

## **TEMA 7**

### **EFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES**

## **1. INTRODUCCIÓN**

## **2. INTERACCIÓN DE LAS RADIACIONES IONIZANTES CON LA CÉLULA Y SUS COMPONENTES.**

## **3. CLASIFICACIÓN DE LOS EFECTOS BIOLÓGICOS RADIOINDUCIDOS**

3.1. Efectos deterministas

3.2. Efectos estocásticos

*3.2.1. Efectos estocásticos somáticos: desarrollo de cáncer*

*3.2.2. Efectos estocásticos hereditarios*

*3.2.3. Magnitudes utilizadas para cuantificar los efectos estocásticos*

## **4. RIESGOS DERIVADOS DE LA EXPOSICIÓN A RADIACIÓN IONIZANTE. LÍMITES DE DOSIS.**

## **5. EFECTOS BIOLÓGICOS NO CONVENCIONALES DE LA RADIACIÓN IONIZANTE.**

5.1. Respuesta adaptativa.

5.2. Efectos de la radiación no dirigidos al ADN.

## 1. INTRODUCCIÓN

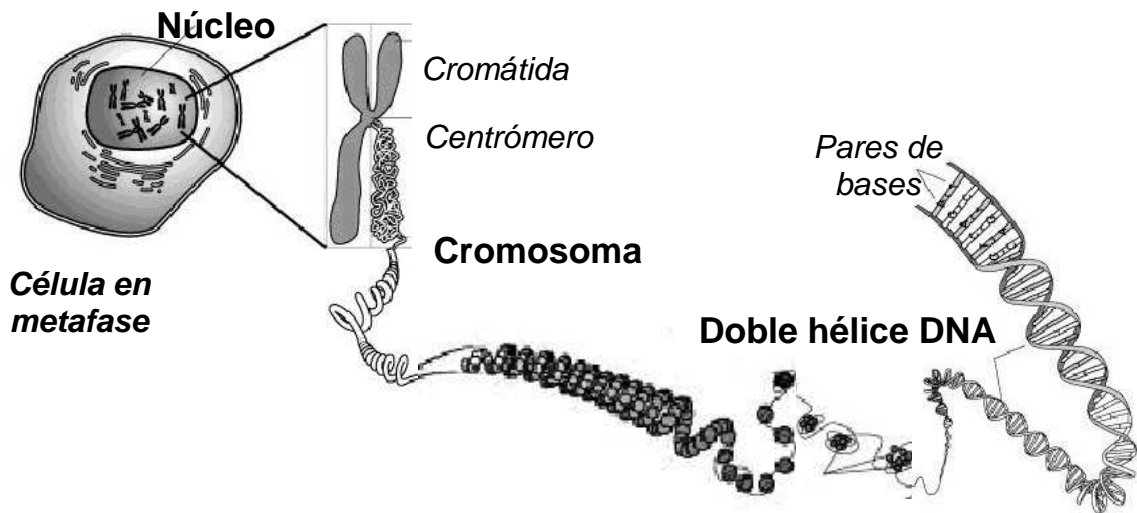
Todos los seres vivos en la Tierra estamos expuestos a la radiación ionizante de forma natural, procedente bien de la radiación terrestre (radionucleidos naturales presentes en todos los componentes del medio ambiente acuático y terrestre) o de la radiación cósmica. Adicionalmente, las personas también estamos expuestas a radiación antropogénica, es decir, originada por el hombre. Entre las principales fuentes de radiación antropogénica se encuentran los ensayos realizados en el pasado de bombas nucleares, las actividades que aumentan la exposición a radiación natural como puede ser la minería, los materiales nucleares utilizados con fines militares, los residuos radioactivos generados en instalaciones nucleares y ciertas actividades ocupacionales (trabajadores de la industria nuclear o miembros de tripulaciones aéreas). En los países desarrollados, la mayor causa de exposición a radiación son las aplicaciones médicas (radiología diagnóstica, radioterapia, medicina nuclear y radiología intervencionista).

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 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 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.

## 2. INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA CÉLULA Y SUS COMPONENTES

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.

Las trayectorias de radiación pueden depositar energía directamente en el ADN (efecto directo) o pueden ionizar otras moléculas de la célula, principalmente 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 causado por la radiación en el ADN, evidencias obtenidas introduciendo en las células captadores de radicales libres sugieren que en el caso de radiaciones de baja transferencia lineal de energía (tipo rayos-X o rayos-gamma), cerca del 35% del daño es exclusivamente directo y el 65% tiene un componente indirecto.



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

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 I** 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 I.** 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	1000
Daño en bases	500
Roturas de doble cadena	40
Entre cruzamientos ADN-proteína	150

Consideraciones sobre la estructura de la trayectoria de la radiación indican que la complejidad del daño producido en el ADN aumenta con la transferencia lineal de energía (LET en su acrónimo inglés, energía perdida por las partículas cargadas por unidad de distancia recorrida en un medio) y que esta complejidad puede diferenciar el daño producido por la radiación de alteraciones que ocurren de forma espontánea o que son inducidas por otros agentes.

La exposición a radiación puede producir daño severo en las células que les conducirá a la muerte, o bien 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.

### 3. CLASIFICACIÓN DE LOS EFECTOS BIOLÓGICOS RADIOINDUCIDOS.

Los efectos biológicos de la radiación se clasifican de acuerdo a su **transmisión** y a su **naturaleza** (Tabla II).

**Tabla II.** Clasificación de los efectos biológicos de la radiación.

<b>CRITERIO</b>	<b>EFECTO</b>
Transmisión	Hereditarios Somáticos
Naturaleza	Deterministas Estocásticos

En la **Tabla III** se muestran las principales características que diferencian a los efectos deterministas de los efectos estocásticos inducidos por exposición a radiación.

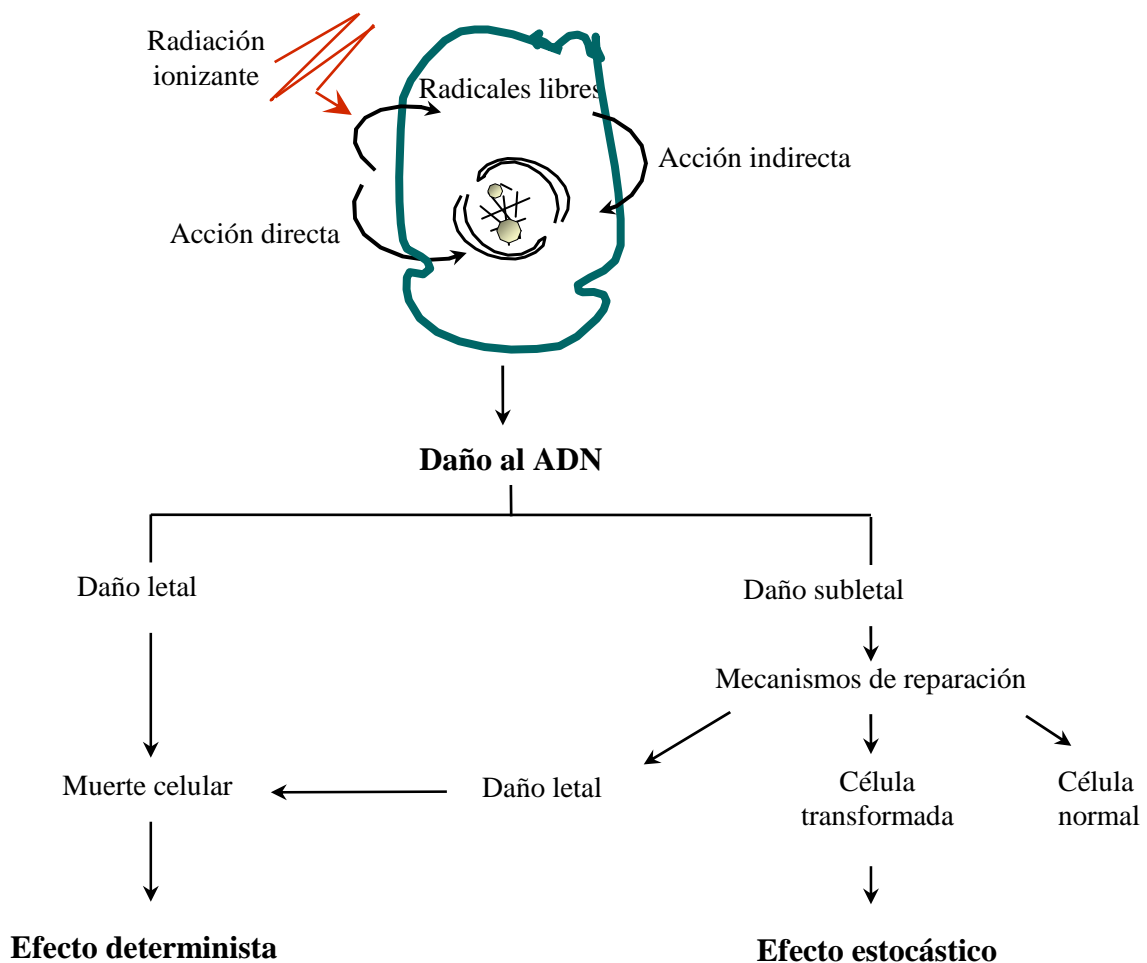
**Tabla III.** Principales características de los efectos estocásticos y deterministas.

	<b>Efectos estocásticos</b>	<b>Efectos deterministas</b>
<b>Mecanismo</b>	Lesión subletal (una o pocas células)	Lesión letal (muchas células)
<b>Naturaleza</b>	Somática o hereditaria	Somática
<b>Gravedad</b>	Independiente de dosis	Dependiente de dosis
<b>Dosis umbral</b>	No	Sí

<b>Relación Dosis-Efecto</b>	Lineal-cuadrática; Lineal	Lineal
<b>Aparición</b>	Tardía	Inmediata o tardía

Si como consecuencia de la irradiación, se produce la muerte de un número suficientemente elevado de células de un órgano o tejido, habrá una pérdida de función del órgano, efecto que se conoce como **determinista (Figura 2)**. 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), en cuyo caso puede producirse un **efecto estocástico (Figura 2)**. 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 2.** 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 ocurra efecto alguno. Puesto que el número de células afectadas está en relación con la dosis, 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).

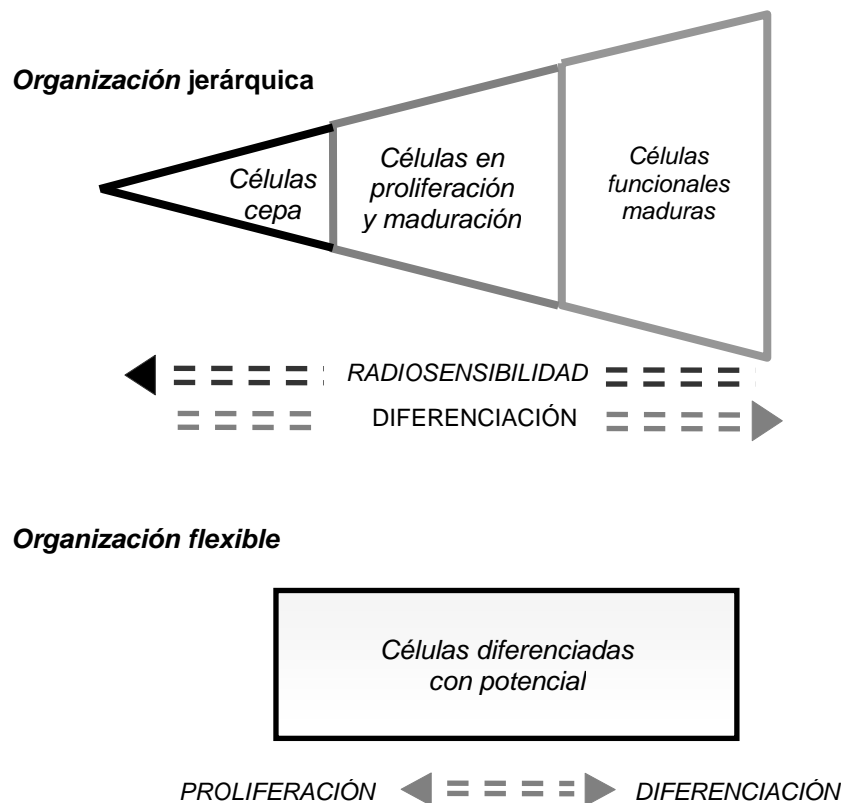
Puesto que el mecanismo por el que se producen los efectos deterministas es la muerte celular, es importante definir lo que se entiende como muerte celular ya que este término no tiene el mismo significado para distintos tipos celulares. Así, para células diferenciadas, que no proliferan, la muerte significa la pérdida de la función para la que se han especializado, por ejemplo la pérdida de capacidad para transportar oxígeno en el caso de los glóbulos rojos de la sangre; sin embargo, para células que se dividen, la muerte celular implica que han perdido la capacidad de llevar a cabo la división. Así, tras la exposición a radiación 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.

Para apreciar las diferencias que existen entre este tipo de muerte y la que se refiere a la pérdida de una determinada función, diremos de una manera generalizada, que para destruir la funcionalidad celular en sistemas no proliferativos se necesitan dosis de radiación del orden de 100 veces superiores a las que son necesarias para producir la inhibición proliferativa de las células que se dividen. Una excepción importante a esta regla tiene lugar en determinadas poblaciones de linfocitos y oocitos.

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.

La mayoría de los tejidos radiosensibles están formados por poblaciones de proliferación rápida, que contienen células cepa, capaces de proliferar indefinidamente. A partir de esta población de células cepa se forma un compartimiento de amplificación y tránsito, que tiene por objeto aumentar la producción de células, que finalmente maduran dando lugar a células post-mitóticas diferenciadas (**Figura 3**). Una agresión, como la producida por radiaciones ionizantes, puede producir la muerte de las células cepa, paralizándose con ello la formación de células maduras, radiorresistentes en su mayoría. El periodo de latencia con que se manifiesta el efecto en las células funcionales, depende esencialmente de la tasa normal de desaparición de estas células; es decir, de la cinética de renovación celular. Ejemplos de tejidos con organización jerárquica, son la epidermis, la mucosa intestinal y el sistema hematopoyético, todos ellos de elevada radiosensibilidad.

Este esquema no es universal y algunos tejidos tienen la capacidad de responder a la muerte celular con una proliferación masiva de todas sus células, que previamente estaban en estado quiescente (**Figura 3**). Ejemplos de este tipo de organización flexible son el parénquima de riñón e hígado.



**Figura 3.** Tipos de organización que pueden tener los tejidos del organismo.

En la **tabla IV** 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



**Tabla IV.** Resumen de los principales efectos deterministas a nivel de tejido u órgano (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

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 agrupar en tres etapas:

- Prodrómica: Comprende los 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:

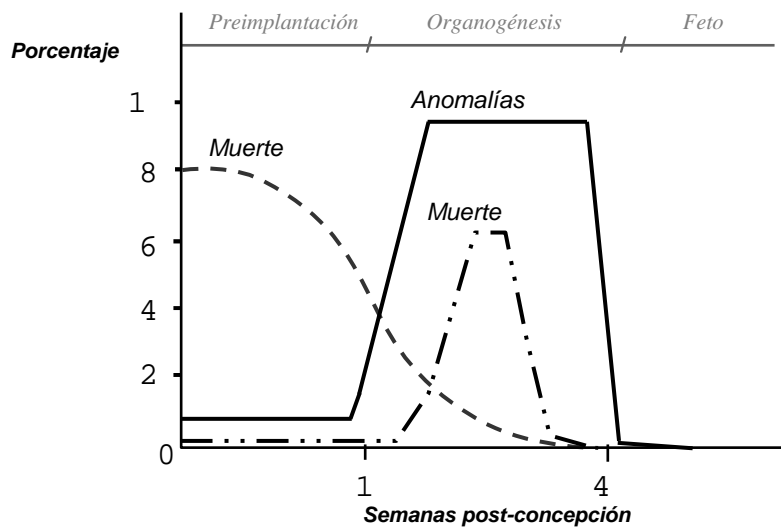
- Síndrome de la médula ósea. Se produce tras exposición aguda a dosis de entre 3 y 5 Gy. La fase prodrómica aparece a las pocas horas y consiste en vómitos, náuseas y diarreas. La fase latente puede durar entre algunos días y 3 semanas, según la dosis. En la 3ª semana se inicia la enfermedad hematopoyética, con leucopenia y trombopenia muy marcadas. La inmunidad está deprimida, por lo que aparecen 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 si la dosis ha sido inferior a 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 embrión o feto dependen entre otros factores del momento de la gestación en el que tenga lugar la irradiación. (**Figura 4**).



**Figura 4.** 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).

Cuando se produce la fertilización del óvulo, antes de que el huevo se implante en la mucosa del útero (etapa de preimplantación) puede producirse una elevada mortalidad del feto, 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 pueden producir anomalías estructurales y deformidades. La irradiación entre las semanas 3 y 8 de gestación puede producir anomalías graves en muchos órganos, especialmente en el sistema nervioso central y esqueleto.

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 de ello, la irradiación del feto a partir de la semana 26 conlleva mucho menor riesgo (**Tabla V**).

**Tabla V.** Efectos de la radiación recibida durante el periodo de gestación.

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

### 3.2. Efectos estocásticos.

Si como consecuencia de la irradiación la célula no muere sino que sufre una modificación en el 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. La Comisión Internacional de Protección Radiológica, responsable de dictar las recomendaciones de protección radiológica, acepta que no existe una dosis umbral para el caso de efectos estocásticos, ya que considera 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<sup>-1</sup>.

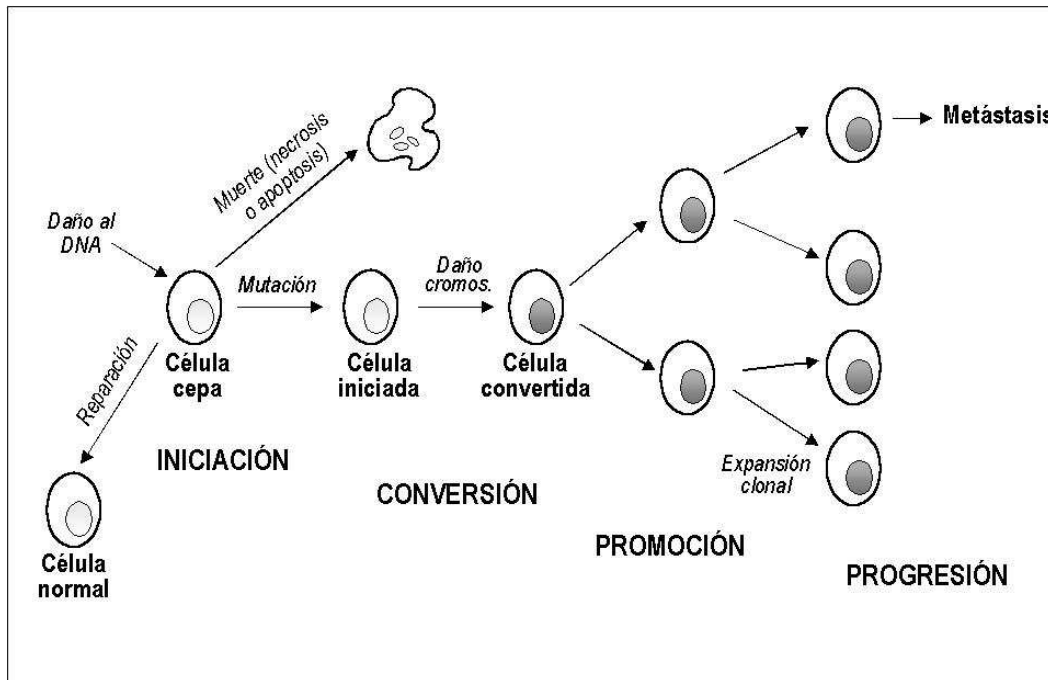
En el contexto de la radiobiología, una dosis o tasa de dosis baja se refiere a situaciones en las que resulta muy improbable que ocurra más de un evento de absorción de energía de la radiación en las partes críticas de una célula, antes de que puedan actuar en ella los mecanismos de reparación.

### *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 ionizante 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 5**).



**Figura 5.** Esquema del proceso carcinogénico según el modelo multietapa.

**-Iniciación.** Esta etapa implica la inducción de cambios estables o mutaciones en uno o más genes importantes para el control de la división y la diferenciación celular, de tal modo que se favorece la proliferación de la célula iniciada o bien se dificulta o impide su diferenciación.

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 una ronda de división, después de la cual es irreversible transmitiéndose a las células hijas.

En la actualidad se acepta que el cáncer tiene un origen clonal, es decir, que se origina a partir de una única célula cepa de los tejidos.

**-Conversión.** En esta etapa las células se comprometen más en el desarrollo maligno, mediante la acumulación de mutaciones génicas adicionales.

**-Promoción.** La promoción es un proceso que requiere exposición prolongada o repetida al agente promotor y es normalmente reversible si el daño es eliminado. Existe una dosis umbral del agente por debajo de la cual no tiene lugar la promoción tumoral. Los agentes promotores (factores de crecimiento, hormonas, factores de la dieta, etc...) estimulan la proliferación de las células iniciadas y convertidas.

**-Progresión.** Etapa compleja y multifacética, en la cual el clon de células pre-neoplásicas acumula cambios celulares que le comprometen hacia la malignidad con adquisición de capacidad invasiva y metastásica.

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 a 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 delecciones 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).

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. Este factor 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).

La relación entre la probabilidad de aparición de efectos estocásticos y la dosis equivalente también depende del órgano o tejido irradiado. Es 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 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 DERIVADOS DE LA EXPOSICIÓN A RADIACIÓN IONIZANTE. LÍMITES DE DOSIS.

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 dicha exposición. Todas las actividades humanas

acarrear 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.

Así pues, 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. También 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 (H&N) y personas expuestas a radiación externa o a radionucleidos por motivos médicos u ocupacionales. 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 se realizan en base a los datos obtenidos en el estudio de los supervivientes de las bombas atómicas de H&N, al considerarse la muestra más completa. Dicha muestra está compuesta por un número elevado de personas, 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. 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.

Las estimaciones de riesgo de cáncer realizadas a partir de los datos obtenidos en poblaciones expuestas a radiación por motivos médicos u ocupacionales, han rendido valores de riesgo que concuerdan con los obtenidos a partir de los datos de la población de H&N. Una mención especial merece el estudio publicado por Cardis y colaboradores en julio de 2005 en el British

Medical Journal. Es el mayor estudio epidemiológico realizado hasta el momento sobre riesgos en trabajadores profesionalmente expuestos a dosis muy bajas de radiación. 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). Los resultados del estudio mostraron para cánceres distintos a leucemia un exceso de riesgo relativo (ERR) de 0,97 por Sv (IC95%: 0.14-1,97). Para leucemias, excluyendo leucemia linfocítica crónica, el ERR era de 1,93 por Sv (<0-8.47). 1-2% de las muertes de cáncer en esta cohorte de trabajadores puede ser atribuido a radiación. 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.

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.

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

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, 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 riesgo será, como mucho, unas pocas veces superior al de la población en general.

**Tabla VI.** 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	<b>5,5</b>	6,0	<b>0,2</b>	1,3	<b>5,7 ≈ 6,0</b>	7,3
Adulta	<b>4,1</b>	4,8	<b>0,1</b>	0,8	<b>4,2 ≈ 4,0</b>	5,6

Una vez se conocen los riesgos derivados de la exposición a radiación (**Tabla VI**), se pueden establecer los límites de dosis, uno de los tres principios en los que se basa el sistema de protección radiológica.

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.

Los límites de dosis NO son una línea divisoria entre lo seguro y lo peligroso, NI la forma más efectiva de mantener las exposiciones a niveles bajos. Los límites de dosis persiguen 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". Los límites de dosis para público en general y para trabajadores se muestran en la **tabla VII**.

**Tabla VII.** Límites de dosis recomendados por la ICRP en 1990.

<b>Aplicación</b>	<b>Límite Ocupacional</b>	<b>de dosis<sup>1</sup>Público</b>
Dosis efectiva	20 mSv/año promediada a lo largo de períodos definidos de 5 años <sup>2</sup>	1 mSv en un año <sup>3</sup>
Dosis equivalente anual en:		
Cristalino	150 mSv	15 mSv
la piel <sup>4</sup>	500 mSv	50 mSv
las manos y pies	500 mSv	—

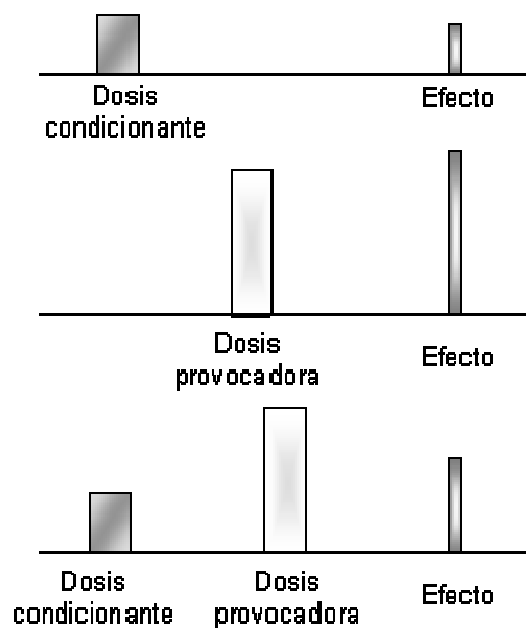
<sup>1</sup> Los límites se aplican a la suma de las dosis pertinentes procedentes de la exposición externa durante el período especificado y de la dosis comprometida en 50 años (hasta los 70 años para los niños) por incorporaciones durante ese mismo período; <sup>2</sup> Con el requisito adicional que la dosis efectiva no debería superar 50 mSv en un año cualquiera; <sup>3</sup> Bajo condiciones excepcionales se podría permitir una dosis efectiva más alta en un único año, siempre que la media de 5 años no supere 1 mSv/año; <sup>4</sup> La limitación de la dosis efectiva asegura una protección contra efectos estocásticos. Hay límite adicional para las exposiciones locales para evitar los efectos deterministas.

## 5. EFECTOS BIOLÓGICOS NO CONVENCIONALES DE LA RADIACIÓN IONIZANTE.

En las últimas décadas, se han descrito diversos efectos biológicos poco convencionales relacionados con la exposición a dosis bajas de radiación ionizante, por lo que podrían tener gran relevancia en el sistema de protección radiológica. Entre estos procesos cabe destacar, la respuesta adaptativa y los efectos de la radiación no dirigidos al ADN.

## 5.1. 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 (**Figura 6**). 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).



**Figura 6:** Esquema de respuesta adaptativa frente a radiación ionizante

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).

## 5.2. 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.

### 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 partículas alfa induce una frecuencia significativa de mutaciones en células de mamíferos. La irradiación del citoplasma tenía un efecto relativamente pequeño en la supervivencia celular, tal y como se esperaba en base a trabajos anteriores. Sin embargo, el paso de una única partícula alfa aproximadamente duplicaba la frecuencia de mutación, mientras que había un aumento de 2-3 veces la frecuencia de mutación cuando el citoplasma era atravesado 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 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. La población que ha sufrido la irradiación produce señales de daño que son transmitidas a las células vecinas. 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.

Los tres fenómenos descritos han sido observados principalmente en sistemas experimentales *in vitro*, si bien existen cada día más evidencias de que también tienen lugar *in vivo*. Sin embargo, la información sobre este tipo de efectos aún no es suficiente como para considerara la implicación que tendrían en protección radiológica. Estos efectos podrían cambiar nuestra manera de pensar sobre los eventos tempranos del proceso carcinogénico radioinducido y en particular sobre los blancos críticos para el daño genético y carcinogénico producido por la radiación.