

Efectos biológicos de las radiaciones de baja intensidad

por Tamiko Iwasaki*

La aplicación de la energía nuclear en la industria, medicina y agricultura aumenta de modo notable. Actualmente, casi el 10% de la energía eléctrica generada en todo el mundo es de origen nuclear, y para los decenios venideros se prevé un nuevo aumento de la generación de energía nucleoelectrónica. Es probable que esta expansión de la utilización de la energía nuclear con fines pacíficos aumente el riesgo de la exposición humana a dosis bajas de radiaciones ionizantes, de cuyos posibles efectos no cabe desentenderse.

Así como en relación con los efectos de la exposición a dosis altas de radiaciones ionizantes no faltan datos, la información fiable con que se cuenta sobre las consecuencias de la exposición a dosis bajas es más bien poca. Por lo que se refiere a las consecuencias que afectan a los seres humanos, la relación dosis-efecto, a dosis bajas de radiaciones, ha de determinarse por extrapolación a partir de datos correspondientes a seres humanos, pero a dosis más elevadas, basándose en datos obtenidos en experimentos efectuados a dosis bajas o tasas de dosis bajas. De ahí que interese muchísimo estudiar los efectos biológicos de las radiaciones en dosis bajas o a tasas de dosis bajas utilizando diversos sistemas experimentales, así como efectuar estudios epidemiológicos de poblaciones humanas expuestas a radiaciones ionizantes.

Muchos grupos efectúan investigaciones, tanto experimentales como epidemiológicas, atendiendo en particular a las relaciones dosis-respuesta que se dan a dosis y tasas de dosis bajas. Aun así, persisten bastantes interrogantes en cuanto a los efectos genéticos y somáticos. El OIEA celebró dos simposios en los que se discutieron estos temas, uno en 1975 y otro en 1978; desde esa época se ha acumulado mucha información experimental y se han desarrollado nuevas metodologías y técnicas. En particular, se han revisado las limitaciones de dosis. En abril de este año el OIEA y la Organización Mundial de la Salud (OMS) organizaron otro simposio**, con la finalidad de hacer un estudio panorámico de la situación actual de los conocimientos sobre los efectos biológicos de las radiaciones, en dosis y tasas de dosis bajas, procedentes de fuentes tanto externas como internas. Se esperaba que esta reunión permitiera comprender más claramente los mecanismos de daño y de reparación del material genético y las curvas de

dosis-respuesta, y estimar los riesgos con mayor precisión. Se pretendía igualmente elucidar la relación entre la radiobiología de las lesiones celulares y las formas de daños que podrían resultar. Cuando se considera el riesgo debido a los efectos de las radiaciones ionizantes en dosis bajas, es indispensable que las estimaciones de riesgos se formulen en un amplio marco de perspectivas de posibles aplicaciones. Por lo tanto, se discutió también la modificación de los efectos de las radiaciones ionizantes por interacción con otros agentes, tales como los productos químicos.

Reevaluación de las dosis

Uno de los temas de discusión fue la reevaluación de los efectos biológicos de la exposición a las radiaciones sufrida por los sobrevivientes de las bombas atómicas, cuenta habida de las revisiones actuales de las dosis. Estudios epidemiológicos de los efectos de la bomba atómica han aportado datos cuantitativos valiosísimos para la evaluación del riesgo que supone la exposición a radiaciones ionizantes. Recientemente se han puesto en tela de juicio los datos que sobre la dosis total recibida por las poblaciones expuestas y las contribuciones relativas de los componentes neutrónicos y de rayos gamma se utilizan actualmente en la Dosis Provisional de 1965 (T65D). En esta reunión, uno de los conferenciantes invitados explicó claramente la situación relativa a las investigaciones en esta esfera.

La dosis provisional T65D ha sido revisada en los últimos años por grupos del Oak Ridge National Laboratory (ORNL) y del Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL), teniendo presente el nuevo espectro de radiaciones calculado con respecto a las dos bombas. Además, un grupo científico japonés calcula de nuevo las exposiciones individuales. En consecuencia, las nuevas curvas de dosis-efecto difieren de las usadas anteriormente. En el caso de Hiroshima, se reducirá el componente neutrónico de la dosis y se aumentará ligeramente el componente gamma; con respecto a Nagasaki, la revisión de la dosis es menos importante. Por el momento, parece que las curvas de dosis-efecto de ambas ciudades serán más semejantes entre sí, en lo que respecta a la leucemia y otras formas de cáncer, que lo que indica la T65D. No se debería iniciar ninguna nueva evaluación de riesgos utilizando los datos correspondientes a la bomba atómica hasta que el grupo de trabajo conjunto japonés-estadounidense que tiene a su cargo el actual programa de reevaluación de dosis comunique sus resultados. Hasta el momento que se puedan investigar con más detalle ciertos parámetros dosimétricos se deben considerar todos los datos presentados hasta la fecha como información sumamente provisional y de carácter teórico.

* Exfuncionaria de la Sección de Radiobiología de la División de Ciencias Biológicas del OIEA.

** Simposio internacional sobre los efectos biológicos de las radiaciones de baja intensidad con especial consideración de los efectos estocásticos y no estocásticos, celebrado del 11 al 15 de abril de 1983 en Venecia (Italia).

Un grupo de la Hiroshima Radiation Research Foundation ha tratado de recalculer la relación dosis-efecto sobre la base de la evaluación de dosis hecha por el ORNL utilizando las muertes por leucemia y las aberraciones cromosómicas observadas entre los sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki:

1. Las dosis kerma medias de rayos gamma y neutrones son inferiores en el estudio del ORNL que en la dosis T65D, a pesar de que las dosis neutrónicas de Hiroshima calculadas por dicho laboratorio siguen siendo mayores que las de Nagasaki;
2. Las diferencias entre las ciudades de Hiroshima y Nagasaki en la respuesta a la dosis son menores en el estudio del ORNL, pero el riesgo sigue siendo mayor para Hiroshima;
3. Los coeficientes de riesgo estimados con respecto a los rayos gamma basándose en un modelo lineal son mayores en el estudio del ORNL; y la relación entre los coeficientes (ORNL: T65D) se sitúa en la gamma de 1,2 a 1,7; y
4. Como la dosis neutrónica calculada por el ORNL se hace muy pequeña, aun en el caso de Hiroshima, las estimaciones que de los coeficientes de riesgo hace ese grupo quizá no se justifiquen. Ahora bien, estimaciones similares a las de los rayos gamma sugieren que los coeficientes de riesgo son mayores en los cálculos del ORNL que en los correspondientes a la T65D; y que las relaciones ORNL: T65D se encuentran comprendidas en la gama de 4 a 6. Se llegó a la conclusión de que los valores de la eficacia biológica relativa de los neutrones son superiores en la dosis ORNL que en la T65D.

A este respecto, se analizó la incidencia de mortalidad por cáncer para el grupo en exposición de 0-9 rad (0-90 MGy) basada en la T65D y para la población "extraurbana", en comparación con las tasas nacionales de incidencia utilizadas como "testigo". El aumento señalado de las tasas de incidencia de leucemia, cáncer de mama y neoplasias del tiroides en el grupo de 0-9 rad y en el grupo "extraurbano" era imputable a la posible exposición de dichas poblaciones a la precipitación radiactiva. No se conocen las dosis causadas por la precipitación radiactiva; y también son inciertas las circunstancias locales con respecto a los factores que contribuyeron al desarrollo de neoplasias, de manera que de esta memoria las conclusiones siguen dudosas.

Exposición por razones profesionales

Además de los datos sobre seres humanos relativos a los sobrevivientes de las bombas atómicas, se presentaron algunas memorias sobre estudios epidemiológicos relacionados con la exposición profesional de poblaciones humanas. Un análisis detallado de la mortalidad registrada entre radiólogos japoneses que se estima estuvieron expuestos a altas dosis de radiación antes de 1955 indican que se observó un pequeño excedente de decesos debidos a tumores malignos y que el riesgo relativo aumentaba con la exposición a las radiaciones; pero la relación entre el riesgo de muerte por cáncer y la dosis no pareció ser estadísticamente significativa. Los resultados de un estudio comparativo de cambios radiográficamente observados en la estructura ósea de dos grupos de operarios que habían trabajado

con radio en la fabricación de diales luminosos y estado expuestos antes de 1926, indican que se habían detectado cambios graves no estocásticos en los operarios que habían recibido dosis de 100 microcurios ($3,7 \cdot 10^6$ Bq) o más. Los datos sugieren que no se producen cambios clínicamente significativos en la estructura ósea si las dosis son inferiores a un microcurio ($3,7 \cdot 10^4$ Bq) ya sea de radio-226 o de radio-228. Estudios epidemiológicos preliminares efectuados en tres compañías canadienses que explotan el ciclo completo del combustible nuclear indican un exceso de muertes por cáncer del pulmón en los mineros de la extracción subterránea del uranio expuestos en los primeros años a altas concentraciones de radón, pero no indican exceso de muertes debidas al cáncer entre los trabajadores nucleares que estuvieron expuestos primordialmente a radiaciones gamma a niveles inferiores a los que el CIPR considera, en sus recomendaciones, como exposiciones máximas. Si bien se publicó un nuevo análisis de los riesgos profesionales de los trabajadores de Hanford, se llegó a la conclusión de que la exposición de dichos trabajadores a las radiaciones ocasionaba muertes por cáncer en exceso. El análisis fomentó una animada discusión.

Se han comunicado los resultados provisionales de un estudio en curso sobre la mortalidad entre los trabajadores expuestos a las radiaciones empleados por la Central Electricity Generating Board del Reino Unido. Tanto las exposiciones acumulativas como las anuales son bajas, y no se tienen efectos detectables, salvo que las estimaciones de riesgos del CIPR pequen por defecto en un orden de magnitud o más. Se ha pasado revista a diversos estudios epidemiológicos sobre trabajadores expuestos a las radiaciones en el Reino Unido. Como dichos estudios tienen por finalidad determinar excesos muy pequeños de la tasa de mortalidad debida al cáncer, es preciso efectuar una compilación y análisis de datos sumamente cuidadosos para evitar sesgos debidos a factores no identificados. Aun así, puede ocurrir que el número de muertes por cáncer en cualquier grupo determinado obedezca a variaciones aleatorias.

Las exposiciones profesionales al óxido de etileno, expresadas en términos de rad-equivalencia, fue otro tema interesante. Si los factores de conversión supuesto son correctos, se observa que las exposiciones profesionales al óxido de etileno podrían ser sumamente elevadas, alcanzando en algunos casos varios décimos de rad-equivalencias por año.

Fuentes ambientales de radiaciones

Grupos de la OMS han examinado un interesante ensayo encaminado a relacionar el efecto que sobre las poblaciones humanas tiene la exposición a la radiación natural de fondo cuando ésta alcanza valores superiores a los normales, como ocurre en puntos de la India, Brasil y China. Por otra parte, elementos vitales tales como los materiales de construcción, el agua potable y el gas de uso doméstico parecen presentar notables variaciones de concentración de radiactividad según las diferentes condiciones y costumbres. Se han citado casos en los que se ha estimado que procedía adoptar medidas correctivas para evitar exposiciones innecesariamente

altas a causa de densas concentraciones de actividad relacionadas con ciertas tecnologías, o ciertas maneras de utilizar los recursos naturales, en particular los materiales de construcción. Se comprende, pues, que se haya invitado a ciertos organismos internacionales, como la OMS, a considerar el problema de manera general y a sugerir tal vez recomendaciones. Se admite que esta es una tarea difícil, ya que median consideraciones sobre la relación de costo-beneficios que dependen de las decisiones que se tomen respecto al nivel al cual se deben hacer los estudios epidemiológicos y a los parámetros que se deben investigar.

Se informó sobre algunos resultados del Japón, donde, entre gran número de posibles indicadores, solo unos cuantos ofrecían una correlación significativa con la variación de los niveles de radiación de fondo; y está por ver si algunas correlaciones positivas son pura cuestión de azar, puesto que hay tantos otros factores que también afectan a la carcinogénesis, además de las radiaciones.

Investigaciones básicas

Se presentaron dos memorias que introducían nuevos parámetros experimentales para el estudio de células irradiadas: cuando se inyecta cierto número de nucleidos radiactivos en ratas, aumenta la fluorescencia UV de los linfocitos, quizá como consecuencia de cambios en los aminoácidos tales como la triptofana, la tirosina o la fenilalanina de las proteínas celulares, aunque habría que estudiar más la química física de esta fluorescencia inducida. También se observa este aumento de la fluorescencia de la proteína celular tras la irradiación externa crónica. Como estos cambios de la fluorescencia disminuyen a los pocos días, quizá constituyan un indicio de la renovación de ciertas poblaciones de linfocitos, aunque estas relaciones, y la importancia de estos cambios inducidos de fluorescencia, habrían de investigarse más a fondo. Otra memoria trataba de los cambios que experimentan las membranas de las células irradiadas, así como de los cambios de la capacidad de enlace con la membrana de la concanavalina A, que acompañaron a ciertos trastornos de las membranas a raíz de la irradiación con rayos X, a dosis bajas, o de diversos tratamientos con ³H-timidina o agua tritiada. Estas dos memorias subrayaban la importancia que tiene enfocar la radiobiología celular mediante métodos que permitan el estudio de los constituyentes u orgánulos celulares, que quizá no hayan recibido hasta el presente toda la atención que merecen.

El análisis teórico de problemas radiobiológicos es de importancia cuando se efectúan evaluaciones de riesgo. Se propuso la aplicación de la microdosimetría a la teoría del "impacto", para explicar las respuestas de las poblaciones celulares expuestas a radiaciones de diferentes energías. El efecto observado dependerá de la transferencia estocástica de energía a un volumen crítico dentro de la célula. Si se transfiere suficiente energía, o si se alcanza cierta "magnitud del impacto", resultará un efecto biológico. No es necesario formular una hipótesis previa sobre los sucesos moleculares que ocurren entre el depósito de energía en el volumen crítico y los efectos terminales (carcinogénico, mutacional, etc.) considerados. Se han empleado radiaciones de varios niveles de trans-

ferencia lineal de energía (TLE) para construir funciones de respuesta, por célula aislada, a una magnitud de impacto dada, con lo cual se reemplaza en principio a la eficacia biológica relativa (EBR) y se puede predecir, a partir del espectro dosimétrico de magnitudes de impacto, el efecto cuántico incidente en células expuestas a cualquier tipo o combinación de cualidades de radiación. Se obtuvieron excelentes ajustes cuando se trataron resultados de mutaciones usadas en células pilosas estaminales de la *Tradescantia*. Se pueden aplicar tratamientos idénticos a la necrosis celular y a la lesión de órganos en diversas condiciones de irradiación. La ventaja de un tratamiento de este tipo estriba en que, sencillamente teniendo en cuenta la energía transferida, se hace innecesario el uso de la EBR en esos cálculos y se puede prever el efecto de las radiaciones a diferentes energías. Los efectos no estocásticos "clásicos", tales como la muerte animal, se pueden tratar en términos matemáticos de igual manera que los efectos estocásticos tales como la muerte de células aisladas. Se ha formulado la hipótesis de que una rotura de la doble cadena del ADN puede ser causa de muerte celular, transformación maligna o mutación. Cuando se considera el organismo en su totalidad, cabe suponer que éste no puede sobrevivir las lesiones causadas a un órgano vital por una pérdida excesiva de células. En el tratamiento actual se insiste desde luego en que se pueden aplicar y expresar algunos efectos no estocásticos, y relacionarlos estrechamente con los efectos celulares observados. Estas observaciones sugieren inequívocamente que, desde el punto de vista terminológico, hablar de efectos monocelulares o pluricelulares podría parecer menos ambiguo que usar las expresiones estocásticas y no estocásticas.

Efectos citogenéticos

Los linfocitos periféricos son muy sensibles a las radiaciones ionizantes y sus aberraciones cromosómicas constituyen una buena indicación en el estudio de la relación dosis-respuesta a dosis bajas.

Se ha dado cuenta del hecho de que, en linfocitos periféricos de pacientes expuestos a niveles muy bajos de irradiación por rayos X con fines de diagnóstico, se encontraron aberraciones cromosómicas mensurables; igualmente, se ha observado un aumento mensurable, y hasta notable, de la frecuencia de aberraciones cromosómicas cuando se utiliza diatrizoato metilglucamino sódico como medio de contraste en pacientes sometidos a una cateterización cardíaca. El hecho de que la frecuencia de las aberraciones sea superior a la teórica podría atribuirse a un sinergismo entre la radiación y la elevada concentración de yodo en la sangre en el momento de la irradiación.

Se presentó una memoria relativa a un amplio estudio entre laboratorios —efectuado en el marco de un programa coordinado de investigaciones sobre la frecuencia de aberraciones cromosómicas inducidas por bajas dosis de radiaciones de elevada TLE iniciado por el Organismo— sobre los efectos de los bajos niveles de irradiación gamma y neutrónica en los linfocitos humanos. Se puso mucho cuidado para lograr una irradiación uniforme de las muestras, así como una excelente dosimetría. Se prepararon diapositivas codificadas que se enviaron a autoridades reconocidas para su análisis. El nutrido

acervo de datos resultante fue analizado estadísticamente. El resultado más sorprendente fue que, a niveles de irradiación de unos pocos mili-Gray (mGy), se observaron menos aberraciones que en los testigos no irradiados. Tal conclusión demuestra que es inútil extrapolar por debajo de los 50 mGy, después de la irradiación gamma, o por debajo de los 20 mGy tras la exposición a radiación neutrónica.

Se presentó un detenido análisis de la síntesis del ADN no programada y del intercambio de cromátides hermanos en personas expuestas a niveles de radiación en el campo de los 4–8 mGy en un semestre. Las personas que habían recibido entre $40 \cdot 10^{-6}$ y $140 \cdot 10^{-6}$ Gy tenían realmente más intercambios de cromátides hermanos que las expuestas a más de $140 \cdot 10^{-6}$ Gy. Además, se observaba una mayor síntesis ADN no programada en personas que habían recibido más de $140 \cdot 10^{-6}$ Gy, lo que indica que tenían mayor capacidad para la reparación del ADN. Se demostró, sobre la base del análisis de los datos sobre dosis-respuesta relativos a aberraciones cromosómicas, que la ecuación lineal-cuadrática carece de precisión para predecir la acción de las radiaciones a dosis bajas. Es interesante observar que a niveles sumamente bajos se induce menos daño cromosómico que el que sería de esperar conforme a una extrapolación convencional de dosis altas, como lo corroboraron otros oradores.

¿Se tienen en consideración los efectos benéficos?

En el estudio de los efectos de las dosis bajas siempre se presenta la interesante cuestión de saber si las pequeñas dosis de radiación pueden realmente producir respuestas benéficas. Como ya se ha expuesto, hay memorias en que se comunica haber obtenido datos positivos al respecto. Se han obtenido resultados benéficos en relación con experimentos sobre la longevidad y la incidencia de tumores en ratones tras irradiación neutrónica o gamma; se han reducido notablemente las lesiones pulmonares no estocásticas en grupos de ratones que habían recibido menos de 1 Gy de rayos X; y disminuyó la mortalidad por tumores malignos tras una pequeña dosis única de irradiación neutrónica. Se explicó que esos resultados aparentemente benéficos de las radiaciones pueden explicarse por hormesis, que pueden obedecer a la estimulación de la producción de anticuerpos consecuente a la necrosis celular. No obstante, se deberían proseguir los experimentos, ya que el tamaño de la población todavía es pequeño.

Cuatro memorias trataron de los efectos no estocásticos relativos a la sensibilidad de los oocitos en

ratones adultos; el papel de la ribosilación del ADP con respecto a la reparación del ADN; el acortamiento de la vida de ratones irradiados; los efectos agudos causados por dosis muy bajas, tales como 0,1–0,01 Gy en células de la médula ósea roja. La última memoria hace observar la notable reducción de la incorporación de ^3H -timidina y ^{125}I -deoxuridina en las células de la médula ósea roja a las cuatro horas de una irradiación de cuerpo entero. Esto podría ser un buen indicador para detectar los pequeños cambios subsiguientes a una irradiación a dosis bajas.

Cálculo del riesgo

La evaluación práctica de los riesgos de personas y poblaciones expuestas a radiaciones de dosis bajas fue analizada teóricamente por grupos franceses mediante modelos matemáticos. La predicción de lesiones biológicas por dosis bajas mediante la extrapolación de los efectos observados con dosis altas puede ser variable según el modo de utilización de la hipótesis lineal – cuadrática, y podría afectar a la dosis umbral. Se necesita un enfoque teórico más depurado y nuevos estudios experimentales. Uno de los conferenciantes invitados resumió el problema creado por la exposición a bajo nivel en el marco de la optimización de la protección radiológica, teniendo especialmente en cuenta la Publicación 37 del CIPR que trata del análisis de la relación costos-beneficios en esta materia. El conferenciante manifestó que la optimización de la protección se basa en el supuesto de que la relación dosis-efecto es lineal sin umbral, que la dosis colectiva es mensurable, y que los factores de detrimento y de riesgo son independientes de la edad y de las circunstancias sociales. En la práctica no obstante, la optimización puede implicar determinados factores inciertos; la relación dosis-efecto a dosis bajas, el posible efecto sinérgico o aditivo de otros agentes tóxicos, la modificación de la dosis colectiva por exposición al medio ambiente durante períodos largos. Teniendo en cuenta estos factores, diferentes organismos nacionales e internacionales persiguen hoy día muy activamente la optimización de la protección radiológica.

No cabe duda que, en relación con la dosimetría precisa, son valiosísimos los datos procedentes de seres humanos. En este sentido, parecería que los trabajadores del sector nucleoelectrónico constituyen generalmente la mejor subpoblación que se puede estudiar en cada país. El Organismo podría prestar un servicio útil a los Estados Miembros estimulando dichos estudios y dando pautas para realizarlos.