

CAPÍTULO 6

Efectos de la radiación ionizante en el individuo

Alba Güerci

Figura 6.1. *Aspetti di vita quotidiana, vomito, Tacuino Sanitatis, Ca. Maestro desconocido.*



Nota. Fuente: Dominio Público.

Introducción

Como hemos visto, las lesiones celulares inducidas por radiación, en caso de no repararse correctamente derivan en efectos cardinales como la mutación o la muerte celular, que son la base de las secuelas observadas a nivel del organismo. Según el evento, el resultado será diferente para el individuo. Por un lado, puede suceder que cuando se supera cierto nivel de dosis, se muera un gran número de células que lleva a la pérdida funcional del tejido. Esto constituye un *Efecto Determinista*, cuya probabilidad de ocurrencia y gravedad aumenta por encima de un umbral hasta su valor máximo (100%), pero es nula por debajo de este valor. Por otro lado, puede suceder que las células irradiadas sobrevivan, pero con cambios en el genoma, dando lugar a *Efectos Estocásticos*, de naturaleza aleatoria. Si la célula que porta la mutación es un gameto, podrá transmitirse a la descendencia del individuo, dando lugar a un *efecto hereditario*. Si en cambio, la mutación sucede en una célula *somática* la consecuencia podría ser la *carcinogénesis*. La probabilidad de ocurrencia de estos efectos estocásticos es función de la dosis; no presentan umbral. No obstante, la gravedad no guarda relación alguna con el nivel de exposición (Figura 6.2).

Figura 6.2. Representación gráfica de la ocurrencia de efectos determinísticos y estocásticos.

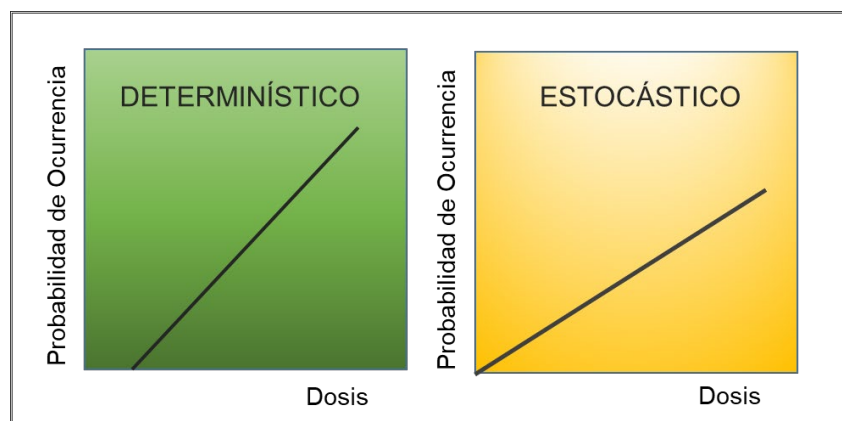


Tabla 1.6. Fundamentos celulares de los efectos radioinducidos a nivel del individuo.

TIPO DE EFECTO	NIVEL INDIVIDUO	NIVEL CELULAR
DETERMINÍSTICO	Disfunción del tejido u órgano. Síndrome Agudo de Radiación	Muerte: apoptosis, necrosis, etc.
ESTOCÁSTICO	Cáncer, problemas hereditarios, defectos congénitos	Mutaciones

Efectos Deterministas

A partir de experimentación en animales y de información obtenida de las exposiciones de Hiroshima, Nagasaki, como así también del accidente de Chernobyl, se pudieron describir los eventos que suceden luego de la exposición a dosis altas de radiación ionizante. Estos efectos se producen cuando todo el cuerpo o parte de él, se expone a dosis de radiación que inducen la muerte de un número de células, que no puede restituirse por la proliferación de las células vivas. Esta pérdida celular puede deteriorar la función de un órgano o tejido y derivar en un escenario clínico crítico. Estas dosis se alcanzan cuando se supera un umbral, que ha sido establecido en el valor necesario para inducir el efecto en al menos el 1 - 5% de los individuos expuestos. Tanto la gravedad de estos efectos como su frecuencia varían en función de la dosis.

Según la forma de exposición externa o interna, instantánea o prolongada, los efectos pueden alcanzar a todo el organismo o sólo a una zona. En la sobreexposición total, la insuficiencia de órganos vitales puede derivar en la letalidad. La disfunción se hará evidente, según la cinética de recambio celular del tejido afectado. De esta manera, se entiende la razón por la cual diferentes órganos expresan insuficiencia en distintos rangos de dosis. El abordaje de estos efectos considera la distribución espacial y temporal de la dosis sobre el cuerpo, como se describe a continuación.

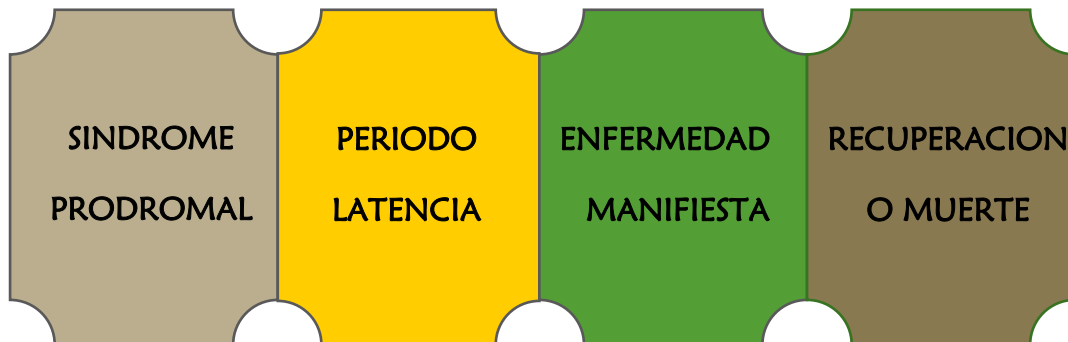
Síndrome Agudo de Radiación (SAR)

La respuesta del organismo ante una exposición aguda (minutos), involucra signos y síntomas particulares dentro de un cuadro clínico que se conoce como *Síndrome Agudo de Irradiación* (SAR). Según la dosis recibida en todo el cuerpo, se pueden distinguir tres formas de este cuadro: Hematopoyética, Gastrointestinal y Neurológica.

Generalmente, luego del episodio de exposición, en minutos u horas siguientes, aparecen ciertos síntomas que duran sólo unos días. Esta etapa denominada *Prodrómica*, es seguida por un período de *latencia* sin síntomas, que puede durar desde algunas horas a varias semanas. Luego surgirá la fase aguda final, potencialmente letal. En ella se manifiestan diversos síntomas, vinculados a trastornos hematopoyéticos, gastrointestinales, cutáneos y cerebrovasculares. La sobrevida y el modo de perecer, dependerá de la dosis recibida. Se identificaron tres formas de muerte que pueden superponerse. A exposiciones muy altas (alrededor de 100 Gy), el deceso ocurre entre las 24 y 48 horas posteriores, por disrupción neurológica y cardiovascular (*Síndrome Cerebrovascular*). A niveles intermedios (5 a 12 Gy), la defunción ocurre sobre los 9 o 10 días y está asociada a diarrea profusa y sangrienta y destrucción de la mucosa gastrointestinal (*Síndrome Gastrointestinal*). Finalmente, a dosis más bajas (2,5 a 5 Gy), el fallecimiento ocurre desde semanas a un par de meses luego de la exposición y es causado por efectos sobre los órganos formadores de sangre (*Síndrome Hematopoyético*). Se produce una depleción de las *stem cells* de tejidos autorrenovables críticos, como el epitelio intestinal y células sanguíneas circulantes.

Las diferencias de dosis y tiempo reflejan las variaciones en la cinética de renovación celular entre los sistemas involucrados y la cantidad de daño tolerable antes de la muerte.

Figura 6.3. Etapas del Síndrome Agudo de Radiación.



Fase Prodrómica

El tiempo de presentación de síntomas característicos así como su severidad y duración, varían con la dosis recibida. Con algunas decenas de Gy, se espera que aparezcan síntomas a los 5-15 minutos y hasta los 30 minutos. El cuadro permanecerá unos días pero irá disminuyendo gradualmente en intensidad hasta llegar al Síndrome Cerebrovascular, o en dosis más bajas al Gastrointestinal, ambos fatales. A dosis más bajas, las predicciones son difíciles por la interacción entre muchos factores. Una fase prodrómica severa indica pronóstico y anuncia al final un período prolongado de aplasia hematológica aguda, acompañado por infecciones potencialmente fatales, anemia y hemorragia. La duración de esta fase es inversamente proporcional a la dosis y puede durar desde pocas horas hasta dos o más semana. Su ausencia y avance hacia etapas siguientes puede indicar que se recibió una dosis muy alta.

Los signos y síntomas de este período, pueden ser gastrointestinales y neuromusculares. Los primeros involucran: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, constipación, salivación, pérdida de fluidos, deshidratación y pérdida de peso. Los segundos incluyen: fatiga, apatía, sudoración, fiebre, cefaleas e hipotensión. También se ha visto vértigo, taquicardia, irritabilidad e insomnio. Esta fase continúa con un período sin síntomas, donde el paciente puede sentirse bien.

El diagnóstico del SAR puede realizarse mediante datos de laboratorio, por conteo de linfocitos circulantes (sensibilidad: hasta 0,5 Gy), cuya descenso es útil para determinar el nivel de exposición de manera temprana. Asimismo, el análisis de aberraciones cromosómicas estructurales en estas células, es el ampliamente aceptado y confiable para dosimetría biológica y su implementación se ha establecido en laboratorios de protección radiológica de diferentes países. Su límite de detección es de 0,2 Gy para rayos X o gamma.

Tabla 2.6. *Síndrome Agudo de Radiación. Signos y síntomas esperables.*

Signos y síntomas a ser esperados para dosis cercanas a la DL ₅₀	
Neuromuscular	Gastrointestinal
Fatiga	Anorexia, Náuseas, Vómitos
Signos adicionales esperados para dosis superiores	
Fiebre, Hipotensión	Diarrea inmediata

Síndrome Cerebrovascular

Una dosis de cuerpo entero de 100 Gy de rayos X (o su equivalente de neutrones), ocasiona la muerte en uno o dos días. El síndrome puede desatarse a dosis mayores a 50 Gy, con una fase prodrómica rápida y corta. La latencia también es breve y sobre las 4-6 horas desde la irradiación, aparece la fase final con sintomatología neurológica y progresando hasta la muerte.

En este nivel de dosis, todos los sistemas orgánicos se dañan severamente. El daño en el sistema cerebrovascular que lleva a la muerte rápida, impide que la falla en otros sistemas llegue a expresarse. Los síntomas varían con la dosis; se observa náusea severa, vómitos y en minutos, síntomas psíquicos como desorientación, irritabilidad, pérdida de coordinación muscular, problemas respiratorios, diarrea, convulsiones, coma y finalmente la muerte. Si bien no puede precisarse su causa exacta, la muerte inmediata por este síndrome se atribuye a eventos que suceden en el SNC. Se presume que el daño a la microvasculatura, que exagera la permeabilidad vascular, ocasiona aumento de fluido cerebral y de la presión endocraneal, con edemas y hemorragia.

Un ejemplo de este cuadro es el accidente nuclear de Los Álamos (1958), donde un trabajador recibió una dosis entre 39 y 49 Gy de neutrones y rayos gamma (con zonas expuestas a más de 120 Gy). A pocos minutos del accidente, entró en estado de shock e inconsciencia y murió 35 horas después de ocurrido el episodio.

Síndrome Gastrointestinal

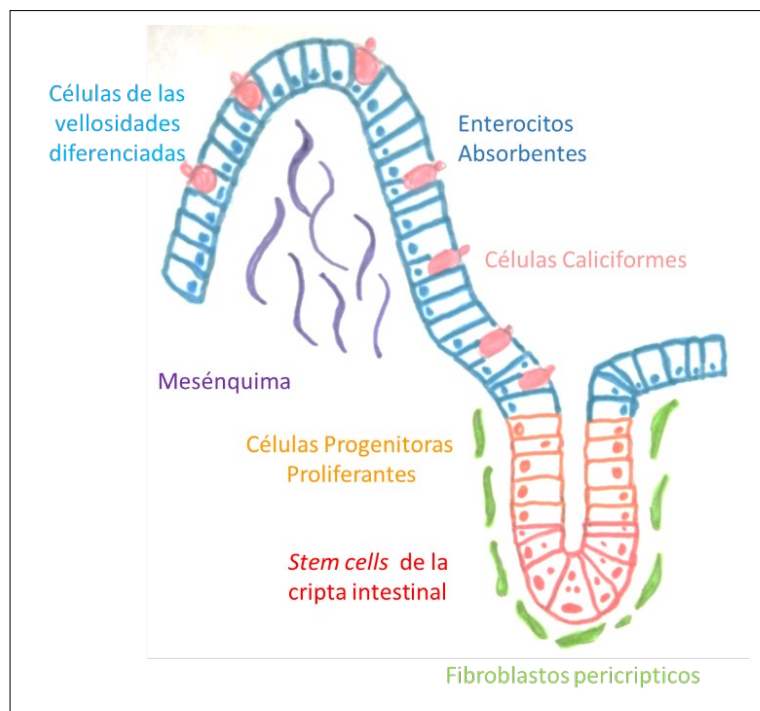
Los síntomas característicos se dan luego de la exposición de todo el cuerpo a dosis entre 6 y 10 Gy de rayos X (o su equivalente en neutrones) y constituyen náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, letargia y lentitud. La diarrea prolongada por varios días, es indicativa de una dosis mayor a 10 Gy, inevitablemente fatal. No hay registros de sobrevivida a dosis mayores o iguales a 10 Gy. Desde el día 2 al 5 post-irradiación dura la fase latente. En la enfermedad manifiesta, vuelven a aparecer náuseas, vómitos y diarreas con fiebre. Se observan signos de pérdida de peso, agotamiento extremo y finalmente el fallecimiento entre los 3-10 días posteriores a la exposición. La sintomatología se debe a la lesión del tramo gastrointestinal y en parte a la de la médula ósea. El intestino delgado pierde su mucosa y se da un cuadro de mala absorción, pérdida de líquidos, proteínas y electrolitos, surgiendo deshidratación y hemorragias intestinales. Se favorece la infección generalizada por los gérmenes del intestino, sobre todo, si hay leucopenia por afección de la médula ósea y depresión inmunitaria.

Los síntomas y la muerte por este síndrome, se atribuyen a la pérdida de la capacidad de repoblación del epitelio de recubrimiento gastrointestinal. Este epitelio es un tejido autorrenovable

compuesto de *stem cells*, células proliferantes y células maduras funcionales. En las criptas intestinales más profundas están las células que se dividen, suben a las vellosidades y se diferencian como células funcionales (Figura 6.4). En la parte superior de las vellosidades, las células se desprenden con frecuencia y son reemplazadas por las originadas en las criptas. Una capa de sólo una célula de espesor, separa los vasos sanguíneos del contenido del intestino. Una dosis de 10 Gy, esteriliza una gran proporción de estas células en división de la cripta, pero afecta poco a los compartimentos de células diferenciadas y funcionales. Como las células que mantienen a los otros compartimentos son las que se mueren, no pueden reemplazar a las que se pierden y el intestino pierde las vellosidades en pocos días. La tasa de pérdida depende de la dosis. En el momento de la muerte, las vellosidades son planas y casi sin células (erosión del epitelio intestinal).

Las personas que desarrollan este síndrome, reciben una dosis mayor a la necesaria para desarrollar el Síndrome Hematopoyético y la muerte ocurre antes de que pueda expresarse el efecto sobre este sistema (por la diferencia en la cinética de depleción). Esta forma del SAR, se observó en bomberos de Chernobyl quienes fallecieron días después del accidente.

Figura 6.4. Epitelio de recubrimiento gastrointestinal.



Síndrome Hematopoyético

La exposición a dosis de 2,5 a 5 Gy involucra la muerte, si ocurre daño irreversible al sistema hematopoyético. La radiación elimina a las células precursoras mitóticamente activas y así disminuye el reemplazo de células maduras, rojas, blancas y plaquetas. Estos elementos circulantes alcanzan un valor mínimo en algunas semanas, cuando comienzan a morir y el suministro desde la población precursora devastada, es inadecuado para reemplazarlas.

La fase prodrómica surge a pocas horas, con vómitos, náuseas y diarreas. Luego de una latencia que varía según la dosis (desde días hasta tres semanas), se manifiesta este síndrome con marcada leucopenia y disminución de plaquetas. La inmunidad deprimida lleva a infecciones graves y fiebre. Asimismo habrá hemorragias por trastornos de la coagulación, agravando la anemia dada por la lesión medular. El cuadro clínico se acompaña de escalofríos, fatiga, petequias, úlceras bucales y también puede aparecer depilación. Si las dosis son menores a 3Gy la médula puede regenerarse y hacia la quinta semana comenzar la recuperación. Dosis mayores conducen a la muerte en 2-6 semanas. Este cuadro se vio en operarios y bomberos en Chernobyl, expuestos a más de 1 Gy. Mientras que algunos no pudieron recuperarse, muchos lograron sobrevivir con cuidado médico.

Con objeto de poder comparar los efectos letales de distintos 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 que significa la dosis letal necesaria para matar al 50% de la población expuesta al cabo de 30 días. La DL 50/30 está en el orden de los 2,5 a 3 Gy para el hombre (irradiación a cuerpo entero). Si bien dentro de una población hay muchos factores que influyen, el pico de muerte ocurre a los 30 días, pudiendo continuar hasta el doble de tiempo (DL 50/60).

Síndrome cutáneo radioinducido (SCR)

Algunas radiaciones de poca penetración como las partículas Beta o los fotones de baja energía, pueden depositar exceso de dosis sólo superficialmente e inducir lesiones cutáneas pero sin desencadenar SAR. El *Síndrome Cutáneo Radioinducido* refiere a efectos sobre la piel, que comprometen su función como barrera física e inmunológica. Estas quemaduras se diferencian de las térmicas o químicas en el retraso en su manifestación y la desintegración tisular recurrente, aún hasta luego de la formación de escaras o cicatrices. El síndrome comprende la afección de la proliferación celular junto con procesos inflamatorios; representa la falla de la regeneración tisular durante el proceso de cicatrización normal. Según la dosis recibida, el daño se presenta en horas o semanas y se puede exteriorizar secuencialmente en forma aguda como picazón u hormigueo, eritema, edema, descamación seca y húmeda, seguida o no por lesiones crónicas como necrosis, úlceras, cambio en la pigmentación y fibrosis. También puede observarse depilación e infecciones crónicas o recurrentes. El umbral para eritema es cerca de 6 Sv. Para dosis superiores a 10 Sv, el daño empeora progresivamente hacia descamación seca y luego húmeda, ampollas, ulceración y finalmente necrosis. En relación, las personas afectadas por accidentes o exposiciones médicas (radioterapia o radiología intervencionista) padecen de una calidad de vida disminuida.

Figura 6.5. Síndrome Cutáneo Radioinducido.

Nota. Cuadro debilitante similar a quemaduras de segundo grado. Gentileza Dra. Mercedes Portas.

Si bien el proceso es progresivo, su evolución varía según el individuo y depende de varios factores, como la susceptibilidad genética y presencia de comorbilidades. Se ha visto que los indicadores del proceso inflamatorio podrían ser marcadores potenciales para el seguimiento de esta patología, aportando información complementaria para el abordaje del paciente. El reclutamiento y extravasación de leucocitos circulantes, determina el inicio y progresión de la reacción inflamatoria y es organizado por moléculas de adhesión (ICAM-1 y β 1 Integrina) expresadas por estas células y células endoteliales. Se ha podido comprobar una expresión significativamente aumentada de β 1 Integrina en linfocitos de los pacientes con SCR respecto de un grupo control, con mayor expresión en paciente con lesiones más graves, respecto de aquellos con sintomatología leve. Asimismo, también en estos individuos se observó una alteración en la homeostasis de los linfocitos T (CD4+/ CD8+), cuya frecuencia aumentada se ha visto en varios desórdenes inflamatorios y se determinó un aumento significativo en los niveles plasmáticos de la PCR (Proteína C Reactiva), marcador de fase inflamatoria aguda.

Efectos deterministas localizados

La respuesta que puede suceder luego que un órgano o tejido en particular haya sido expuesto a una dosis determinada de radiación, dependerá en gran parte de cuanto pueda tolerar. Será decisivo el nivel de pérdida celular y la capacidad de recuperación inherente al tejido. Así se entiende que hay un volumen crítico y una organización celular responsables de la disfunción tisular.

Comenzando por el órgano más grande del cuerpo, los efectos de la irradiación de la piel, dependen tanto de la dosis recibida como del área y profundidad alcanzada. La severidad respeta la escala de quemaduras comunes: eritema, edema, ampollas, úlceras, necrosis y esclerosis. A modo de ejemplo, considerando un área aproximada de 3 cm de diámetro,

puede observarse eritema en exposiciones de 3 a 10 Gy, radio-dermitis (seca – exudativa) a partir de los 10-15 Gy y hasta los 25 Gy y finalmente necrosis a dosis que superan los 25 Gy. Cabe aclarar que si el área es menor se toleran dosis más altas, lo mismo que si se administran de manera fraccionada.

Por otra parte, uno de los tejidos más radiosensibles es el hematopoyético. A partir de 0,5-1 Gy se pueden advertir cambios. Como información para la exposición ocupacional, se estima una dosis umbral mayor a 0,4 Sv/año para detectar depresión en la hemopoyesis, y mayor a 1 Sv/año para inducir aplasia medular letal. Bajo otra perspectiva, se evidenció reducción de leucocitos hasta algunos años después del tratamiento radiante de mama (Dosis total: 50 Gy).

En cuanto a la vulnerabilidad del sistema digestivo, la zona más radiosensible es el intestino delgado. Dosis superiores a 10 Gy en un área grande pueden ser letales, con síntomas como diarrea, dispepsia, úlcera, estenosis y obstrucciones. Asimismo, como producto de la fibrosis inducida, también pueden manifestarse efectos tardíos, luego de meses o años desde la exposición, en forma de obstrucciones, constricciones, adherencias y hasta perforaciones y fístulas. Al mismo tiempo, ha sido observado que la función renal puede reducirse con dosis de 20 Gy administrados durante 3-4 semanas, con cambios en la hipertensión arterial.

En el tórax, el órgano más sensible a la radiación es el pulmón. Luego de su exposición, se puede desarrollar neumonitis y posteriormente fibrosis. El volumen irradiado es importante, en tanto si se ve afectado gran parte de él, la neumonitis puede ser letal. Para exposiciones agudas los valores de la DL_{50} son 8 - 10 Gy y para exposiciones fraccionadas suben a 20 - 30 Gy. Por otra parte, el corazón no es considerado como un órgano radiosensible. No obstante, 40 Gy administrados de manera fraccionada, puede inducir degeneración miocárdica y más de 60 Gy derrame pericárdico letal. En estos niveles de dosis, también se van produciendo cambios que llevan al estrechamiento de los vasos y reducción de la irrigación.

En lo que respecta a las gónadas, el ovario es muy radiosensible. Exposiciones únicas de 2-6 Gy producen esterilidad temporal. Estos valores suben cuando la exposición es fraccionada. Para los testículos, dosis de 0,1 - 0,15 Gy producen esterilidad temporal y permanente cuando son mayores a 6 Gy.

En el caso del sistema nervioso, dada su poca capacidad de repoblación se re-consideró su categorización como radioresistente. El cerebro puede llegar a resistir la exposición fraccionada de 55 Gy. La médula espinal menos (35-50 Gy); la lesión radioinducida será inversamente proporcional a la longitud de médula irradiada. Respecto a los órganos de los sentidos, especialmente el ojo, hay abundante evidencia que el cristalino es particularmente sensible a la irradiación. Una exposición cercana a 1 Gy, o de lo contrario 4 Gy administrados de manera fraccionada, pueden derivar con la formación de cataratas. Del sistema endócrino, se destaca la radioresistencia tanto estructural como funcional de la tiroides. No obstante, el hipotiroidismo es el efecto determinístico tardío más frecuente.

Para finalizar, se refiere que los tejidos de soporte, tanto hueso como cartílago, son más sensibles en fases de desarrollo que en adultos (con escasa regeneración) y que suelen ser proclives al trauma e infección, luego de la irradiación.

Efectos Estocásticos

Figura 6.6. *Las manos del doctor Moore*. Diego Rivera.



Nota. <https://historia-arte.com/obras/las-manos-del-doctor-moore>

Carcinogénesis radioinducida

Como su nombre lo indica, la carcinogénesis es la sucesión de eventos que conducen al surgimiento de un cáncer. Bajo este nombre se reúne a un grupo de patologías que si bien afectan a distintos órganos, presentan como elemento común el crecimiento celular ilimitado, invasivo y potencialmente letal. Su origen es la afección del ciclo celular, como consecuencia de anomalías genéticas, que modifican la producción y función de diversas proteínas. Desde el punto de vista clínico es un proceso complejo, que se evidencia luego de una serie de cambios ocurridos a lo largo de un tiempo prolongado, denominado período de latencia.

El riesgo de cáncer por exposición a radiaciones ionizantes (RI) ha sido reconocido casi desde el comienzo de su uso con fines médicos, estableciendo una dualidad costo - beneficio, que constituye el motivo cardinal de la Protección Radiológica. A partir de estudios desarrollados en modelos *in vivo* y fundamentalmente del análisis de sobrevivientes de la tragedia de Hiroshima y Nagasaki, como también de individuos expuestos por motivos médicos, se han identificado factores que influyen en este proceso. De esta manera, se entiende a la radiocarcinogénesis como un fenómeno estocástico, en el cual las RI como agentes inductores, tienen la capacidad de inducir mutaciones, aún a dosis bajas.

Si bien el aumento de la tasa de mutación puede ser el inicio de la evolución carcinogénica, la fuerza y diversidad de los mecanismos de defensa del organismo también son clave. Además de las lesiones celulares inducidas por la radiación, el control de la proliferación celular, la vigilancia inmune y la presión del microambiente juegan un papel fundamental. De esta manera, hoy en día se concibe más significativo el rol del estroma que los propios cambios de la célula iniciada, en tanto controla su progreso y devenir. En adición, algunas patologías de base pueden influir sobre el destino celular, como así también mutaciones en genes de reparación o apoptosis (ejemplo p. 53), que aumentan sustancialmente el riesgo. Atento a esto, entendemos que la unidad funcional de la radiocarcinogénesis es el tejido. Esto implica, células irradiadas, células no irradiadas y el entorno. Histológicamente, cada célula inserta en un microambiente es parte de una red, donde interactúa permanentemente con células del mismo o diferente tejido. Estas interacciones condicionan la detención o expansión de la proliferación tumoral. Así, una célula irradiada rodeada de células intactas, en ausencia de promotores quedará latente o no proliferará. Entre las señales que establecen la evolución carcinogénica, los factores implicados en estrés oxidativo, las citoquinas inflamatorias y particularmente TFG- β juegan un rol crucial. A modo de síntesis, las características habilitantes de este proceso se muestran en la Figura 6.3

La carcinogénesis generalmente lleva dos o tres décadas y puede ser entendida en tres etapas: una **iniciación**, donde se instauran mutaciones en genes que regulan el ciclo celular; una **promoción**, que puede transcurrir tiempo después y comprende la acción de diversos agentes que promueven la adquisición de nuevas mutaciones (hormonas, inflamación, etc.) y una **progresión**, que implica el inicio de la multiplicación celular. En término de mutaciones, se estima que son necesarios de 6 a 10 de estos cambios (algunas menos en leucemias), improbables sólo por azar, excepto si la proliferación celular es intensa o la inestabilidad genética alta. Asimismo, además de mutaciones y aberraciones cromosómicas, hay cambios epigenéticos (metilaciones de dinucleótidos CpG), que favorecen el desarrollo tumoral.

Figura 6.7. Rasgos distintivos del cáncer.



Nota. (Adaptado de *Hallmarks of cáncer*. Hanahan D y Weinberg RA)

Asimismo, en términos de radiocarcinogénesis, debemos considerar la protección ejercida por compuestos antioxidantes y la activación de vías de reparación o muerte celular (apoptosis, senescencia). Estos procesos difieren en su eficacia según la dosis, la cual influye en el número y complejidad de las lesiones radioinducidas. Con el aumento de la dosis o su tasa, aumenta el daño genotóxico y es más difícil de resolverlo; ya sea por interferencia entre los sistemas de reparación activados simultáneamente, o porque si hay muchas lesiones próximas, aumenta la probabilidad de interacción entre ellas.

Por otra parte, experimentos *in vitro* demostraron que dosis menores a 200 mGy, no alcanzan para activar la señalización e inducir la reparación del ADN. Se observó una baja frecuencia de mutación, en tanto las células lesionadas mueren o no se dividen. Dentro de este rango, al aumentar la dosis se activa la apoptosis eliminando células iniciadas y las que subsisten son controladas por las células sanas. La muerte celular se estabiliza entre 100-200 mGy para evitar desorganizar al tejido. Entre 0,2 y 1Gy disminuye la letalidad y toma lugar la reparación eficaz, que coexiste con la mutagénesis y “algo” de muerte celular, la cual será nuevamente disparada con el aumento de lesiones, por exposiciones mayores a 1Gy. La acumulación de mutaciones y la desorganización tisular ocasionada por muerte de las células, impulsan por homeostasis la proliferación celular (para sustituir células perdidas), favoreciendo el escape de la proliferación de células iniciadas. Estos mecanismos varían según tejido y estirpe tumoral. Asimismo hay que considerar que la eficacia del sistema inmune, depende no sólo de su status funcional, sino también de la edad alcanzada por el individuo. Habitualmente, la frecuencia de mutación es baja a dosis inferiores a 2 Gy, dado que células con ADN lesionado mueren o no se dividen. Y en general si hay reparación, el proceso es fiel a dosis y tasas bajas.

Asimismo, se ha sugerido que la exposición a dosis bajas disminuiría la frecuencia de cáncer, por estimulación de las defensas antioxidantes que reducen lesiones genotóxicas y también del sistema inmune, que elimina células dañadas. Esta respuesta conocida como **Hormesis**, si bien actualmente es tenida en cuenta, sigue siendo discutida.

Figura 6.8. Radio-carcinogénesis.



Nota. Si bien la mutación somática es importante en este proceso, hay otros cambios para comprender la adquisición del fenotipo tumoral, causados por la radiación y otros agentes. La inflamación puede ayudar a la ganancia de capacidades celulares distintivas, modificando el microambiente y promoviendo liberación de ROS, significantes para patogénesis tumoral (mutaciones).

De acuerdo a lo expuesto, entendemos que la radiocarcinogénesis es un fenómeno complejo (Figura 6.8). La relación dosis-efecto presenta una forma complicada, que varía según las especies y tejidos y es influida por la frecuencia espontánea de cada tipo de tumor. Si bien los datos aportados por experimentación animal e *in vitro* son valiosos, se debe cuidar extrapolar a nuestra especie, en tanto es un sistema diferente. La estimación más robusta del riesgo será la aportada por datos epidemiológicos, que consideran variables significativas como la estirpe tumoral, clase de radiación, dosis y tasa, edad, estatus inmunitario y toxicidad ambiental. Hasta el momento, el estudio más elocuente es el seguimiento de los sobrevivientes de los bombardeos de Hiroshima y Nagasaki (*Life Span Study*), que constituye el único acontecimiento en el que se irradió un número elevado de individuos y transcurrió un tiempo suficiente para poder detectar los efectos de las radiaciones. Si bien se están desarrollando estudios sobre Chernobyl, donde las dosis fueron más bajas, el período transcurrido aún es limitado para sacar conclusiones válidas. Hasta el momento ningún estudio a nivel poblacional pudo detectar el efecto carcinogénico de las dosis bajas de RI. Por lo tanto, para estimar su riesgo fue necesario realizar extrapolaciones a partir del estudio de mayor respaldo epidemiológico (*Life Span Study*).

La cohortes de Japón evidenciaron un exceso de muerte por cáncer, leve pero significativo, por la irradiación. Los cánceres más frecuentes fueron tiroides, mama, pulmón, estómago, colon

y leucemias. Una observación importante fue la influencia de la edad al momento de la irradiación. La infancia o adolescencia presentan mayor riesgo que los adultos, sobre todo para cáncer de tiroides y mama (Figura 6.8). En cuanto a la frecuencia de tumores sólidos se propuso una relación lineal dosis-efecto, pero carece de buen ajuste entre 0,005 y 2 Gy. En adición, el exceso de cáncer es significativo para dosis mayores a 100 mSv. Dosis mayores a 200 mSv aumentan las afecciones no tumorales.

Figura 6.9. Monumento a la Paz de los Niños. Parque conmemorativo de la Paz Hiroshima.



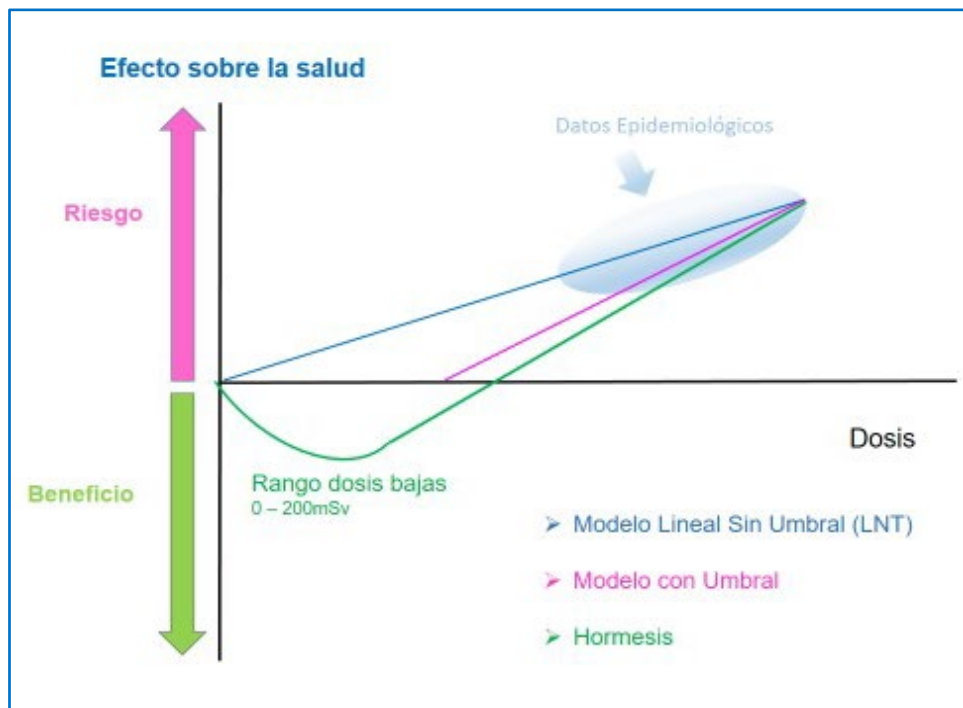
Nota. Construido gracias a fondos recaudados por alumnos y compañeros de una niña fallecida por leucemia, consecuente a la bomba atómica del 6 de agosto de 1945. Fuente: *HiroshimaPaperCranes6682.jpg*. Dominio Público

Atento a lo expuesto, en la actualidad, el modelo utilizado para la proyección del riesgo carcinogénico es el *Modelo Lineal sin Umbral* (LNT: del inglés Linear No Threshold), con base en las observaciones de las poblaciones japonesas antes mencionadas. El mismo asume que la respuesta biológica a la exposición a radiaciones es lineal, aún con dosis muy bajas y que no existe un umbral de dosis a partir del cual se produzcan efectos. Si bien fue adoptado por el organismo internacional de mayor experticia en el campo, la *ICRP (Comisión Internacional de Protección Radiológica)*, y otras instituciones pertinentes (OIEA, UNSCEAR, etc.), su validez en el rango de dosis bajas es discutida. Se argumenta que al no saber si los mecanismos biológicos que operan en estos niveles son similares a los que se inducen con dosis altas, se debería invalidar las extrapolaciones que fueron realizadas desde ellas. Mientras algunos sostienen que no hay evidencia que no existe un umbral, otros sugieren más correcta una relación curvilínea-lineal, tanto para tumores sólidos como para leucemias. Por otro lado, hay quienes sostienen que los efectos de las dosis bajas de radiación, se anulan mediante mecanismos de defensa en los que una respuesta adaptativa induce **hormesis** (efectos benéficos). El límite de la capacidad de defensa determinaría un umbral, más allá del cual surgirían los efectos adversos. La respuesta lineal cubriría sólo un rango de dosis

limitado. Finalmente, hay quienes sostienen que los efectos a dosis bajas de radiación son mayores de lo que asegura el modelo, en tanto hay mecanismos biológicos que amplificarían el daño, como es el caso de los efectos no centrados (“bystander”). No obstante y a pesar de todo lo expuesto, aún no hay evidencia robusta que posibilite reemplazar el LNT, y otorgar protección segura de las exposiciones radiantes.

El interés del LNT es otorgar una idea del riesgo máximo para dosis de 10 a 100 mSv. Sin embargo, hay quienes consideran que sobreestima el riesgo de dosis menores a 100 mSv y podría influir negativamente para exámenes radiológicos, con graves consecuencias para salud de la población. Del mismo modo, no sería correcto utilizarlo por debajo de los 10 mSv. Pero por otra parte, es aceptable sobreestimar los riesgos cuando se trata de trabajadores, para los que se prescribe una dosis límite de 100 mSv/5 años o sea un promedio de 20 mv/año, con la condición de no superar nunca los 50 mSv en un año.

Figura 6.10. Representación gráfica del Modelo LNT, con Umbral y de la Hormesis.



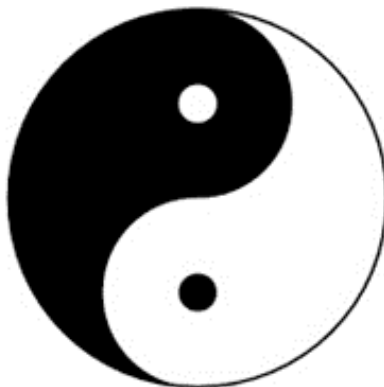
En términos radiobiológicos, se menciona que entre 5 y 10 mGy se lesionan pocas células, que si bien se eliminan por apoptosis, pueden llevar a la repoblación celular. A mayores dosis, este número aumenta e intervienen los sistemas de reparación para no poner en peligro al tejido (a pesar que con el tiempo pueda surgir un tumor). Cuanto mayor es la dosis y/o tasa, menor es la eficacia de estos sistemas. El riesgo de carcinogénesis *podría* ser bajo o nulo para exposiciones de 10 a 20 mGy, pero hay quienes sitúan el umbral alrededor de 50 mSv.

También el accidente de Chernobyl, expuso a millones de personas a dosis muy diversas de radiación. Mientras los bomberos que acudieron de inmediato recibieron desde 1 a 16 Gy (varios murieron luego de una década por cáncer radioinducido), para los individuos afectados a la descontaminación, la exposición fue diversa y no pudo verificarse un aumento de

leucemia. Si bien 5 millones de personas vivieron en áreas contaminadas, aún no hay datos fehacientes sobre la incidencia real en morbi/mortalidad de estas poblaciones. No se detectó aumento de cáncer, salvo tumores de tiroides infantiles. Sí se observaron cuadros compatibles con la angustia social, por el desorden económico y sanitario: depresiones, suicidios (por miedo a la radiación), astenia, infecciones y abortos. La preocupación superó a la realidad y se tomaron decisiones desmedidas por desconocimiento. En tal sentido, debieran considerarse las recomendaciones de la ICRP.

Otra fuente de información la constituyen estudios de pacientes sometidos a prácticas diagnósticas o terapéuticas, que implican el uso de RI. En cuanto a la exposición a dosis bajas, se ha observado un aumento de cáncer de mama, en pacientes que frecuentemente realizaron radioscopías por neumotórax o radiografías de columna por escoliosis. Se propone una relación lineal superando un umbral de 500 mGy, y un efecto de dosis acumulada considerando el valor de estas prácticas (decenas de mGy). Se observó que el riesgo disminuye con la edad, demostrando la alta radiosensibilidad del tejido mamario en mujeres jóvenes. Los datos epidemiológicos sugieren que el riesgo es muy bajo para la inmensa mayoría de los exámenes. Sin embargo, los principios de justificación y optimización son en el estado actual de nuestros conocimientos y deben ser respetados. Así la mamografía está justificada como control preventivo y debe concientizarse a las mujeres que rehúsan hacerla por temor. En cuanto a pacientes oncológicos sometidos a tratamientos de radioterapia (RT), en principio hay que considerar la influencia de la predisposición genética o de algún factor particular (tabaco), que hayan sido determinantes en su patología. Es difícil descifrar el rol etiológico de las radiaciones. No obstante, gracias al mejor control de la enfermedad y aumento de sobrevida, se ha logrado poner en evidencia cánceres secundarios. Por ejemplo, el tratamiento radiante para cáncer de próstata, deviene en un aumento (6%) de la frecuencia de tumores sólidos (vejiga, recto pulmón, sarcoma), luego de 15 a 25 años. Como vemos, no sólo hay que considerar el volumen blanco, cuyas dosis están en el orden de algunas decenas de Gy, sino también las decenas de mGy que reciben los órganos adyacentes. De manera análoga, la radioterapia para cáncer mama, aumenta el riesgo de desarrollar leucemia mieloide, cáncer de esófago y cáncer de pulmón.

Figura 6.11. *La dualidad de las radiaciones en términos de la carcinogénesis radioinducida.*



En este yin-yan de las exposiciones terapéuticas, los tejidos más sensibles a la radiocarcinogénesis son tiroides, mama y hematopoyético. Es importante considerar la edad del paciente al momento del tratamiento, en tanto hay mayor riesgo cuando es más joven. Por ejemplo, la radiocarcinogénesis de mama disminuye a medida que aumenta la edad al momento de la irradiación, pero aún es significativa hasta 30 años. Luego de los 50 años el riesgo es despreciable. Por otra parte, la RT en mama es más riesgosa para mujeres menores de 40 años, y en tiroides para individuos menores de 20 años. Este riesgo disminuye después de la pubertad y se mantiene hasta los 40 años. De esta manera, se aconseja limitar estas prácticas para personas menores de 30 años, sobre todo si las mamas están en campo de irradiación, o elegir la técnica que permita exponer el mínimo volumen de tejido sano. Obviamente un factor crucial es la dosis. Cuando su acumulación supera los 3 Gy, el riesgo aumenta. En cuanto a la dosis/fracción, se estima que la carcinogénesis es despreciable para valores inferiores a 120 mGy, aun cuando la dosis total alcance varios Gy. Contrariamente a lo que se creía, el riesgo no disminuye a dosis altas por efecto letal sobre las células. Aumenta con la dosis, aún con dosis elevadas. Por otro lado el riesgo disminuye con la disminución de la tasa de dosis y el fraccionamiento, no obstante depende del tejido e individuo. También es importante el sinergismo entre factores de riesgo: mujeres con RT por cáncer de mama que fuman, tienen mayor riesgo para cáncer de pulmón. Finalmente, para irradiación parcial hay que considerar la dosis efectiva y factor de ponderación según el tejido irradiado. El riesgo es máximo para la médula ósea, las mamas, el colon, el pulmón y el estómago y diez veces menor para huesos, cerebro, riñón, glándulas salivales y la piel. Este parámetro debe ser considerado particularmente en RT, dado que cuanto mejores son los resultados terapéuticos, mayor es el riesgo de cáncer secundario. Según la edad y tratamiento del 2 al 10 % de los pacientes presentará un cáncer secundario dos o tres décadas posteriores al tratamiento.

En lo que concierne a exposiciones profesionales, los casos de leucemias y cánceres de piel reportados en radiólogos, fueron atribuidos a escenarios primitivos con dosis mayores y sin medidas de protección radiológica. Actualmente, si se respetan las normas el riesgo oncológico no aumenta. Respecto a los mineros, el ambiente que afrontan puede habilitar la sinergia entre diferentes factores, tales como tabaco, polvo, arsénico, silicio y humos diesel, además de elementos como el uranio o radón.

En síntesis y bajo los términos de este capítulo, considerar el riesgo de un efecto carcinogénico es fundamental en la práctica médica y varía en función de la dosis y su tasa y del tipo de tejido. La ICRP distingue los efectos determinísticos, donde existe un umbral más allá del cual la gravedad de los efectos crece con la dosis, y los efectos estocásticos, particularmente la inducción de cáncer, para los cuales actualmente se considera que no hay un umbral y aumentan con la dosis sin modificar su gravedad.

Efectos Hereditarios inducidos por la radiación

Figura 6.12. *Las tres edades de la mujer*. Gustav Klimt.



Nota. <https://historia-arte.com/obras/las-tres-edades-de-la-mujer>

Entendiendo por efectos hereditarios a aquellos que señalan una condición patológica transmisible a través de las generaciones, en este caso aludiremos a los daños genéticos inducidos por la radiación, que se pueden transmitir desde los padres hacia los hijos. Será necesario entonces, referir a la exposición de las gónadas y su repercusión sobre óvulos y espermatozoides, gametos mediante los cuales se transfieren los cromosomas, transmitiendo las características biológicas codificadas en el ADN hacia la descendencia.

La producción de espermatozoides comienza en la pubertad, en los tubos seminíferos de los testículos y dura toda la vida. Es un proceso de algunas semanas, con etapas de diferente radio-sensibilidad, y por eso los efectos de la radiación no son ni inmediatos ni uniformes. Se inicia en las espermatogonias, células germinales primordiales del sexo masculino, donde

se concatenan los mecanismos mitóticos y meióticos adecuados. En general, las postespermatogonias son más radioresistentes que las células madre, y las células maduras postmeiosis (espermatozoide), son más sensibles que las premeióticas. Esto puede ser por la selección en contra de células dañadas durante la gametogénesis, pero también por la radiosensibilidad intrínseca de los diferentes estadios. Luego de una exposición a radiación, el individuo seguirá fértil hasta que disponga de células espermáticas maduras. Cuando se agoten, presentará esterilidad temporal, hasta que puedan repoblar las espermatogonias por división celular. En términos de dosis, se estima que la exposición de los testículos a 0,15 Gy es suficiente para disminuir luego de 45 días la cantidad de espermatozoides. Dosis mayores a 0,5 Gy producen azoospermia y esterilidad temporal (dosis dependiente): mientras que exposiciones menores a 1Gy revierten el estado en un año, para 2 y 3,5 Gy es necesario el doble de tiempo. Si bien para la inducción de esterilidad permanente sería necesaria una dosis de 6 Gy, estudios en pacientes sometidos a radioterapia, indican que dosis de 2,5 a 3 Gy fraccionadas alcanzarían. Así, de manera inversa a lo que sucede con otros órganos, la irradiación fraccionada en las gónadas podría ser más severa. No obstante, esta esterilidad radioinducida no es acompañada por cambios hormonales, de la libido o de capacidad física.

Por otra parte, las mujeres presentan una cinética gonadal diferente. Las células germinales no son proliferativas. Todas las células en el estado de oogonios, progresan a oocitos en el embrión, y no hay células en división. Consecuentemente, en el adulto no hay *stem cells* pero si, tres tipos de folículos: inmaduros, casi maduros y maduros. Al nacer, una mujer tiene 1.000.000 de oocitos, los cuales se reducen a 300000 en la pubertad. Si bien la radiación es efectiva en inducir falla ovárica, depende de la edad. La dosis necesaria para instaurar esterilidad permanente, varía desde 12 Gy en la pubertad, hasta 2 Gy en el periodo previo a la menopausia.

Para abordar mejor la comprensión de los efectos hereditarios, recordaremos que en la fecundación, cada uno de los gametos aporta 23 de los 46 cromosomas apareados presentes en nuestras células. Los miembros de cada par contienen los mismos genes, codificando para la misma característica (cromosomas homólogos), excepto el par de cromosomas sexuales, que difieren en su información y determinan el sexo. El cromosoma Y se transmite vía paterna a hijos varones (XY) y el X se hereda de las madres para ambos sexos y de los padres en las mujeres (XX). Con respecto a la organización de la información genética en relación a las características del individuo, si bien hay rasgos codificados por un sólo gen (mendelianos), otros son determinados por varios genes (poligénicos) y están sometidos a una fuerte influencia ambiental (también se conocen como multifactoriales). Asimismo, también hay características codificadas por el ADN mitocondrial (extranucleares). Por otra parte, sabemos que de la secuencia de un gen sólo se transcriben y traducen los exones, mientras que secuencias externas regulan su expresión. De esta manera, la función génica no sólo puede ser alterada por pérdida o modificación de secuencias codificantes, sino también por alteraciones en sitios que regulan la expresión.

Considerando lo mencionado, tanto de manera espontánea como inducida por diferentes agentes, pueden originarse cambios en esta organización genómica, que impliquen un costo fenotípico: mutaciones en genes únicos, originando patologías mendelianas, desórdenes multifactoriales, constituyendo trastornos que involucran factores genéticos varios o finalmente aberraciones cromosómicas. En el primer caso, modificaciones, inserciones o pérdidas de las bases nitrogenadas, puede ser causa de cambios heredables, que según el modo de transmisión, pueden comportarse como dominantes, recesivos o ligados al sexo. Mientras que las mutaciones dominantes para poder expresarse sólo necesitan la presencia de un alelo (ej., acondroplasia, polidactilia), las recesivas requieren el aporte de ambos progenitores y pasan inadvertidas en los individuos heterocigotas (ej., fibrosis quística, fenilcetonuria). Finalmente, las mutaciones ligadas al sexo, necesitan estar en copia simple en el hombre o doble en mujeres para expresar la disfunción (ej., hemofilia, daltonismo).

Figura 6.13. Modelo de Herencia Mendeliana.

Aa x Aa		
GAMETAS	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

Por otra parte, las anomalías congénitas y muchos desórdenes crónicos como la diabetes, hipertensión o ciertas patologías cardíacas, son característicos de una herencia poligénica. En tanto, los rearrreglos cromosómicos suelen encontrarse en abortos espontáneos (40%) y en menos frecuencia nacidos muertos (6%). Asimismo, muchas lesiones del ADN que pueden derivar por ejemplo en translocaciones, cuando se heredan pueden provocar desbalances génicos y anomalías físicas o mentales.

En línea, si bien siempre se ha asociado a las radiaciones como agente causal de deformidades o monstruos, esto es falso. Este agente no introduce nuevas condiciones o efectos heredables. Sólo aumenta la frecuencia de los cambios ya instaurados en la población. Por esta razón, las mutaciones radioinducidas no pueden ser identificadas con respecto a las espontáneas y por ende su abordaje es dificultoso.

Figura 6.14. Jean-Michel Basquiat. Filisteos.



Nota. <https://historia-arte.com/obras/filisteos-de-basquiat>

La información de los efectos hereditarios de la radiación proviene casi íntegramente de experimentación animal. Los primeros estudios a nivel poblacional de los cambios genéticos radio-inducidos, fueron realizados en 1927 por Müller, en *Drosophila melanogaster*. La eficacia de este modelo asentía realizar experimentos con tamaños de muestras grandes, de fácil manejo y poco costo. A través de él, se demostró que la exposición a rayos X aumentaba la frecuencia de mutaciones, convenientemente detectables por cambios morfológicos o letales. En la era donde se impuso la Genética, estos resultados fueron elocuentes y evidenciaron no sólo que la radiación inducía mutaciones, sino también que se fueron acumulando y en términos evolutivos contribuyeron a la carga genética de la especie. Estas investigaciones valieron el premio Nobel y fueron utilizadas en los años 50 para establecer las recomendaciones de los límites permisibles de exposición a la radiación. Si bien los efectos hereditarios fueron considerados el mayor peligro de la radiación, con el tiempo y el avance del conocimiento, la atención se desplazó hacia los efectos carcinogénicos, que se fueron evidenciando en los sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki.

Por otra parte, luego de la Segunda Guerra Mundial, en un importante laboratorio de Estados Unidos, el matrimonio Russell lideró un megaproyecto con ratones, para determinar tasas de mutación bajo diferentes condiciones experimentales. Eligieron una cepa endogámica, que expresa 7 mutaciones locus específicas, mediante cambios en el color del pelaje o atrofia auricular. Si bien estas mutaciones pueden ocurrir espontáneamente, su incidencia aumenta por irradiación. El diseño experimental se sustanció irradiando tanto machos como hembras, con determinadas dosis, tasas de dosis y fraccionamiento. Las conclusiones más elocuentes fueron:

1. Hay una diferencia de radiosensibilidad para diferentes mutaciones, pero es posible hablar de una tasa de mutación promedio.

2. El efecto de la tasa de dosis es sustancial. La distribución de la dosis en el tiempo induce menos mutaciones que las exposiciones agudas, contrariamente a lo observado en *Drosophila*, donde las dosis fraccionadas son acumulativas. Este evento fue imperativo, para considerar el proceso de reparación del ADN.
3. Se pueden reducir las consecuencias heredables de la radiación, si se deja transcurrir un tiempo entre la exposición y la concepción (posiblemente por la reparación).
4. Los datos de los efectos hereditarios de la radiación provienen sólo de la experimentación en los machos, en tanto los ovocitos mueren aún con dosis bajas.

Los antecedentes de Hiroshima y Nagasaki indican que no hay un efecto detectable luego de la exposición aguda a dosis moderadas de radiación, sobre la salud de los hijos y nietos de los individuos expuestos. Cualquier secuela pasa desapercibida en el fondo de las mutaciones espontáneas. Dado que no se dispone de evidencia directa para nuestra especie, la información obtenida en ratones fue muy valiosa para la estimación del riesgo genético y asesoramiento en humanos. Por ejemplo, para individuos expuestos accidentalmente a 0,1 Gy, o pacientes jóvenes que recibieron radioterapia o realizaron radiodiagnóstico por columna lumbar o tracto gastrointestinal (con exposición de gónadas dentro del campo de irradiación), se pudo sugerir que transcurran al menos 6 meses para la planificación de la concepción, por las posibles consecuencias genéticas.

Si bien no hay un umbral para la inducción de mutaciones, su generación dependerá de la calidad de la radiación (mayor efectividad a alto LET) y de la tasa de dosis (tiempo durante el cual las células germinales son irradiadas). La relación dosis-respuesta obedece a la linealidad, para trazas únicas, o arreglo cuadrático para interacciones entre dos trazas independientes. Un factor ineludible es la radiosensibilidad de la línea germinal. En términos cromosómicos, se menciona que la radiación principalmente induce rupturas más que errores en su distribución y por ende desajuste numérico. No obstante, estos cambios no suelen asociarse a bajos niveles de exposición. Tan sólo del 1 al 6 % de las mutaciones espontáneas en humanos, puede ser atribuida a la radiación de fondo.

La estimación del riesgo de efectos heredables por irradiación en humanos, requiere dos datos: 1) el nivel basal de la tasa de mutación espontánea para humanos (738,000/millón) y 2) la dosis duplicadora (DD), que procede de experimentación en ratón y calcula las mutaciones radioinducidas, con aquellas que se producen espontáneamente. Es decir, la cantidad de radiación necesaria para producir tantas mutaciones como las producidas naturalmente en una generación en una población. La estima de la DD, respaldada por el *Comité sobre los Efectos Biológicos de la Radiación Ionizante* (BEIR V) y la UNSCEAR es 1 Gy, para radiación de bajo LET y baja tasa de dosis. El cálculo fue realizado, ajustando la tasa de mutación por locus en ratón, al número comparable de loci en humanos. Asimismo, se pueden aplicar dos factores de corrección, propuestos por la ICRP. El primero, conocido como *Componente Mutacional* (CM) contempla el hecho que no todas las mutaciones derivan en una patología y considera y depende del modelo de herencia (mendeliano/multifactorial). El segundo factor de corrección,

considera el hecho que las mutaciones utilizadas para evaluar la DD en ratones, no son representativas de todas las enfermedades heredables en humanos. No se incluyeron genes esenciales para la vida o localizados en regiones esenciales del genoma. La mayoría de los genes que causan enfermedades humanas no son de este tipo. Sólo entre el 15 al 30% de los genes autosómicos y ligados al X, pueden presentar mutaciones recuperables en nacidos vivos. Para enfermedades multifactoriales que involucran varios genes, la fracción recuperable en nacidos vivos podría ser aún más baja.

La ICRP estima en un 0,2 %/Sv el riesgo de problemas hereditarios por radiación para la población en general y en un 0,1 %/Sv para trabajadores. El riesgo de enfermedades autosómicas dominantes y ligadas al X para la primera generación luego de la irradiación, es aproximadamente de 750 a 1500/1.000.000 de progenie por Gy (bajo LET), comparado con el nivel basal de 16.500 casos/millón. El riesgo de enfermedades autosómicas recesivas es 0, comparado con 7.500 casos/millón. El riesgo de enfermedades crónicas es de 250 a 1200 casos/millón, comparado con el basal de 650.000/millón. El riesgo de anomalías congénitas 2000 casos por millón.

Finalmente se menciona evidencia de estudios en animales, que refiere a que la exposición a factores ambientales prenatales y posnatales tempranos, incluida la radiación, puede alterar la programación epigenética, con en el riesgo de desarrollar enfermedades en la etapa adulta.

Efectos no centrados

Durante décadas el dogma prevaleciente de los efectos biológicos inducidos por la radiación ionizante, se sostuvo en el daño en el ADN infligido en la célula que fue irradiada (Teoría del Target), que derivaba en daño celular, mutaciones e inducción de procesos carcinogénicos. Sin embargo, desde fines del siglo pasado se sostiene un crecimiento marcado de estudios que reportan efectos fuera del campo de la radiación, sugiriendo un cambio del paradigma. Así, bajo el nombre de Efecto Bystander (Efectos Circundantes o Efectos de la Vecindad), se describe una situación donde células que no han sido expuestas directamente a la radiación, pero que estaban ubicadas cerca de células irradiadas, demuestran efectos similares a ellas. Aunque el mecanismo aún no ha sido totalmente esclarecido, involucra la participación de vías y estructuras de señalización intercelular. La significancia de este proceso deviene importantes connotaciones no sólo para la protección radiológica, sino también para la radiología diagnóstica y la radioterapia.

Considerar no sólo los efectos centrados de la radiación y dar cabida a la “penumbra biológica”, implica reconocer que los riesgos asumidos por la exposición a radiaciones ionizantes podrían subestimar las consecuencias. El efecto de una dosis de radiación, no depende sólo de la cantidad de energía depositada, sino de cómo responda la célula a ese depósito energético. Es decir, que clase de señales genera. La respuesta a la radiación es holística, trasciende el nivel celular; incluye la interacción entre las células y su microambiente, mediada por sistemas específicos de señalización. Entre éstos, la comunicación mediante uniones gaps juega un rol

importante y también diversos factores clastogénicos secretados y difusibles (por ejemplo citoquinas), responsables de la transmisión del daño desde las células irradiadas a las adyacentes no irradiadas.

A través de diversos ensayos se ha demostrado que el Efecto Bystander incluye la reducción de la capacidad clonogénica celular, el aumento en el intercambio de cromátidas hermanas, formación de micronúcleos, mutaciones puntuales y apoptosis. También se observó cambios en la expresión de genes relacionados con el estrés oxidativo y efectos tardíos propios de la inestabilidad genómica. Este último fenómeno, alude a la presencia de efectos deletéreos en la progenie de células irradiadas, varias generaciones después de producida la exposición. Se sugiere que la señalización intercelular inducida por la irradiación, persiste temporalmente mediante la generación cíclica de sus componentes (especies reactivas de oxígeno y citoquinas inflamatorias), proyectando la respuesta a través del tiempo.

Bajo el marco de los cánceres radioinducidos, la existencia de estos efectos pone de manifiesto que no hay una correlación directa entre el número de células expuestas a la radiación y el número de células en riesgo de desarrollar mutaciones, aberraciones cromosómicas o apoptosis. Por esta razón, la simple relación dosis-efecto y teoría del blanco pueden ser objetados, al igual que el modelo vigente de proyección del riesgo carcinogénico por radiación (LNT). Por otra parte, en el área terapéutica, los efectos biológicos de la radiación podrían cubrir una zona más amplia que la del haz radiante y el efecto de la penumbra podría necesitar reconsiderarse.

Referencias

- Figura 6.1. Sailko. 2007. Aspetti di vita quotidiana, vomito, Taccuino Sanitatis, Ca. Maestro desconocido. https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:49-aspetti_di_vita_quotidiana_vomito,Taccuino_Sanitatis,_Ca.jpg.
- Figura 6.6. Calvo Santos M. (2019). Las manos del doctor Moore. Diego Rivera. <https://historia-arte.com/obras/las-manos-del-doctor-moore>.
- Figura 6.9. Fg2. (2005). Paper cranes, folded as prayers for peace. Peace Park, Hiroshima, Japan. <https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:HiroshimaPaperCranes6682.jpg>.
- Figura 6.12. Brocchi L. (2020). Las tres edades de la mujer. <https://historia-arte.com/obras/las-tres-edades-de-la-mujer>. Klimt G. <https://historia-arte.com/obras/las-tres-edades-de-la-mujer>
- 6.14. Lampkin F. (2016). Filisteos. <https://historia-arte.com/obras/filisteos-de-basquiat>
- Ali YF, Cucinotta FA, Ning-Ang L, Zhou G. (2020). Cancer Risk of Low Dose Ionizing Radiation. *Frontiers in Physics*. 8: 234.
- Autoridad Regulatoria Nuclear (ARN), Cámara de Instituciones de Diagnóstico Médico (CADIME) y Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA). (2001). Efectos biológicos de las radiaciones. ARN, CADIME, CNEA. Radioprotección en las aplicaciones médicas de la radiación ionizante. pp 45 – 62. Cámara de Instituciones de Diagnóstico Médico.

- Averbeck D. (2008). Efecto de las Radiaciones sobre el ADN. Tubiana M. Radiobiología. Tercera Edición (pp 145 - 150). Editorial Hermann/Medicina. París.
- Azzam EI, Little JB. (2004). The radiation induced bystander effect: evidence and significance. *Hum Exp Toxicol.* 23: 61-5.
- Azzam EI, de Toledo SM, Gooding T, Little JB. (1998). Intercellular communication is involved in the bystander regulation of gene expression in human cells exposed to very low fluences of alpha particles. *Radiat Res.* 150: 497-504.
- Cox TM y Sinclair J. (1998). Biología molecular del cáncer. Cox TM y Sinclair J. Biología Molecular en Medicina. (pp 158 – 180). Editorial Médica Panamericana 158 – 180.
- Cox TM y Sinclair J. (1998). Principios de Genética Médica. Cox TM y Sinclair J. Biología Molecular en Medicina. (pp 88-92). Editorial Médica Panamericana
- Gisone P y Pérez MR. Efectos biológicos de la radiación. Documento de la Autoridad Regulatoria Nuclear. Disponible en: https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/33/052/33052454.pdf
- Güerci AM, Ponzinibbio MV, Dodat D, Martínez M, Sánchez G, Casas O. (2008). Evaluación citomolecular del efecto vecindad en fibroblastos de pulmón humano bajo condiciones de exposición radioterapéutica. *Revista de Física Médica.* 9(1): 5-18.
- Guyton A y Hall JE. (2011). Fisiología femenina antes del embarazo y hormonas femeninas. Guyton A y Hall JE. Tratado de fisiología médica. Duodécima edición. (pp 988-991). Elsevier. España.
- Guyton A y Hall JE. (2011). Funciones reproductivas y hormonales masculinas. Guyton A y Hall JE. Tratado de fisiología médica. Duodécima edición. (pp 973). Elsevier. España.
- Guyton A y Hall JE. (2011). Maduración y fecundación del óvulo. Guyton A y Hall JE. Tratado de fisiología médica. Duodécima edición. (pp 1003). Elsevier. España.
- Hall, EJ and Giaccia A. (2012). Acute Radiation Syndrome. Hall, EJ and Giaccia A. Radiobiology for the Radiologist. Seventh Edition. pp 114 - 128. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins.
- Hall, EJ and Giaccia A. (2012). Heritable Effects of Radiation. Hall, EJ and Giaccia A. Radiobiology for the Radiologist. Seventh Edition. pp 159 - 172. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins.
- Hall, EJ and Giaccia A. (2012). Radiation Carcinogenesis. Hall, EJ and Giaccia A. Radiobiology for the Radiologist. Seventh Edition. pp 135 - 156. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins.
- Hanahan D, Weinberg RA. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 144(5):646-74.
- Little JB. (2006). Cellular radiation effects and the bystander response. *Mutat Res.* 597:113-8.
- Little JB. (2003). Genomic instability and bystander effects: a historical perspective. *Oncogene.* 22: 6978-87.
- Molinari A, Portas M, Rossini A, Michelin S, Dubner D. (2015). Indicadores de la respuesta inflamatoria en síndrome cutáneo radionducido (SCR) por prácticas de radiología intervencionista. X Congreso Regional Latinoamericano IRPA de Protección y Seguridad Radiológica. "Radioprotección: Nuevos Desafíos para un Mundo en Evolución"- Buenos Aires. Sociedad Argentina de Radioprotección.
- Mothersill C, Seymour CB. (2006). Radiation-induced bystander effects and the DNA paradigm: an "out of field" perspective. *Mutat Res.* 597: 5-10.

- Mothersill C, Seymour CB. (2004). Radiation- induced bystander effects implications for cancer. Nat Rev Cancer. 4: 158-64.
- Preston RJ. (2005). Bystander effects, genomic instability, adaptive response, and cancer risk assessment for radiation and chemical exposures. Toxicol Appl Pharmacol. 207: 550-6.
- Ruiz A. (1996). Los principios de Mendel. Tamarín RH. Principios de Genética. pp: 15 - 37. Barcelona. Editorial Reverté.
- Snyder AR. (2004). Review of radiation-induced bystander effects. Hum Exp Toxicol. 23: 87-9.
- Tubiana M y Masse R. (2008). Efectos deletéreos de las radiaciones sobre el organismo. Tubiana M. Radiobiología. Tercera Edición (pp 380 - 428). Editorial Hermann/Medicina. París.