

# CAPÍTULO 1

## Efectos biológicos de las radiaciones

*Gustavo Sánchez*

### Introducción

Entender los efectos biológicos de las radiaciones es de fundamental importancia en todas las prácticas médicas que las involucran. El fraccionamiento en radioterapia, el paso de la braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR) a la de alta tasa de dosis (HDR), la terapia metabólica con fuentes abiertas, entre otras, existen merced al conocimiento de los fenómenos radiobiológicos asociados y han significado un importante avance en el tratamiento de diversas patologías.

Existen situaciones motivadas por un profundo desconocimiento del tema, algunas de ellas disparatadas, como por ejemplo entregar diariamente una copa de leche a los radiólogos para – supuestamente – “protegerlos de las radiaciones”. Esto sería solo una curiosidad si no tuviera otras consecuencias, pero creer que existe un “antídoto” contra las radiaciones puede hacer que los trabajadores no utilicen las medidas de protección adecuadas. Otro concepto erróneo muy generalizado es suponer que no existe ningún riesgo si no excedemos cierta “dosis máxima permisible”.

Uno de los efectos de la exposición a las radiaciones es la generación de lesiones en los tejidos. Este es el fundamento de la terapia con radiaciones: maximizar estos efectos en los tejidos enfermos y minimizarlos en los tejidos sanos que inevitablemente recibirán también radiación. En el caso de los trabajadores y el público, la aparición de estas lesiones – efectos determinísticos – estará siempre asociada a situaciones anormales y en principio no deberían ocurrir nunca. También serán consecuencia de accidentes o mala práctica la sobreexposición de pacientes en procedimientos terapéuticos, diagnósticos o intervencionistas, e incluso la subexposición en el caso de radioterapia.

Además, existen los “efectos estocásticos”. Estos efectos pueden producirse aun con dosis muy bajas de radiación y como todo fenómeno estocástico, requiere de herramientas estadísticas para ser analizado. Por este motivo, el estudio de estos efectos tiene asociadas grandes incertezas, condicionadas por el número de casos disponibles, el método de análisis y las especulaciones que en muchos casos es necesario hacer para relacionar las causas con los efectos. Pero a pesar de esas incertezas y los justificados cuestionamientos a los criterios de análisis, el estudio de los efectos estocásticos sienta las bases para establecer los criterios básicos de la protección radiológica, que trataremos más adelante.

En el presente Capítulo, describiremos someramente los efectos determinísticos y estocásticos, incluyendo los efectos por exposición prenatal y el Síndrome de Irradiación Aguda. Se sugiere la lectura de la bibliografía recomendada para estudiar el tema en profundidad.

## Mecanismos de los efectos biológicos

La mayoría de los efectos adversos para la salud por exposición a la radiación pueden agruparse en dos categorías generales:

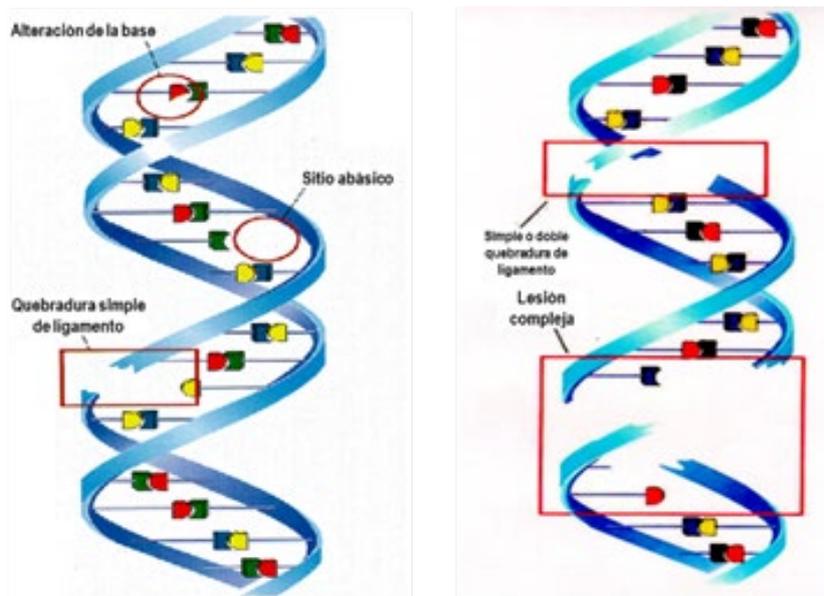
- efectos deterministas (reacciones tisulares nocivas) debidos principalmente a la muerte/celular tras dosis elevadas; y
- efectos estocásticos, tales como el cáncer y efectos heredables debidos a mutaciones de células somáticas o germinales, respectivamente. (ICRP, 2007, p. 45)

La interacción de la radiación con los tejidos se produce por diversos mecanismos. Esa interacción da lugar a modificaciones químicas que en definitiva serán las iniciadoras de los procesos que podrían finalizar (o no) con la manifestación de los efectos mencionados. Los daños van a ser debidos a alteraciones o muerte de esas células y luego de un cierto tiempo -corto o largo según el caso- se evidenciarán los efectos.

Esos procesos iniciales pueden producirse por acción directa o indirecta de la radiación con los blancos. Cuando la radiación causa excitación o ionización en un sistema biológico, en particular en el nivel de moléculas críticas, la modificación de ese sistema es por acción directa de la energía entregada (*efecto directo*). Pero hay que considerar que las células son básicamente agua, de modo que la energía absorbida en ese volumen generará moléculas intermediarias con gran reactividad química (radicales libres: ROS), dando lugar a los mecanismos secundarios de daño (*efectos indirectos*), predominantes en las exposiciones a radiación de baja Transferencia Lineal de Energía (LET). En el caso de radiación de Alto LET predominan los mecanismos directos.

A nivel del ADN, la radiación genera cambios químicos que pueden producir alteraciones más o menos complejas (Ruptura de cadenas, Alteración de bases, Alteración de los azúcares, puentes entre las cadenas -*cross links*- o formación de dímeros). Esas alteraciones varían desde lesiones muy simples como un cambio o pérdida de una base o rupturas de hebra simple hasta lesiones mucho más complejas como rupturas de doble hebra o la pérdida de sectores completos (Figura 1.1).

**Figura 1.1.** Lesiones en el ADN (ejemplos).



*Nota.* Izquierda: alteraciones simples más “fáciles” de reparar (alteraciones de una base, quebradura simple de ligamento, sitio abásico, Derecha: Lesiones Complejas, más “difíciles” de reparar. Fuente: IAEA (2017)

Inmediatamente luego de producidas esas lesiones se ponen en marcha mecanismos de reparación mediante la acción de enzimas específicas. Ejemplos: escisión y resíntesis (mecanismo principal en moléculas de ADN que no están en fase de replicación. La lesión es reconocida y escindida. El nuevo fragmento es re-sintetizado tomando como modelo la cadena complementaria con participación de enzimas reparadoras); la reparación post replicativa (se observa en células en vías de replicación -fase de Síntesis-) y otros como transquilación: fotorestauración: y mecanismos reparadores de rupturas dobles.

Si bien estos mecanismos son altamente eficaces, la probabilidad de que la reparación sea exitosa depende de varios factores, como la cantidad de lesiones producidas y su complejidad. A su vez, la cantidad de lesiones depende de la dosis mientras que la complejidad, como se dijo antes, dependerá tanto de la dosis como de la LET de la radiación. Los procesos de reparación se extienden por algunas horas, luego de las cuales finalizará -la mayoría de las veces con éxito- retro trayendo todo al estado anterior a la alteración. Es muy importante mencionar que este tipo de alteraciones no son causadas sólo por las radiaciones ionizantes, sino también por agentes químicos, ambientales, etc.

La reparación puede ser exitosa o no. Si no lo es, la secuencia genética quedará alterada. Eso podría llegar a afectar, llegado el momento, la reproducción celular. Si a pesar de todo la célula logra dividirse, las células hijas y toda su descendencia tendrán parte de su información genética modificada. Esta situación podría ser relevante o no. Por razones de espacio y para mayor simplicidad, nos limitaremos a dos posibilidades: que la información genética alterada tenga o no la capacidad de iniciar o promover procesos oncogénicos.

Para que un proceso oncogénico, iniciado o promovido por los genes mutados, llegue a manifestarse o ser detectable clínicamente, debe pasar por una serie de “filtros” biológicos, cuya eficacia depende en gran medida del sistema inmunológico del individuo.

En los párrafos anteriores abundan los condicionales, el efecto final (como la manifestación clínica de un cáncer) ocurrirá:

- **Si** la reparación de las lesiones en el ADN no es exitosa.
- **Si** a pesar de que la reparación falla la célula logra dividirse.
- **Si** las células hijas logran proliferar generando un clon de células mutadas.
- **Si** esas mutaciones pueden iniciar o promover un proceso oncogénico.
- **Si** fallan todos los otros mecanismos con que cuenta el organismo para neutralizar ese proceso oncogénico.

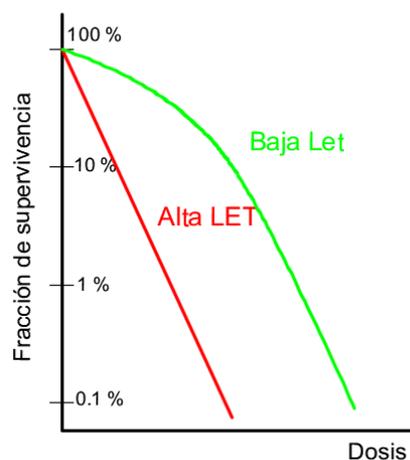
Esta breve enumeración pone de manifiesto la naturaleza estocástica del proceso.

Es evidente además que desde las interacciones iniciales hasta la manifestación clínica de los efectos transcurrirá mucho tiempo, de hecho, pueden pasar años, como se observa en la Figura 1.4.

El valor de dosis que lleva a la muerte celular es función de varios factores como la LET de la radiación, el fraccionamiento, la radiosensibilidad intrínseca del tejido, el ciclo celular y otros factores que afectan la radiosensibilidad, como la concentración de oxígeno.

- LET de la radiación: a mayor LET, más complejas son las lesiones que se producen y menos efectivos son los mecanismos de reparación. Así, una cierta dosis de partículas alfa o neutrones producirán un efecto mayor que la misma dosis de, por ejemplo, rayos x o electrones (Figura 1.2).

**Figura 1.2.** Efecto de la transferencia lineal de energía sobre la supervivencia celular.

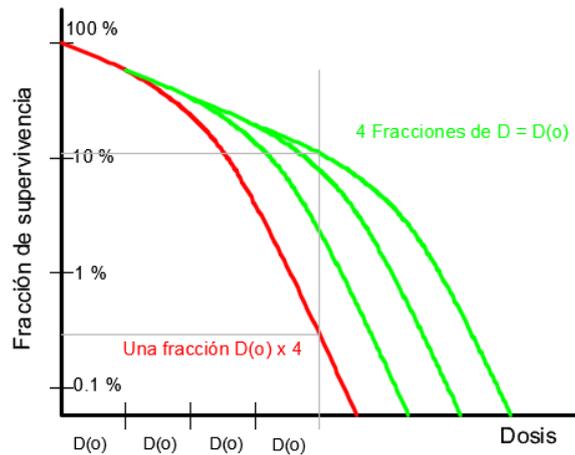


*Nota.* Curva de supervivencia por irradiación in vitro (fracción única) de una población celular con radiaciones de distinta LET. La LET alta produce una mortalidad mucho mayor que la de baja LET; se observa además que la respuesta es exponencial (lineal en escala semilogarítmica), mientras que en baja LET se observa una fracción de letalidad menor y un comportamiento que responde a un modelo lineal – cuadrático. Fuente: Elaboración propia

- Fraccionamiento: la exposición de una población celular a una cierta dosis de radiación producirá la muerte de un determinado porcentaje de células. Se inicia luego la reparación del daño subletal, que se completa luego de cierto tiempo, diferente para cada tejido.

Si ahora entregamos la misma dosis a las células restantes nuevamente sobrevivirá el mismo porcentaje que antes. Pero si la segunda dosis se entrega antes de que se complete la reparación del daño subletal, la letalidad será mayor (o lo que es lo mismo: la fracción de supervivencia  $S$  será menor). Por tanto, la letalidad será inversamente proporcional al fraccionamiento: una dosis única producirá más daño que la misma dosis en forma fraccionada. (Figura 1.3).

**Figura 1.3.** Efecto del fraccionamiento sobre la supervivencia celular.



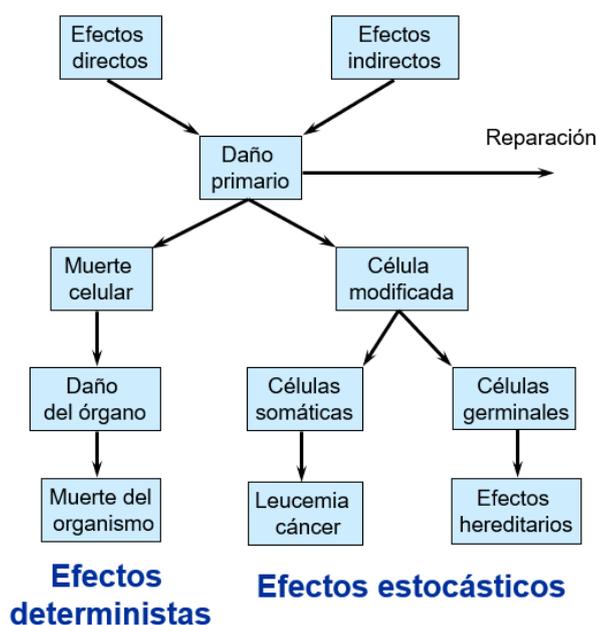
*Nota.* Curva de supervivencia por irradiación *in vitro* de una población celular. Se observa que la fracción de letalidad es mucho menor si la misma dosis se entrega en cuatro fracciones (suficientemente espaciadas como para permitir cierto grado de reparación del daño subletal) en función del tipo de tejido y la LET de la radiación. Fuente: Elaboración propia.

- Radiosensibilidad: en términos muy generales, un tejido será más susceptible a sufrir un daño cuando las células que lo forman sean indiferenciadas y con alta actividad mitótica. Cuanto más se duplique un tejido mayor serán los momentos en los que es susceptible de sufrir un daño. Cuanto más específicas sean las células tanto menor será la capacidad de duplicarse y por lo tanto serán más radioresistente. Esto fue planteado a principios del Siglo XX por Bergonieu y Tribondeau. Así tenemos tejidos altamente sensibles, como médula ósea, bazo, timo, nodos linfáticos, gónadas, lente cristalino, linfocitos; de sensibilidad media como piel y órganos del mesodermo (hígado, corazón, pulmones) y de baja sensibilidad (músculo, hueso, sistema nervioso).
- Momento del ciclo celular: Las células pasan su vida funcional en un estado denominado  $G_0$ . Cuando abandonan este estado es para duplicarse (mitosis) o para morir apoptosis (muerte celular programada). Una célula en mitosis está en plena duplicación de su material genético, por lo que ese momento es el de mayor susceptibilidad al daño, es decir, es el momento en el que se encuentra más radiosensible. El oxígeno ( $O_2$ ) tiene un importante efecto potenciador sobre la acción biológica de las radiaciones ionizantes, en particular con radiaciones de bajo LET. El efecto oxígeno se cuantifica mediante un coeficiente no dimensional denominado *Oxygen Enhancement Ratio* (OER). Es decir que el

oxígeno opera como un radiosensibilizador. En anoxia, con radiación de bajo LET es necesario multiplicar la dosis (D) por un factor 2,5-3 para obtener el mismo efecto que en condiciones de normoxia. Esto es útil en irradiaciones programadas como es el caso de la radioterapia, pero no es útil en la exposición ocupacional. Sin embargo, se sigue trabajando en el desarrollo de radioprotectores que, entre otros usos, podrían utilizarse en largos viajes espaciales, donde los astronautas se exponen a altas dosis de radiación durante tiempos prolongados.

Lo descrito hasta aquí se puede sintetizar en la Figura 1.4:

**Figura 1.4. Esquema de la génesis de los efectos estocásticos y deterministas.**



Fuente: IAEA (2017).

## Efectos deterministas

Los efectos deterministas se producen como consecuencia de la muerte de una gran cantidad de células.

Los mecanismos de muerte celular se denominan necrosis y apoptosis<sup>1</sup>. La radiación es uno de entre varios agentes que pueden generar estos procesos. En los tejidos formados por células indiferenciadas, los cambios en las células del parénquima<sup>2</sup> se producen a dosis más bajas que

<sup>1</sup> Necrosis: proceso de muerte como consecuencia de una lesión celular masiva; Apoptosis: muerte celular programada. Involucra complejos mecanismos bioquímicos y consumo de energía.

<sup>2</sup> Perénquima: es el tejido característico, fundamental o funcional de un órgano; Estroma: es la parte que brinda soporte y sostén; está constituida por el tejido conectivo.

los cambios en las células del estroma. Sin embargo, las células del estroma de los órganos radioresistentes son más sensibles a la radiación que las del parénquima del órgano. Los daños en estos órganos se producen indirectamente a través de la lesión de las células del estroma vascular.

Si la mortalidad no es suficientemente alta no habrá manifestación clínica. Esto significa que existe un **UMBRAL** para que ocurran estos efectos. La probabilidad de que ocurra el efecto es “0” para dosis inferiores al umbral y “1” para valores superiores. El valor de la Dosis Umbral es función de los factores indicados anteriormente: LET, fraccionamiento y radiosensibilidad.

Para dosis superiores al umbral y dentro de ciertos márgenes la gravedad del efecto es proporcional a la dosis. La relación dosis versus gravedad del efecto también está condicionada a los factores indicados. De lo expuesto queda claro que a una cierta causa (la dosis) le corresponderá un efecto (gravedad de la lesión) el que estará determinado unívocamente por la causa, lo que justifica el nombre que les damos a estos efectos. Por otro lado, existirá una dosis que producirá el efecto más grave posible para ese tejido; por encima de esa dosis no es posible producir un efecto más grave (por ejemplo: una vez que el tejido se necrosa, aunque se aumente la dosis, no se puede agravar el efecto; dicho de otra manera: si el tejido “se muere” no estará “más muerto” si aumentamos la dosis).

Estos efectos se producen en los tejidos expuestos, aunque existe evidencia de que los tejidos muy próximos también manifiestan algún tipo de daño.

Respecto de los tiempos de aparición de los síntomas, podemos decir que son **tempranos** aunque hay mucha variabilidad entre diferentes tejidos, principalmente si los efectos iniciales se producen en el parénquima o en el estroma.

En resumen, las características de los Efectos Deterministas son las siguientes:

- No ocurren si la dosis no supera un cierto valor **umbral**
- Superado el umbral, la **gravedad** del efecto es proporcional a la dosis que recibe el tejido expuesto a la radiación, hasta llegar al efecto más grave posible para el tejido expuesto.
- Tanto el valor del umbral como la relación entre la dosis y la gravedad del efecto dependen del tipo de radiación, la sensibilidad del tejido expuesto y el fraccionamiento.
- Son tempranos: ocurren poco tiempo después de recibida la dosis, dependiendo de la respuesta de los tejidos involucrados (algunos de respuesta más temprana que otros).
- Se manifestarán en los tejidos expuestos y obviamente en el cuerpo de la persona expuesta, no son “contagiosos” ni “hereditarios”. En la bibliografía se los clasifica como “Somáticos”.

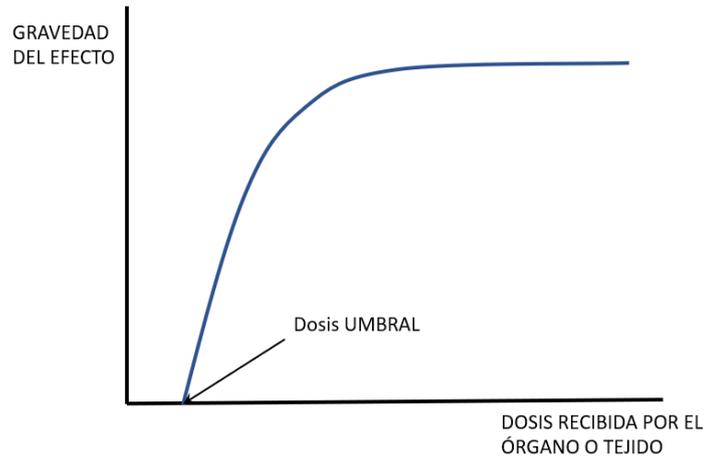
La Figura 1.5 muestra la relación entre la dosis y la gravedad de la lesión para este tipo de efectos. La curva muestra claramente tres zonas: si la dosis es menor a la dosis umbral no se desarrollan efectos; luego el daño guarda una cierta proporcionalidad con la dosis (como se muestra en la Tabla 1.1 para exposición aguda de la piel) y finalmente, cuando la dosis alcanza un valor que produce el máximo daño posible, incrementar la dosis no genera daño adicional.

Tanto el valor de la dosis umbral como las características y gravedad de las lesiones son función de tres factores:

- El tipo de radiación, fundamentalmente la Transferencia Lineal de Energía (LET)

- La respuesta específica de los órganos o tejidos que reciben la dosis (sensibilidad intrínseca)
- El fraccionamiento, es decir: si la dosis se entrega una fracción única -exposición aguda- o en varias, así como el intervalo de tiempo entre las mismas. Principalmente en radiaciones de baja LET la exposición fraccionada genera menos mortalidad celular que la exposición aguda

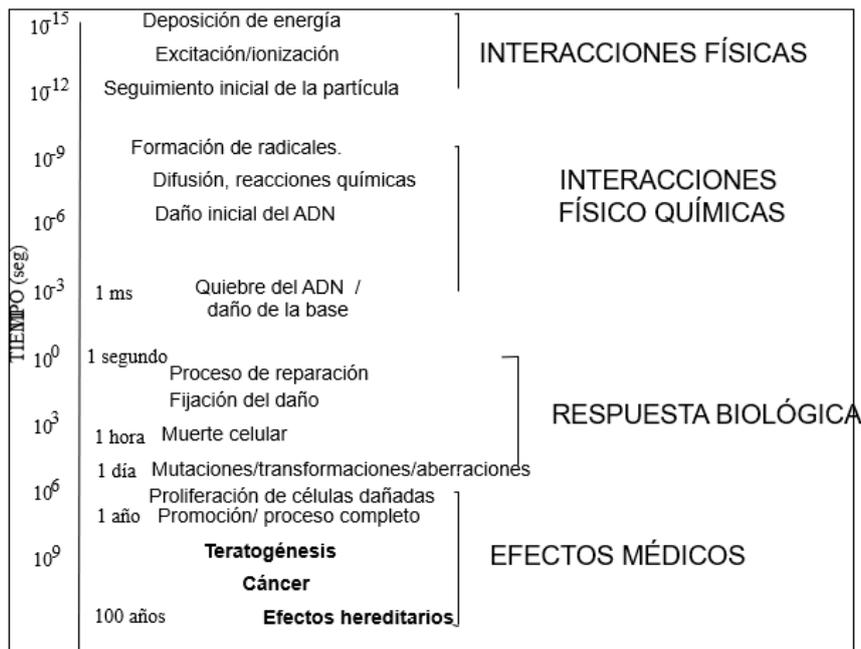
**Figura 1.5.** Relación Gravedad vs Dosis para Efectos Determinísticos.



Fuente: elaboración propia.

En la Figura 1.6 se muestran los lapsos de tiempo en los que ocurren los procesos relacionados tanto con los efectos estocásticos como con los determinísticos.

**Figura 1.6.** Escala de tiempo de los procesos biológicos.



Fuente: IAEA (2010).

## Efectos deterministas localizados

Los efectos deterministas se pueden producir como consecuencia de una exposición accidental a la radiación, como resultado de una práctica médica realizada de manera incorrecta o como un costo aceptable para lograr un beneficio mayor, generalmente en un procedimiento terapéutico.

A continuación, se dan ejemplos de algunos de los efectos que por uno u otro motivo pueden ocurrir por el uso de fuentes de radiación.

## Piel y tejidos subyacentes

En la Tabla 1.1 se dan valores umbrales para diferentes efectos que se producen por la exposición de la piel con dosis agudas.

**Tabla 1.1.** Dosis umbrales para efectos por exposición aguda de la piel.

Efecto	Umbral de dosis en la piel (Sv)	Semanas para la aparición
Eritema temprano transitorio	2	<1
Epilación temporaria	3	3
Eritema principal	6	1.5
Epilación permanente	7	3
Descamación seca	10	4
Fibrosis invasiva	10	
Atrofia dérmica	11	>14
Teleangiectasia	12	>52
Descamación húmeda	15	4
Eritema tardío	15	6-10
Necrosis dérmica	18	>10
Ulceración secundaria	20	>6

Fuente: IAEA (2017).

A continuación, a modo de ejemplo se describen algunas lesiones producidas por sobreexposición a la radiación.

### **Sobreexposición accidental con un equipo de cobaltoterapia**

El accidente ocurrió en la unidad de radioterapia Alcyon II del departamento de radioterapia del Hospital San Juan de Dios en San José (Costa Rica). La unidad tiene instalada una fuente de  $^{60}\text{Co}$ . El accidente se produjo luego de cambiar la fuente radiactiva de la unidad el 22 de agosto de 1996. Al calibrar la nueva fuente se cometió un error de cálculo en la tasa de la dosis. Después del cambio de la fuente, la unidad volvió a entrar en funcionamiento para el tratamiento de pacientes el 26 de agosto de 1996. Como consecuencia del error de cálculo, se administró a los pacientes una cantidad de radiación muy superior a la prescrita, lo que produjo graves lesiones, algunas con consecuencias mortales: epilación permanente en calota craneana con riesgo elevado de necrosis cerebral tardía, lesiones en la columna vertebral, fibrosis cutánea, atrofia y pigmentación graves sobre el sacro. La piel se resquebraja al menor trauma y no cura con facilidad. (IAEA 1999)

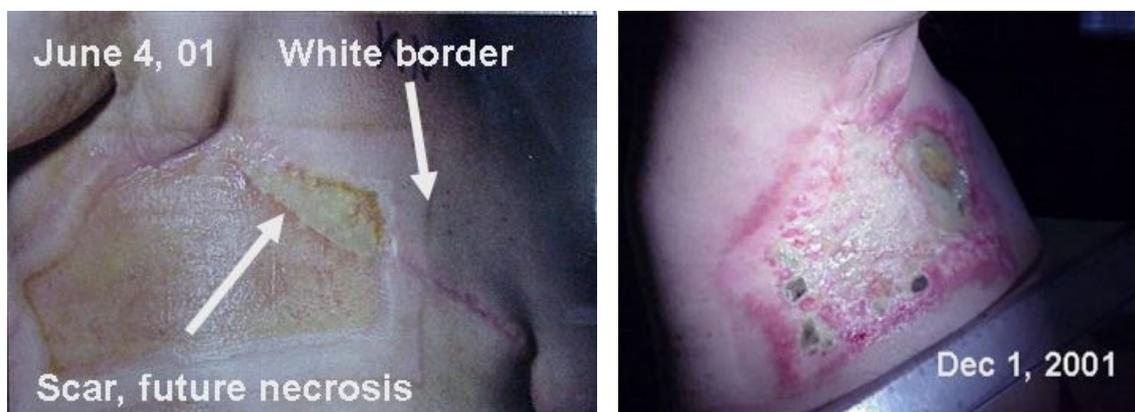
### **Accidente radiológico en radiografía industrial**

El accidente ocurrió el 20 de febrero de 1999 en la central hidroeléctrica Yanango, 300 km al este de Lima, capital de Perú. La fuente radiactiva de 1.37 TBq de  $^{192}\text{Ir}$  se desprendió del equipo sin que el radiólogo lo notara y fue levantada por un soldador que desconocía la naturaleza radiactiva del objeto. La persona tuvo contacto durante algunas horas con la fuente. Se produjeron graves lesiones en las manos. Como el trabajador se colocó la fuente en el bolsillo derecho de su pantalón, la lesión en esta pierna comenzó con una ampolla rodeada de un gran halo inflamatorio, proceso que derivó en una úlcera sobreinfectada, lo que varios meses después derivó en la amputación de su pierna derecha y gravísimas lesiones en el periné. (IAEA 2000).

### **Accidente con un acelerador lineal en Bialistok, Polonia, 2001**

El 27 de febrero de 2001 ocurrió una falla en un acelerador lineal en un Centro de Radioterapia de la ciudad de Bialystok, Polonia. La falla se produjo después de un corte repentino de energía generando dosis muy superiores a lo normal. Varios pacientes resultaron sobreexpuestos (Figura 1.7).

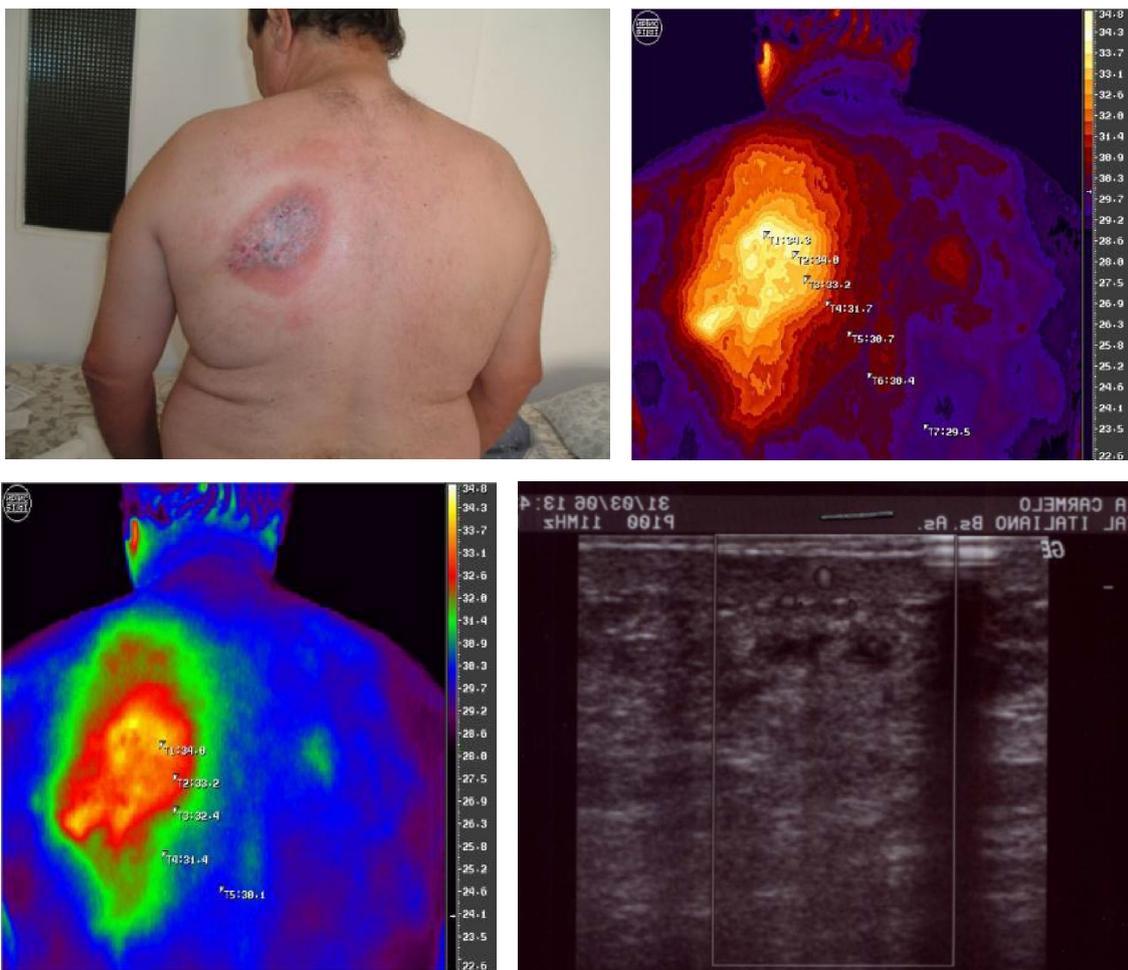
**Figura 1.7. Efectos del Accidente Bialistok.**



### Pacientes sometidos a tratamientos intervencionistas

El uso de imágenes radiológicas en procedimientos intervencionistas sin tomar las medidas apropiadas para la protección del paciente ha generado lesiones en piel y tejidos cicundantes en numerosos pacientes; en la Imagen 2 se describe uno de estos casos. Profundizaremos sobre este tema en el Capítulo 9.

**Figura 1.8.** Paciente masculino sometido a una angioplastia, con exposición radiológica durante 5 horas (año 2002).



*Nota. Lesión necrótica en espalda. Síntoma predominante: dolor. Estudio topográfico de radioquemaduras y estudio de ultrasonido como parte del protocolo del tratamiento de radiolesiones del Hospital de Quemados de la ciudad de Buenos Aires. Aplicación del protocolo de tratamiento Hospital Percy y el Hospital Marie Curie, Paris, Francia, basado en la etiopatogenia y fisiopatología del Síndrome Cutáneo Radioinducido. Fuente: Gentileza de la Dra. Mercedes Portas.*

### Otros tejidos

Otro órgano relevante en la protección radiológica ocupacional es el ojo, siendo el cristalino la parte más sensible. El umbral de dosis está en el orden de 0.5 Gy aunque hay evidencia de que podría ser menor. El límite de dosis para el cristalino es de 20 mSv/año, lo que ofrece un margen de seguridad adecuado para evitar estos efectos. Hasta el año 2012, este límite era de 150 mSv/año, pero diversos estudios evidenciaron una alta incidencia de cataratas entre médicos, técnicos y auxiliares en prácticas como la radiología intervencionista.

Los efectos sobre otros tejidos u órganos (aparatos respiratorio, digestivo, cardiovascular, neurológico, etc.) están ampliamente estudiados y son relevantes para pacientes sometidos a tratamientos de radioterapia. Los efectos y sus umbrales se describen mayoritariamente para los rangos de dosis y fraccionamientos empleados en éstas prácticas médicas.

## Resumen de los efectos determinísticos localizados

En condiciones controladas, los efectos determinísticos localizados son habituales -y hasta cierta medida aceptables- en los pacientes sometidos a tratamientos médicos. En los Capítulos 8 y 11 describiremos los criterios para reducir estos efectos a un nivel razonable sin afectar la calidad de los tratamientos. Esto es competencia de los profesionales médicos y físicos médicos involucrados.

En el caso de los trabajadores expuestos ocupacionalmente, podrían producirse efectos determinísticos en piel y cristalino sólo si no se implementaran las medidas de protección apropiadas.

Además de los efectos secundarios en los tejidos normales de los pacientes y la exposición de la piel y/o cristalino de los trabajadores debido a medidas de protección insuficientes, la producción de efectos determinísticos en pacientes, trabajadores o el público en general sólo se producirá como consecuencia de un accidente o un acto malévolo.

## Síndrome de irradiación aguda (SAR)

La exposición de la mayor parte del cuerpo a dosis altas de radiación en un tiempo suficientemente breve produce lo que se denomina Síndrome de Irradiación Aguda (SAR).

### Tipos de SAR

**Síndrome de la Médula Ósea o Hematopoyético:** a partir de una dosis de entre 0.5 y 1 Gy se afecta el funcionamiento de la médula ósea. La médula ósea es un tejido esponjoso que se encuentra en el interior de algunos de los huesos del cuerpo como las crestas ilíacas, el esternón o los huesos del cráneo. Es el lugar donde se produce la sangre (hematopoyesis), porque contiene las células madre que originan los tres tipos de células sanguíneas, que son los leucocitos, hematíes y plaquetas. La exposición a la radiación afectará la hematopoyesis provocando diversos síntomas, cuya gravedad será proporcional a la dosis.

Determinadas dosis de algunos Gy pueden llevar a la muerte de la persona expuesta. Entre 3 y 4Gy (estos valores varían según los autores) el riesgo de muerte es del 50% dentro de los 30 días posteriores a la exposición. Por eso a esta dosis se la denomina Dosis Letal 50/30 ( $DL_{50/30}$ ). El riesgo de muerte aumenta hasta el 100% con una dosis de 10Gy.

**Síndrome Gastrointestinal:** con dosis superiores a alrededor de 10Gy se ve afectado el tracto gastrointestinal lo que, sumado a los efectos descritos anteriormente, hace no sólo

que la probabilidad de supervivencia sea nula, sino que el tiempo de sobrevida se reduce drásticamente. La mortalidad en estos casos está dada por la asociación entre la grave insuficiencia hematopoyética y lesiones en otros órganos, tales como el tracto gastrointestinal y los pulmones.

**Síndrome del Sistema Nervioso:** Con dosis aún mayores (50Gy aprox) se agregan a todo lo anterior los efectos en el sistema nervioso, con lo que el tiempo de sobrevida es aún menor.

Con dosis altas también se afecta el sistema cardiovascular y respiratorio. La  $DL_{50/30}$  por neumonitis actínica es de 8 a 10 Gy, aunque la exposición sea localizada en los pulmones y no se vea afectado el sistema hematopoyético.

**Tabla 1.2. Resumen del SAR.**

RESUMEN SÍNDROME AGUDO DE RADIACIÓN			
Dosis absorbida (Gy)	Terapia	Prognosis	Letalidad
1-10	Transfusión sintomática de Leucocitos y plaquetas Transplante de médula ósea Factores estimuladores del crecimiento	De excelente a incierto	0-90%
10-50	Paliativo	Muy pobre	90-100%
>50	Sintomático	Sin esperanza	100%

Fuente: IAEA (2017).

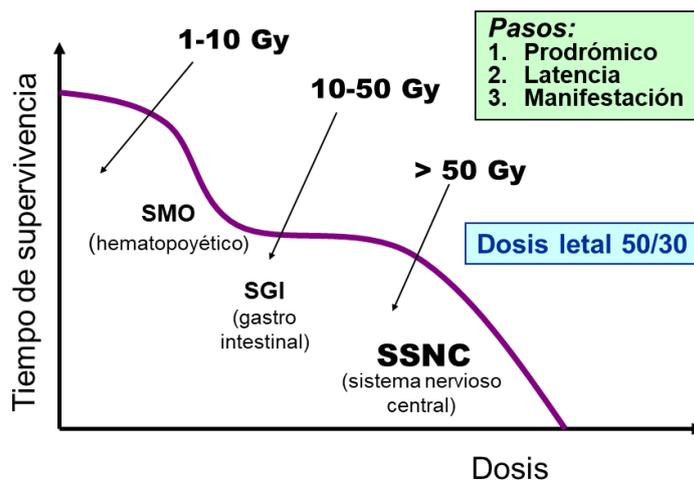
### Etapas del SAR

Independientemente del tipo de síndrome, las etapas del SAR son las siguientes

- Etapa prodrómica: etapa temprana, no letal. Dura desde algunas horas hasta algunos días y suele manifestarse con diarrea, náuseas, vómitos, anorexia (falta de apetito) y eritema.
- Etapa de latencia: es un período de aparente curación que dura de unas cuantas horas a varias semanas.
- Enfermedad manifiesta o fase aguda
- Recuperación o muerte

La duración de estas etapas es inversamente proporcional a la dosis (Figura 1.9):

Figura 1.9. Tiempos de supervivencia en función de la dosis en SAR.



Fuente: IAEA (2017).

## Efectos estocásticos

Los Efectos Estocásticos son los descritos anteriormente como originados por la interacción de la radiación con el ADN, los que inician un largo y complejo proceso que puede concluir en la manifestación clínica de una patología oncológica (cáncer sólido o leucemia). También se incluyen entre los EE a los efectos hereditarios que se podrían originar cuando las células expuestas son células germinales.

Los procesos que se inician inmediatamente luego de la interacción de la radiación están muy bien estudiados por la radiobiología y la biología molecular. Se han desarrollado modelos que utilizan herramientas estadísticas para predecir la probabilidad de que ocurra un determinado efecto:

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

El modelo aditivo de predicción del riesgo funciona mejor para leucemia y el multiplicativo para cáncer sólido. Sin embargo, el estudio de todo lo que ocurre entre los procesos iniciales y la ocurrencia o no de un cierto efecto está afectado de importantes incertezas.

La probabilidad de ocurrencia de los EE se asume que es directamente proporcional a la dosis, aunque esto es una simplificación.

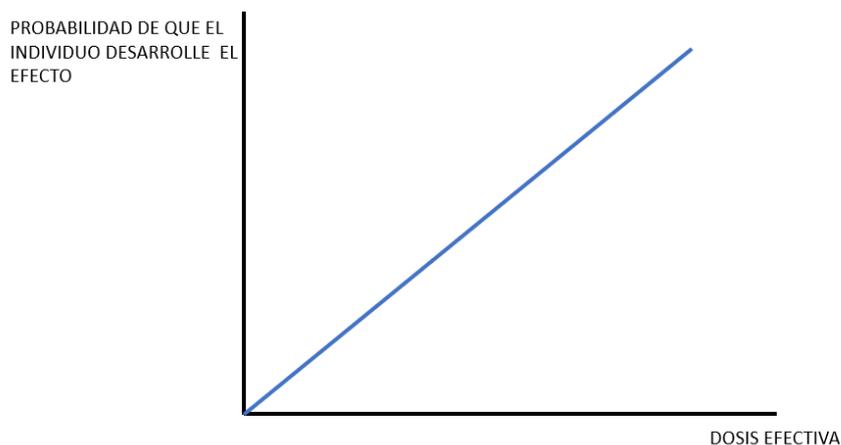
La relación entre dosis y riesgo se basa en los estudios que involucran un gran número de personas expuestas a altas dosis de radiación, siendo el más importante el estudio de cohorte de los sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki y otros como Chernobyl, Río Checa (Rusia) y

Nevada (Estados Unidos), entre varios más. Pero estos estudios están basados en exposiciones de altas dosis en poco tiempo (altas tasas de dosis), mientras que lo que sería útil conocer es lo que sucede con dosis bajas y tasas de dosis bajas por ser esa situación a la que están expuestos habitualmente los trabajadores y el público en general. Esa extrapolación de dosis y tasas de dosis altas a bajas se hizo aceptando suposiciones no suficientemente probadas.

La Figura 1.11 muestra la relación entre la dosis y la probabilidad – riesgo- de que se desarrollen este tipo de efectos. La curva muestra los dos postulados actualmente aceptados para los efectos estocásticos: la relación es lineal y sin umbral. Esta relación es función del tipo de radiación y de la sensibilidad de los órganos, pero **no** del fraccionamiento ya que la inducción de EE depende de que se dé una secuencia de eventos a partir de una interacción (o unas pocas) y no intervienen en este caso mecanismos de reparación del daño subletal, la probabilidad de que ocurran es independiente de la tasa de dosis y se manifiestan tardíamente.

Ambos factores están incluidos en la magnitud “Dosis Efectiva” que se tratará en el Capítulo 2. La unidad de Dosis Efectiva es el Sievert (abreviatura Sv). El gráfico describe la relación entre la Dosis Efectiva y la probabilidad de que el individuo desarrolle un dado efecto; la probabilidad de que ese efecto lleve a la muerte de la persona depende de otros factores, tales como el tipo de cáncer, la agresividad del mismo, la edad a la que se produce la exposición y varios más. Como el efecto final (muerte) es directamente proporcional a la probabilidad de que el individuo desarrolle el efecto el eje de ordenadas bien podría ser la “probabilidad de muerte”.

**Figura 1.10. Resumen de los efectos estocásticos.**

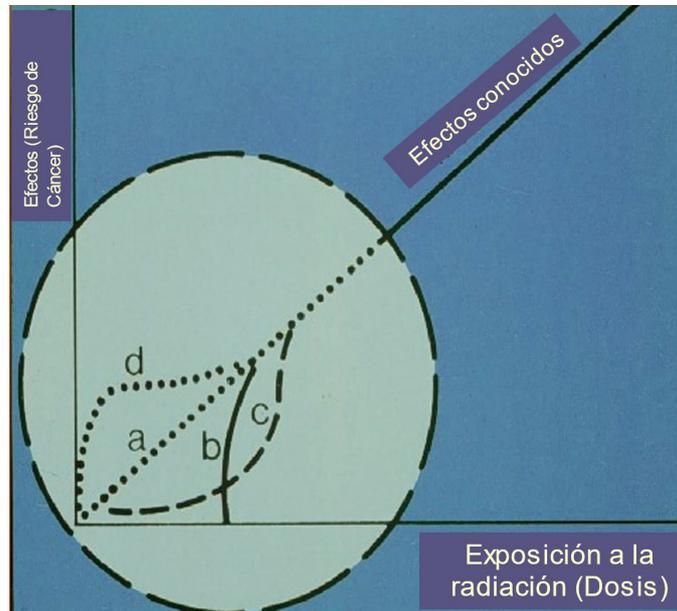


*Fuente: elaboración propia.*

La pendiente de la curva (riesgo de muerte por cáncer radioinducido por unidad de dosis efectiva) se estableció en  $4 \times 10^{-4} \text{ Sv}^{-1}$  que es un promedio para ambos sexos y edades entre 18 y 65 años (el rango de edades de los trabajadores) y de  $5 \times 10^{-4} \text{ Sv}^{-1}$  entre 0 y 90 años (rango de edades del público en general). Esta conjetura es válida entre 0 y 100mSv. Aunque no hay certezas respecto de la situación a dosis cercanas a 0: si sigue la misma pendiente, si es mayor para dosis bajas, si es menor o si realmente hay un umbral, actualmente desconocido; e incluso hay quienes postulan que a dosis muy bajas el riesgo es negativo lo que significaría que dosis

bajas de radiación disminuyen el riesgo de cáncer, la (ya desacreditada) teoría de la hormesis (Figura 1.10) Por simplicidad, se acepta la relación lineal sin umbral.

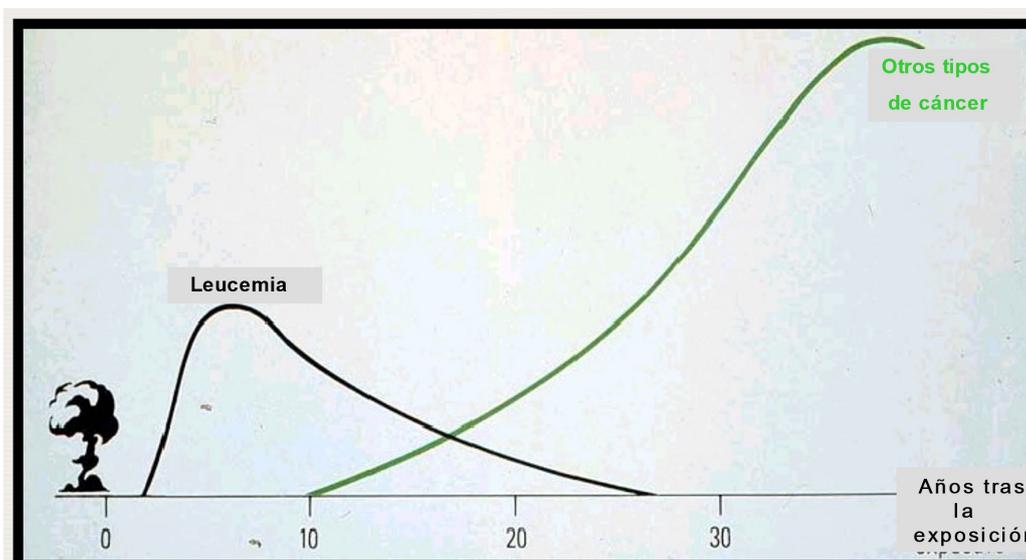
**Figura 1.11.** Distintas posibilidades para la relación dosis-riesgo en dosis bajas.



Nota. a) Extrapolación Lineal. b) Existe un umbral de dosis. c) El riesgo por unidad de dosis es menor a dosis bajas. d) El riesgo por unidad de dosis es mayor para dosis bajas. Fuente: IAEA (2017)

En los estudios de cohorte de Hiroshima y Nagasaki se advirtió un incremento de la tasa de leucemia atribuible a la radiación a partir de los dos años de la exposición siendo el período de latencia de 10 años para los otros tipos de cáncer (Figura 1.12). Luego del accidente de Chernobyl hay más evidencias de que existe un período de latencia menor para el cáncer de tiroides.

**Figura 1.12.** Variación de los casos de cáncer y leucemia luego de los bombardeos atómicos sobre Japón en 1945.



Fuente: IAEA (2017).

Un caso especial son los efectos hereditarios: la estimación del riesgo acarrea considerables incertezas y aproximaciones, debido principalmente a la falta de evidencia directa en el hombre, por lo cual los datos en animales, especialmente los estudios en ratón, proveen la base para la estimación del riesgo genético en humanos. Hasta aproximadamente el año 2000 se consideraba que los efectos hereditarios podían manifestarse en cualquier generación posterior a la de la persona expuesta, luego (ICRP, 2007) se consideró que esto se basaba en hipótesis demasiado conservativas, por lo que se redujo a las dos generaciones siguientes y actualmente se está evaluando la conveniencia o no de tenerlos en cuenta.

## **Consecuencias sobre la exposición ocupacional, médica y del público**

El promedio de dosis efectiva anual entre los trabajadores monitoreados que trabajan en radiología diagnóstica se redujo de 1mSv en el período 1975/79 a 0.5 mSv en el período 1990/94; Radioterapia de 2.2mSv a 0.6 mSv y en el promedio de todos los usos médicos de las radiaciones de 0.8mSv a 0.3 mSv entre los mismos períodos. (Ref 6, informe UNSCEAR, 2000). Estos valores no consideran las exposiciones accidentales, pero permiten afirmar que las dosis ocupacionales tienden a ser cada vez menores y, en condiciones normales, el riesgo de efectos estocásticos es apenas superior al fondo natural de radiación (2mS/año en promedio). Además, son muy inferiores a los límites de dosis (20mS/año para la dosis efectiva) que trataremos en el Capítulo 4.

En el caso de la exposición médica de los pacientes, reducir el riesgo de efectos estocásticos -sin afectar la eficacia del tratamiento- es parte del acto médico y responsabilidad de los profesionales intervinientes (médicos, físicos médicos, etc.).

Finalmente, si las prácticas se desarrollan según los criterios y normas aplicables, el incremento del riesgo para los miembros del público (individuos que no son ni trabajadores ni pacientes) es mucho menor que el que genera la inevitable radiación natural –cósmica y terrestre.

## **Efectos por exposición prenatal**

Los efectos prenatales son consecuencia de irradiaciones durante la vida intrauterina. Los sistemas en desarrollo son cualitativamente diferentes de los sistemas “adultos”. En primer lugar son, durante buena parte del desarrollo, sistemas muy indiferenciados, con un índice mitótico alto y una alta capacidad de proliferación. Por lo tanto, en principio estamos en presencia de un sistema muy radiosensible.

Los efectos de la exposición a las radiaciones sobre el embrión o el feto dependen del momento del embarazo (Edad Gestacional) en que ocurre la exposición, así como de la dosis absorbida. Son mayormente de naturaleza determinista.

La descripción de los efectos y los criterios de protección tanto para las pacientes como para las trabajadoras embarazadas se detallan en ICRP (2000).

**Falla de implantación:** ocurre en la primera semana de edad gestacional y podemos decir que es un evento de “todo o nada”: si no se produce la implantación se interrumpe la gestación; caso contrario continúa sin otros efectos. El umbral es 100 mGy.

**Malformaciones:** el riesgo de malformaciones existe si la exposición tiene lugar durante el período de organogénesis, entre la 3<sup>a</sup> y 8<sup>a</sup> semana de edad gestacional. El efecto dependerá de qué tejido u órgano se estaba formando en el momento de la irradiación. El umbral es también 100 mGy

**Retraso mental:** En el período de 8-25 semanas tras la concepción, el SNC es particularmente sensible a la radiación, dosis fetales en exceso de 100 mGy pueden resultar en alguna reducción del Coeficiente Intelectual (CI).

**Carcinogénesis radioinducida:** se asume que el embrión o el feto tienen aproximadamente el mismo riesgo de efectos carcinogénicos radioinducidos potenciales que los niños. Dada la naturaleza estocástica de este tipo de efectos son los únicos que deberían ser considerados al someter a una embarazada a un estudio radiológico ya que los mismos entregan dosis muy inferiores a los 100 mGy que es el umbral para los efectos antes mencionados. Por otro lado, la irradiación, previa a la concepción, de las gónadas de cualquiera de los padres no ha mostrado originar un incremento de cáncer o de malformaciones en los hijos. La publicación ICRP (2000) desarrolla en detalle estos conceptos, así como las recomendaciones para la protección de las pacientes y trabajadoras. En tanto que la publicación ICRP (2003) realiza una revisión crítica de la publicación anterior, basada en nuevos datos sobre efectos biológicos y evaluaciones de estudios en animales y seres humanos después de la radiación.

## Referencias

- Autoridad Regulatoria Nuclear (ARN) (2007). Efectos biológicos de la radiación. En *Curso de protección radiológica. Nivel técnico*. Buenos Aires: ARN. Copia mimeografiada.
- IAEA (2000). *The radiological accident in Yanango*. Viena: STI/PUB/1101.
- IAEA (2004). Accidental overexposure of radiotherapy patients in Bialystok. Viena: STI/PUB/1180.
- IAEA (2017). *Protección Radiológica en Radiodiagnóstico y en Radiología Intervencionista*. Disponible en <https://www.iaea.org/file/2017/>
- ICRP (2000). Avoidance of Radiation Injuries from Medical Interventional Procedures. *ICRP Publication 85. Ann. ICRP 30 (2)*
- ICRP (2000). Pregnancy and Medical Radiation. *ICRP Publication 84. Ann. ICRP 30 (1)*.
- ICRP (2003). Biological Effects after Prenatal Irradiation (Embryo and Fetus). 90. Ann. ICRP 33 (1-2).
- ICRP (2007). *Recomendaciones de la Comisión Internacional de Protección Radiológica*, Publicación 103. [Traducción oficial al español de la Sociedad Española de Protección Radiológica]

Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) (1999). *Sobreexposición accidental de pacientes de radioterapia en San José (Costa Rica)*. Viena: STI/PUB/1027.

UNSCEAR (2000). *Sources and Effects of Ionizing Radiation*. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Vol. II: Effects. New York, NY: United Nations.