

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

IV LOS EFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES

* G. Foradori B.

CONCEPTOS GENERALES

Desde tiempos inmemoriales, los seres vivos hemos estado expuestos a las radiaciones ionizantes (R.I.). Nos encontramos situados entre dos fuentes naturales de R.I., la mayor de las cuales es el sol, un enorme reactor de fusión, gracias al cual existe la vida como tal sobre la Tierra, y ésta última, que es un reactor similar, más pequeño, que se está enfriando.

Además, nuestro propio cuerpo posee cantidades no despreciables de radioisótopos como el Carbono 14 (^{14}C) y el Potasio 40 (^{40}K).

Por otra parte, hay que agregar los múltiples radioisótopos naturales que componen nuestro suelo y nuestras casas con sus materias primas y los materiales de construcción.

A estas fuentes naturales, que constituyen nuestro "telón de fondo" *background* biológico (56%), hoy debemos agregar aquellas fuentes artificiales, producto de nuestro conocimiento actual en materia de energía nuclear, las que son primordialmente de

2 tipos, médico-dental aproximadamente (40%) e industrial-militar (4%). De esta manera es sencillo apreciar que la mayor fuente de exposición artificial a R.I. tiene que ver con la labor médica y dental.

En la Figura 4.1 se evidencia la proposición de la Comisión Chilena de Energía Nuclear acerca de los estimados de la cantidad de radiación que normalmente recibe el Hombre (se expresa en milésima de REM o un REM siendo ésta la unidad de dosis equivalente para el Hombre y para radiaciones ionizante (Ver glosario).

El valor total de 195 m Rem/año se compara favorablemente con la dosis máxima permitida (DMP) que se ha definido en 500 m Rem/año para la población en general.

En términos de definir conceptos, una radiación (R) corresponde al mecanismo mediante el cual se transfiere la energía a través del espacio y la materia.

Existen 2 tipos de radiación, la electromagnética, que corresponde a aquella transferencia de energía a través de oscilaciones de campos eléctricos y magnéticos de diverso origen, y la corpuscular que es la radiación que ocurre después de la desintegración del átomo, a través de las partículas subatómi-

* Departamento de Radiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

CANTIDAD DE RADIACION RECIBIDA NORMALMENTE POR EL HOMBRE



FIGURA 4.1. Propositiones publicadas por la Comisión Chilena de Energía Nuclear acerca de la cantidad de Radiación Basal recibida normalmente por el hombre

cas dispersas (electrones, protones, neutrones, partículas alfa), las cuales entregan energía al pasar a través de la materia, dependiendo ésta de la masa, velocidad y carga eléctrica de la partícula.

Definimos por **radiación ionizante** aquella radiación cuya energía de transferencia es suficiente para sacar al electrón más externo de su orbital, transformando un elemento eléctricamente neutro en **ionizado**, y sus efectos biológicos corresponden a la consecuencias que tenga esta transferencia de energía a su paso a través de la materia viva y, en cierta forma, estos cambios representan los mecanismos que adopta el organismo a fin de conservar el máximo de la energía transferida. La ciencia que estudia estos cambios se llama **Radiobiología**.

FASES DE LA ACCION BIOLOGICA DE LAS RADIACIONES IONIZANTES

Esquemáticamente y con el fin de simplificar el análisis se han descrito varias etapas o fases en el efecto biológico de las R.I.:

— **Fase Física:** La interacción física de las R.I. con la materia es aleatoria, no selectiva, muy breve

(10^{-17} seg.), sus lesiones no son patognomónicas (otras noxas pueden producir los mismos daños), y éstas aparecen después de un período de latencia variable.

La transferencia de energía produce a nivel molecular una **ionización** (eyección del electrón orbital externo) y **excitación** (transporte de electrones entre orbitales).

En términos físicos, las R.I. pueden ser clasificadas de acuerdo a la tasa de depósito de energía por distancia recorrida a través de la materia, expresando esto en KeV/micra, lo que se denomina **LET** (Linear Energy Transfer). Las radiaciones de distinta LET administradas en dosis iguales producen diferentes grados de respuesta biológica y esto se expresa a través de un cociente entre una radiación de LET y efecto conocidos y la radiación en estudio, como una expresión de eficiencia biológica denominada **RBE** (Relative Biological Effect).

Por ejemplo, se han definido los diferentes factores de calidad o RBE de las R.I. en los términos siguientes:

Radiación X o gama	1
Radiación beta en general	1.
Neutrones lentos	2.5
Neutrones rápidos	10.
Radiación alfa	10.

Es importante señalar que a mayor LET, mayor proximidad de las ionizaciones y por ende mayor probabilidad de daño.

— **Fase Físico-Química:** Las alteraciones descritas a nivel de macromoléculas y del medio que las rodea, se llevan a cabo a través de:

- a) **Acción directa:** La Energía es transferida directamente a una macromolécula biológica con alteración de su estructura la que resulta dañada y determina la alteración morfofuncional *a posteriori*.
- b) **Acción indirecta:** La energía es transferida a las moléculas del medio, principalmente al agua (H_2O ó H_2O^+), que es el constituyente principal del protoplasma, de la cual aparecen pares de iones (H^+ , OH^-) y radicales libres (H^* , OH^*), que son los mediadores del daño molecular y celular (Fig. 4,2)

— **Fase Química:** La R.I., al interactuar con biomo-

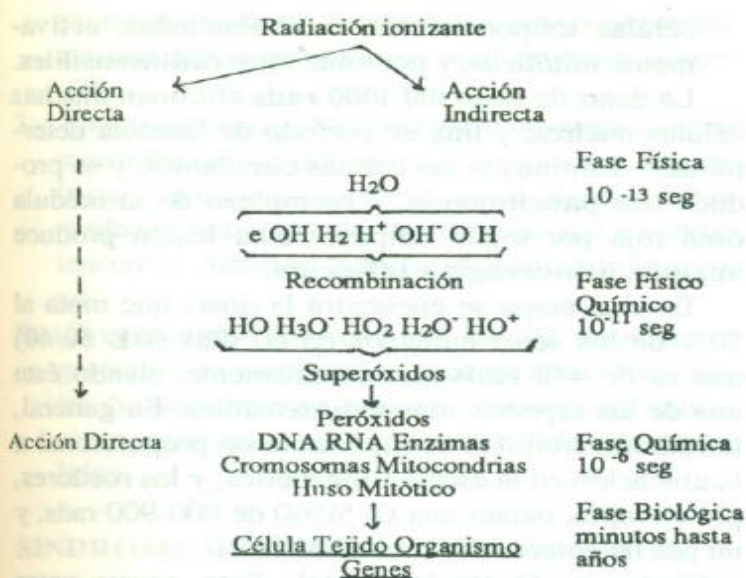


FIGURA 4.2. Esquema de los Efectos Biológicos de las R.I.

lécular, transfiere suficiente energía como para romper enlaces y estructuras moleculares. Se destacan en este aspecto los efectos sobre el ADN (Ac. Desoxirribonucleico) y los cromosomas:

a) Efectos sobre el ADN: El principal agresor del ADN es el ion hidroxilo (OH), responsable de aproximadamente el 80% de las lesiones, las cuales son más habituales entre las uniones Adenina-Timina, y a nivel celular en las cromátidas hijas. Aun cuando la lesión del material genético es muy común, y un efecto estocástico (esto es que no depende de la dosis de R.I. para ocurrir), existe una alta tasa de reparación que evita de esta forma la expresión de estas mutaciones, que es principalmente por **alteraciones genéticas, deterioro funcional y finalmente muerte celular**. Los distintos efectos se enumeran y describen en la fig. 4.2.

b) Efectos sobre los cromosomas: Las R.I. producen rupturas en los cromosomas, produciéndose de esta manera 2 o más fragmentos con extremos irregulares, los que tienen ten-

dencia a unirse con otros fragmentos, obteniéndose **aberraciones**, simples o múltiples, y muchas reparaciones, que evitan su expresión.

c) Efectos sobre otras moléculas: Se han descrito otras alteraciones en lípidos (peroxidación, radicales libres^o grasos), proteínas (uniones cruzadas), y efectos sobre constituyentes de membrana que alteran las funciones de ésta.

—**Fase Biológica:** Para poder comprender las alteraciones celulares sistemáticas y funcionales hay que comprender el concepto de **radiosensibilidad**.

Ya en 1906 **Bergonie y Trebondeau** establecieron una de las leyes de esta ciencia, que señala que las R.I. son biológicamente más eficaces si las células son **activamente mitóticas, indiferenciadas** y poseen una **prolongada tasa de duplicación**. Desde este punto de vista las células se clasifican en:

- Muy radiosensibles: por ej. Linfocitos
- Relativamente radiosensibles: por ej. Cél. basales piel
- Sensibilidad intermedia: por ej. Cél. endoteliales
- Relativamente radiorresistentes: por ej. Eritrocitos
- Radiorresistentes: por ej. Neuronas.

De esta forma, la sensibilidad de un órgano es función de la sensibilidad de sus constituyentes celulares, y los mecanismos de lesión orgánica y funcional son la **destrucción de células radiosensibles, lesión vascular y lesión del tejido conectivo**.

Hay tres formas de respuesta celular a las R.I.

- a) **muerte en interfase:** La célula muere antes de la división.
- b) **retraso en la división:** Disminución transitoria del ritmo de multiplicación celular. Luego de éste se produce un fenómeno de compensación llamado **sobrecarga mitótica**, en el que se suman las células retrasadas a las inalteradas y aumenta el ritmo de multiplicación.
- c) **fallo reproductivo:** A dosis mayores de alrededor de 150 rads las células sobrevivientes van disminuyendo y con ellas el ritmo de divi-

sión. Hay agentes que son **radiosensibilizadores**, como el Oxígeno, la Actinomicina D y la Hidroxiúrea, y otros que son **radioprotectores**, como la Cisteína, el alcohol en altas dosis, el Selenio, y las vitaminas C-A-D-E. Los otros factores modificadores son la **etapa del ciclo celular** y los **mecanismos de reparación celular**.

La respuesta sistemática es consecuencia de las alteraciones celulares y hay 2 tipos de cambios a este nivel:

- Cambios iniciales:** De los primeros 6 meses, son el edema, la inflamación y la hemorragia.
- Cambios tardíos:** 6 meses en adelante, son la fibrosis, la atrofia, úlceras, la necrosis y los tumores.

La respuesta funcional se produce a dosis más bajas que los cambios morfológicos, y es más importante en los órganos menos radiosensibles. Los 3 tipos de respuesta señalados (celular, sistemática y funcional) dependen de la **dosis**, del **tiempo de exposición del órgano irradiado** y de factores clínicos.

SÍNDROME DE IRRADIACION AGUDA

Es el conjunto de signos y síntomas específicos de la exposición aguda de irradiación humana.

Para que este síndrome se configure en forma completa, la exposición debe ocurrir en forma aguda, con **compromiso de toda o casi toda la superficie corporal**, y debe ser una **irradiación externa**. Cualquiera de las manifestaciones de este síndrome sigue 3 fases:

- 1.- **Prodrómica:** Inespecífica, dura minutos a días. Náuseas, vómitos y diarreas.
- 2.- **Latente:** Asintomática, horas a semanas.
- 3.- **Manifiesta:** Manifestaciones clínicas según el sistema alterado, horas o semanas.

Existen 3 síndromes que están en directa relación con las dosis recibidas de R.I.:

- Síndrome Mielopoiético:** La médula ósea provee las células sanguíneas necesarias para el transporte de O_2 y nutrientes, respuesta defensiva, y coagulación. Estas células se originan a partir de

células totipotenciales, indiferenciadas, activamente mitóticas, y por ende muy **radiosensibles**.

La dosis de entre **100-1000 rads** eliminan muchas células madres, y tras un período de latencia determinado disminuyen las células circulantes, y se produce una **pancitopenia**, y reemplazo de la médula ósea roja por tejido adiposo. Esta lesión produce **anemia, hemorragia e infección**.

En esta etapa se encuentra la dosis que mata al 50% de los seres humanos en 60 días (**DL 50/60**) que es de **450 rads** aproximadamente, siendo ésta una de las especies más radiosensibles. En general la radiosensibilidad es inversamente proporcional a la ubicación en la escala filogenética, y los roedores, por ejemplo, tienen una DL 50/60 de 800-900 rads, y un pez de colores de hasta 2000 rads.

- Síndrome Gastrointestinal:** Este ocurre entre **1000 y 10000 rads**, aunque se han descrito casos con 600. Se produce un aplanamiento progresivo de la mucosa intestinal, compuesta de células activamente mitóticas, con alteración en las funciones digestivas y subsecuentes náuseas, vómitos, diarreas, deshidratación y trastornos electrolíticos. Por otro lado, se produce colonización bacteriana y paso de microorganismos a la sangre y linfa, y a causa de la pancitopenia descrita previamente se produce una septicemia grave, habitualmente mortal antes de 10 días.

- Síndrome del Sistema Nervioso Central:** Los individuos expuestos a más de **5000 rads** mueren en su totalidad antes de los 3 días, por lo que no se alcanzan a producir las alteraciones descritas antes. Comienzan con nerviosismo, confusión progresiva hasta el coma, convulsiones, vómitos y diarrea, y finalmente mueren antes de 72 horas. Los fundamentos de este cuadro no están claros, pues no se han hallado elementos histopatológicos que sugieran la anatomía patológica del cuadro, tan sólo algunas vasculitis del sistema nervioso.

En un aspecto distinto de las irradiaciones agudas hay que considerar los efectos de las R.I. sobre el feto humano. Hay que distinguir 3 períodos de gestación:

- 1.- **Preimplantación:** En esta etapa se produce gran

- cantidad de abortos y los que sobreviven presentan una alta proporción de malformación congénita.
- 2.- **Organogénesis:** Se observan primordialmente malformaciones del sistema nervioso y musculoesqueléticas, así también como algunas enfermedades malignas de la infancia, por ejemplo, leucemia. Además, sufren alta mortalidad neonatal.
 - 3.- **Crecimiento:** Después de las 20 semanas de gestación se van produciendo menos daños fetales. Se han descrito casos de leucemia infantil, y algunas alteraciones funcionales como la esterilidad.

SINDROME DE IRRADIACION CRONICA

La exposición crónica de dosis bajas de R.I. constituye uno de los puntos de mayor interés, por el significado que tienen para aquellos que trabajamos con ellas en cuanto al riesgo profesional. Revisaremos los efectos tardíos a bajas dosis de exposición crónica, entre los que distinguimos 2 tipos:

—**Efectos Somáticos:** 2 formas principales:

- a) **Carcinogénesis:** Está demostrado en víctimas de irradiaciones iatrógenas y accidentales un aumento de la incidencia de ciertas enfermedades malignas. Por ejemplo, hay mayor incidencia de leucemias, especialmente las formas mieloides, en las víctimas de Hiroshima (5 x), Nagasaki (3x), los primeros radiólogos (3 x) y los pacientes con espondiloartritis anquilosante tratados con radioterapia en la columna vertebral (7 x). Además, los primeros radiólogos hacían con mayor frecuencia que la esperada para el resto de la población cáncer de piel. Hay mayor incidencia de cáncer de mama en víctimas de Hiroshima (2 x) y en pacientes irradiadas por mastitis (17 x). En general, se hacen estimaciones probabilísticas del riesgo por exposición a morir de cáncer: Si se supone que el riesgo de cáncer en una población es de un 20% el incremento de este riesgo por la exposición a accidentes en plantas nucleares oscila entre un mínimo de 0.05% a un 1.05% según la estrategia de cálculo. Es de-

cir, una población expuesta a un accidente nuclear similar a los históricamente estudiados incrementa el riesgo de cáncer en general en alrededor de un 1%.

Estas cifras, de las distintas agencias de energía atómica, muestran disparidad de datos y revelan la incertidumbre actual en el cálculo del riesgo relativo de carcinogénesis como efecto tardío de irradiación. Además, demuestran que las estimaciones son de aumentos de incidencia bastante pequeños, en comparación con el riesgo habitual de morir de cáncer. Los mecanismos de este efecto cancerígeno son las mutaciones, el acortamiento vital, la división celular anormal y anomalías del medio y que éste sería efecto sin dosis umbral (estocástico).

- b) **Acortamiento Vital:** Se ha observado en algunos individuos expuestos un aumento de la proporción de tejido conectivo y disminución del tejido funcional proporcional, lo cual es un proceso habitual del anciano, pero inesperado en individuos jóvenes irradiados. En este punto los datos son contradictorios, si bien es cierto que hay una disminución del tiempo de vida de los expuestos a R.I.

—**Efectos Genéticos:** Las consecuencias de la irradiación crónica a dosis bajas en las generaciones futuras son la mayor preocupación en los profesionales expuestos, y se ha observado que estos efectos **no dependen de una dosis umbral, son habitualmente recesivos y pueden no observarse tras muchas generaciones de individuos**. Este aumento de las mutaciones, de tipo estocástico, corresponde a un incremento de incidencia de las mutaciones habituales, y no la aparición de nuevas mutaciones. Llama la atención los diversos estudios en sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki, los cuales no han mostrado aumentos significativos de alteraciones genéticas en individuos de sucesivas generaciones postirradiación. La probabilidad de que ocurra una malformación congénita en la población general se estima en un 10% y se ha calculado que la exposición a 1 rad aumenta dicha probabilidad a escasos 10.02%.

ALGUNOS DATOS DE INTERES

PROBABILIDAD MEDIA DE RIESGOS DE ACCIDENTE MORTAL POR AÑO EN ESTADOS UNIDOS

Tipo de accidente	Nº total de casos al año	Probabilidad de muerte (Personas)
1) Automóvil	55.791	1 entre 4.000
2) Caídas	17.828	1 entre 10.000
3) Incendios y quemaduras	7.451	1 entre 25.000
4) Armas de fuego	2.309	1 entre 100.000
5) Aviación	1.778	1 entre 100.000
6) Caídas de objetos	1.271	1 entre 160.000
7) Electrocuaciones	1.148	1 entre 160.000
8) Rayos	160	1 entre 2.000.000
9) Tomados	91	1 entre 2.500.000
10) Huracanes	93	1 entre 2.500.000
11) Cualquier accidente descrito del 1) al 10)	111.992	1 entre 1.600
12) Centrales nucleares (se han tomado 100 centrales)	No ha habido ningún caso hasta la fecha	1 entre 5.000.000.000

EN CHILE, MUERTES POR ACCIDENTES DE TRANSITO

Promedio anual: 1.489 personas
Equivale a 1 entre 4.232

La probabilidad de muertes en accidentes de tránsito es igual a $2,4 \times 10^{-4}$

PERSONAS LESIONADAS GRAVES POR ACCIDENTES DE TRANSITO

Promedio Anual: 5.606 PERSONAS
Equivale a 1 entre 1.124

La probabilidad es igual a $8,9 \times 10^{-4}$

FIGURA 4.3

RIESGOS HABITUALES DE LA MEDICINA

En términos de radiación médica es importante señalar que la mayor irradiación artificial que recibe la población es de origen médico-dental, la cual da cuenta de cerca del 40% de toda la irradiación recibida por un individuo. Por otra parte, cabe señalar que la población expuesta a procedimientos de radiodiagnóstico va en aumento. Y actualmente, en

EE.UU., alrededor de un 80% de la población de atención médica es usuaria del radiodiagnóstico a lo menos una vez al año.

Dado que se trata de irradiaciones de dosis bajas crónicas interesa estudiar el riesgo relativo de efectos somáticos y genéticos tardíos, tanto en los profesionales expuestos como en el público usuario de estas técnicas. Existe un parámetro de vigilancia radiológica que se denomina "Dosis Máxima Permissible (DMP)", que es una cifra establecida y adecuadamente normada que expresa la máxima dosis de exposición en mrem, en la cual el riesgo de efectos es mínimo.

El DMP profesional es de 5 rem (5000 mrem), y el DMP del público debe corresponder a un 10% de éste, es decir, es de un valor de 500 mrem. Se han establecido dosis de exposición máxima según órgano expuesto y otros parámetros de evaluación que escapan a los objetivos del presente texto.

A fin de ejemplificar los dosis habituales de exposición profesional y del paciente, se enumeran a continuación una serie de exámenes y su dosis:

EXAMEN	DOSIS (mrad)
Rx. tórax	3.3
Rx. columna lumbosacra	157
Pielografía intravenosa	400
Digestivo alto doble contraste	500
Enema baritado doble contraste	.000
Cintigrama óseo	700
Tomografía computada corporal	450
Cineangiografía coronaria	3.800

La tendencia actual es que ciertos exámenes, como los estudios digestivos altos y bajos, las pielografías y las neumoencefalografías se solicitan cada vez menos ya que otros procedimientos más inocuos han demostrado utilidad, como los estudios endoscópicos y las técnicas de ultrasonido. Por otra parte, las radiografías de tórax son los exámenes radiológicos más frecuentemente solicitados y los de menor dosis de exposición.

Existen ciertas recomendaciones generales que permiten disminuir hasta en un 90% la exposición a R.I., y se detallan a continuación:

1.- Reducir al mínimo posible el tiempo de exposición a R.I.

- 2.- Utilizar campos de exposición lo más pequeños posibles.
- 3.- Usar filtros adecuados.
- 4.- Manejo adecuado de la intensidad de radiación utilizada.
- 5.- Evitar repeticiones de exámenes.
- 6.- Utilizar protectores gonadales y delantales plomados
- 7.- Colocar adecuadamente las faldillas protectoras.
- 8.- Reducir al máximo el tiempo de fluoroscopia.

Es factible concluir que, sopesando riesgos versus beneficios, la exposición a radiaciones de origen

médico dista con mucho de ser perjudicial para el ser humano y, si nos atenemos con rigor a las normas mínimas de radioprotección, podemos estar seguros de que siempre serán mayores los beneficios que recibirá el individuo de las radiaciones ionizantes y la energía nuclear en general, que los riesgos a los que se expone.

En este sentido es de interés evaluar al riesgo real de accidentes de diversos tipo a que se exponen actualmente las poblaciones (Publicaciones de las Agencias Nacionales de Energía Atómica de USA y de Chile (1988)) que se indican en la figura 4.3

