

RIESGOS DERIVADOS DE LA EXPOSICIÓN A DOSIS BAJAS DE RADIACIÓN IONIZANTE

RISKS OF LOW DOSE IONISING RADIATION EXPOSURES

Almudena Real Gallego

Unidad de Protección Radiológica del Público y del Medioambiente. Centro de Investigaciones Energéticas Medio Ambientales y Tecnológicas (CIEMAT)

RESUMEN

La radiación ionizante ha mostrado tener diversas aplicaciones beneficiosas para el hombre, pero también puede dañar la salud de las personas y el medio ambiente. Para proteger adecuadamente al hombre de los posibles efectos nocivos de la radiación ionizante es imprescindible conocer en detalle los efectos biológicos producidos por esta, sus características y los distintos factores que influyen en dichos efectos. Ese es el objetivo de este artículo: describir el estado actual del conocimiento sobre los efectos biológicos que puede producir la radiación ionizante, con especial énfasis en aquellos efectos que se producen tras la exposición a dosis bajas.

PALABRAS CLAVE: radiación ionizante; riesgos de dosis bajas; efectos estocásticos; efectos deterministas; epidemiología.

INTRODUCCIÓN

Desde su descubrimiento, la radiación ionizante ha mostrado tener diversas aplicaciones beneficiosas para el hombre, pero también puede producir efectos dañinos tanto en la salud de las personas como en el medio ambiente. Para poder protegernos de manera adecuada de los efectos nocivos de la radiación ionizante es imprescindible conocer tan en detalle como sea posible los efectos producidos por esta, sus características y los diferentes factores que les influyen.

Cuando la radiación incide sobre una célula puede producir ionizaciones en cualquiera de sus componentes, si bien son las que ocurren en el ADN (ácido desoxirribonucleico) las que principalmente dan lugar a efectos biológicos radioinducidos, debido a las repercusiones que el daño de esta molécula tiene para la célula.

Las radiaciones ionizantes pueden producir muy diversas lesiones en el ADN, cuya complejidad y número

ABSTRACT

Although ionising radiation has been shown to have several beneficial applications for humans, it can also produce detrimental effects in humans and the environment. To adequately protect man and environment from the potential harmful effects of ionising radiation, is essential to know in detail the biological effects produced by it, its characteristics and the various factors that influence these effects. That is the objective of this article, describe the current status of knowledge about biological effects induced by ionising radiation, with special emphasis on those effects occurring after low dose exposures.

KEY WORDS: ionising radiation; low dose risks; stochastic effects; deterministic effects; epidemiology.

dependerá, entre otras variables, de la transferencia lineal de energía y de la dosis de la radiación incidente. El término transferencia lineal de energía o LET (del inglés *Linear Energy Transfer*) expresa la cantidad de energía media cedida por una radiación en una distancia de una micra, siendo sus unidades el $\text{keV}\cdot\mu\text{m}^{-1}$.

Entre las lesiones que puede producir la radiación en el ADN se encuentran las roturas de una o de las dos cadenas de ADN, alteraciones a nivel de las bases que componen el ADN (recombinaciones, sustituciones, deleciones), entrecruzamientos o rotura de los puentes de hidrógeno (Tabla 1). Existen estudios que muestran que la complejidad del daño producido en el ADN aumenta con la LET y que esta complejidad puede diferenciar el daño producido por la radiación de aquel producido de forma espontánea o inducido por otros agentes.

Cuando tras una irradiación la célula detecta un daño en su ADN, pone en funcionamiento los mecanismos de reparación para revertir ese daño. La célula dispone de

Correspondencia: Almudena Real Gallego · Unidad de Protección Radiológica del Público y del Medioambiente · Centro de Investigaciones Energéticas Medio Ambientales y Tecnológicas (CIEMAT) · Av. Complutense, 22 (Edificio 3), Madrid 28040 · Tel.: 91 346 67 50, Fax: 91 346 61 21 · almudena.real@ciemat.es

TABLA 1. Frecuencia estimada de daño en el ADN en células de mamíferos causado por exposición a radiación de tipo rayos X o rayos gamma

Tipo de daño	Frecuencia (número de efectos por célula por Gy)
Roturas de cadena sencilla	1000
Daño en bases	500
Roturas de doble cadena	40
Entrecruzamientos ADN-proteína	150

diversos mecanismos de reparación, cuya descripción detallada, dada su complejidad, escapa de los objetivos de este artículo. La adecuada reparación del daño depende de la complejidad del daño producido, siendo menor la probabilidad de que estas se reparen cuanto mayor sea su complejidad. Si la lesión no es reparada completamente, el material genético de la célula irradiada y de su descendencia estará alterado (célula mutada). El daño radioinducido en el ADN es en ocasiones tan severo que produce la muerte de la célula. Ambas situaciones, mutación o muerte celular, pueden ocasionar efectos biológicos en el organismo (Figura 1).

CLASIFICACIÓN DE LOS EFECTOS BIOLÓGICOS RADIOINDUCIDOS

La mayoría de los efectos adversos para la salud producidos por la exposición a radiación ionizante pueden agruparse en dos categorías generales: *deterministas* (también denominadas reacciones tisulares nocivas) y *estocásticos*^{1,2}.

Efectos deterministas

Si como consecuencia de la irradiación se produce la muerte de un número elevado de células en un órgano o tejido, este sufrirá una pérdida de función, efecto que

se conoce como determinista (Figura 1). La gravedad de los efectos deterministas es proporcional a la dosis de radiación recibida, siempre y cuando esta sea superior a la dosis umbral, dosis que establece el límite entre la aparición o no del efecto. Estos efectos ocurren tras la exposición a dosis relativamente altas, y se ponen de manifiesto a corto-medio plazo (Tabla 2). Este tipo de efectos son de naturaleza somática, no pudiendo heredarse.

Los efectos de la radiación en la célula dependen de numerosos factores físicos (dosis, tasa de dosis, LET), químicos (presencia o ausencia de oxígeno) y biológicos (capacidad proliferativa, fase del ciclo celular en el momento de la irradiación).

En lo que se refiere a órganos o tejidos, la radiosensibilidad va a depender tanto de la sensibilidad inherente de las células que lo componen, como de la cinética de las poblaciones celulares que lo integran. La tabla 3 resume los principales efectos deterministas producidos en tejidos u órganos, tras exposición aguda a radiación de baja LET (rayos X o rayos gamma).

Al considerar los efectos deterministas en el individuo hay que diferenciar entre adultos y organismos en desarrollo, por su distinta radiosensibilidad. En el organismo adulto, una irradiación aguda de cuerpo entero con una fuente externa produce signos, síntomas y un cuadro clínico variable, que se conoce con el nombre de síndrome de irradiación. Se pueden distinguir tres etapas:

- *Prodrómica*: Comprende los síntomas de las primeras 48 horas tras la irradiación y es consecuencia de la reacción del sistema nervioso autónomo. Caracterizado por náuseas, vómitos, diarreas, cefaleas, vértigo, alteración de los órganos de los sentidos, taquicardia, insomnio, etc. Puede durar desde algunos minutos hasta varios días.
- *Latente*: Caracterizada por la ausencia de síntomas y varía desde minutos hasta semanas, dependiendo de la dosis recibida.
- *De enfermedad manifiesta*: Con síntomas concretos, en función de los tejidos y órganos más afectados por la radiación. Según el órgano que contribuye mayoritariamente a la muerte del individuo, se distinguen tres síndromes posirradiación: de médula ósea, gastrointestinal y de sistema nervioso central. La tabla 4 resume sus características³.

En el organismo en desarrollo, la exposición a radiación produce efectos diferentes a los descritos anteriormente en el individuo adulto. Así, los efectos que pueden producirse en embriones y fetos son: a) muerte del organismo en desarrollo; b) anomalías congénitas que se manifiestan en el nacimiento y que son producidas por efecto de la exposición a radiación en útero, no siendo heredadas; c) anomalías congénitas que no se manifiestan en el momento del nacimiento, sino a edades más avanzadas. La aparición de un tipo u otro de efecto en el embrión o feto

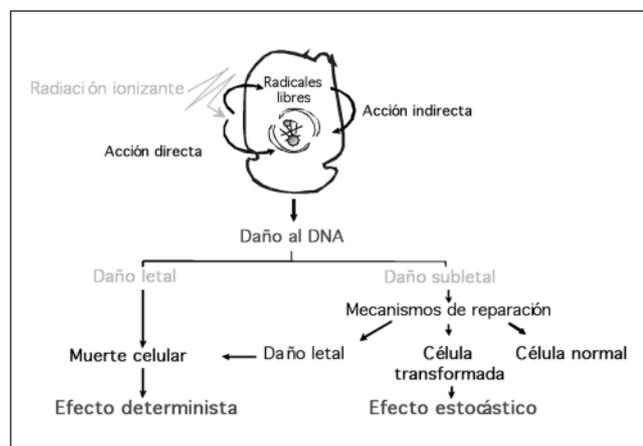


FIGURA 1. Interacción de la radiación ionizante con el material genético de la célula: efectos biológicos radioinducidos.

TABLA 2. Principales características de los efectos estocásticos y deterministas inducidos por exposición a radiación ionizante

	Efectos estocásticos	Efectos determinantes
Mecanismo	Lesión subletal (una o pocas células)	Lesión letal (muchas células)
Naturaleza	Somática o hereditaria	Somática
Gravedad	Independiente de dosis	Dependiente de dosis
Dosis umbral	No	Sí
Relación dosis-efecto	Lineal-cuadrática	Lineal
Aparición	Tardía	Corto-medio plazo

TABLA 3. Principales efectos deterministas inducidos por radiación en órganos y tejidos

Tejido	Efecto	Periodo de latencia aprox.	Umbral aprox. (Gy)	Dosis efectos severos	Causa
Sistema hematopoyético	Infecciones Hemorragias	2 semanas	0,5	2,0	Leucopenia Plaquetopenia
Sistema inmune	Inmunosupresión Infección sistémica	Algunas horas	0,1	1,0	Linfopenia
Sistema gastrointestinal	Deshidratación Desnutrición	1 semana	2,0	5,0	Lesión del epitelio intest.
Piel	Escamación	3 semanas	3,0	10,0	Daño en la capa basal
Testículo	Esterilidad	2 meses	0,2	3,0	Aspermia celular
Ovario	Esterilidad	< 1 mes	0,5	3,0	Muerte interfásica del oocito
Pulmón	Neumonía	3 meses	8,0	10,0	Fallos en la barrera alveolar
Cristalino	Cataratas	> 1 año	0,2	5,0	Fallos en la maduración
Tiroides	Deficiencias metabólicas	< 1 año	5,0	10,0	Hipotiroidismo
Sistema nervioso central	Encefalopatías y mielopatías	Muy variable según dosis	15,0	30,0	Demielinización y daño vascular

TABLA 4. Características de los tres síndromes que pueden aparecer en el hombre en la etapa de enfermedad manifiesta tras una irradiación aguda de cuerpo entero (baja LET)

	Dosis	Prodrómica	Latencia	Enfermedad manifiesta	Muerte
Sistema de la médula ósea	3-5 Gy	Pocas horas	Algunos días-3 semanas	Infecciones, hemorragias, anemia	30-60 días (>3 Gy)
Síndrome gastrointestinal	5-15 Gy	Pocas horas	2-5 días	Deshidratación, desnutrición, infecciones	10-20 días
Síndrome del sistema nervioso central	>15 Gy	Minutos	Escasas horas	Convulsiones, ataxia, coma	1-5 días

depende en gran medida del momento de la gestación en el que tenga lugar la irradiación (Figura 2).

Efectos estocásticos

Como consecuencia de la irradiación, la célula puede no morir, sino verse modificada (mutada), lo que podrá

llevar a la aparición de un efecto estocástico (Figura 1). Si la mutación ocurre en células germinales puede transmitirse a la descendencia (efecto estocástico hereditario); mientras que si la célula afectada es somática, el efecto se producirá en la persona irradiada (efecto estocástico somático). Estos efectos ocurren tras exposición a dosis o tasas de dosis bajas de radiación y

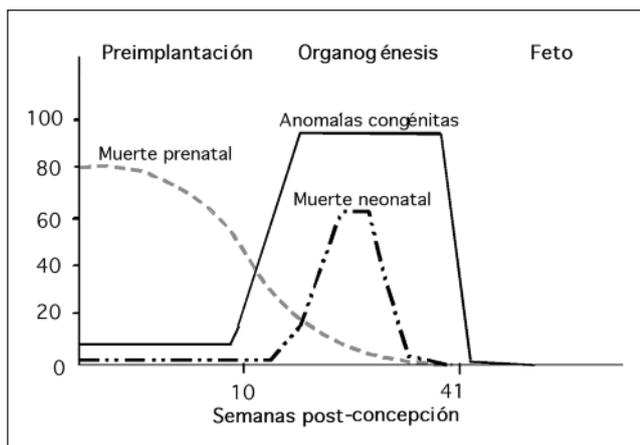


FIGURA 2. Efectos de la exposición aguda a radiación de baja LET en individuos en desarrollo, en función del momento en el que tiene lugar la irradiación.

la probabilidad de que ocurran, pero no su gravedad, aumenta con la dosis de radiación recibida. La gravedad del efecto depende de factores como el tipo de célula afectado y el mecanismo de acción del agente implicado. Para la estimación del riesgo de efectos estocásticos se considera que no existe dosis umbral para su aparición, aunque sigue existiendo cierta controversia al respecto (Tabla 2).

a) *Efectos estocásticos somáticos: cáncer*⁴. El potencial carcinogénico de la radiación ionizante se reconoció poco después de que los rayos X fueran descubiertos por Roentgen en 1895. Hoy día se sabe que el efecto estocástico somático más relevante tras irradiación con dosis bajas es el aumento en la incidencia de cáncer.

El término cáncer agrupa un conjunto de enfermedades caracterizadas por el crecimiento excesivo y descontrolado de células, que invaden y dañan tejidos y órganos. La transición desde una célula normal a una maligna es un proceso muy complejo que implica múltiples cambios, interviniendo multitud de factores celulares y ambientales. Entre los modelos desarrollados para describir el proceso carcinogénico, el más aceptado es el modelo multietapa, el cual considera que el desarrollo de cáncer ocurre en cuatro etapas: iniciación, conversión, promoción y progresión. Aunque actualmente no se conocen en su totalidad los mecanismos implicados en cada una de las etapas del proceso carcinogénico, sí se sabe que la radiación actúa fundamentalmente en la etapa de iniciación, si bien potencialmente podría afectar cualquiera de las etapas del desarrollo de un cáncer.

b) *Efectos estocásticos heredables*⁵. La radiación puede producir mutaciones en células germinales masculinas o femeninas, las cuales pueden transmitirse a la descendencia del individuo irradiado, ocasionando alteraciones genéticas de muy diverso tipo y gravedad.

Hasta el momento, los efectos estocásticos heredables no se han detectado en poblaciones humanas expuestas a radiación. Sin embargo, existen evidencias sólidas de estudios experimentales en animales y plantas de que la radiación puede inducir efectos genéticos, y parece poco probable que los humanos sean una excepción. La estimación del riesgo de efectos heredables tras una irradiación se basa en el marco general de las enfermedades genéticas que ocurren de forma natural en las personas. El objetivo es predecir los efectos que producirá una pequeña dosis de radiación (que causa un aumento en la frecuencia de mutaciones) sobre la incidencia de enfermedades genéticas en la población.

RIESGOS DERIVADOS DE LA IRRADIACIÓN CON DOSIS BAJAS. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Para estimar el riesgo de cáncer tras la exposición a dosis bajas de radiación ionizante se dispone de datos procedentes de estudios epidemiológicos realizados en poblaciones expuestas tanto a dosis o tasas de dosis altas como a dosis o tasas de dosis bajas de radiación (Figura 3). Existen numerosos estudios en animales de laboratorio que, si bien son de utilidad para conocer los mecanismos de acción de la radiación y los factores que intervienen, no son de utilidad en la estimación cuantitativa del riesgo de cáncer en humanos, ya que entre distintas especies existe una gran diferencia de radiosensibilidad.

Los valores de riesgo de cáncer utilizados en el actual sistema de protección radiológica han sido estimados a partir de los resultados del estudio de los supervivientes de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki (HyN)⁶, al considerarse la muestra más completa. Dicha muestra está compuesta por un número elevado de personas (más de 600.000), de ambos sexos y de todas las edades y que fueron expuestas a un rango de dosis muy amplio, distribuidas de manera bastante uniforme en el organismo expuesto. Sin embargo, el hecho de que la irradiación ocurriera a tasas de dosis muy altas hace necesario que los valores de riesgo estimados en esta población se extrapolen, utilizando modelos empíricos, para obtener los valores de riesgo a tasas de dosis bajas, que son las más relevantes para fines de protección radiológica. Además, puesto que aún hay supervivientes de las bombas en HyN, los valores de riesgo obtenidos en esta población han de proyectarse para estimar el riesgo de cáncer durante toda la vida de un individuo. Por último, los valores de riesgo estimados en la población japonesa han de transferirse para estimar el riesgo de cáncer en la población mundial.

Existen también estudios epidemiológicos en poblaciones expuestas a dosis y tasas de dosis bajas de ra-

- ▷ Estudios epidemiológicos a dosis, tasas de dosis altas:
Supervivientes bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki.
Pacientes (espondilitis anquilosante, cáncer de cérvix).
Trabajadores (mineros).
- ▷ Estudios epidemiológicos a dosis, tasas de dosis bajas:
Exposición ocupacional (trabajadores de la industria nuclear)
Personas sometidas a radioterapia: irradiación de tejidos sanos.
Población de zonas con alto fondo radiactivo (China, Brasil, India).
- ▷ Estudios experimentales:
Aportan información de interés sobre mecanismos de acción, forma de la curva dosis-respuesta y factores que afectan a la respuesta celular.

FIGURA 3. Información disponible sobre los efectos carcinogénicos de la radiación.

diación (Figura 3). Es importante recordar que son muchos los agentes que pueden inducir cáncer, siendo la radiación uno más de ellos (Figura 4). Además, se sabe que la incidencia de cáncer aumenta con la edad de las personas. Cuando se lleva a cabo un estudio epidemiológico en poblaciones expuestas a dosis y tasas de dosis bajas de radiación es importante contar con un grupo control adecuado y que la muestra analizada sea lo suficientemente grande como para permitir que los resultados obtenidos tengan un gran poder estadístico. Además, hay que tener en cuenta posibles sesgos y factores de confusión que puedan estar influyendo en los resultados obtenidos, la duración del estudio al ser crítica a la hora de detectar efectos de la radiación y la precisión con la que el riesgo ha sido estimado en el estudio epidemiológico (intervalos de confianza).

A finales de 2005, Cardis y colaboradores⁷ publicaron los resultados del mayor estudio realizado hasta la fecha sobre estimaciones directas de riesgo de cáncer en una población expuesta de forma crónica a dosis bajas de radiación. Se realizó un estudio retrospectivo de mortalidad por cáncer en cohortes de trabajadores de la industria nuclear de 15 países, entre ellos España. Se monitorizaron para irradiación externa 407.391 trabajadores. Los resultados del estudio mostraron que para cánceres distintos a leucemia el exceso de riesgo relativo era de 0,97 por Sv (IC95%: 0,14-1,97). Para leucemias, excluyendo leucemia linfocítica crónica, el exceso de riesgo relativo fue de 1,93 por Sv (<0-8,47). Los autores concluyeron que las estimaciones de riesgo realizadas con los datos de este estudio eran algo mayores, aunque estadísticamente compatibles, que las estimaciones de riesgo usadas para los actuales estándares de protección radiológica. Este estudio concluyó que el 1-2% de las muertes de cáncer en cohortes de trabajadores podía atribuirse a radiación. Las estimaciones hechas con los datos de los supervivientes de HyN apuntan a que este valor era del 5%, algo superior pero del mismo orden que el estimado por Cardis y colaboradores.

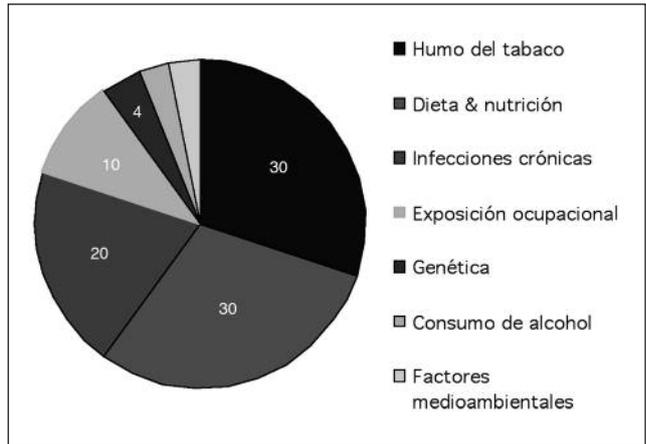


FIGURA 4. Principales agentes que pueden inducir cáncer.

Para conocer el detrimento total causado por la exposición a radiación ionizante en las personas, también se estima el riesgo de que se produzcan efectos estocásticos heredables. Así, se estiman los efectos de la radiación en la incidencia de enfermedades genéticas en la población. El método utilizado para la estimación del riesgo genético es el de la *dosis dobladora* (DD), la cual se define como la dosis de radiación necesaria para producir tantas mutaciones como las que ocurren espontáneamente en una generación. Se calcula mediante el cociente de la frecuencia espontánea media y la frecuencia inducida media de mutaciones. Hasta 1993, el cálculo de la DD se basaba enteramente en datos de ratón sobre frecuencias de mutación espontánea e inducida. En las últimas estimaciones realizadas por UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) en 2001 se utilizan las frecuencias de mutación espontánea en genes humanos y la frecuencia de mutaciones inducidas por radiación en genes de ratón.

Considerando la frecuencia media de mutación espontánea en humanos ($2,95 \pm 0,64 \times 10^{-6}$ por gen por generación) y la frecuencia media de inducción de mutaciones en ratón ($0,36 \pm 0,10 \times 10^{-5}$ por locus por Gy), la dosis dobladora resultante es de $0,82 \pm 0,29$ Gy, utilizándose para las estimaciones de riesgo el valor de 1 Gy.

A partir de los riesgos estimados en estudios epidemiológicos, tanto de cáncer como de efectos heredables, se establecen los límites de dosis a los que tanto los trabajadores como el público están sometidos por ley y que constituyen uno de los tres pilares sobre los que se sustenta el actual sistema de protección radiológica, junto con la justificación y la optimización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Soto JM, Real Gallego A, Vañó Carruana E. Efectos Biológicos de las radiaciones ionizantes. Protección radiológica operacional. En: De Cura JL, Pedraza S,

- Cayete A, editores. Radiobiología esencial. Médica Panamericana D.L.:2009, p. 27-34.
2. Bueren JA, Real A. Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes. En: CIEMAT editores. Protección Radiológica Aplicada a Instalaciones Nucleares;1996, p. 179-228.
 3. Güenechea G, Real A. Efectos tempranos producidos por las radiaciones ionizantes. Síndrome hematopoyético. En: CIEMAT editores. Hematología Experimental:1995, p. 9-1/9-22.
 4. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Vol. II. Effects. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation report to the General Assembly with scientific annexes. New York : United Nations; 2000.
 5. UNSCEAR. Hereditary Effects of Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation report to the General Assembly with scientific annexes. New York: United Nations; 2001.
 6. Kodama K, Kasagi F, Shimizu Y, Nishi N, Soda M, Suyama A, Okubo T. Long-term health consequences of atomic bomb radiation: RERF Life Span Study Original Research Article. Int Congress Series 2007;1299:73-80.
 7. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. BMJ 2005;331:77-82.

SOCIEDAD ESPAÑOLA



DE SANIDAD AMBIENTAL

SESA: UN FORO DE INVESTIGACIÓN Y DEBATE

La Sociedad Española de Sanidad Ambiental se constituyó con el objetivo prioritario de servir de foro para agrupar a las personas físicas o jurídicas, cuyas actividades profesionales o científicas se desenvuelven en el campo de la Sanidad Ambiental. Su finalidad es favorecer el intercambio de conocimientos en los campos de la investigación, gestión, formación de personal o cualquier otro que contribuya al desarrollo y difusión de la Sanidad Ambiental.

Con independencia, objetividad y profesionalidad, la SESA quiere comprometerse con la sociedad española a dar una respuesta científica a los rápidos cambios que se producen en el campo de la Salud y Medio Ambiente, tan necesitado de foros de exposición, intercambio y comunicación, centrándose en el estudio e identificación de los factores de riesgo ambientales y los efectos sobre la salud, aportando soluciones realistas y efectivas.

¿QUÉ ACTIVIDADES DESARROLLA LA SESA?

- Grupos de trabajo
- Jornadas científicas
 - Seminarios
 - Mesas redondas
- Revista de Salud Ambiental
- Información y estudios de Sanidad Ambiental

¿CÓMO PUEDES ASOCIARTE?

Dirigiéndote a la secretaría técnico-administrativa de la SESA:

MasterCongresos S. L.
 C/ Ramón y Cajal 5 · 28100, Alcobendas (MADRID)
 Telf.: 911 10 37 53
sesa@mastercongresos.com