilibrio, haciendo ciertas suposiciones.

Para una población continuamente irradiada a dosis bajas, el riesgo en el equilibrio por unidad de dosis es el que resulta de dividir la prevalencia natural de los trastornos hereditarios por la DD.

La DD corrientemente usada en estimación de riesgo es 1 Gy para radiación de bajo LET y a baja tasa de dosis y basada en datos del ratón.

El uso del método de la DD lleva implícita la suposición de que existe una relación proporcional conocida entre mutación y enfermedad. Ese no es el caso de las enfermedades de etiología compleja (trastornos multifactoriales).

Dadas las incertezas en la estimación de las dosis en las investigaciones de Japón y las diferencias con los "end point" usados en experimentos con ratones, el uso de la DD de 1Gy es conservativa, y poco probable que subestime el riesgo. Los datos son consistentes con una estimación de una DD mínima entre 1,7 y 2,2 Sv para condiciones de irradiación aguda y entre 3,4 y 4,4 Sv para irradiación crónica.

Método Directo

Con el método directo se ha estimado la probabilidad absoluta de aparición de trastornos genéticos, debido a mutaciones genéticas radioinducidas, en la progenie de la primera generación, a partir de los datos obtenidos en ratones sobre tasas de inducción de mutaciones dominantes (en esqueleto y cataratas).

De la misma forma se estima el riesgo absoluto de neonatos con malformaciones congénitas debidas a aberraciones cromosómicas inducidas, partiendo de los datos citogenéticos obtenidos en especies de primates.

Estos cálculos no se apoyan en el conocimiento de la prevalencia natural de los trastornos genéticos en la población, por lo que son necesarias las suposiciones para salvar las lagunas existentes entre los datos experimentales sobre cambios mutacionales germinales en animales, y las estimaciones de los trastornos genéticos en la progenie.

ESTIMACIONES DE LA PROBABILIDAD DE TRASTORNOS HEREDITARIOS

El coeficiente de riesgo estimado por el ICRP se basó fundamentalmente en la estimación de riesgo del UNSCEAR 1988, con algunos agregados importantes.

El efecto de 0,01 Gy por generación, por millón de nacidos vivos, sobre la incidencia de daño cromosómico y mendeliano es 120 en el equilibrio ($1,2 \times 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$).

Asumiendo una dosis dobladora de 1Gy para radiación de baja LET y baja tasa de dosis, un componente mutacional promedio del 5% y un factor de peso de un tercio por severidad de efectos, el coeficiente de riesgo para todos los daños multifactoriales, incluyendo las anomalías congénitas, es 120 por millón de nacidos vivos, en el equilibrio, para una exposición de 0,01 Gy por generación ($1,2 \times 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$).

El coeficiente de riesgo total para daño mendeliano, cromosómico y multifactorial es $2,4 \times 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$, en el equilibrio.

Sin embargo, cuando se considera la población total, la dosis genéticamente significativa, será marcadamente menor que la dosis total recibida toda la vida.

Se supone que la probabilidad *per cápita* en la población, es de alrededor del 40% de la probabilidad correspondiente a una población reproductora, proviniendo este valor de la relación entre la población reproductora y la total, es decir 30/70.

El coeficiente de riesgo para la población total, en el equilibrio, es así:

$$0,4 \times 2,4 \times 10^{-2} \text{ Sv}^{-1} = 1 \times 10^{-2} \text{ Sv}^{-1} \text{ (aproximadamente)}$$

Para una población trabajadora, la fracción reproductora es:

$$(30 - 18) / (65 - 18) = 12 / 47$$

La probabilidad per cápita para los trabajadores, es, por lo tanto:

$$(12 / 47) / (30 / 70) = 0,6$$
$$0,6 \times 1 \times 10^{-2} \text{ Sv}^{-1} = 0,6 \times 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$$

EFECTOS PRENATALES

Los efectos prenatales son consecuencia de irradiaciones durante la vida intrauterina. Los sistemas en desarrollo son cualitativamente diferentes de los sistemas "adultos". En primer lugar, son, durante buena parte del desarrollo, sistemas muy indiferenciados, con un índice mitótico alto y una alta capacidad de proliferación. De acuerdo a lo que hemos desarrollado hasta aquí, sabemos que a mayor indiferenciación, mayor radiosensibilidad, de manera que una primera conclusión sería que nos encontramos frente a un sistema cuya capacidad intrínseca de respuesta frente a la radiación es diferente.

La gestación humana se completa entre 37 y 42 semanas de Edad Gestacional (EG). Caractericemos muy brevemente cada uno de estos momentos:

PERÍODO PREIMPLANTACIONAL

Tiene como rasgo fundamental el de generar el esbozo de las hojas embrionarias que darán origen a los distintos sistemas tisulares. En este momento se verifica una multiplicación exponencial de las células, y hasta el momento conocido como "mórula" de 16 días, la capacidad del sistema es totipotencial. La implantación del huevo en la mucosa uterina acontece aproximadamente el día 7 de EG. Durante éste período el principal efecto es la muerte del huevo, dependiendo de momentos de máxima sensibilidad. El riesgo máximo en modelos animales podría estar en el orden de 1% ó 2% de muerte en primeros estadíos después de una dosis de 0,1 Gy correspondiéndose a una DL_{50} de alrededor de 1 Gy.

PERÍODO DE MAYOR ORGANOGÉNESIS O PERÍODO EMBRIONARIO

Aquí se verifican fenómenos muy complejos de plegamiento dorsoventral del embrión, así como segmentación de las hojas embrionarias primitivas. Todo converge a que en la 5 semana de EG puedan observarse todos los sistemas finalmente esbozados. A ésta etapa seguirá un momento de crecimiento, desplazamiento y diferenciación histológica de los órganos. La incidencia de malformaciones parece diferir entre especies y aún entre diferentes lotes dentro de la misma especie usadas en modelos experimentales, utilizados para establecer umbrales de dosis.

Datos confiables permitirían afirmar que las Dosis umbrales se encontrarían entre 0,5 y 1 Gy. Más allá de los modelos experimentales, los datos epidemiológicos de malformaciones supuestamente radioinducidas son tan escasos que no permiten establecer relaciones causales inequívocas.

PERÍODO FETAL

Se extiende entre las semanas 8 y 37 de EG. La diferenciación de los sistemas tisulares, como podemos imaginar son procesos extremadamente complejos. Dentro de éste período debemos recordar muy especialmente el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC) que como veremos más adelante se constituye en el sistema más vulnerable. Sin duda, el Retraso Mental Severo (RMS) es el efecto más importante durante este período. El sistema Nervioso en desarrollo resulta un blanco particularmente sensible. Los momentos críticos para la generación de RMS en el humano se encuentran comprendidos entre la semana 8 y 15 de EG y las semanas 16 y 25 de EG, con un riesgo asociado de $40 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ y $10 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ respectivamente.

Otras manifestaciones relacionadas con la irradiación del SNC durante la vida prenatal se asocian con disminución del IQ (coeficiente intelectual), convulsiones durante la infancia y trastornos de aprendizaje.

RADIODIAGNÓSTICA ASOCIADA A IRRADIACIONES PRENATALES

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado un aumento de la incidencia de tumores sólidos y leucemias infantiles en niños expuestos "in utero".

EFFECTOS HEREDITARIOS RELACIONADOS CON IRRADIACIONES PRENATALES

Puede decirse que estos efectos son sólo conjeturales, ya que no existen datos epidemiológicamente fehacientes sobre su ocurrencia.

De estudios experimentales podría inferirse un riesgo de $1 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$.