

Los efectos biológicos de las dosis bajas de radiación ionizante: Una visión más completa

Los últimos dos informes del Comité Científico de las Naciones Unidas para el Estudio de los Efectos de las Radiaciones Atómicas (UNSCEAR) proporcionan una amplia reseña de los conocimientos actuales

Cuando el Comité Científico de las Naciones Unidas para el Estudio de los Efectos de las Radiaciones Atómicas (UNSCEAR) presentó su informe de 1994 a la Asamblea General de las Naciones Unidas este año, la comunidad internacional obtuvo una visión más completa de los efectos biológicos de las dosis bajas de radiación ionizante. El informe de 1994, de 272 páginas, trata específicamente los estudios epidemiológicos de la carcinogénesis radioinducida y las respuestas adaptativas de las células y organismos a las radiaciones.

El informe tiene por objeto complementar el informe presentado por el UNSCEAR a la Asamblea General de las Naciones Unidas en 1993* —un documento más extenso de 928 páginas, en el que se trataron los niveles globales de radiación, así como algunas cuestiones importantes relativas a los efectos de las radiaciones, incluidos los mecanismos de la oncogénesis radioinducida; la influencia del nivel de dosis y de la tasa de dosis sobre los efectos estocásticos de las radiaciones; los efectos hereditarios de las radiaciones; los efectos de las radiaciones sobre el cerebro humano en desarrollo; y los efectos deterministas tardíos en los niños.

Considerados en conjunto, estos dos informes constituyen una reseña impresionante de los conocimientos actuales sobre los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes. El presente artículo —si bien no puede cubrir toda la información esencial— expone de manera sumaria los puntos destacados de la evaluación del UNSCEAR de los efectos de las dosis bajas de radiación ionizante, en adelante denominadas “dosis bajas de radiación” (véase el recuadro de la página 39) en el contexto de los datos radiobiológicos disponibles.

Los efectos radiobiológicos: su conocimiento actual

Desde el comienzo del siglo XX, se ha sabido que las dosis altas de radiación ionizante producen daños clínicamente detectables en un individuo expuesto a ellas, que pueden resultar tan severos como para llegar a ser mortales. Hace algunos decenios, se hizo

evidente que también las dosis bajas de radiación podían producir efectos severos sobre la salud, aunque de incidencia reducida y detectables únicamente mediante estudios epidemiológicos complejos de grandes poblaciones. Gracias a los trabajos del UNSCEAR, estos efectos se conocen ahora mejor y en forma más amplia y están mejor cuantificados.

Efectos a nivel celular: daño en el ADN y mecanismos reparadores. Los efectos biológicos de las radiaciones derivan del daño que éstas causan a la estructura química de la célula. En el caso de las dosis bajas de radiación, es motivo de inquietud el daño que causan al *ácido desoxirribonucleico (ADN)* existente en el núcleo de la célula. El daño se expresa como *mutación del ADN* en los genes de los cromosomas de las células madre, la cual puede alterar la información que pasa de una célula a su descendencia.

Aunque la mutación del ADN está sujeta a mecanismos reparadores eficientes, la reparación no está libre de error. La mayor parte del daño se repara, pero es el daño remanente o mal reparado el que tiene consecuencias para la célula y su descendencia. (Véase el recuadro de la página 38).

Datos relativos a la adaptación celular. Existen datos experimentales que demuestran que las mutaciones del ADN pueden ser reducidas por una pequeña dosis de radiación condicionante previa, debido probablemente al estímulo de los mecanismos de reparación de las células. (Véase el recuadro de la página 42). Un proceso de *respuesta adaptativa* de ese tipo ha sido demostrado en linfocitos humanos y en algunas células de ratones. La respuesta celular es transitoria y parecen existir variaciones individuales. Visto que se reconoce que la eficacia de la reparación del ADN no es absoluta, la adaptación ocurre probablemente junto con los procesos de mutación del ADN y sus efectos subsiguientes. El

por Abel J. González

El Dr. González es Director Adjunto de la División de Seguridad Nuclear del OIEA.

* Véase el Informe del UNSCEAR de 1994, *Fuentes y Efectos de las Radiaciones Ionizantes*; Publicación de las NU, N° de venta: E94.IX.11; Naciones Unidas, Nueva York (1994), y el Informe del UNSCEAR de 1993: *Fuentes y Efectos de las Radiaciones Ionizantes*; Publicación de las NU, N° de venta: E.94.IX.2; Naciones Unidas, Nueva York (1993). Véase también el *Boletín del OIEA*, Vol. 35, N° 4, página 49 (1993), en relación con los puntos más destacados del informe de 1993.

La exposición a las radiaciones y la materia viva

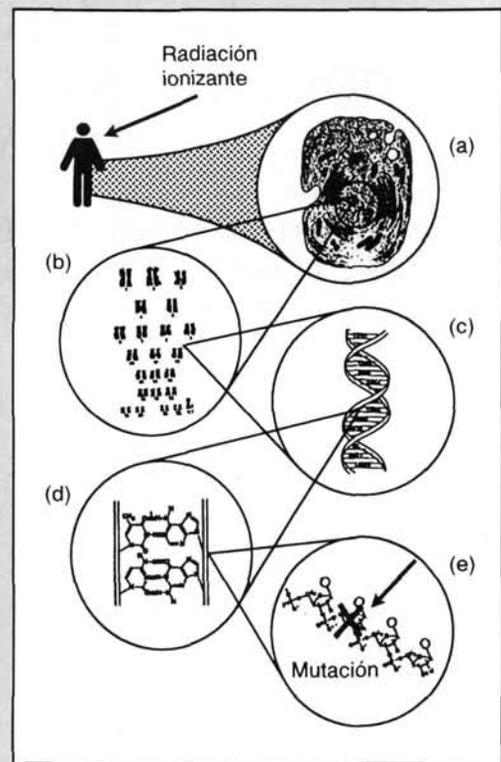
La interacción de las radiaciones con el material biológico afecta a la unidad más pequeña de materia viva capaz de existir independientemente: la *célula* (a). Una célula tipo es una bolsa de fluido, o *citoplasma*, envuelta por una membrana, que contiene un *núcleo* en el que se encuentran los *chromosomas* —hilos de sustancias biológicas complejas, incluido el componente más esencial para la vida, el *ácido desoxirribonucleico o ADN*— que lleva la información básica para la vida. Los cromosomas portan los *genes*, segmento del ADN que codifica la información y permite su transmisión de una célula a sus descendientes. El citoplasma también contiene *orgánulos* que rigen funciones metabólicas importantes de las células y la producción de la energía vital.

El cuerpo humano contiene alrededor de 100 billones (o 10^{14}) de células. Estas células varían en forma y tamaño, siendo el diámetro medio inferior a 10 micrómetros. La gran mayoría de las células son *células somáticas*, es decir, aquéllas que conforman la mayor parte del organismo. Un número relativamente inferior de células transmite la información hereditaria del organismo a sus descendientes durante la reproducción: estas células se denominan *células germinales*¹. Del gran número de células humanas, solo una pequeña parte tiene propiedades de las *células madre*, es decir, que pueden reproducir una progenie de células. El cuerpo humano contiene un total de entre 10^{10} y 10^{11} de estas *células madre*; la fracción de células madre varía según los tejidos y órganos, y también con la edad.

La radiación puede ionizar cualquier átomo existente en los componentes de la célula. Un resultado importante es la producción de *radicales químicos*, componentes extremadamente reactivos, capaces de promover cambios químicos en la célula. Estos cambios pueden causar daños a las funciones celulares esenciales, y posiblemente producir la muerte de la célula o impedir que ésta se reproduzca, o alterar la información genética. Las *células blanco* para los efectos de la radiación, que se expresan como una modificación de la información genética de la célula, son las células madre. Las interacciones de las radiaciones con el material de las células pueden ocurrir al azar en cualquier momento durante el proceso dinámico de reproducción de las células madre. A dosis bajas de radiación, puede haber una gran cantidad de radiaciones incidentes sobre cada célula, pero la frecuencia de las interacciones es extremadamente baja. Según estimaciones del UNSCEAR, una dosis baja de radiación (por ejemplo, 1 mSv por año) producirá, por término medio, aproximadamente una interacción por célula en un año.

La célula humana contiene 46 cromosomas (b) y un gran número de genes, los cuales determinan las características de un individuo. Los genes existen en formas alternativas denominadas *alelos* —uno de cada progenitor— que ocupan la misma posición relativa en los cromosomas que tienen la misma característica estructural. Un alelo puede ser *dominante* respecto del otro y determinar así qué aspecto de una característica particular será la que muestre el organismo; el otro alelo, "dominado", es conocido como *recesivo*.

El componente de los genes, el ADN (c), es un par de moléculas lineales en forma de cadenas largas enrolladas,



denominadas *polinucleótidos*, como una molécula compleja con forma de hélice doble constituyendo una escalera espiral, formada por dos cadenas —o ramas— entrelazadas. Esta molécula compleja abarca numerosas unidades individuales o *nucleótidos*, (d). Los nucleótidos constan de cuatro tipos de bases complementarias denominadas *adenina, guanina, timina y citosina*. Las secuencias de las bases expresan el código genético.

Por la acción directa o indirecta de los radicales químicos, la radiación puede inducir cambios en la secuencia de las bases y, por lo tanto, alterar el código genético. Este proceso se denomina *mutación*, o un cambio repentino al azar en la secuencia de los nucleótidos de una molécula del ADN, (e), conduciendo a alteraciones en el código genético que pueden tener como consecuencia que las células afectadas y todas las derivadas de ellas difieran en aspecto o comportamiento —lo que se denomina cambio en el *fenotipo*. Las alteraciones posibles son la *mutación puntual*, o sustitución de un nucleótido por otro, y la *mutación clastogénica*, incluidas la *inserción* o *supresión*, que es la adición o remoción de cualquier parte del ADN, desde un par de bases hasta partes bastante extensas, y la *inversión*, que es la excisión de una parte de la hélice doble seguida de su reinsertión en la misma posición, pero en la dirección contraria. La mutación se transmite de un individuo a su progenie durante la reproducción, a través de las *células germinales*.

Una célula u organismo cuyo fenotipo se ha visto alterado por la mutación se denomina *mutante*. La causa más común de producción de mutantes es el error al azar en la reproducción del ADN durante la multiplicación de la célula. La tasa de mutación aumenta si la célula se expone

a **mutágenos** físicos o químicos o a agentes capaces de causar mutaciones. El calor es probablemente el mutágeno ambiental más importante, mientras que la radiación es un mutágeno con una incidencia más reducida.

Una mutación puede ser eficazmente reparada por la célula mediante mecanismos todavía no bien comprendidos. Es probable que, si ocurre una mutación puntual en una sola de las bases de una de las ramas del ADN, su reparación sea fácil, ya que la base complementaria en la otra rama puede actuar aparentemente como molde de copia para la reparación; pero en el caso de mutaciones que ocurren en la misma posición de las dos ramas, o si ocurre un daño clastogénico, la reparación libre de error es menos probable. La radiación parece ser un estimulante del proceso de reparación. (Véase el recuadro sobre la respuesta adaptativa, en la página 42). Ahora bien, parece que siempre existe una probabilidad de reparación errónea, incluso en el caso de mutaciones puntuales en una sola rama.

La mutación no reparada es responsable del detrimento causado a la célula mutada. Si una mutación no es reparada en forma apropiada, el resultado para la célula puede ser de dos tipos: la célula muere —por ejemplo, mediante la *apoptosis*²— o sobrevive como célula viable, pero transformada, que puede dar origen a una nueva familia de células mutantes. Ambos resultados tendrán consecuencias muy diferentes para el organismo. A dosis bajas de radiación, la muerte de las células es reducida y generalmente no tiene consecuencias graves para la salud. Pero una célula transformada puede evolucionar de manera tal que cause efectos graves sobre la salud: si la célula transformada es somática, puede ser la iniciadora de una enfermedad maligna, y si es germinal, de enfermedades hereditarias.

Células germinales son: las células que se encuentran en los *túbulos seminíferos de los testículos*, que se dividen por mitosis en *espermatozonias* y seguidamente en *espermatozoides*, y por meiosis en *espermátides*, que con el tiempo se convierten en *espermatozoides*, así como las células especiales en el ovario denominadas *oogonias*, que se dividen por mitosis en *oocitos*, que después de dos divisiones meióticas se transforman en un *óvulo*. La fusión de un espermatozoo y un óvulo forma un *cigoto*, que es el origen de un nuevo ser.

² La *apoptosis* es un proceso ordenado, sistemático y programado de muerte por autodestrucción de la célula. Probablemente como resultado de alteraciones genéticas, la célula entra en un período de basofilia citoplásmica y condensación nuclear, seguido de eosinofilia y condensación citoplásmica, fragmentación y disolución de la célula y, de manera característica, fagocitosis por células vecinas. Contrariamente a la *diferenciación terminal de la célula*, que es una cesación de la reproducción de la célula, a la *senescencia* celular, que se manifiesta solamente al final de la vida de la célula, y a la muerte celular desorganizada por *necrosis*, la *apoptosis* es un proceso celular ordenado de autodestrucción que puede iniciarse en cualquier momento durante la vida de la célula. Se especula que la radiación puede ser un iniciador importante de la apoptosis, que podría tener un posible efecto benéfico sobre la promoción de tumores y la progresión maligna.

Dosis de radiación

Por *radiación* se entiende la energía que se propaga en forma de ondas electromagnéticas o fotones, o en forma de partículas subatómicas. La radiación ionizante es aquella que tiene energía suficientemente alta para originar —en el medio a través del cual pasa— la producción de pares de iones, es decir de átomos o grupos de átomos que han perdido o ganado uno o más electrones, quedando así positiva o negativamente cargados, y los correspondientes electrones complementarios. En lo que respecta a los efectos biológicos, el medio en el que se producen los pares de iones es el material biológico, más concretamente, el material celular.

Por *dosis (absorbida) de radiación* se entiende generalmente la cantidad de energía absorbida de la radiación ionizante por unidad de masa del material. Esta cantidad se expresa en unidades de energía por unidades de masa, es decir en julios por kilogramo, que toma el nombre especial de gray (Gy); [1 Gy = 1000 miligray (mGy)]. A los efectos de la protección radiológica, la dosis absorbida se pondera para tener en cuenta la eficacia de los diferentes tipos de radiación y la radiosensibilidad de varios órganos y tejidos. La cantidad resultante se denomina *dosis efectiva*, y su unidad es el sievert (Sv) [1 Sv = 1000 milisievert (mSv)]; para los fotones en el rango de energías intermedias, 1 mGy es aproximadamente igual a 1 mSv.

El término *dosis baja de radiación* se utiliza para hacer referencia a una dosis de radiación inferior a niveles determinados; algunas veces se emplea también de manera informal para significar una tasa de dosis baja, es decir, una dosis baja por unidad de tiempo. En foros radiobiológicos especializados, una dosis (y tasa de dosis) baja se refiere a exposiciones en las que resulta muy improbable que ocurra más de un caso de absorción de energía de la radiación en las partes críticas de una célula (y que la dañe) durante el tiempo en que pueden actuar en ella sus mecanismos de reparación. Por ejemplo, el UNSCEAR concluye que una dosis baja de radiación corresponde a una dosis total inferior a 200 mSv y a tasas de dosis por debajo de 0,1 mSv por minuto (lo que en realidad es una tasa de dosis muy alta, de unos 5000 mSv por año).

Para las personas no especializadas, las dosis bajas de radiación corresponderían a niveles similares a los de, por ejemplo, la exposición a la radiación natural o algunas exposiciones muy comunes a la radiación, tales como las que ocurren en los viajes en avión. La exposición a la radiación natural varía ampliamente alrededor del mundo. Algunos valores "normales" [y "elevados"] de tasas de dosis anuales son los siguientes: para rayos cósmicos, 0,38 mSv [2,0 mSv]; para la radiación de la corteza terrestre, 0,43 mSv [4,3 mSv]; y para la exposición al radón, 1,2 mSv [10 mSv]; con un valor medio total de unos 2,4 mSv por año. La dosis anual media para las personas que vuelan muy frecuentemente (como la tripulación de los aviones) es de unos 2,5 mSv. Estos niveles de tasas de dosis del orden de unos cuantos mSv por año producirían, a lo largo de toda la vida, una dosis de unos 100 mSv, lo que está dentro del orden de magnitud de las dosis bajas de radiación determinadas por el UNSCEAR.

balance entre la reparación celular estimulada y el daño residual todavía no resulta claro.

Relación dosis-respuesta. Si la mutación del ADN depende de la interacción de la radiación con una sola célula, la frecuencia de esa mutación —en los casos en que no hay ninguna interacción entre las células— debería seguir una relación lineal-cuadrática respecto de la dosis. (Véase el recuadro de la página 42). Además, si se supone que, en el caso de dosis bajas de radiación, las interacciones únicas son más dominantes que los efectos de trazas múltiples, la frecuencia de células con una o más interacciones y, en consecuencia, la frecuencia de las mutaciones del ADN, serán simplemente proporcionales a las dosis. En tal caso, si una fracción de las mutaciones se mantiene sin reparar, el número esperado de células mutadas será proporcional a las dosis.

Muerte celular: efectos deterministas. Varias de las interacciones de la radiación con la célula y algunas de las mutaciones del ADN no reparadas pueden conducir a la muerte de la célula mutada, o impedir que ésta tenga descendencia. Lo anterior puede ocurrir como resultado de la *necrosis celular* (es decir, su muerte patológica como consecuencia de un daño irreversible causado por la radiación), de una *apoptosis* celular (es decir, la autodestrucción programada de la célula) o del impedimento de la reproducción celular normal. En el caso de las dosis bajas de radiación, la muerte celular es poco frecuente y, por lo tanto, no tiene consecuencias para la salud en vista de la redundancia de las funciones celulares y el reemplazo celular. En el caso de las dosis altas de radiación que podrían matar a un gran número de células en un órgano o tejido, el efecto de muerte celular puede ser mortal para el tejido, y si se trata de tejidos vitales, para el individuo afectado. Aunque la muerte de células individuales ocurre al azar, los efectos sobre la salud resultantes de una muerte celular extensiva a dosis altas se denominan "*efectos deterministas*", dado a que está predeterminado que ocurran cuando la dosis supere un cierto nivel umbral. Por lo tanto, los efectos deterministas no se expresan clínicamente a dosis bajas de radiación. Excepcionalmente, la muerte de unas pocas células esenciales durante el desarrollo orgánico en el útero puede producir efectos nocivos severos que se expresan clínicamente en el recién nacido; en general, estos efectos se denominan "*efectos sobre el embrión*".

Transformación celular: efectos estocásticos. Otras mutaciones del ADN no reparadas pueden producir células madre modificadas, pero viables. Si la célula modificada es una *célula somática*, puede ser la iniciadora de un largo y complejo proceso que puede conducir a "*efectos somáticos*" severos, tales como el cáncer. De manera alternativa, si la célula es *germinal*, la mutación podría expresarse como "*efectos hereditarios*" en la descendencia de la persona expuesta. Estos efectos sobre la salud, tanto somáticos como hereditarios, derivados de una modificación celular se denominan "*efectos estocásticos*", ya que su expresión es de naturaleza aleatoria, es decir que ocurren al azar.

Carcinogénesis

Uno de los efectos estocásticos más importantes de las radiaciones es la *carcinogénesis*. Se cree que la carcinogénesis es un proceso de etapas múltiples que generalmente se divide, aunque en forma imprecisa, en tres fases: la *iniciación* del cáncer, la *promoción* del tumor y la *progresión* maligna. (Véase el recuadro de la página 41). Se supone que la radiación es más un *iniciador* que un *promotor* o un *agente progresivo*. Por lo tanto, como en el caso de las dosis bajas de radiación, la probabilidad de que se inicien mutaciones es proporcional a la dosis, la probabilidad de carcinogénesis también debería ser proporcional a la dosis.

Mecanismos de inmunorespuesta y vigilancia celular. Se ha argumentado que la respuesta inmunitaria podría no desempeñar un papel funda-

mental en la moderación de la carcinogénesis humana radioinducida. Sin embargo, las funciones inmunitarias especializadas de ciertos órganos y la existencia de mecanismos de vigilancia celulares no inmunogénicos sugieren que una fracción de las células pre-neoplásticas tempranas podría eliminarse antes de que se establecieran realmente. Otros mecanismos defensivos contra la inducción y el desarrollo de tumores incluyen las ya mencionadas reparación del ADN, apoptosis, diferenciación terminal y supresión fenotípica. En su conjunto, estos mecanismos reducirán la probabilidad de que una célula blanco específicamente dañada progrese hacia una franca malignidad; ahora bien, la estimación de esta probabilidad es extremadamente difícil.

Respuesta adaptativa de los organismos. En la literatura se encuentran informes que proporcionan datos relativos a la respuesta orgánica adaptativa a la exposición a las radiaciones de mamíferos de laboratorio. Sin embargo, vista la falta de pruebas concluyentes, el UNSCEAR se mantiene indeciso en cuanto a si la adaptación también ocurre a nivel del sistema celular y a si el sistema inmunológico desempeña algún papel en el proceso.

Datos epidemiológicos de la carcinogénesis. Aunque todavía no es posible determinar clínicamente si una enfermedad maligna específica fue causada o no por la radiación, se ha detectado y cuantificado estadísticamente la existencia de tumores y leucemias radioinducidos mediante estudios epidemiológicos de poblaciones expuestas a dosis de radiación relativamente altas. Desde la iniciación hasta la expresión clínica del cáncer transcurre un período de tiempo denominado período de latencia. Su duración varía según el tipo de cáncer, desde algunos años en el caso de la leucemia, hasta decenios en el caso de tumores sólidos. La acción de la radiación es solo uno de los muchos procesos que influyen en el desarrollo de las enfermedades malignas y, por lo tanto, se ha encontrado que la edad en la que se expresa una enfermedad maligna radioinducida no difiere de la edad en la que surge de forma espontánea.

Los estudios epidemiológicos de varias poblaciones expuestas a dosis y tasas de dosis de radiación generalmente altas, incluidos los sobrevivientes de los bombardeos atómicos en Hiroshima y Nagasaki (Japón) y pacientes expuestos en procedimientos médicos terapéuticos, han conducido a una asociación inequívoca entre las dosis de radiación y la carcinogénesis.

La fuente más completa de información epidemiológica primaria es el "estudio a lo largo de toda la vida" de los sobrevivientes japoneses. Este estudio ha demostrado una correlación positiva entre la dosis de radiación recibida y el incremento subsiguiente en la incidencia de tumores de pulmón, estómago, colon, hígado, mama, ovario y vejiga, así como también de varias formas de leucemia, pero no para casos de linfomas o mielomas múltiples, y en la mortalidad debida a los mismos. De los 86 300 individuos, aproximadamente, incluidos en la cohorte de ese estudio, durante el período 1950-1987 se registraron 6900 muertes causadas por tumores sólidos, pero solo unas 300 de esas muertes por cáncer pueden atribuirse a la exposición a las

La carcinogénesis: un proceso de etapas múltiples

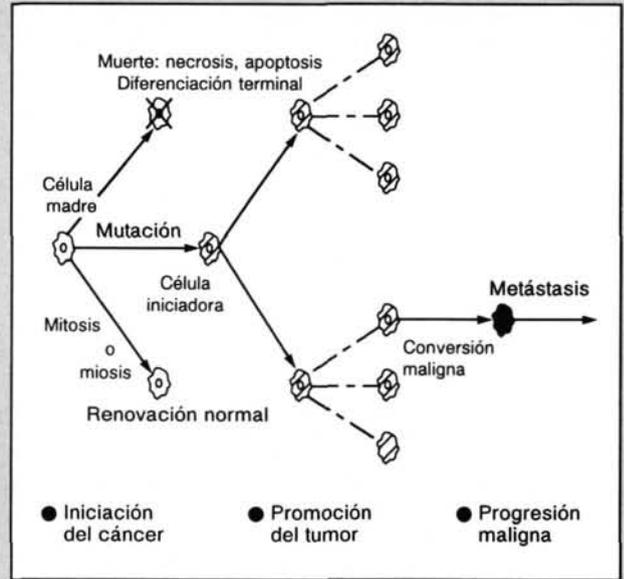
Se cree que la carcinogénesis es un proceso de etapas múltiples, generalmente dividido en tres fases: iniciación del cáncer, promoción del tumor y progresión maligna.

Iniciación del cáncer. La mayoría de los cánceres, si no todos, parecen "iniciarse" a partir de una mutación del ADN en una sola célula madre, que se convierte así en una célula modificada y carcinogénica. Este proceso supone una falta de control sobre el ciclo de reproducción y la diferenciación celulares. Se supone que comienza como resultado de la desactivación de los *genes supresores de tumores*, que parecen desempeñar un papel fundamental en la regulación de la proliferación celular. La pérdida de actividad de estos genes a través de, por ejemplo, una supresión o una mutación, puede conducir a un crecimiento celular incontrolado. El proceso de iniciación de la carcinogénesis podría también ser el resultado de la conversión de *proto-oncogenes*, que parecen participar en la regulación de la proliferación y diferenciación de las células y que podrían convertirse en oncogenes y transformar la célula afectada en una célula maligna. Los tamaños relativos de los blancos para la inducción de estos sucesos tenderían a señalar a los genes supresores de tumores como los blancos más radiosensibles. Se supone que el suceso iniciador se centra en la desactivación de un solo gen entre varios genes posibles y que la iniciación es un proceso irreversible.

Promoción del tumor. La fase de promoción supone la expansión clonal de una célula madre iniciadora en un foco de células no diferenciadas terminalmente. La célula iniciadora puede ser estimulada o "promovida" para reproducirse por algunos agentes que, por sí solos, pueden tener un potencial carcinogénico bajo, pero que son capaces de aumentar en gran medida la producción de neoplasmas inducidos por la exposición previa a un iniciador. La radiación, al igual que muchos otros agentes, puede actuar indistintamente como iniciador y como promotor. Después de la fase de iniciación, la célula transformada puede tener alguna ventaja proliferativa o selectiva respecto de las células normales, como, por ejemplo, un tiempo de reproducción más corto. Ahora bien, las células transformadas y sus descendientes inmediatos están rodeados de células normales, lo que restringe sus propiedades pre-neoplásicas al estar propensas a ser eliminadas en los respectivos procesos reproductivos competitivos. La eliminación se hace más improbable a medida que el número de células transformadas aumenta. Así, la fase de promoción parece ser potencialmente interrumpible y reversible.

Progresión maligna. Tras la iniciación y la promoción, se necesita una fase adicional de "progresión" para completar la carcinogénesis en etapas múltiples. Esta fase se caracteriza por una tendencia progresiva

hacia una malignidad incrementada. La progresión podría verse facilitada por alteraciones adicionales en las células iniciadoras y promovidas, para hacerlas independientes de promotores e invasivas. La característica fenotípica principal de la progresión maligna es la capacidad para dispersarse, o metastizarse, desde la masa del tumor primario y establecer focos de crecimiento secundario, o metástasis, en otros lugares. Se trata de un proceso complejo y multifacético que parece involucrar una serie de cambios genéticos subsiguientes en el clon de células pre-neoplásicas en evolución, que incluyen cambios en la tasa de crecimiento, respuesta del factor de crecimiento, invasividad y potencial metastásico. La fase de progresión incluye angiogénesis, desprendimiento, invasión, liberación, supervivencia (interacción con el huésped), detención, extravasación e invasión, nuevo crecimiento y angiogénesis. Se trata pues de un proceso repetitivo hasta que se producen las metástasis clínicamente importantes. Todavía no se sabe si la exposición a la radiación influye en los cambios que conducen a la progresión, ni se conocen el momento y la forma en que se produciría esa influencia, ni las diferentes etapas que constituyen este proceso. La fase de progresión también parece ser irreversible.



radiaciones. Los datos epidemiológicos sobre la incidencia de leucemia en el mismo período indican que de un total de 230 muertes por leucemia, 75 casos pueden atribuirse estadísticamente a dicha exposición. Los datos relativos a incidencia también demuestran una incidencia excesiva del cáncer de tiroides y de piel (excluidos los melanomas). El estudio proporciona escasa o ninguna prueba de la radioinducción de cánceres de recto, cuello, vesícula biliar, laringe, próstata, cuello y cuerpo uterinos, páncreas, riñón, pelvis renal y testículos, ni tampoco de la leucemia linfocítica crónica y la enfermedad de Hodgkin.

Los estudios epidemiológicos sobre los efectos de la exposición a tasas de dosis bajas realizados en relación con las exposiciones ocupacionales han mostrado datos conflictivos. Mientras que algunos

de los estudios sobre exposiciones ocupacionales han indicado un exceso significativo del riesgo de leucemia en los trabajadores expuestos a las radiaciones, lo que está de acuerdo en general con las estimaciones derivadas de estudios relativos a tasas de dosis altas, otros no han podido demostrar ninguna correlación positiva. (Véase la nota del autor en la página 45). Ahora bien, los estudios sobre el cáncer de pulmón en los mineros ocupacionalmente expuestos al radón han podido mostrar una correlación positiva coherente entre una incidencia de cáncer excesiva y la dosis de radiación.

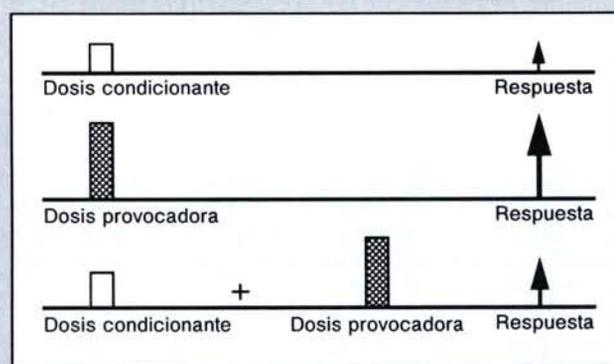
Se han realizado numerosos estudios sobre la exposición ambiental, especialmente sobre la incidencia de la leucemia en las poblaciones que viven cerca de instalaciones nucleares. Si bien unos pocos estudios de ese tipo indicaron inicialmente

Respuesta adaptativa

Desde hace muchos años se conoce la posibilidad de que las dosis bajas de radiación causen cambios en las células y organismos, reflejando una capacidad de compensación de los efectos de las radiaciones. Se ha sugerido que las estimaciones del riesgo de efectos estocásticos debidos a dosis bajas de radiación pueden haber sido sobrevaloradas por no haberse tenido en cuenta este proceso, que se denomina de adaptación o *respuesta adaptativa*. El término respuesta adaptativa se utiliza para hacer referencia a la posibilidad de que una dosis pequeña de radiación —denominada de varias formas, tales como *dosis adaptadora*, *inductora*, *preparadora* o *condicionante*— pueda condicionar a las células mediante la inducción de procesos que reduzcan ya sea la incidencia natural de enfermedades malignas o la probabilidad de que una dosis de radiación adicional —generalmente denominada *dosis provocadora*— cause un exceso de dichas enfermedades. La respuesta adaptativa *in vitro* de linfocitos tiene lugar entre unas cuatro a seis horas después de una exposición a una dosis condicionante en el rango de unos 5 a 200 mGy, y permanece efectiva durante tres ciclos celulares aproximadamente. Después de una dosis provocadora, la reparación se manifiesta como una reducción —por debajo de los niveles esperados— de aberraciones cromosómicas, intercambios cromosómicos gemelos, micronúcleos inducidos y mutaciones en locus específicos, algunas veces en un factor aproximadamente igual a dos. Además, las células de la médula ósea y los espermatoцитos de ratones expuestos a una dosis provocadora después de haber recibido una dosis condicionante, también muestran una reducción de rupturas cromosómicas en comparación con las células expuestas solamente a la dosis provocadora.

Parece que muchos agentes pueden ser activados algún tiempo después de una exposición a la dosis condicionante y reducir las mutaciones del ADN debidas a exposiciones ulteriores a la dosis

provocadora. Estos incluyen los genes que codifican los factores de transcripción —es decir, los factores que afectan al proceso de transferencia de la información genética del ADN— y la síntesis de enzimas involucradas en el control del ciclo celular y, por lo tanto, en la proliferación de las células y en la reparación de los daños. Algunas observaciones apoyan la hipótesis de que las dosis condicionantes activan ciertos genes y que esto es rápidamente seguido por la síntesis de las enzimas responsables de la reparación del ADN. Parece que si se dispone de estas enzimas en la concentración adecuada en el momento en que las células reciben la dosis provocadora, la magnitud de la reparación del ADN mejora. Los mecanismos de respuesta adaptativa parecen ser similares a los que actúan después de una exposición a otros agentes tóxicos, incluyendo cantidades indiciaras de radicales oxidantes. Por lo tanto, la respuesta adaptativa a la radiación podría ser el resultado de un mecanismo general de respuesta celular ante un daño.

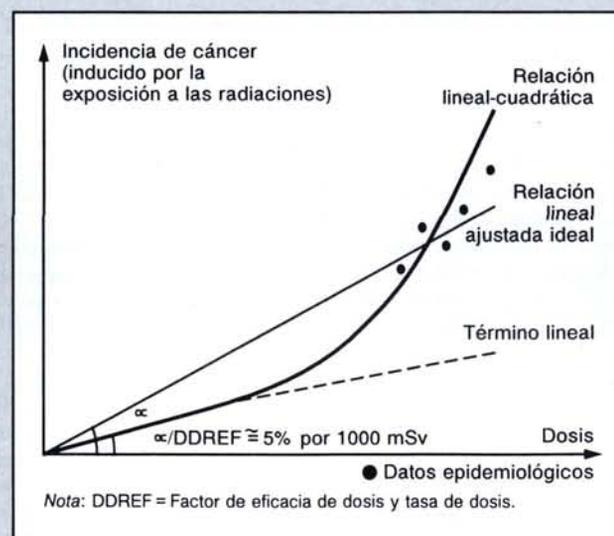


Relación dosis-respuesta

Se supone que la radiación actúa mediante interacciones de trazas únicas que ocurren al azar según una distribución de Poisson en una población homogénea de células. Se puede demostrar matemáticamente que una expresión lineal-cuadrática es la que describe la *relación dosis-respuesta* teórica —es decir, la relación matemática entre la dosis recibida y la probabilidad de expresión de un efecto atribuible a la radiación. Esta relación es la que mejor se ajusta a los datos epidemiológicos disponibles. Para dosis bajas de radiación, la radiación produce tan pocas trazas que resulta muy improbable que una célula única (o núcleo) sea atravesada por más de una traza. Por lo tanto, en virtud de estas suposiciones la relación dosis-respuesta está casi obligada a ser lineal e independiente de la tasa de dosis y a no tener un umbral de dosis.

Dado que la mayoría de los datos epidemiológicos disponibles se han obtenido a dosis altas solamente, el enfoque que se utiliza habitualmente para evaluar el riesgo a dosis bajas es el de ajustar a los datos una relación dosis-respuesta lineal ideal a fin de proyectarla a las dosis bajas, respecto de las que se carece de datos. Como se supone que la curva dosis-respuesta real sigue una relación lineal-cuadrática en la que el término lineal prevalece a dosis bajas, debe aplicarse un factor de reducción —que se denomina “factor de eficacia de dosis y tasa de dosis” o DDREF. Sobre la base de los datos experimentales, parece que el valor de DDREF debería ser pequeño. Para la transformación y la mutagénesis de células somáticas y germinales, se han observado valores de DDREF de cerca de 2 o 3, aunque a tasas de dosis bajas no se ha observado ninguna reducción de efectos (es decir, que el DDREF fue 1), en una amplia gama de dosis. Tomados en conjunto, los datos epidemiológicos disponibles sugieren que para la inducción de tumores

debería adoptarse un DDREF que fuese bajo, probablemente de alrededor de 2 y no mayor de 3. En el caso de enfermedades hereditarias, la mayoría de los datos experimentales relativos a animales apoyan un DDREF de 3.



correlaciones positivas entre grupos de casos de leucemia y la cercanía de instalaciones nucleares, otros datos indican que es improbable que esos grupos puedan atribuirse a la exposición a las radiaciones. Una excepción particular resulta ser un estudio de las personas expuestas a descargas de materiales radiactivos de actividad alta en el Río Techa, en la antigua URSS, entre las cuales se ha encontrado una incidencia excesiva de la leucemia. Las comparaciones entre la incidencia del cáncer en zonas con niveles altos y bajos de exposición a la radiación natural de fondo no han mostrado ninguna asociación estadísticamente significativa.

Pruebas epidemiológicas no concluyentes de la respuesta adaptativa. Los estudios epidemiológicos humanos sobre la respuesta adaptativa han tenido menos fuerza estadística. Por lo tanto, no proporcionan datos que demuestren la existencia de una respuesta adaptativa expresada como un decrecimiento de la frecuencia de los casos de cáncer que se presentan de manera espontánea en los seres humanos. Además, los extensos experimentos realizados en animales y el número limitado de datos humanos no proporcionan pruebas concluyentes en apoyo de la opinión de que la respuesta adaptativa de las células reduce o incrementa los riesgos de cáncer en los seres humanos debidos a los efectos de la radiación a dosis bajas.

Modelos para la carcinogénesis. Las evaluaciones del riesgo de carcinogénesis se efectúan mediante la extrapolación de los limitados datos epidemiológicos disponibles, teniendo en cuenta suposiciones teóricas a partir de modelos radiobiológicos plausibles. Por ejemplo, para poder obtener el riesgo durante toda la vida de una población expuesta, es necesario proyectar la frecuencia de inducción del exceso de cánceres detectados durante el período de observación, a lo largo de toda la vida de la población. Esto se hace actualmente mediante un modelo "multiplicativo" (en lugar de un modelo "aditivo" simple), en el que se supone que la tasa de cánceres inducidos aumentará con la edad, en proporción con la tasa de cánceres espontáneos (que también aumenta con la edad).

El UNSCEAR utiliza tres proyecciones multiplicativas: una supone que la tasa relativa de excesos se mantiene constante durante toda la vida, y las otras, que esa tasa decrece en algún momento posterior a la exposición (el riesgo de muerte radioinducida es mayor en el caso del modelo constante, mientras que el número de años perdidos por cada caso inducido puede resultar mayor con los otros modelos).

Por otra parte, la falta de datos epidemiológicos sobre la inducción del cáncer y la leucemia a dosis bajas hace que sea necesario recurrir a los datos relativos a la incidencia a dosis altas para las estimaciones del riesgo. Debería aplicarse un factor de reducción al riesgo que se deduce de un ajuste lineal teórico (y sin umbral) de los datos epidemiológicos referentes a dosis y tasas de dosis altas. Para la estimación de riesgos, el UNSCEAR emplea un factor de reducción aproximadamente igual a dos, estimado con una incertidumbre considerable, sobre la base de supuestos teóricos y algunos

datos epidemiológicos. (Véase el recuadro de la página 42.)

Efectos hereditarios

Cualquier mutación no reparada del ADN en células germinales, que no sea mortal para la célula afectada, podría transmitirse, en principio, a las generaciones ulteriores y manifestarse como *trastornos hereditarios* en los descendientes del individuo expuesto. Los estudios epidemiológicos no han detectado, con un grado de confianza estadísticamente significativo, ningún efecto hereditario de las radiaciones en seres humanos. Sin embargo, basándose en la experimentación genética con una amplia gama de estudios sobre organismos y células, y teniendo en cuenta las limitaciones estadísticas de los hallazgos humanos negativos, se supone de manera conservadora que ocurre realmente una inducción de efectos hereditarios en los seres humanos como consecuencia de su exposición a las radiaciones. Los posibles efectos hereditarios pueden ser resultado de:

- una mutación dominante (es decir, una mutación en el *alelo dominante* de un *gen*, que puede heredarse de uno solo de los padres y que conduce a trastornos en la primera generación y que puede pasar sin expresarse a través de varias generaciones);
- una mutación recesiva (es decir, una mutación en el *alelo recesivo*, que solo puede heredarse de ambos padres —porque en el caso contrario prevalecería el *alelo dominante*— y que produce pocos efectos en las primeras generaciones, aunque puede acumularse en el "pool" de genes de la población, es decir, en el conjunto de genes existentes en una población; y
- potencialmente, *trastornos multifactoriales* debidos a mutaciones resultantes de la interacción de diversos factores genéticos y ambientales.

El proceso de generación de trastornos hereditarios resultantes de la radiación es menos conocido que el de la carcinogénesis, pero los supuestos empleados son similares: que el origen estocástico del trastorno ocurre en una sola célula y que cualquier interacción de la radiación en ella es plenamente capaz de convertirse en un iniciador. Por lo tanto, también se supone que la respuesta a las dosis bajas de radiación es lineal con la dosis y no tiene umbral.

Modelos para los trastornos hereditarios. En vista de la falta de pruebas epidemiológicas directas, las incidencias de los efectos hereditarios radioinducidos en los seres humanos se estiman mediante dos métodos indirectos en los que se utilizan datos obtenidos en experimentos con animales. El *método de la dosis dobladora* (o *de mutación relativa*) proporciona la estimación en términos del número adicional de casos de una enfermedad hereditaria atribuida a la radiación, utilizando la frecuencia natural (de dicha enfermedad) como marco de referencia. Se pretende expresar así la probabilidad de que una enfermedad hereditaria sea inducida por la radiación en relación con su aparición natural general en la población. (Así, la *dosis dobladora* es aquella que se prevé que producirá tantas mutaciones como las que tienen lugar espontáneamente en una

generación y se obtiene como cociente entre la tasa de mutaciones espontáneas en un locus —o posición— del gen pertinente de un cromosoma, y la tasa de inducción de mutaciones prevista por unidad de dosis). El *método directo* (o *de mutación absoluta*) evalúa directamente la incidencia prevista de enfermedades hereditarias, combinando el número de genes en los que pueden producirse las mutaciones, con el número de mutaciones previsto por unidad de dosis y la propia dosis. Por lo tanto, pretende expresar la probabilidad de enfermedades hereditarias de manera absoluta, en términos del incremento previsto de la frecuencia de la enfermedad. Las estimaciones del riesgo no incluyen generalmente los numerosos trastornos y enfermedades hereditarios de etiología compleja y multifactorial, en vista del hecho de que cualquier efecto de las radiaciones sobre la incidencia de los trastornos multifactoriales debe ser solo leve y es altamente especulativo.

Efectos sobre el embrión

Los efectos de la radiación *in utero* se denominan generalmente efectos sobre el embrión. Pueden producirse en todas las etapas del desarrollo embrional, desde el cigoto hasta el feto, e incluir efectos mortales, malformaciones, retraso mental e inducción de cáncer. Los tres primeros pueden ser el resultado posible de efectos deterministas durante el desarrollo embrional, particularmente durante el período de formación de los órganos.

De los casos de retraso mental severo observados en algunos niños expuestos *in utero* en Hiroshima y Nagasaki, se han obtenido datos relativos a los efectos de la radiación sobre el crecimiento y desarrollo del cerebro. Los efectos debidos a la exposición *in utero* a dosis y tasas de dosis altas, vinculada en particular al período entre las 8 y 15 semanas después de la concepción, parecen indicar una tendencia descendente en la distribución del cociente intelectual (IQ). En el caso de las dosis bajas de radiación, este posible efecto sobre el embrión no es detectable en el recién nacido.

Los estudios de exposiciones *in utero* han proporcionado datos conflictivos en lo que respecta a la carcinogénesis en los niños: desde riesgos relativamente altos hasta riesgos esencialmente no detectables, incluyendo un (posible) riesgo nulo. No existe ninguna razón biológica para suponer que el embrión es resistente a la carcinogénesis, pero sobre la base de los datos actualmente existentes no es posible cuantificar de manera segura tales efectos.

Puntos más destacados de las conclusiones del UNSCEAR

Teniendo en cuenta la información radiobiológica y radioepidemiológica disponible, el UNSCEAR ha efectuado varias estimaciones cuantitativas de los efectos sobre la salud de las dosis bajas de radiación. Como resultado de ellas, el comité científico continúa considerando que la radiación es un carcinógeno débil y una causa potencial aún más

débil de enfermedades hereditarias. A continuación se presenta un resumen de las estimaciones cuantitativas del UNSCEAR:

● Estimaciones epidemiológicas:

Riesgo de muerte durante toda la vida:

- 1,1% tras una exposición de 1000 mSv para la leucemia y 10,9% para los tumores sólidos (12% en total). Como referencia, en el informe del UNSCEAR de 1988, los datos correspondientes eran del 1,0% para la leucemia y del 9,7% para los tumores sólidos.
- Relación lineal entre 4000 y 200 mSv (a dosis más bajas hay muy pocos indicios).

● Estimaciones radiobiológicas:

Para dosis bajas (crónicas) de radiación del orden de 1 mSv por año:

- probabilidad de un exceso de enfermedades malignas: 10^{-4} por año
- probabilidad durante toda la vida: 0,5%
- proporción de casos de cáncer mortales en la población que pueden atribuirse a la radiación: aproximadamente 1 en 40.

Las estimaciones anteriores se basan en las siguientes suposiciones e inferencias:

Suposiciones:

- células del cuerpo humano: 10^{14} células por individuo
- células madre blanco: de 10^{10} a 10^{11} células por individuo
- suceso iniciador: mutación única de un gen entre aproximadamente 10 genes posibles
- tasa de mutaciones inducidas (por célula): 10^{-5} por 1000 mSv.
- probabilidad de exceso de enfermedades malignas: del 10% aproximadamente; y
- interacciones por célula: 1000 por 1000 mSv.

Inferencias:

- exceso de enfermedades malignas: 1 por cada 10^{11} a 10^{12} células blanco que reciban 1000 mSv;
- tasa de desactivación de los genes blanco: 10^{-4} por cada célula por mSv; y
- probabilidad de que una sola traza de interacción conduzca a un exceso de enfermedades malignas: de 10^{-14} a 10^{-15} .

● Estimaciones de los riesgos:

Riesgos de enfermedades malignas:

- probabilidad de un cáncer mortal radioinducido durante toda la vida: 5% por 1000 mSv en una población nominal de todas las edades; y 4% por 1000 mSv en una población de trabajadores.

Riesgos de efectos hereditarios:

(utilizando el método de la dosis dobladora)

- probabilidad de efectos hereditarios radioinducidos para todas las generaciones: 1,2% por 1000 mSv (o 1,2% por generación para una exposición continuada de 1000 mSv por generación)
- probabilidad de efectos hereditarios en las dos primeras generaciones: 0,3% por 1000 mSv

(utilizando el método directo)

- probabilidad de efectos hereditarios (trastornos clínicamente importantes) en la primera generación:*

0,2% y 4% por 1000 mSv.

Riesgo de efectos sobre el embrión:

(para aquéllos expuestos *in utero* durante el período comprendido entre 8 y 15 semanas después de la concepción)

- tendencia descendente de la distribución del IQ:*

30 puntos IQ por 1000 mSv

- dosis necesaria para pasar de un IQ normal a un retraso mental severo:*

1000 mSv o más

- dosis necesaria para pasar de un IQ bajo a un retraso mental severo:*
unos centenares de mSv.

Teniendo en cuenta las estimaciones en conjunto del UNSCEAR y añadiéndoles un detrimento estimado debido a los casos de cáncer no mortales, la Comisión Internacional de Protección Radiológica (CIPR) ha recomendado el empleo, con fines de protección radiológica, de los siguientes riesgos nominales totales debidos a los efectos estocásticos de la radiación:

- 0,0073% por mSv para la población en su conjunto; y
- 0,0056% por mSv para todos los trabajadores adultos.

Estos han sido los factores de riesgo nominales utilizados en la elaboración de las nuevas Normas básicas internacionales de seguridad para la protección contra la radiación ionizante y para la seguridad de las fuentes de radiación.*

Perspectiva

Gracias al trabajo de un organismo excepcional del sistema de las Naciones Unidas, el UNSCEAR, los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes se conocen mejor que los producidos por muchos otros agentes químicos y físicos que afectan a los seres humanos y al medio ambiente. No obstante, todavía existen muchas cuestiones sin respuesta en la esfera de la radiobiología, particularmente en lo que atañe a los efectos de las dosis bajas de radiación. Uno de los problemas es la falta de pruebas empíricas. Cabe destacar que en el caso de las dosis bajas, los estudios epidemiológicos solo tienen actualmente una capacidad limitada para detectar y cuantificar estadísticamente los efectos estocásticos significativos de las radiaciones —tanto somáticos como

hereditarios. Por lo tanto, no existen, y probablemente no se obtendrán durante mucho tiempo, pruebas directas inequívocas de los efectos de la radiación a dosis bajas. Para obtener pruebas inequívocas se requerirían estudios epidemiológicos serios, capaces de asociar una mayor incidencia de los efectos específicos sobre la salud con la exposición a las radiaciones. Tales estudios tendrían que superar las limitaciones estadísticas y demográficas inherentes y, lo que es más, incluir la verificación correcta de los casos, grupos de comparación apropiados, seguimiento suficiente, control de los factores de confusión y dosimetría bien caracterizada. Dado que actualmente no es posible obtener tales pruebas para los efectos de las dosis bajas de radiación, cabe prever que se seguirá planteando el problema de la falta de pruebas directas en relación con dichos efectos.**

En vista de estas limitaciones, las estimaciones de los riesgos de las radiaciones deben basarse en un modelo radiobiológico idealizado, destinado a proporcionar la base para la interpretación de los resultados epidemiológicos disponibles para las dosis altas de radiación. Aunque el modelo refleja los conocimientos sólidos adquiridos hasta ahora, es bastante simple, quizás incluso simplista, y todavía se encuentra en evolución. Se están produciendo adelantos científicos que permitirán ampliar los conocimientos sobre los efectos biológicos de las radiaciones y que podrían exigir una modificación del modelo. Las actividades de investigación en la esfera de la biología molecular, por ejemplo, podrían proporcionar nueva información sobre los mecanismos de inducción del cáncer. Los mecanismos de respuesta adaptativa y el papel de la exposición a las radiaciones en la iniciación, promoción y progresión del cáncer serán mejor comprendidos. Los años venideros podrían cambiar nuestra visión de los efectos de las dosis bajas de radiación sobre la salud.

No obstante los rápidos adelantos en los campos científicos pertinentes, el UNSCEAR todavía no ha considerado necesario efectuar una revisión importante de su percepción de los efectos biológicos de las radiaciones y las consiguientes estimaciones de riesgos. Cerca de la cuarta parte de la humanidad sufre enfermedades malignas mortales, pero, como lo señala el UNSCEAR, solo "aproximadamente el 4% de las muertes por cáncer pueden ser atribuidas a las radiaciones ionizantes, la mayoría de las cuales se deben a fuentes de radiación naturales que no son susceptibles de ser controladas por el hombre".

* Las normas fueron elaboradas bajo los auspicios del OIEA y otras cinco organizaciones: la Agencia para la Energía Nuclear de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos, la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, la Organización Internacional del Trabajo, la Organización Mundial de la Salud, y la Organización Panamericana de la Salud. En el artículo publicado por el autor en el *Boletín del OIEA*, Vol. 36, N° 2 (1994) se presenta un informe sobre las nuevas normas.

** Nota del autor: En el momento de publicarse el presente artículo, el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer está dando a conocer los resultados de un estudio epidemiológico sobre los riesgos de cáncer entre 95 673 trabajadores de la industria nuclear. El estudio proporciona las estimaciones directas más precisas de la mortalidad debida a una exposición prolongada a dosis bajas de radiación. Como se informa en la revista *Lancet* (344: 1039-43), estas "estimaciones no proporcionan pruebas suficientes de que las estimaciones [del UNSCEAR] estén muy equivocadas".