

CAPÍTULO 7

Efectos biológicos asociados con la irradiación prenatal

Diana Dubner

Figura 7.1. *La Escalera.* Raúl Soldi.



Nota. Colección pintores argentinos del Siglo XX. Fascículo 31. Centro editor de América Latina.

Introducción

Históricamente se pensó que todas las formas de radiación, incluyendo diagnóstica y terapéutica deberían ser evitadas durante la gestación. La exposición del embrión-feto no sólo es causa de preocupación y ansiedad, sino que también lleva a retrasos en diagnósticos y tratamientos, con potenciales efectos adversos en la salud materna y fetal.

Las posibilidades de exposición incluyen:

- i) Exposiciones planificadas: pacientes que requieren exploraciones radiológicas o de medicina nuclear, o incluso radioterapia durante la gestación.
- ii) Exposiciones accidentales en el embarazo.
- iii) Exposiciones ocupacionales durante el embarazo.

Efectos por irradiación durante la vida intrauterina

De acuerdo a la *Ley de Bergonie-Tribondeau*, la radiosensibilidad de un tejido es directamente proporcional al número de células no diferenciadas, a su actividad mitótica y a su porvenir cariocinético. Los sistemas prenatales son durante buena parte del desarrollo, sistemas muy indiferenciados, con un índice mitótico alto y una alta capacidad de proliferación. Una primera conclusión sería que constituye un sistema cuya capacidad intrínseca de respuesta frente a la radiación es diferente.

Proliferación celular, diferenciación y migración son procesos determinantes durante el desarrollo prenatal desde el óvulo fertilizado hasta el feto al momento del nacimiento. La radiación ionizante interfiere con los tres eventos, pero la radiosensibilidad varía durante los estadios del desarrollo en relación a varios efectos biológicos.

Los potenciales efectos radioinducidos incluyen muerte prenatal, reducción del crecimiento intrauterino, microcefalia, retardo mental severo, disminución del coeficiente de inteligencia, malformación en órganos y cáncer en la niñez. Estos efectos van a depender de la dosis absorbida, la tasa de dosis y el estadio del desarrollo en el cual ocurre la exposición.

En general, para un determinado período de gestación, las exposiciones prolongadas, tienen probablemente un efecto total menor, que el originado por una exposición breve a la radiación pero de intensidad elevada.

El desarrollo del embrión/feto se expresa en términos de la edad postconcepcional (PC) que puede ser dividida en tres grandes fases.

- a) período de preimplantación, desde la concepción hasta la implantación (aproximadamente 10 días).
- b) la fase de organogénesis principal, que se extiende desde la 3ª hasta, aproximadamente, la 8ª semana PC.

- c) la fase de desarrollo fetal que abarca desde la 8^a semana PC hasta el nacimiento (y que incluye el importante período de desarrollo del sistema nervioso central, que ocurre entre las semanas 8^a y 25^a).

A continuación se referirá a cada uno de estas fases.

Período de preimplantación

Para el análisis del riesgo por irradiación durante este período no se dispone de observaciones en humanos, ya que no se advierte la concepción en ese momento. Por lo tanto, el análisis de riesgos solo puede realizarse sobre la base de experimentos con animales, que se han llevado a cabo principalmente con ratones y ratas.

El período de pre-implantación está determinado por procesos de proliferación celular desde el cigoto (una célula) hasta el blastocisto (100 células en ratones, 250 células en humanos). Luego, el blastocisto se implanta en el útero para un mayor desarrollo.

Para este estadio del desarrollo se describe un efecto de *todo o nada*: la irradiación puede causar la muerte embrionaria, o no hay efectos observables en el desarrollo y sobrevive.

La radiación puede interferir con la proliferación celular y esto conduce a un retraso del desarrollo; las células morirán, a lo cual puede seguir la muerte de todo el embrión. La muerte se debe principalmente al daño citogenético. Las aberraciones cromosómicas se desarrollan durante los breves ciclos celulares de estas células que se dividen rápidamente y se correlacionan con la muerte de los embriones.

En general, se acepta que las características de células pluripotenciales de los blastómeros o el bajo grado de diferenciación de las últimas etapas, podrían compensar la pérdida de células hasta cierto punto. Además, los procesos de reparación del ADN son muy eficientes durante estos primeros estadios del desarrollo. Por lo tanto, no se espera que se induzcan malformaciones durante esta etapa de desarrollo. Modelos animales reportan que una dosis de radiación de baja LET de **0.1 Gy** puede causar muerte en estadios sensibles de preimplantación.

Período de organogénesis principal

Cada tejido/órgano pasa por un período de máxima radiosensibilidad correspondiente a su fase de diferenciación y organización. Los períodos de mayor sensibilidad a las malformaciones son: (i) durante la formación del eje temprano del cuerpo y del tubo neural (principalmente defectos de inducción asociados con alta letalidad); y (ii) durante el período subsiguiente de organogénesis principal, cuando prevalecen los defectos específicos de órganos. Estos últimos alcanzan un máximo después de la exposición en los días 10 a 11 después de la concepción en ratones y 1 a 2 días después en ratas, lo que corresponde a los días 29 a 32 después de la concepción en humanos.

En modelos animales se han descrito un amplio rango de malformaciones características como espina bífida, exencefalia, anomalías esqueléticas de las extremidades, anomalías oculares, genitales y retardo del crecimiento. En oposición a la letalidad y las malformaciones, la mayor sensibilidad a la pérdida de peso fetal se alcanza durante la organogénesis avanzada.

Más allá de los modelos experimentales, los datos epidemiológicos humanos de malformaciones supuestamente radioinducidas son tan escasos que no permiten establecer relaciones causales inequívocas. En Hiroshima y Nagasaki las anomalías esqueléticas del grupo expuesto intraútero a dosis importantes, no difieren de los expuestos a más de 4 Km del hipocentro de la explosión, cuya población recibió dosis cercanas a 0. Se describe microcefalia y retraso en el crecimiento, con una probabilidad de ocurrencia que se incrementa con la dosis. La incidencia de microcefalia para todas las dosis fue: 28 % entre las semanas 4 a 13 y 7 % para el período de gestación restante.

Por otra parte, la observación de microcefalia dentro de días de la exposición "*in útero*" en ratón, se piensa que es mayormente atribuible a una apoptosis masiva radioinducida. Sobre la base de datos experimentales se estima que existe un umbral de dosis de alrededor de **0.1Gy** para la inducción de malformaciones.

Período Fetal

Se extiende entre la 8ª semana PC hasta el nacimiento. La diferenciación de los sistemas tisulares, son procesos extremadamente complejos. Dentro de éste período, el Sistema Nervioso Central (SNC) en desarrollo, se constituye en el sistema más vulnerable y resulta un blanco particularmente sensible, en virtud de ciertas características intrínsecas:

- El desarrollo del SNC es un proceso muy largo que se completa durante la vida postnatal.
- Este desarrollo implica una secuencia ordenada de eventos que consisten en fenómenos de multiplicación, migración, apoptosis y diferenciación celular.
- Las funciones del SNC dependen de la correcta distribución espacial de las células especializadas que la componen y de la interrelación de sus estructuras.
- El tejido nervioso no es autorreparable.

Además del daño del ADN, la detención del ciclo celular y la apoptosis en los neuroblastos, otro resultado de la irradiación prenatal es la alteración de la migración neuronal. La interrupción observada de la migración neuronal después de la irradiación provoca la introducción de células ectópicas diseminadas por todo el cerebro. Tal desorganización de las neuronas puede ir acompañada de una orientación, morfología y arborización neuronal defectuosa, como resultado de una maduración inadecuada y alterada. Evidentemente, una organización dendrítica tan alterada también podría implicar una formación de circuito neuronal y comunicación sináptica inadecuadas.

El conocimiento de los efectos de la radiación en el hombre durante este período se basa en gran medida en los datos recopilados de sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki que se encontraban embarazadas al momento de las explosiones. Más de 1500 niños fueron investigados para estudiar los efectos de dosis entre 0.01 - >1 Gy, en diferentes estadios de la gestación. Hubo 18 niños que presentaron microcefalia y retraso mental severo (RMS). Las madres de 15 niños habían estado expuestas cuando estaban en la semana 8 a la 15 de embarazo, mientras que 3 estuvieron expuestas en etapas posteriores del embarazo.

Los momentos críticos para la generación de RMS en el ser humano se encuentran comprendidos entre las 8 y 15 y las 16 y 25 semanas PC, con un riesgo asociado de **40 % / Gy** y **10 % / Gy** respectivamente.

Las imágenes por resonancia magnética (IRM) de cerebros de supervivientes de bombas atómicas con retraso mental revelaron regiones de materia gris anormalmente situada, que se proponen como resultado de una migración defectuosa consecuencia de la irradiación. La revisión de los datos sobre la inducción de retraso mental severo en el período prenatal más sensible (8 a 15 semanas PC) respalda un umbral de dosis de al menos **0.3 Gy** para este efecto y, por lo tanto, la ausencia de riesgo a dosis bajas.

No hay evidencia de un efecto de la radiación en las tasas de retraso mental, cuando la exposición prenatal se produjo desde la semana 26 en adelante, desde la concepción; solo existen informes para las semanas 3 a 7, de casos que sugieren la posibilidad de consecuencias radio-inducidas. El segundo hallazgo, se refiere a una reducción del coeficiente de inteligencia (CI) con el incremento de la dosis. En el período comprendido entre las semanas 8^a y 15^a después de la concepción, la reducción del CI a una dosis fetal de 1 Gy es de unos 30 puntos. Un desplazamiento similar, aunque menor, es detectable para exposiciones producidas en el período comprendido entre las semanas 16^a y 25^a. Independientemente del tiempo de gestación, la reducción del CI no puede identificarse clínicamente para dosis fetales menores que **0.1Gy**.

Otras manifestaciones relacionadas con la irradiación del SNC durante la vida prenatal se asocian con convulsiones durante la infancia, alteraciones de la escolaridad y una mayor incidencia en el retraso del crecimiento.

Más allá de la semana 25, el feto está completamente desarrollado y se ha vuelto más resistente a los efectos de la radiación sobre el desarrollo. La irradiación en este período no resulta en malformaciones, pero puede resultar en depleción celular de varios órganos y tejidos, particularmente del sistema hematopoyético. La misma dosis (500 mGy) dada en período temprano de gestación no tiene efecto, mientras que dada en un período medio o tardío, resulta en depleción significativa de precursores de la médula ósea un año después.

Carcinogénesis asociada a irradiaciones prenatales

Como resultado de la exposición a las radiaciones desde la concepción hasta el parto, se cree que existen riesgos incrementados de cáncer infantil y de leucemia. La incidencia espontánea de cáncer infantil y leucemia en el período de edades entre 0 y 15 años, sin exposición adicional a la radiación natural de fondo, es aproximadamente del 2 - 3 por 1.000. La magnitud del riesgo debido a una exposición a dosis bajas de radiación y la posibilidad que el riesgo varíe a lo largo del embarazo han sido temas de muchas publicaciones, pese a lo cual la interpretación de los datos continúa abierta al debate.

En estudios sobre seres humanos, el riesgo asociado a la exposición a dosis bajas, es difícil de detectar. Un estudio epidemiológico (caso - control), del Oxford Survey of Childhood Cancers

(OSCC), ha mostrado riesgos incrementados de cáncer infantil y leucemia, asociados a exámenes obstétricos con rayos X en mujeres embarazadas. Pero en este estudio han sido observadas algunas debilidades metodológicas.

Los análisis de los datos de sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki sugieren que la magnitud del riesgo de cáncer en la edad adulta debido a la exposición en el útero, puede ser similar a la de la exposición a la radiación en la primera infancia. El seguimiento de las cohortes intrauterinas y de la primera infancia, no ha sido sin embargo, lo suficientemente largo como para caracterizar el riesgo de por vida.

El riesgo de cáncer por exposición durante el primer trimestre parece ser tan grande como la de la exposición durante el tercer trimestre, aunque existe una gran incertidumbre porque los números de irradiados durante el primer trimestre fueron pequeños y las dosis no eran muy conocidas. No hay información disponible sobre el riesgo de cáncer en humanos por irradiación durante el período de preimplantación.

Un análisis reciente de muchos de los estudios epidemiológicos realizados sobre exposiciones prenatales a los rayos X y cáncer infantil, es consistente con un riesgo relativo de 1.4 (es decir, un incremento del 40% sobre el riesgo natural) para una dosis fetal de alrededor de 10 mGy. Sin embargo, los mejores estudios metodológicos sugieren que el riesgo probablemente sea menor. Aún si el riesgo relativo fuera tan alto como 1.4, la probabilidad individual de cáncer infantil debida a una irradiación en útero sería muy baja (alrededor del 0,3 a 0,4 %) ya que la incidencia natural de cáncer infantil es baja.

Resumen de efectos y riesgo por irradiación prenatal

Las tablas 7.1 y 7.2 resumen los efectos principales y riesgos por irradiación prenatal.

Tabla 1. 7. Efectos de la radiación sobre el Embrión/Feto en función de la edad gestacional.

Efecto	Preimplantación (0 - 10 días)	Organogénesis (2 - 7 sem.)	Fetal (8 - 15 sem)	Fetal (16 – 25 sem)	Fetal (≥ 26 sem)
Muerte	+++	+	-	-	-
Microcefalia	-	+++	+	+	-
Retraso mental	-	-	+++	++	-
Retraso crecimiento	-	+	+	+	+
Carcinogénesis	-	+	+	+	+

Tabla 7.2. Resumen del riesgo en función de la dosis.

Dosis (Gy)	Riesgo
< 0.05	Bajo
0.05 - 0.10	Incierto
0.10 - 0.50	Significativo (1° - 2°) trimestre
≥ 0.5	Alto (Todos los trimestres)

Implicancias en protección radiológica

El conocimiento de los efectos prenatales permite la protección adecuada del binomio materno-fetal y la toma de decisiones médicas. El mismo es relevante tanto en el caso de las exposiciones ocupacionales o de exposiciones médicas planificadas, como en el caso de irradiación accidental o de embarazo no declarado.

Exposición ocupacional

Las bases para el control de la exposición ocupacional de las mujeres que no están embarazadas son las mismas que para los hombres. Sin embargo, si una mujer está embarazada, deben tenerse en cuenta controles adicionales para proteger al niño aún no nacido. Por lo tanto, existe un límite de dosis fetal recomendado. Los límites de dosis para el feto son comparables con los establecidos para los miembros del público.

Una vez que se haya declarado el embarazo y se haya notificado al empleador (titular de la instalación), debería considerarse la protección adicional del feto. Las condiciones de trabajo de una trabajadora embarazada, a partir de la declaración de su embarazo, deberían ser tales que hiciesen improbable que la dosis adicional a ser recibida por el embrión o feto vaya a exceder **1 mGy** durante el resto del embarazo.

Exposición por prácticas médicas

Una práctica médica en una mujer gestante está debidamente justificada, si el riesgo que implica para la madre el hecho de no efectuarla supera el riesgo potencial de daño al embrión/feto asociado a la práctica.

Una vez justificado el procedimiento, se deberá optimizar la práctica para crear las condiciones que permitan administrar la menor dosis en útero, garantizando el propósito diagnóstico/terapéutico. La manera en la cual el examen será realizado dependerá si el embrión/feto estará en el haz directo y si el procedimiento requiere una dosis alta. Las dosis prenatales de la mayoría

de los procedimientos diagnósticos realizados correctamente no presentan un riesgo significativo. Dosis fetales de 0.1 Gy no son alcanzadas aun con 3 escaneos pélvicos de tomografía computada o más de 20 diagnósticos convencionales de exámenes con Rayos X. Estos niveles pueden ser alcanzados con procedimientos de intervencionismo guiados por fluoroscopia en pelvis, o con radioterapia.

Interrupción del embarazo

Las dosis fetales menores que 0.1 Gy no deberían considerarse una razón para interrumpir un embarazo. En caso de dosis fetales superiores a dicho nivel, podría haber daño fetal, cuya magnitud y tipo son funciones de la dosis y de la etapa del embarazo. A mayores dosis fetales, las decisiones deberían tomarse luego de una apropiada información y basándose en las circunstancias individuales.

Referencias

- Figura 7.1. Soldi R. (1980). La Escalera. Colección pintores argentinos del Siglo XX. Fascículo 31. Centro editor de América Latina.
- Brent R. (2015). Protection of the gametes embryo/fetus from prenatal radiation exposure. *Health Phys.* 108(2):242-74.
- ICRP. (2000). Pregnancy and Medical Radiation. ICRP Publication 84. *Ann. ICRP* 30 (1).
- ICRP. (2003). Biological Effects after Prenatal Irradiation (Embryo and Fetus). ICRP Publication 90. *Ann. ICRP* 33 (1-2).
- ICRP. (2007). The 2007 Recommendations of the International Commission of Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Annals ICRP* 37 (2-4).
- International Atomic Energy Agency. (2010). Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students, Training Course Series No. 42, IAEA, Vienna.
- Streffer C, Müller WU. (1996). Malformations after radiation exposure of preimplantation stages. *Int J Dev Bio.* 40(1):355-60
- Verreet T, Verslegers M, Quintens R, Baatout S, Benotmane MA. (2016). Current Evidence for Developmental, Structural, and Functional Brain Defects following Prenatal Radiation Exposure. *Neural Plasticity*. Article ID 1243527.
- Williams PM, Fletcher S. (2010). Health effects of prenatal radiation exposure. *Am Fam Physician.* 82:488-93.