

TEMA 7:

**ASPECTOS GENERALES DE LA INTERACCIÓN
DE LA RADIACIÓN CON EL MEDIO BIOLÓGICO**

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.	3
2. INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA CÉLULA Y SUS COMPONENTES: RESPUESTA A NIVEL MOLECULAR Y CELULAR.	3
2.1. Factores físicos que influyen la respuesta celular frente a radiación.	5
2.2. Factores biológicos que influyen la respuesta celular frente a radiación.	6
2.3. Factores químicos que influyen la respuesta celular frente a radiación.....	7
3. CLASIFICACIÓN DE LOS EFECTOS BIOLÓGICOS RADIOINDUCIDOS.	7
3.1. Efectos deterministas.	9
3.2. Efectos estocásticos.....	15
3.2.1. <i>Efectos estocásticos somáticos: Desarrollo de cáncer.</i>	16
3.2.2. <i>Efectos estocásticos hereditarios.</i>	19
3.2.3. <i>Magnitudes utilizadas para cuantificar los efectos estocásticos.</i>	20
4. ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE EFECTOS ESTOCÁSTICOS TRAS EXPOSICIÓN A RADIACIÓN IONIZANTE.	22
5. ESTABLECIMIENTO DE LOS LÍMITES DE DOSIS	26
6. EFECTOS BIOLÓGICOS NO CONVENCIONALES DE LA RADIACIÓN IONIZANTE.	26
6.1. Respuesta adaptativa.	27
6.2. Efectos de la radiación no dirigidos al ADN.....	27

1. INTRODUCCIÓN.

Desde su descubrimiento, la radiación ionizante se utiliza en 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 proteger al hombre de los posibles efectos nocivos de la radiación ionizante es imprescindible conocer, tan en detalle como sea posible, los efectos producidos por ésta, sus características y los factores físicos, químicos y biológicos que influyen en dichos efectos. Ese es precisamente el objetivo de este tema, 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 exposición a dosis bajas y los factores de riesgo que llevan asociados.

2. INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA CÉLULA Y SUS COMPONENTES: RESPUESTA A NIVEL MOLECULAR Y CELULAR.

Como es bien sabido, la unidad básica del organismo vivo es la célula. Los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes derivan del daño que éstas producen en la estructura química de las células, fundamentalmente en la molécula de ADN (ácido desoxirribonucleico) **Figura 1**. En el ADN se encuentra toda la información necesaria para controlar funciones celulares como el crecimiento, la proliferación y la diferenciación. Además, esta información se transmite a las células de la descendencia.

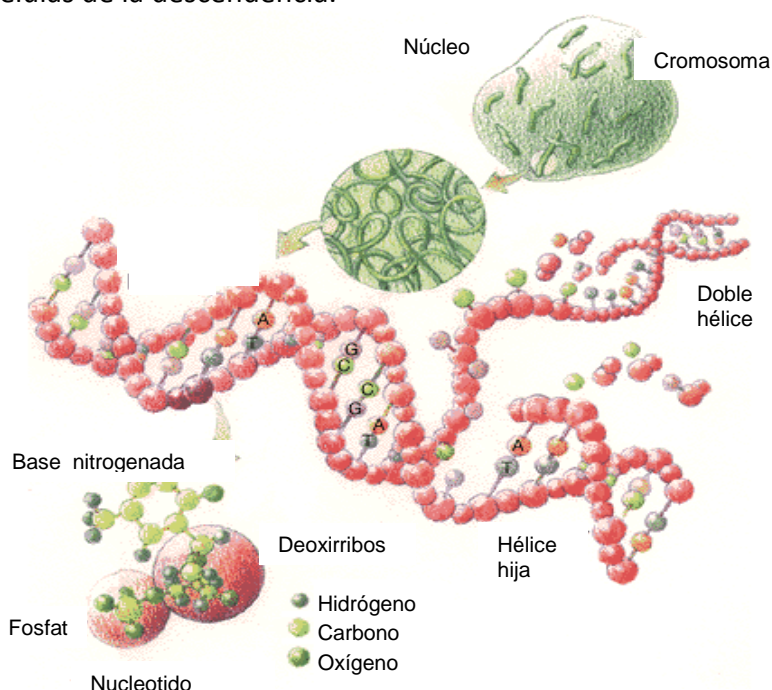


Figura 1. La molécula de ADN: Composición, estructura, localización celular.

Las trayectorias de radiación pueden depositar energía directamente en el ADN (efecto directo) o pueden ionizar otras moléculas de la célula, especialmente las moléculas de agua, para formar radicales libres que pueden dañar al ADN (efecto indirecto). Dentro de la célula los efectos indirectos ocurren en distancias muy cortas, del orden de pocos nanómetros, ya que la distancia de difusión de los radicales está limitada por su reactividad. Aunque es difícil determinar de forma precisa la contribución de los efectos directos y los indirectos en el daño del ADN causado por radiación, evidencias obtenidas introduciendo en las células captadores de radicales libres sugieren que cerca del 35% es exclusivamente directo y el 65% tiene un componente indirecto, para radiaciones de baja transferencia lineal de energía (rayos-X o rayos-gamma).

Las lesiones que la radiación puede inducir en el ADN son muy diversas y entre ellas se pueden mencionar las roturas de una o de las dos cadenas (roturas sencillas o dobles), recombinaciones, sustituciones de bases, deleciones, etc... En la **Tabla 1** se muestran los principales productos del daño en el ADN que pueden medirse tras exposición a radiación de tipo rayos-X o rayos-gamma. En algunos casos, estos cambios en la estructura del ADN se traducen en aberraciones cromosómicas, lesiones que pueden ser utilizadas como parámetros para la medida de la dosis absorbida (dosimetría biológica).

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 defectos por células por Gy)
Roturas de cadena sencilla	1.000
Daño en bases	500
Roturas de doble cadena	40
Entrecruzamientos ADN-proteína	150

Antes de comentar los efectos que la radiación puede tener a nivel celular es importante explicar el concepto de **radiosensibilidad**. Poco después del descubrimiento de los rayos X, se observó que éstos parecían tener una eficacia selectiva para destruir células cancerosas sin afectar a los tejidos normales. De aquí nació el concepto de **radiosensibilidad**, basado en características inherentes a la célula y no a la radiación. Poco tiempo después se demostró la existencia de una relación entre la radiosensibilidad de una célula y su nivel de diferenciación, entendiendo como célula diferenciada aquella que está especializada funcional o morfológicamente, y como célula no diferenciada aquella que tiene pocas características morfológicas y funcionales especializadas. La misión fundamental de este tipo de células indiferenciadas es la división, para proporcionar así, las células necesarias para mantener el tamaño de su propia población y para reemplazar a aquellas células diferenciadas que se van perdiendo.

Para comparar la radiosensibilidad de diferentes poblaciones celulares del organismo se pueden utilizar diversos parámetros:

- **Muerte mitótica.** Es el criterio más ampliamente utilizado para comparar la radiosensibilidad de poblaciones celulares distintas. Se entiende por muerte mitótica la pérdida de la capacidad de proliferación de la célula, aún cuando conserve sus funciones vitales y su aspecto morfológico.
- **Muerte en interfase.** La radiación también puede producir la muerte de la célula antes de que ésta entre en mitosis, división celular. La muerte en interfase puede ocurrir tanto en células que no se dividen (por ejemplo, las neuronas) como en células con capacidad de proliferación (por ejemplo, células linfoides). La dosis necesaria para producir esta respuesta varía ampliamente según el tipo de células.
- **Retraso mitótico.** El cociente entre el número de células que están en mitosis en cada instante y el número total de células en la población se conoce como índice mitótico. En condiciones normales este número permanece relativamente estable, disminuyendo durante un cierto período de tiempo después de la irradiación. Si la dosis es lo suficientemente baja, las células atrapadas en mitosis, se recuperan e inician de nuevo la división.

Las células, como consecuencia de la exposición a radiación, pueden sufrir un daño severo que les conducirá a la muerte o bien pueden sufrir daños menos severos, subletales, que si bien no provocan la muerte de la célula sí alteran su composición genética (ADN). La respuesta de las células frente a la exposición a radiación está influida por un gran número de factores físicos, químicos y biológicos. Entre los factores físicos se incluyen la dosis, la tasa de dosis y la calidad de la radiación (transferencia lineal de energía). Los factores químicos son sustancias que bien aumentan o disminuyen la radiosensibilidad celular. Dentro de los múltiples factores biológicos que intervienen en la respuesta celular a la radiación cabe destacar la fase del ciclo celular en el que se encuentre la célula en el momento de la irradiación (si está activamente proliferando o está en reposo) o la eficacia de los mecanismos de reparación para reparar las lesiones en la molécula de ADN.

2.1. Factores físicos que influyen la respuesta celular frente a radiación.

- Calidad de la radiación. Una determinada dosis de radiación va a producir un daño biológico diferente dependiendo de la transferencia lineal de energía (LET) de la radiación incidente. Así, a medida que aumenta el valor de la LET de la radiación, se producen lesiones cada vez más complejas en la estructura del ADN y por tanto más difíciles de ser reparadas. Es por ello, por lo que para radiaciones de alta LET, una misma dosis de radiación produce mayor muerte reproductiva en la población de células irradiadas que la misma dosis de radiación de baja LET (**Figura 2**).
- Tasa de dosis. Para radiación de baja LET, las tasas de dosis altas son más eficaces que las tasas de dosis bajas en cuanto a la producción de lesiones. Esto es debido a que las tasas

de dosis bajas permiten que se produzca la reparación de las lesiones, evitando la acumulación del daño necesario para que tenga lugar la muerte de la célula (**Figura 2**).

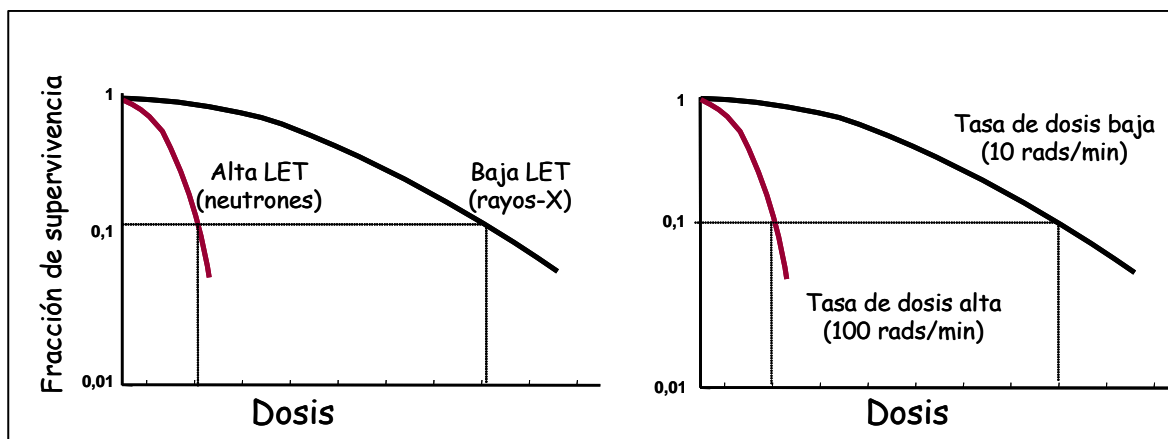


Figura 2. Influencia de la dosis y tasa de dosis en la respuesta celular (supervivencia) frente a la radiación.

2.2. Factores biológicos que influyen la respuesta celular frente a radiación.

- Ciclo celular. Las células muestran distinta sensibilidad dependiendo de la etapa del ciclo de división celular en la que se encuentren en el momento de la irradiación. En general, se ha observado que las fases más radiosensibles son G_1 y M (mitosis). Por el contrario la fase S (síntesis del ADN) se comporta como una fase más radiorresistente
- Mecanismos de reparación. Uno de los factores biológicos más interesantes a considerar para comprender la respuesta de una célula a las radiaciones es su capacidad de reparar el daño producido en la molécula de ADN. Como consecuencia de la irradiación de una célula, ésta puede sufrir un daño cuya severidad depende de diversos factores, como ya se ha comentado anteriormente. Cuando se produce un daño potencialmente letal, únicamente si la célula es capaz de repararlo podrá sobrevivir. Dicha reparación es especialmente eficaz cuando las células se encuentran en estado de reposo proliferativo. Así, si a una célula irradiada se la estimula proliferativamente, resulta poco probable que pueda reparar el daño potencialmente letal inducido. Pero, como consecuencia de la irradiación, también pueden inducirse daños menos severos, los conocidos genéricamente como daños subletales, los cuales pueden acumularse en las células y se reparan eficazmente con más frecuencia que los daños letales. Aunque se repare la mayor parte del daño producido por radiación ionizante, lo que tiene consecuencias para la célula y su descendencia es el daño remanente no reparado o mal reparado, siendo el resultado en estos casos una célula viable pero modificada genéticamente o la muerte celular.

2.3. Factores químicos que influyen la respuesta celular frente a radiación.

Entre los factores químicos hay que diferenciar entre:

- Radiosensibilizadores. Factores que aumentan la sensibilidad de las células a la radiación. Existen dos tipos principales de productos químicos que sensibilizan las células frente a la radiación:
 - Las pirimidinas halogenadas (5-bromodeoxiuridina, 5-clorodeoxiuridina y 5-iododeoxiuridina), que se incorporan en el ADN en lugar de la timina, haciendo más débil la molécula y sensibilizándola a la producción de radiolesiones.
 - Los sensibilizadores de afinidad electrónica, que inducen una mayor producción de radicales libres como consecuencia de la radiólisis inicial. Entre estos productos, uno de los más eficaces es el oxígeno molecular y también el metionidazol y el misonidazol.
- Radioprotectores.- Al contrario de los productos descritos anteriormente, otras sustancias actúan secuestrando radicales libres, con lo que reducen la acción indirecta de la radiación. Los compuestos sulfidrilos o los sulfuros que contienen grupos tioles, son los mejor conocidos. La toxicidad de estos compuestos impidió su utilización durante mucho tiempo, si bien en la actualidad existen numerosos productos que se encuentran en fase de estudio experimental o clínico para inducir radioprotección en células de tejidos sanos.

3. CLASIFICACIÓN DE LOS EFECTOS BIOLÓGICOS RADIOINDUCIDOS.

Atendiendo a la naturaleza del daño producido por la radiación en las células, los efectos biológicos se clasifican en estocásticos y deterministas (**Tabla 2**).

Tabla 2. Principales características de los efectos estocásticos y deterministas.

	Efectos estocásticos	Efectos deterministas
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	Lineal
Aparición	Tardía	Inmediata o a corto plazo

Si como consecuencia de la irradiación, se produce la muerte de un número de células suficientemente elevado de un órgano o tejido, habrá una pérdida de función del órgano, efecto que se conoce como **determinista (Figura 3)**. La gravedad de los efectos deterministas es proporcional a la dosis de radiación recibida, siempre y cuando ésta sea mayor que la dosis umbral, dosis que establece el límite entre la aparición o no del efecto. Estos efectos ocurren tras exposición a dosis relativamente altas, poniéndose de manifiesto a medio-corto plazo.

Como consecuencia de la exposición a radiación la célula puede no morir, sino verse modificada (mutada), hablándose en estos casos de efectos **estocásticos (Figura 3)**. Estos efectos ocurren tras exposición a dosis moderadas y bajas de radiación y se ponen de manifiesto a medio-largo plazo. La gravedad de los efectos estocásticos no es proporcional a la dosis recibida, pero sí la probabilidad de que tenga lugar el efecto. Aunque siguen existiendo discrepancias al respecto, para la estimación de riesgos de efectos estocásticos se considera que no existe dosis umbral para su aparición.

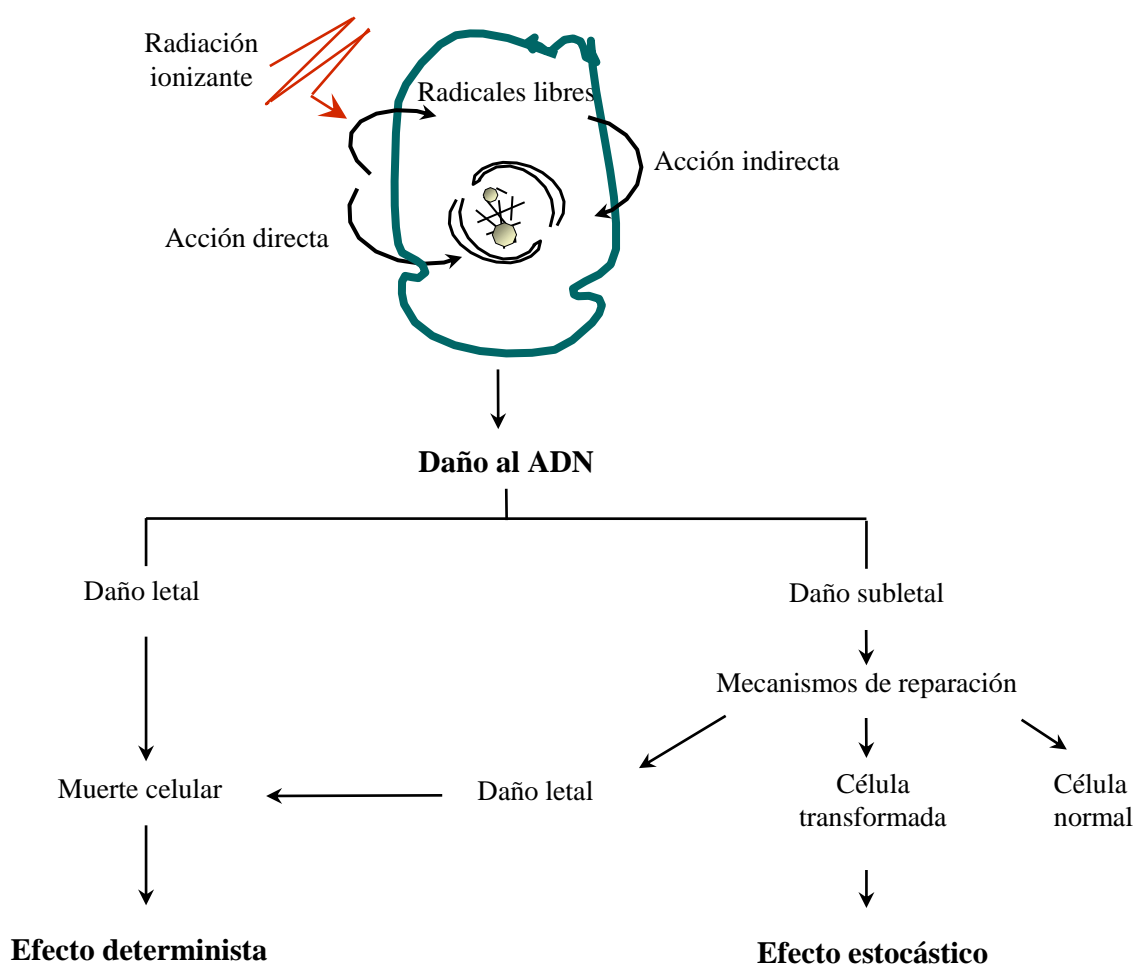


Figura 3. Esquema de las consecuencias de la interacción de la radiación ionizante con los componentes celulares.

3.1. Efectos deterministas.

Puesto que para que tenga lugar un efecto determinista tiene que producirse la muerte de un número sustancial de células, existe una dosis umbral de radiación por debajo de la cual el número de células afectadas es insignificante para que se ponga de manifiesto efecto alguno. El número de células afectadas se relaciona con la dosis, por lo que en este tipo de efectos la gravedad resulta proporcional a la dosis recibida. Por tanto, esta propiedad y la existencia de una dosis umbral son las características más notables de los efectos deterministas.

Los efectos deterministas ocurren tras exposición a dosis relativamente altas de radiación, y su aparición suele ser inmediata o tras un corto periodo desde la irradiación. Para describir los efectos deterministas se utiliza la magnitud dosimétrica dosis absorbida (D), que es la energía absorbida por unidad de masa. Su unidad es el julio por kilogramo que recibe el nombre especial de Gray (Gy).

Teniendo en cuenta que el mecanismo por el que se producen los efectos deterministas es la muerte celular, es importante definir lo que se entiende como muerte celular ya que ésta se define de distintas maneras en función del tipo de célula considerada. Así, para células diferenciadas, que no proliferan, la muerte significa la pérdida de la función para la que se han especializado; sin embargo, para células que se dividen, una definición adecuada puede ser la de pérdida de la capacidad de proliferar, pérdida de su capacidad reproductiva o bien muerte mitótica. Así, tras la irradiación una célula indiferenciada puede estar físicamente presente, aparentemente intacta, pero haber perdido su capacidad para llevar a cabo divisiones sucesivas. Esta definición de letalidad se utiliza generalmente en radiobiología y tiene particular interés en radioterapia de tumores, porque para su curación es necesaria la muerte de las células, en el sentido que éstas pierdan su capacidad de división, impidiéndose así el crecimiento del tumor.

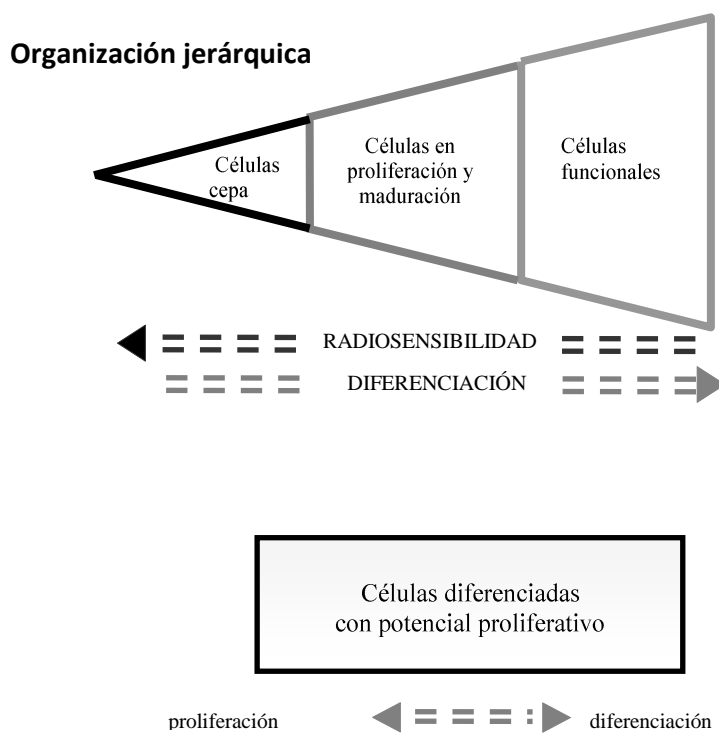


Figura 4. Distintos tipos de organización en los tejidos del organismo.

Tabla 3. Resumen de las consecuencias, dosis y causas de los principales efectos deterministas (radiación de baja LET y exposición aguda)

Tejido	Efecto	Periodo de latencia aproximado	Umbral aproximado (Gy)	Dosis que producen efectos severos	Causa
Sistema hematopoyético	Infecciones Hemorragias	2 semanas	0,5	2,0	Leucopenia Plaquetopenia
Sistema Inmune	Inmunosupresión	Algunas horas	0,1	1,0	Linfopenia
Sistema gastrointestinal	Infección sistémica Deshidratación Desnutrición	1 semana	2,0	5,0	Lesión del epitelio intestinal
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

Pero la sensibilidad de los distintos tejidos del organismo no sólo depende de la sensibilidad inherente de las células que lo componen, sino que también varía en función de la cinética de la población, considerando al conjunto de células. Así, existen diversos tejidos que aún conteniendo todos ellos células en división, difieren mucho en el tiempo que tardan en expresar la lesión radioinducida. La evolución de la respuesta frente a la radiación depende fundamentalmente de la velocidad con que las células de un tejido se reemplazan y de su dinámica de producción, diferenciación, envejecimiento y pérdida celular.

En la **Tabla 3**, se muestra un resumen de los principales efectos deterministas producidos en diferentes órganos y tejidos del organismo tras exposición aguda a radiación de baja LET. Se indican así mismo las principales causas de los efectos, las dosis umbral y las dosis que dan lugar a efectos deterministas severos.

Una vez descritos los principales efectos deterministas que pueden tener lugar a nivel de tejidos u órganos, vamos a conocer qué efectos se producen a nivel del organismo completo. Cuando se consideran los efectos deterministas a nivel de individuo, hay que diferenciar entre adultos y organismos en desarrollo, ya que la respuesta va a ser diferente entre ellos.

La respuesta de un organismo adulto a una exposición aguda (en un tiempo corto, del orden de minutos o inferior), que provenga de una fuente externa y que afecte a todo el organismo, produce un conjunto de signos, síntomas y un cuadro clínico variable que se conoce con el nombre de síndrome de irradiación.

Con objeto de poder comparar los efectos letales producidos por diferentes niveles de dosis, se suele utilizar el concepto de dosis letal porcentual en función del tiempo, con una notación de la forma DL 50/30 o DL50/60 que significa la dosis necesaria para producir la muerte al 50% de la población expuesta al cabo de 30 ó 60 días, respectivamente. La DL50/60 está en el orden de los 3-5 Gy para el hombre (irradiación de cuerpo entero), en ausencia de cuidados médicos especiales.

Los efectos que se observan en un individuo adulto después de una irradiación global aguda se pueden diferenciar en tres etapas:

- Prodrómica: Comprende los signos y síntomas que aparecen en las primeras 48 horas tras la irradiación y es consecuencia de la reacción del sistema nervioso autónomo. Se caracteriza por náuseas, vómitos, diarreas, cefaleas, vértigo, alteraciones de los órganos de los sentidos, taquicardia, irritabilidad, insomnio, etc. Puede durar desde algunos minutos, hasta varios días.
- Latente: Este periodo se caracteriza por la ausencia de síntomas y varía desde minutos hasta semanas, dependiendo de la dosis recibida.
- De enfermedad manifiesta: Se caracteriza porque aparecen los síntomas concretos de los órganos y tejidos más afectados por la radiación.

En función del órgano que contribuye mayoritariamente a la muerte del individuo, se diferencian tres síndromes post-irradiación:

- Síndrome de la médula ósea. Se produce tras exposición aguda a dosis de entre 3 y 5 Gy. La fase prodrómica aparece a las pocas horas con vómitos, náuseas y diarreas. La fase latente puede durar entre algunos días y 3 semanas, según la dosis. En la 3ª semana se inicia la enfermedad manifiesta, con leucopenia y trombopenia muy marcadas. La inmunidad está deprimida, apareciendo infecciones graves. Habrá hemorragias, por trastornos en la coagulación sanguínea, que acentuarán más la anemia debida a la lesión medular. A partir de la 5ª semana se inicia la recuperación con dosis menores de 3 Gy; dosis más altas pueden provocar la muerte en 30-60 días.
- Síndrome gastrointestinal. Se presenta a dosis entre 5 y 15 Gy. La DL100 para el hombre se sitúa entre los 6-10 Gy. La fase prodrómica se produce a las pocas horas de la exposición y se caracteriza por náuseas, vómitos y diarreas muy intensas. La fase latente dura desde el 2º al 5º día después de la irradiación. En la enfermedad manifiesta vuelven a aparecer náuseas, vómitos y diarreas con fiebre. La muerte se puede producir en 10-20 días tras la irradiación. Los síntomas se deben a la lesión del tracto gastrointestinal, y en parte a la lesión de la médula ósea. El intestino delgado pierde su mucosa; existe un cuadro de malabsorción, con pérdida de líquidos, proteínas y electrolitos por vía digestiva, aparece deshidratación y hemorragias intestinales. Se favorece además la infección generalizada producida por los gérmenes habituales del intestino, sobre todo si existe leucopenia por afectación de la médula ósea y depresión inmunitaria.
- Síndrome del sistema nervioso central. Se produce a dosis superiores a 15 Gy. La fase prodrómica aparece rápidamente y su duración es a veces de minutos. Hay náuseas, vómitos y síntomas psíquicos (confusión, irritabilidad, etc.) y neurológicos (disminución de consciencia, quemazón en la piel, etc.). La fase latente dura escasas horas. A las 4-6 horas de la irradiación aparece la fase final con síntomas neurológicos, convulsiones, ataxia, grados progresivos de coma, etc., sobreviniendo la muerte a los 1-5 días después de la irradiación. La causa es un cuadro de hipertensión endocraneal muy fuerte, con edema cerebral, hemorragias y meningitis aséptica por afectación vascular principalmente.

Como se ha comentado anteriormente, la respuesta tras la exposición a radiación de un organismo en desarrollo no es la misma que en el individuo adulto. Los tipos de efectos que puede producir la radiación en embriones y/o fetos son:

- Muerte del organismo en desarrollo.
- Anomalías congénitas que se manifiestan en el nacimiento y que son producidas por efecto de la exposición a radiación en útero.
- Anomalías congénitas que no se manifiestan en el momento del nacimiento sino a edades más avanzadas.

La mortalidad e inducción de anomalías producidas por la exposición a radiación del individuo en desarrollo dependen entre otros factores del momento de la gestación en el que tenga lugar la irradiación. (**Figura 5**).

Cuando se produce la fertilización del óvulo comienza una etapa muy activa de división celular. Antes de que el cigoto se implante en la mucosa del útero (etapa de preimplantación) puede producirse una elevada mortalidad, si bien, la irradiación en ese momento del desarrollo no origina una alta incidencia de anomalías congénitas. Una vez que haya tenido lugar la implantación y se inicie la diferenciación celular característica de la fase de la organogénesis, deja de ser probable que se produzca la muerte del embrión, pero sí puede producir anomalías estructurales y deformidades. La irradiación a 3-8 semanas de gestación puede producir anomalías graves en muchos órganos, especialmente en sistema nervioso central y esqueleto.

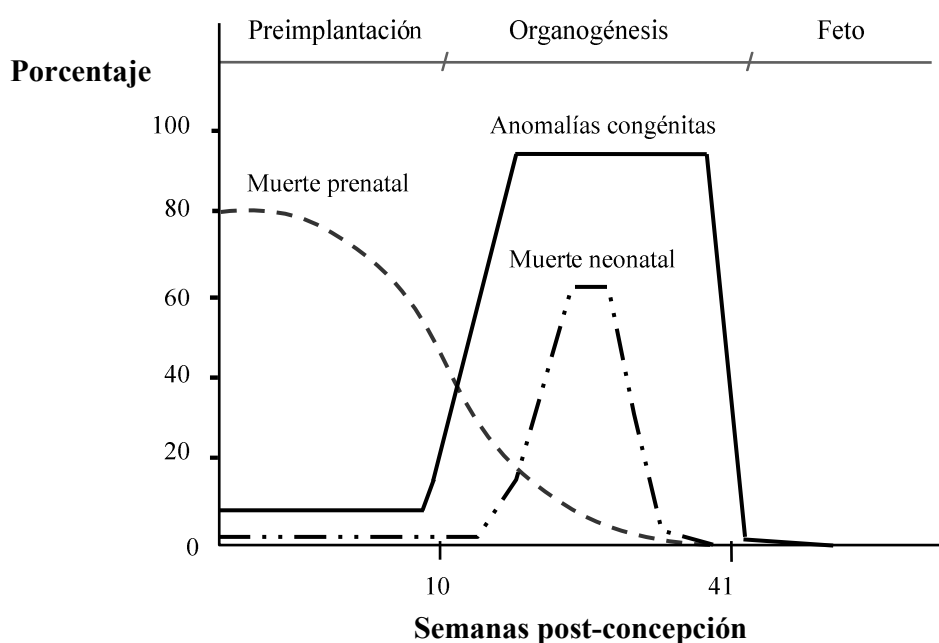


Figura 5. Incidencia de anomalías y muerte prenatal o neonatal en función de la etapa de gestación en la que tiene lugar la irradiación del feto (una dosis de 2 Gy).

Entre las semanas 8 y 15 de gestación es menos frecuente la aparición de anomalías aparentes y muerte prenatal, pudiéndose producir retraso mental y disminución en el cociente de inteligencia (QI). La exposición entre las semanas 15 y 26 también puede provocar disminución en el cociente de inteligencia, aunque ya menos severa.

La radiorresistencia del feto aumenta durante la última fase del desarrollo al incrementarse el número de células diferenciadas y disminuir la actividad mitótica. Como consecuencia, la irradiación del feto a partir de la semana (**Tabla 4**).

Tabla 4. Efectos de la radiación recibida durante el periodo de gestación.

Periodo de gestación	Riesgo más importante	Dosis
Inicio del embarazo	Aborto espontáneo	1,0 Gy
Semana 2	Malformaciones en el feto	0,5 Gy
Semana 8	Retraso mental	0,4 Gy
Semana 15		
Semana 26	Poco riesgo	
Final del embarazo		

3.2. Efectos estocásticos.

Si como consecuencia de la irradiación la célula no muere sino que sufre una modificación en la molécula de ADN, podrán producirse los denominados efectos estocásticos. Estos efectos tienen lugar tras exposiciones a dosis o tasas de dosis bajas de radiación y la probabilidad de que ocurran, pero no su gravedad, aumenta al aumentar la dosis de radiación recibida. La gravedad de estos efectos depende de factores como el tipo de célula afectado y el mecanismo de acción del agente agresor que interviene.

Existe cierta controversia sobre la existencia o no de dosis umbral para los efectos estocásticos. Las organizaciones nacionales e internacionales responsables de dictar las recomendaciones de protección radiológica aceptan que no existe una dosis umbral para el caso de efectos estocásticos, ya que opinan que no se puede descartar, con la información de la que se dispone en la actualidad, que incluso a dosis muy bajas de radiación exista una probabilidad, aunque sea muy pequeña, de que la célula sea modificada.

Los efectos estocásticos pueden ser **hereditarios y somáticos**. Si la célula que ha sido modificada tras la irradiación es una célula somática, el efecto se pondrá de manifiesto en el individuo que ha sido expuesto a la radiación, hablándose en este caso de efectos estocásticos somáticos. Si por el contrario la célula que se ha visto modificada tras la irradiación es una célula germinal, el efecto biológico no se pondrá de manifiesto en el individuo expuesto sino en su descendencia, hablándose en este caso de efectos estocásticos hereditarios.

Antes de describir los principales efectos estocásticos producidos por la radiación, es importante definir que se entiende por dosis y tasas de dosis bajas, ya que este concepto se utilizará con frecuencia en este apartado. En protección radiológica se consideran dosis bajas

aquellas que son inferiores a 0,2 Gy y tasas de dosis bajas cuando su valor es inferior a 0,1 mGy min⁻¹.

En el contexto de la radiobiología, una dosis o tasa de dosis baja se refiere a situaciones en las que resulta muy improbable que ocurra más de un evento de absorción de energía de la radiación en las partes críticas de una célula, antes de que puedan actuar en ella los mecanismos de reparación.

3.2.1. Efectos estocásticos somáticos: Desarrollo de cáncer.

El potencial carcinogénico de la radiación ionizante fue reconocido poco tiempo después de que Roentgen descubriera los rayos-X en 1895. En 1902, se describió el primer cáncer inducido por radiación, el cual se caracterizó por un área ulcerada en la piel. En pocos años, se observaron un elevado número de tumores de piel, y la primera leucemia se describió en 1911 en cinco trabajadores expuestos a radiación. Marie Curie y su hija se piensa que murieron por complicaciones de una leucemia inducida por la radiación.

Hoy día se sabe que el efecto estocástico somático de mayor relevancia tras exposición a dosis bajas de radiación es el desarrollo de cáncer. La transición desde una célula normal a una célula maligna es un proceso complejo que implica diversos cambios cuya naturaleza exacta dependerá del tipo de célula, del mecanismo de acción del carcinógeno implicado y del tipo de cáncer que se origine. En medicina se emplea la palabra cáncer para referirse genéricamente a un conjunto de enfermedades con más de cien formas clínicas diferenciables, de comportamiento biológico y manifestaciones clínicas muy distintas, y que abarcan a su vez más de un millar de variedades histopatológicas.

A pesar de la diversidad, se han desarrollado diversos modelos generales para describir el proceso carcinogénico, siendo el más aceptado actualmente el modelo multietapa. Dicho modelo predice que un cáncer aparece como consecuencia de una serie de sucesos que pueden ser totalmente independientes, pero que con frecuencia están ligados, pudiendo incluso estar mediados por el mismo agente. El modelo multietapa considera que el desarrollo de cáncer tiene lugar en cuatro etapas: iniciación, conversión, promoción y progresión (**figura 6**).

- **Iniciación**. Esta etapa implica la inducción de cambios estables o mutaciones, esencialmente irreversibles, en uno o más genes importantes para el control del crecimiento y diferenciación celular, de tal modo que dichos genes ven modificada su función en una dirección que favorece el crecimiento celular (proliferación) o bien que dificulta o impide la diferenciación de las células. No existe umbral para que tenga lugar la etapa de iniciación, la cual puede ocurrir en respuesta a una exposición única al agente iniciador, volviéndose permanente tras un único ciclo mitótico, después del cual es irreversible. Una vez se ha producido el evento iniciador éste se transmite a las células hijas durante las siguientes divisiones celulares. En la actualidad se acepta que

el cáncer tiene un origen clonal, es decir, que se inicia a partir de una única célula cepa de los tejidos, que sufre un daño en su ADN.

La iniciación también puede ocurrir en ausencia de mutación. Los mecanismos epigenéticos que intervendrían en este caso aún no han sido caracterizados, pero podrían ser similares a los responsables de los cambios hereditarios estables que aparecen durante la diferenciación celular, proceso por el que las células se especializan para desarrollar funciones específicas. En general, este proceso no implica daño genético y probablemente está mediado por una combinación de patrones alterados de metilación del ADN y cambios en los factores de transcripción, que darán lugar a patrones alterados de expresión génica.

- Conversión. En esta etapa las células pre-neoplásicas se comprometen más en el desarrollo maligno, mediante la acumulación de mutaciones génicas adicionales. Existen cada vez más evidencias que sugieren que la heterogeneidad celular, característica del desarrollo maligno, puede en muchos casos ser consecuencia de la adquisición temprana de mutaciones en genes específicos que desestabilizan el genoma. Ejemplos de eventos de desestabilización del genoma son las mutaciones inducidas en el gen TP53.

La inducción de una alta frecuencia de mutaciones en una etapa temprana del desarrollo tumoral, puede ayudar a que se produzca una gran heterogeneidad celular dentro de una población de células pre-malignas. Dichas células tendrán la capacidad de evadir los controles celulares que actúan restringiendo la proliferación de células aberrantes, las cuales tienden a ser seleccionadas durante la tumorigénesis.

Los mecanismos de conversión todavía no están claros, aunque se sabe que esta etapa puede ocurrir después de una exposición única aguda a un agente conversor y es, generalmente, reversible durante un largo período de tiempo. Muchos agentes conversores aumentan el estrés oxidativo y parece haber una correlación entre su eficacia para convertir y la inducción de aberraciones cromosómicas.

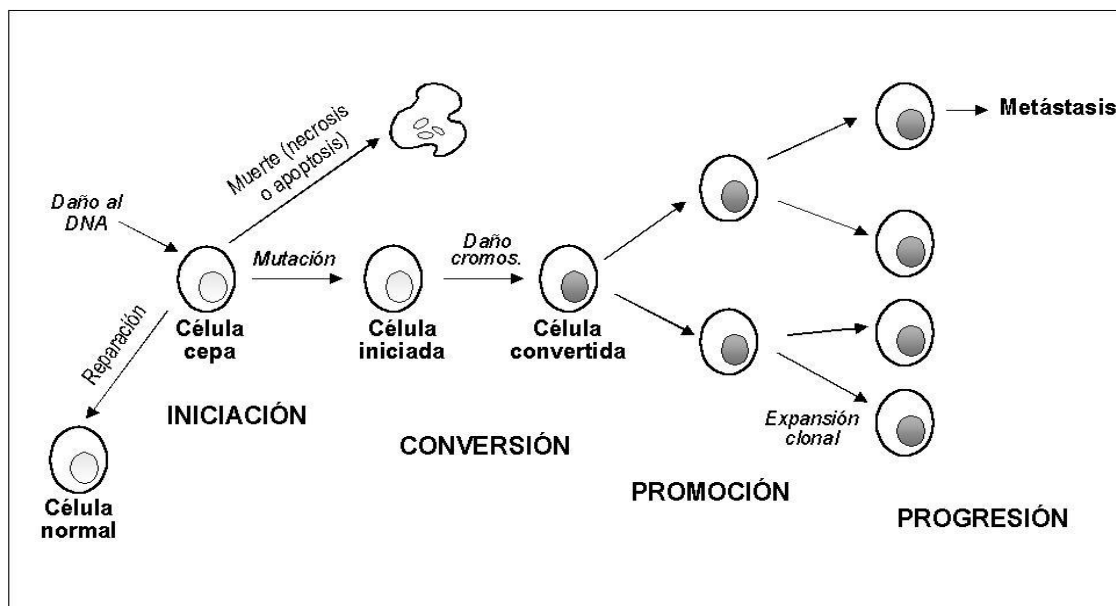


Figura 6. Esquema del proceso carcinogénico según el modelo multietapa.

- **Promoción.** La promoción es un proceso que requiere exposición prolongada o repetida al agente promotor y normalmente es reversible si el daño es eliminado. Existe una dosis umbral del agente por debajo de la cual no tiene lugar la promoción tumoral. En esta etapa, en presencia de agentes promotores, se desencadena una respuesta hiperproliferativa en células iniciadas y convertidas y en su progenie, formándose una población clonal de células que expresan un fenotipo alterado.

Los agentes promotores van a producir efectos detectables, bien sobre la proliferación celular en sí misma, o sobre procesos que son necesarios para el crecimiento y división celular. A pesar de que existen muchas vías por las que los promotores tumorales pueden afectar la proliferación celular, las mejor caracterizadas son aquellas en las que el promotor interfiere con los sistemas fisiológicos de control celular.

- **Progresión.** La progresión es una etapa poco conocida del proceso carcinogénico. Se sabe que es una etapa compleja y multifacética en la que el clon de células preneoplásicas acumula cambios celulares que afectan a la tasa de crecimiento, a la respuesta a factores de proliferación y diferenciación y a la capacidad de invasividad y de metástasis. Tales cambios fenotípicos se postula que son el resultado de mutaciones genéticas adicionales, si bien la naturaleza de estas alteraciones no está tan caracterizada como la de aquellas que afectan las etapas tempranas de la carcinogénesis. Existen algunos datos sobre mutaciones en genes que codifican proteínas de la membrana celular, viéndose alteradas de esta forma las interacciones de estas células con su entorno.

El desarrollo de cáncer es un proceso complejo en el que pueden intervenir multitud de factores celulares y ambientales. Aunque en la actualidad los mecanismos implicados en cada una de las etapas del proceso carcinogénico no se conocen en su totalidad, se presupone que, si bien la radiación podría actuar en cualquiera de estas etapas, es en la iniciación donde su papel carcinogénico es más relevante.

3.2.2. Efectos estocásticos hereditarios.

Además de inducir cambios neoplásicos en tejidos somáticos, la radiación ionizante puede producir efectos transmisibles (hereditarios) en poblaciones irradiadas, a través de la inducción de mutaciones en el ADN de las células germinales masculinas o femeninas. Estas mutaciones, aunque no tienen consecuencias directas en el individuo expuesto, pueden expresarse en generaciones posteriores como desórdenes genéticos de muy diverso tipo y severidad.

Hasta el momento no se ha demostrado la inducción por radiación de enfermedades genéticas (hereditarias) en poblaciones humanas expuestas a radiación ionizante. Sin embargo, la radiación ionizante es un mutágeno universal y estudios experimentales realizados en plantas y animales demuestran claramente que la radiación puede inducir efectos genéticos; por tanto parece poco probable que los humanos sean una excepción.

La estimación del riesgo de efectos hereditarios en humanos como consecuencia de la exposición a radiación se basa en el marco general de las enfermedades genéticas que ocurren de forma natural y en su clasificación en:

- Mendelianas. Debidas a la mutación en un único gen. Dependiendo de la localización del gen mutado (en autosomas o en el cromosoma X) y de sus efectos en el fenotipo, las enfermedades Mendelianas se clasifican en autosómicas dominantes, autosómicas recesivas, ligadas al cromosoma X (dominantes o recesivas).
- Cromosómicas. Debidas a alteraciones en los cromosomas.
- Multifactoriales, debidas a complejas interacciones entre diversos factores genéticos y ambientales. Incluyen las anomalías congénitas comunes que están presentes en el momento del nacimiento y enfermedades crónicas en adultos.

En la actualidad existen evidencias sólidas de que aquellas deleciones grandes del genoma que afecten a múltiples locus constituyen la clase predominante de mutaciones inducidas por radiación. Se considera que solamente una parte de estos eventos de pérdida multigénica será compatible con el desarrollo embrionario/fetal y el nacimiento de un ser vivo. Por tanto, es de esperar, que el principal efecto genético adverso en humanos es probable que consista en anomalías multisistema durante el desarrollo, en lugar de enfermedades de genes únicos.

El objetivo de las estimaciones del riesgo genético, es predecir los efectos de una pequeña dosis de radiación (que causa un aumento en la frecuencia de mutaciones) sobre la incidencia de enfermedades en la población.

Uno de los métodos que ha sido utilizado para la estimación del riesgo se calcula mediante la siguiente expresión:

$$\text{Riesgo por unidad de dosis} = P \times 1/DD \times MC \times \text{PRCF}$$

donde P es la frecuencia de base de la enfermedad que se esté considerando, $1/DD$ es el riesgo relativo de mutación por unidad de dosis, MC es el componente de mutación específico de la enfermedad para la generación de interés y PRCF es el factor de corrección de la recuperabilidad potencial.

La dosis dobladora (DD) 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 espontáneas e inducidas. En las últimas estimaciones realizadas por UNSCEAR en 2001, utilizan las frecuencias de mutación espontánea en genes humanos y la frecuencia de mutaciones inducidas en genes de ratón (UNSCEAR, 2001).

Para poder extrapolar los datos de efectos hereditarios obtenidos en ratón y otras especies a humanos, es necesario hacer las siguientes presunciones:

- La cantidad de daño genético inducido por un tipo concreto de radiación bajo una serie de condiciones determinadas es la misma en células germinales humanas y en las de las especies estudiadas utilizadas como modelo.
- Los diferentes factores biológicos y físicos afectan a la magnitud del daño de forma similar y en un grado similar en las especies experimentales, a partir de las cuales se realiza la extrapolación, y en humanos.
- A dosis bajas y bajas tasas de dosis de radiación de baja LET hay una relación lineal entre la dosis y la frecuencia de efectos genéticos.

Considerando la frecuencia media de mutación espontánea en humanos ($2,95 \pm 0,64 \cdot 10^{-6}$ por gen por generación) y la frecuencia media de inducción de mutaciones en ratón ($0,36 \pm 0,10 \cdot 10^{-5}$ 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.

3.2.3. Magnitudes utilizadas para cuantificar los efectos estocásticos.

La magnitud dosimétrica fundamental utilizada en protección radiológica es la **dosis absorbida** (D), que es la energía absorbida por unidad de masa, siendo su unidad el julio por kilogramo, que recibe el nombre especial de Gray (Gy).

Se ha observado que la probabilidad de que se produzcan efectos estocásticos depende no sólo de la dosis absorbida sino también del tipo y energía de la radiación que ha dado lugar a

dicha dosis. Esto se tiene en cuenta ponderando la dosis absorbida por un factor relacionado con la calidad de la radiación.

Lo que realmente interesa en protección radiológica es la dosis absorbida media en todo el tejido u órgano, ponderada con respecto a la calidad de la radiación. Como ya se ha visto, el factor de ponderación utilizado para este fin se conoce con el nombre de factor de ponderación de la radiación (w_R) y se selecciona en función del tipo y energía de la radiación incidente sobre el cuerpo o, para fuentes internas, en función del tipo y energía de la radiación emitida por la fuente. La dosis ponderada se conoce como **dosis equivalente** (H_T), cuya unidad es el julio por kilogramo y recibe el nombre de Sievert (Sv).

El valor del factor de ponderación de la radiación para un determinado tipo y energía de la radiación ha sido escogido por la ICRP de forma que sea representativo de los valores de eficacia biológica relativa de dicha radiación para inducir efectos estocásticos a dosis bajas. La eficacia biológica relativa (RBE) de una radiación, frente a la de otra, es la relación inversa entre las dosis absorbidas que dan lugar a la aparición del mismo efecto biológico.

La relación entre la probabilidad de aparición de efectos estocásticos y la dosis equivalente también depende del órgano o tejido irradiado. Resulta por tanto apropiado definir otra magnitud, derivada de la dosis equivalente, para expresar la combinación de diferentes dosis equivalentes en distintos tejidos de forma tal que se pueda correlacionar razonablemente con el efecto estocástico total. El factor utilizado para ponderar la dosis equivalente en un tejido u órgano se denomina factor de ponderación del tejido, w_T , y representa la contribución relativa de ese órgano o tejido al detrimento total debido a los efectos estocásticos resultantes de la irradiación uniforme de todo el cuerpo. La dosis equivalente ponderada se denomina **dosis efectiva** (E) y su unidad es el julio por kilogramo y recibe el nombre de Sievert (Sv).

Los valores de los factores de ponderación de la radiación y del tejido dependen de nuestro conocimiento actual de la radiobiología, y podrían cambiar en el futuro.

En el caso de los efectos deterministas, los factores de ponderación de la radiación y del tejido son generalmente inferiores a los estimados para los efectos estocásticos, por lo que su aplicación conduciría a una sobreestimación del efecto determinista a ocurrir. Por ello como ya se ha comentado anteriormente, la magnitud empleada en el caso de efectos deterministas es la dosis absorbida y no la dosis efectiva.

4.- ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE EFECTOS ESTOCÁSTICOS TRAS EXPOSICIÓN A RADIACIÓN IONIZANTE.

Para poder proteger a las personas de los efectos perjudiciales derivados de la exposición a radiación ionizante, es imprescindible conocer, hasta donde la información disponible lo permita, todos los riesgos que supondrían para la salud dichas exposiciones. Todas las actividades humanas acarrearán riesgos aunque algunos de ellos puedan considerarse muy bajos. En otras ocasiones, se aceptan actividades aún sabiendo que implican un riesgo elevado. Lo que sí parece una actitud general es que estamos dispuestos a aceptar un riesgo a cambio de disfrutar de los beneficios de una sociedad moderna, siempre que los riesgos no sean innecesarios o fácilmente evitables. Sin embargo, es difícil establecer qué niveles de riesgo estaría dispuesta a aceptar la sociedad.

Para poder desarrollar un sistema de protección radiológica es necesario un conocimiento cuantitativo de cómo la probabilidad de los efectos estocásticos y la gravedad de los efectos deterministas varían con la dosis. La información más adecuada es la que se obtiene directamente de estudios epidemiológicos sobre los efectos de la radiación en el hombre. Asimismo, se puede obtener información de interés sobre los mecanismos de daño y sobre las curvas dosis-respuesta, de estudios experimentales realizados con sistemas *in vitro* (microorganismos, cultivos celulares) e *in vivo* (animales de laboratorio). Sin embargo, desafortunadamente, la parte de la información experimental que puede aplicarse directamente a la protección radiológica es muy escasa o incluso nula, y en cualquier caso requiere una interpretación muy cuidadosa. Fundamentalmente, la información obtenida en estudios experimentales sirve de apoyo a los datos obtenidos en estudios epidemiológicos.

En lo que respecta al riesgo de desarrollar cáncer tras exposición a radiación ionizante, se dispone de información directa procedente de estudios epidemiológicos realizados en diversas poblaciones entre las que se incluyen los supervivientes de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki y personas expuestas a radiación externa o a radionucleidos por motivos médicos u ocupacionales. Estos estudios aportan información cuantitativa sobre el riesgo de cáncer a dosis intermedias y altas. Existen igualmente estudios epidemiológicos en poblaciones expuestas a dosis bajas de radiación. Sin embargo, con frecuencia estos estudios no permiten obtener resultados concluyentes debido a los factores de confusión que intervienen en dichos estudios.

Las estimaciones actuales del riesgo de cáncer asociado con exposición externa a radiación ionizante de baja LET se realizan en base a los datos obtenidos en el estudio de los supervivientes de las bombas atómicas, al considerarse la muestra más completa. Dicha muestra está compuesta por un número elevado de personas (unas 80.000), 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, hay que tener en cuenta que todas las dosis recibidas por el grupo de estudio japonés se produjeron a muy altas tasas de dosis.

El estudio de los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki ha mostrado un aumento significativo en el número de tumores sólidos en personas expuestas a 200-500 mSv de radiación. La forma de la curva dosis respuesta para los tumores sólidos considerados en su conjunto, se ajusta a una función lineal para dosis de hasta 3 Sv. En el caso de las leucemias, los datos se ajustan mejor a una función lineal-cuadrática.

Si bien para la estimación cuantitativa del riesgo de efectos estocásticos, hasta el momento se han utilizado exclusivamente los datos obtenidos de los supervivientes japoneses, los estudios realizados con pacientes sometidos a irradiación por motivos médicos suponen una valiosa fuente de información y son objeto de estudios continuos.

En relación con estudios epidemiológicos realizados en poblaciones expuestas a dosis bajas de radiación ionizante, en julio de 2005 se publicó en el British Medical Journal los resultados del mayor estudio epidemiológico realizado hasta el momento sobre riesgos en trabajadores profesionalmente expuestos a dosis muy bajas de radiación (Cardis y col. 2005). El objetivo del estudio era realizar estimaciones directas del riesgo de cáncer tras exposiciones crónicas a dosis bajas de radiación ionizante y con ello fortalecer las bases científicas de los estándares de protección radiológica. Se trataba de un estudio retrospectivo de mortalidad por cáncer en cohortes de trabajadores de la industria nuclear de 15 países (407.391 trabajadores monitorizados para radiación externa; seguimiento 5,2 millones personas).. Los autores concluían que las estimaciones de riesgo realizadas en este estudio son mayores, aunque estadísticamente compatibles, que las estimaciones de riesgo usadas para los actuales estándares de protección radiológica.

En el año 2009 el Registro Nacional para los trabajadores expuestos a radiación de UK examina el riesgo de cáncer en un grupo muy grande de trabajadores expuestos a bajas dosis de radiación ionizante durante varios años (Muirhead et al., 2009). Los resultados mostraron una relación dosis-respuesta claramente consistente con la extrapolación de los factores de riesgo de la bomba A para dosis bajas.

Además de los resultados de estudios epidemiológicos, son muy numerosos los estudios realizados sobre la inducción de cáncer por radiación en animales de laboratorio. Los resultados de estudios en animales contribuyen a la base de datos de información disponible para estimar los efectos biológicos de dosis bajas de radiación ionizante y la relación dosis-respuesta. Debido a las diferencias de radiosensibilidad existentes entre los animales de experimentación y los humanos, los resultados obtenidos para animales no pueden usarse directamente para obtener estimaciones cuantitativas del riesgo de cáncer en las poblaciones humanas. Sin embargo, los estudios en animales son muy valiosos para determinar la forma de la curva dosis respuesta, así como para examinar los factores biológicos y físicos que pueden influir en la respuesta a la radiación. También son útiles para estudiar como la edad en el momento de la irradiación, la calidad de la radiación o el fraccionamiento pueden influir en el desarrollo del tumor. Los animales de laboratorio tienen la ventaja de que son una población homogénea con variabilidad biológica mínima, pudiéndose eliminar la influencia de factores de confusión. Aunque los estudios con animales de experimentación normalmente utilizan un menor número de individuos que en el caso de estudios epidemiológicos, tienen la ventaja de que se realizan bajo condiciones controladas, con buenas estimaciones de la dosis de radiación y con una tasa de cáncer espontáneo conocida.

En estudios realizados en animales de laboratorio, la menor dosis aguda para la que se ha podido detectar un aumento significativo en la incidencia de cáncer es de 100-200 mGy (baja LET). Es muy probable que los estudios en animales de laboratorio no sean capaces de dar información cuantitativa sobre la incidencia de cáncer radioinducido para dosis menores de 100 mGy.

La ICRP asume que la relación dosis efecto es lineal para dosis bajas y que no existe dosis umbral para la aparición de efectos estocásticos.

Otra dificultad importante en la interpretación de los datos epidemiológicos es la estimación del número de efectos estocásticos todavía por aparecer en la población japonesa. Para el caso de las leucemias esta dificultad no existe porque la tasa de aparición de nuevos casos en esta población se ha reducido hasta alcanzar, o situarse próxima, a la tasa esperada en la población control. Para el total de los otros cánceres, la tasa sigue estando incrementada y, en el estudio japonés, todavía crece en gran parte debido al aumento de mortalidad en los individuos expuestos cuando eran niños. Por tanto, para poder determinar el riesgo durante toda la vida de una población expuesta, es necesario proyectar la frecuencia de inducción del exceso de cánceres detectados en el período de observación, a lo largo de toda la vida de la población, para lo que se utilizan modelos matemáticos conocidos como **modelos de proyección del riesgo**. Adicionalmente, ha sido necesario transferir los datos obtenidos en la población japonesa de la posguerra a otras poblaciones del mundo, aplicando **modelos de transferencia del riesgo**.

Todo lo comentado anteriormente pone de manifiesto que en la estimación del riesgo de cáncer derivado de la exposición a radiación se introducen un gran número de incertidumbres al no existir suficientes datos epidemiológicos. Por este motivo, y también porque la ICRP estima el riesgo para poblaciones representativas con patrones de exposición definidos, utiliza el término **detrimento o coeficiente nominal de probabilidad de efectos estocásticos**, que es la forma cuantitativa de expresar la combinación de probabilidad de que ocurra un efecto contra la salud y la gravedad de tal efecto. (**Tabla 5**).

El concepto fue introducido por la ICRP en sus recomendaciones de 1977 como medida del perjuicio total que experimentaría con el tiempo un grupo expuesto y su descendencia como consecuencia de la exposición de dicho grupo a una fuente de radiación.

Tal y como queda recogido en la publicación 60 de la ICRP, la definición de detrimento utilizada por la comisión en su publicación 26, se basaba en el número esperado de casos de un efecto sobre la salud inducido por la radiación, ponderado por un factor que representaba la gravedad de dicho efecto. Se trataba del valor previsto (más estrictamente la previsión matemática) del número ponderado de efectos para la salud que experimentaría un grupo. El factor de ponderación tiene un valor de 1 en el caso de la muerte de individuos y de efectos hereditarios graves a la descendencia. Para otros efectos menos graves los factores de ponderación aplicados son menores, pero éstos no se especifican. En lo relativo al individuo, el detrimento también se podría expresar en términos de la probabilidad de un efecto perjudicial y de una medida de la gravedad de dicho efecto. Si la medida de gravedad se normaliza a un valor de 1 para los efectos más graves, y si los valores de todos los productos son bajos, se pueden sumar los productos correspondientes a distintas

consecuencias en el mismo individuo para expresar el detrimento total para este individuo. Queda implícito en este concepto de detrimento que las dosis pertinentes son pequeñas, muy inferiores a las dosis umbral para efectos deterministas.

Esta aproximación al detrimento ha demostrado ser de utilidad, pero sigue siendo excesivamente limitada. En opinión de la ICRP se hace necesaria una visión más amplia. El objetivo general sigue siendo encontrar un vehículo cuantitativo que permita expresar la combinación de la probabilidad de que se produzca un efecto sobre la salud y la gravedad de este efecto. Lo ideal sería que el detrimento se expresara como magnitud extensiva, es decir una magnitud que permitiera que el detrimento para un grupo se fuera ampliando conforme se fueran produciendo más exposiciones de individuos y se incorporaran más individuos al grupo. Este requisito no se puede cumplir totalmente, al menos en el caso del individuo, puesto que algunas de las consecuencias de la exposición son mutuamente excluyentes y otras no. La muerte como consecuencia de la exposición excluye necesariamente la muerte por otra causa, mientras que otras condiciones no letales pueden ocurrir de forma concurrente o consecutiva. Otro problema lo plantea la naturaleza dispar de las posibles consecuencias, que permite combinar probabilidad y gravedad de diversas formas para representar el detrimento.

La ICRP necesita utilizar el concepto de detrimento para varios fines diferentes. Uno de estos fines es evaluar las consecuencias de las exposiciones continuas o acumulativas al objeto de poder recomendar unos límites de dosis. Otro, es comparar las consecuencias de distintas distribuciones de dosis equivalente dentro del organismo y así poder seleccionar un conjunto de factores de ponderación de tejidos. Un tercer fin es poder estimar el valor de unidad de dosis efectiva colectiva con objeto de proporcionar la base para la optimización de la protección en una práctica.

La ICRP en su publicación 60, ha sustituido su concepto anterior de detrimento por un concepto multidimensional. Los atributos que se tienen en cuenta para cuantificar el detrimento incluyen no sólo las estimaciones de cáncer mortal, sino también otros efectos perjudiciales de la radiación. Dichos atributos son:

- La probabilidad de muerte atribuible durante toda la vida.
- El período de vida perdido en caso de que se produzca la muerte atribuible.
- La reducción de la esperanza de vida (combinación de los dos primeros atributos)
- Distribución anual de la probabilidad atribuible de muerte.
- Aumento de la tasa de mortalidad específica para cada edad, es decir, la probabilidad de morir en un año y a cualquier edad, condicionado a que se llegue a dicha edad.
- Morbilidad debida a los cánceres inducidos no mortales.
- Morbilidad consecuente al riesgo de trastornos hereditarios.

En relación con los cánceres inducidos por exposición prenatal, éstos van a depender del momento de la gestación en el que se produzca la exposición. Así, durante el periodo comprendido entre las tres semanas de la concepción hasta finales de la gestación (período de elevada radiosensibilidad), es probable que la exposición a la radiación pueda provocar efectos estocásticos que den como resultado un aumento en la probabilidad de cáncer en el

nacido vivo. Los datos disponibles no son consistentes y existe un alto grado de incertidumbre. No obstante la ICRP supone que el coeficiente nominal de probabilidad de muerte será, como mucho, unas pocas veces superior al de la población en general.

Tabla 5. Comparación de los valores de 1990 (Publicación ICRP60) y de los de 2007 de los coeficientes nominales de riesgo para efectos estocásticos, expresados en % por Sv

Población Expuesta	Cánceres		Efectos hereditarios		Total	
	2007	1990	2007	1990	2007	1990
Global	5,5	6,0	0,2	1,3	5,7 ≈ 6,0	7,3
Adulta	4,1	4,8	0,1	0,8	4,2 ≈ 4,0	5,6

5.- ESTABLECIMIENTO DE LOS LÍMITES DE DOSIS

El objetivo es establecer, para un conjunto de prácticas definido, un nivel de dosis por encima del cual las consecuencias para el individuo serían ampliamente consideradas como inaceptables. Para este fin, la dosis limitativa se puede expresar como una dosis recibida uniformemente a lo largo de toda la vida laboral, o como una dosis anual recibida cada año de trabajo.

Para el establecimiento de los límites de dosis, el procedimiento que se sigue es el de seleccionar unas determinadas dosis efectivas, calculándose el detrimento que éstas producirían (considerándose todos los atributos que contribuyen al detrimento), para posteriormente evaluar si los niveles de detrimento obtenidos son "aceptables" o "inaceptables" según la filosofía de protección radiológica.

6.- EFECTOS BIOLÓGICOS NO CONVENCIONALES DE LA RADIACIÓN IONIZANTE.

En la última década, se han descrito diversos procesos biológicos que ocurren tras exposiciones a dosis bajas de radiación ionizante y que por lo tanto podrían tener una gran relevancia en el ámbito de la protección radiológica. Entre estos procesos cabe destacar, la respuesta adaptativa y los efectos de la radiación no dirigidos al ADN.

6.1.- Respuesta adaptativa.

Existen en la actualidad diversas evidencias experimentales que apoyan la existencia de una respuesta adaptativa de la célula tras su exposición a radiación. Dicha respuesta se produce como consecuencia de la activación de los mecanismos de reparación celulares tras la exposición a una dosis muy baja de radiación (dosis condicionante). Como resultado de ello, se producen menos lesiones en el ADN. Con este proceso se reduciría tanto la incidencia natural de cáncer como la probabilidad de que una dosis de radiación adicional (generalmente llamada dosis provocadora) causara un desarrollo carcinogénico. Este proceso ha sido demostrado en distintos tipos celulares tanto de origen humano como de ratón (linfocitos, fibroblastos, médula ósea y esperma). Los mecanismos de respuesta adaptativa parecen ser similares a los que se activan después de una exposición a otros agentes genotóxicos, incluyendo cantidades trazadoras de radicales oxidantes. Por lo tanto, la respuesta adaptativa a la radiación podría ser el resultado de un mecanismo general de respuesta celular frente al daño. Sin embargo, es necesario obtener evidencias más concluyentes sobre el papel de la respuesta adaptativa en los procesos carcinogénicos. La confirmación de este proceso sería de especial relevancia en protección radiológica, ya que implicaría que las estimaciones del riesgo de efectos estocásticos debidos a dosis de radiación bajas han sido sobrevaloradas, al no haber tenido en cuenta el proceso de respuesta adaptativa (Wolff 1998).

6.2. Efectos de la radiación no dirigidos al ADN.

Como se ha podido comprobar a lo largo de este tema, desde el punto de vista radiobiológico se asume ampliamente que los eventos genéticos inducidos por radiación en células de mamíferos ocurren como resultado directo de daño en el ADN que no es reparado de forma correcta por los mecanismos celulares de reparación. Sin embargo, cada vez hay más evidencias de que la exposición de poblaciones celulares a radiación ionizante también puede producir efectos no-dirigidos, es decir, pueden aparecer consecuencias genéticas importantes en células cuyo núcleo no ha sufrido irradiación directa. Son tres, principalmente, las líneas de investigación sobre efectos no dirigidos (Real, 2001).

Inestabilidad genética inducida por radiación.

En 1980, unos experimentos diseñados para examinar en detalle la cinética de transformación en células de ratón 10T1/2 como consecuencia de la exposición a radiación, dieron un resultado algo sorprendente. Parecía que para que tuviera lugar la transformación celular eran necesarios dos eventos distintos. El primero era un evento frecuente, que ocurría en una gran parte de la población celular irradiada (20-30%), y aumentaba la probabilidad de que tuviera lugar el segundo evento. El segundo es un evento muy poco frecuente (frecuencia aproximada de 10^{-6}) e implica la transformación de una o más células de la progenie de la célula inicialmente irradiada después de muchos ciclos de división celular. El segundo evento ocurría con una frecuencia constante por célula por generación

durante el crecimiento de la población irradiada hasta alcanzar la confluencia, y tiene las características de un evento mutagénico. Basándose en estos resultados, se postuló la hipótesis de que la radiación inducía un tipo de inestabilidad genética transmisible en una gran fracción de células de la población; esta inestabilidad tenía el efecto de aumentar la frecuencia con la que aparecían transformantes de forma espontánea en la progenie. Se presentaron evidencias de que este fenotipo inestable persistía al menos durante 12 y quizás hasta 25 rondas de división celular después de la exposición a radiación. Resultados de estudios realizados en sistemas experimentales estaban de acuerdo con esta hipótesis.

La hipótesis en la actualidad ha sido confirmada en diversos sistemas experimentales para distintos efectos biológicos incluyendo mutagénesis, aberraciones cromosómicas y retraso en la muerte celular.

Por tanto está bien establecido que la radiación por si misma puede inducir un tipo de inestabilidad transmisible en células que conlleva una aumentada probabilidad de que en las células supervivientes tengan lugar múltiples eventos genéticos, tras muchas generaciones de replicación. Sin embargo, el mecanismo preciso asociado con este fenómeno aún está por elucidar. Esto incluye como es iniciado y como se mantiene.

A pesar de que sigue sin conocerse la importancia de la inducción de inestabilidad en los eventos iniciales de la carcinogénesis radioinducida in vivo, el fenómeno está ahora bien documentado en una amplia variedad de sistemas in vitro, y ciertamente cambiará la manera en la que pensamos sobre los eventos tempranos en la iniciación de la carcinogénesis. Es tentador especular, por ejemplo, que dicha inestabilidad podría aumentar la probabilidad de que ocurrieran múltiples eventos genéticos en un único linaje celular que fuera necesario para desarrollar cáncer. Es interesante el hecho de que el concepto de inestabilidad inducida como un paso inicial en la carcinogénesis es consistente con hallazgos que van apareciendo en estudios epidemiológicos en poblaciones humanas, que sugieren que algunos tipos de cáncer inducidos por radiación pueden seguir un modelo de riesgo relativo; es decir, una dosis determinada de radiación aumenta la tasa a la que se desarrolla el cáncer normalmente a todos los tiempos post-irradiación, en lugar de inducir una cohorte específica de nuevos tumores.

Inducción de mutaciones por irradiación del citoplasma.

Durante mucho tiempo se ha considerado que el núcleo es el blanco de los efectos biológicos relevantes inducidos por radiación, y que las alteraciones genéticas resultantes se producen como consecuencia del daño inducido por la radiación en el ADN. Efectivamente, un número de estudios realizados inicialmente en diversos sistemas biológicos indicaron que la irradiación nuclear era crítica para sus efectos citotóxicos. El desarrollo de irradiadores precisos con microhaces ha permitido ahora el estudio de los efectos de la irradiación localizada en partes específicas de la célula.

Utilizando irradiadores con microhaces se ha observado que la irradiación citoplasmática con flujos bajos de partículas alfa puede inducir una frecuencia significativa de mutaciones en células de mamíferos. Según se esperaba en base a trabajos anteriores, la irradiación del

citoplasma tenía un efecto relativamente pequeño en la supervivencia celular. Sin embargo, el paso de una única partícula alfa aproximadamente duplicaba la frecuencia de mutación espontánea, mientras que se observaba un aumento de 2-3 veces en la frecuencia de mutación cuando una célula era atravesada hasta con 4 partículas. No se observó aumento en la frecuencia de mutación con mayores flujos de partículas.

A pesar de que son necesarios más estudios para poder sacar conclusiones, los resultados mencionados anteriormente son muy provocadores en cuanto a que sugieren que la irradiación directa del núcleo no es necesaria para que se produzcan efectos genéticos importantes.

Efectos circunstantes ("bystander") en poblaciones irradiadas.

Los efectos circunstantes ("bystander") en poblaciones celulares irradiadas implican que las alteraciones genéticas pueden ocurrir en células que no reciben una exposición directa a radiación. Más bien las señales de daño son transmitidas a estas células desde células vecinas de la población que han sufrido irradiación. Efectivamente cada vez existen más evidencias que apoyan la hipótesis de que pueden ocurrir efectos biológicos importantes en células que no reciben exposición directa a radiación. Si este fenómeno ocurriera in vivo, podría ser de considerable importancia en lo que respecta a efectos carcinogénicos de dosis muy bajas de radiación de alta LET, tales como las partículas alfa del radón.

El modelo experimental utilizado para estudiar efectos circunstantes generalmente ha implicado la exposición de cultivos celulares a flujos muy bajos de radiación alfa, de tal manera que sólo una fracción muy pequeña de la población celular fuera atravesada por una partícula. En el informe inicial de este fenómeno, se observó un aumento en la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas (SCE) en el 30-50% de las células expuestas a flujos con los que sólo un 0,1-1% de las células eran atravesadas por una partícula alfa. Estos resultados indicaban que el blanco para el daño genético producido por partículas alfa es mucho mayor que el núcleo o incluso que la propia célula.

Posteriormente, se han descrito efectos circunstantes para parámetros como inducción de mutaciones génicas, micronúcleos, apoptosis o alteración en los patrones de expresión de determinados genes.

Si bien los tres fenómenos descritos han sido observados en cultivos celulares in vitro, no hay razón para pensar que no puedan también ocurrir en poblaciones celulares in vivo. De hecho se han presentado evidencias preliminares sobre la transmisión de la inestabilidad genética inducida por radiación en animales de experimentación in vivo. A pesar de que aún no está clara la importancia de estos fenómenos en la carcinogénesis radioinducida, podrían cambiar nuestra manera de pensar sobre los eventos tempranos de este proceso, y en particular sobre los blancos críticos para el daño genético y carcinogénico producido por la radiación.