

C.N.E.A. Buenos Aires  
ARCHIVO INSTITUCIONAL  
Nº 2 AÑO 1978

06.78.13



COMISION INTERAMERICANA DE ENERGIA NUCLEAR Y  
COMISION NACIONAL DE ENERGIA ATOMICA DE LA REPUBLICA ARGENTINA

**CURSO LATINOAMERICANO DE INGENIERIA NUCLEAR  
ORIENTADO A LA CAPACITACION BASICA PARA LA  
IMPLEMENTACION DE PROGRAMAS NUCLEOELECTRICOS**



CNEA AC-69/78

EFFECTOS BIOLOGICOS DE LAS RADIACIONES A

NIVEL HUMANO

DR. JUAN CARLOS GIMENEZ

BUENOS AIRES - ARGENTINA

OCTUBRE - 1978

## RADIOCITOPATOLOGIA

### 1.0.- Efectos sobre las células.

La absorción de energía de las radiaciones ionizantes en las células, implica la excitación y/o ionización de los átomos de las moléculas que componen las células y alteraciones en las propiedades químicas de dichas moléculas.

Se piensa que estas alteraciones químicas primarias generan una serie de reacciones bioquímicas que terminan finalmente en el daño celular.

Actualmente no es conocido en detalle el mecanismo fundamental de la injuria por radiación, aunque se tiene conocimiento de las bases físicas de la interacción de las radiaciones ionizantes con las células.

Un hecho particular que es necesario considerar en la interpretación de los efectos, es que mientras las radiaciones son absorbidas en una forma más aleatoria que uniforme dentro de la célula, ésta tiene unidades estructurales y funcionales precisamente localizadas y de variada radiosensibilidad.

### 1.1.- Eventos físicos en la absorción de las radiaciones ionizantes.

El resultado de la ionización de los átomos que componen la célula es el hecho fundamental a partir del cual una biomolécula ionizada pierde sus propiedades químicas y por lo tanto biológicas. De allí que un parámetro físico de importancia para precedir efectos, es la energía entregada por las radiaciones en la estructura biológica por unidad de recorrido. Este parámetro se llama transferencia lineal de energía LET. Los rayos gamma, X, tienen una baja transferencia lineal de energía, desde que ellos disipan su energía sobre una gran distancia y consecuentemente producen una baja concentración iónica. Por el contrario las partículas alfa tienen una alta transferencia lineal de energía y causan también una alta concentración iónica a través de su recorrido. Es por esto que, las radiaciones ionizantes de bajo LET tienen poca capacidad de penetración, mientras que la de alto LET son poco penetrantes.

### 1.2.- Eventos químicos vinculados a la absorción de energía de las radiaciones ionizantes.

La absorción de energía altera las propiedades químicas, la reactividad y estabilidad de átomos y moléculas. Estas alteraciones se producen entre los átomos ionizados entre sí y con otros átomos estables. Los átomos o moléculas inestables tienden aún a fracturarse en componentes más pequeños, de muy corta vida y altamente reactivos llamados radicales libres.

Algunos de estos eventos primarios de naturaleza química generan una secuencia de reacciones químicas y bioquímicas en el tiempo capaces de alterar finalmente biomoléculas esenciales.

Debido a la gran cantidad de agua que contiene el organismo, es de gran importancia la ionización de la misma. El resultado de la radiólisis del agua genera radicales libres de corta vida que se recombinan con otros de larga vida, capaces de causar alteraciones bioquímicas irreversibles. Por ejemplo, un ion positivo de agua se puede fracturar en ion hidrógeno y un radical hidroxilo, en tanto que, un ion negativo de agua, se puede escindir en un ion hidroxilo y un átomo de hidrógeno. Estos productos son altamente reactivos y de corta vida en soluciones diluidas. Nuevas moléculas de agua, se pueden formar por recombinación de los productos de escisión, tales como la producción de peróxido de hidrógeno a partir de la reacción de dos radicales hidroxilo o la formación de un radical perhidroxilo por la interacción de un átomo de hidrógeno con oxígeno.

Las mayorías de las reacciones de los productos de ionización del agua con las sustancias disueltas en ella, son reacciones oxidativas. La radioinducción de reacciones oxidativas ocurre mucho más rápidamente en presencia de oxígeno. Una reducción en la presión parcial de oxígeno, tiende a inhibir las reacciones que necesitan alta tensión del mismo. Se ha demostrado que la magnitud de distintos efectos radioinducidos, es aumentado varias veces con el aumento de la tensión parcial de oxígeno.

Son numerosos los conocimientos que ocurren después de la irradiación de moléculas pequeñas y simples más que lo que acontece entre moléculas más grandes y complejas como proteínas, enzimas, ácidos nucleicos. Uno de los hallazgos más importantes en las enzimas es la sensibilidad del grupo SH que puede ser reversiblemente oxidado por pequeñas dosis de radiación al grupo S-S, causando una reacción en los grupos adyacentes dentro de la misma o distintas moléculas.

### 1.3.- Eventos celulares en la absorción de energía.

Cualquier cambio como resultado de la absorción de energía es un efecto celular de las radiaciones. Los cambios más substanciales son los trastornos en la capacidad funcional y viabilidad celular, tales como los cambios en biomoléculas importantes, ADN y ATP y en el funcionamiento de las organelas celulares.

El efecto no es sólo el resultado de estos cambios en biomoléculas y organelas, sino fundamentalmente en la proporción de las mismas, que son afectadas en una estructura celular.

Algunas ionizaciones, tienen profundos efectos, como consecuencia de las alteraciones en estructuras fundamentales como los cromosomas.

Básicamente, el efecto es la resultante, entre la intensidad de la absorción de energía y la capacidad de reparación y/o recuperación celular.

El efecto de las radiaciones sobre las células depende de la densidad de ionización producida. Un parámetro que permite medir el efecto de radiaciones de distinta LET es la eficiencia biológica relativa, RBE. Se define la RBE como el cociente entre la dosis de una radiación standard, por ejemplo rayos X, a la dosis de la radiación en consideración que produciría el mismo efecto que la dosis de radiación standard.

La RBE no es solamente un parámetro vinculado a la calidad de la radiación, también varía con factores tales como: el tipo y grado de efecto biológico, la tasa de dosis, el fraccionamiento de la dosis, la tensión de oxígeno, etc.

### 1.4.- Mecanismos de acción de las radiaciones ionizantes.

En radiobiología, se utilizan los términos acción directa e indirecta de las radiaciones aplicados a distintos niveles de organización biológica tales como: niveles molecular, organelas, celular, tisular, de sistemas, de parte o de todo el cuerpo.

En sentido estricto se habla de acción directa de las radiaciones cuando el efecto se produce a través de un evento que ocurre dentro de la entidad morfológica y/o funcional en estudio, cuando el efecto es mediado a través de cambios que ocurren fuera del sitio en el cual se evidencia el efecto, la acción se llama indirecta.

Sin embargo, desde el punto de vista práctico, y teniendo en cuenta la complejidad de las estructuras biológicas, es más conveniente utilizar el término de acción relativamente directa o indirecta.

Se utiliza el concepto de efecto relativamente directo a aquel que probablemente es causado por mecanismos que ocurren dentro de la estructura afectada. Sería el caso del daño observado en aquellas células que absorben directamente la energía y evidencian por ejemplo, depresión de la actividad enzimática, fracturas cromosómicas, etc.

Se habla de efecto relativamente indirecto, para aquellos causados por lo menos en parte, por mecanismos no contenidos dentro de la estructura afectada. Sería el caso de la degeneración o muerte celular, producida por la acción de moléculas alteradas en el fluido extracelular, o por la acción de productos de células dañadas que rodean la célula afectada.

#### 1.5.- Efectos visibles de las radiaciones a nivel celular.

Los efectos de las radiaciones, son inespecíficos, o sea no son producidos única y exclusivamente por las radiaciones. Los efectos celulares son cualitativamente similares, incluso para diferentes tipos de radiaciones, aunque varían cuantitativamente con el LET y RBE. Las radiaciones solamente aumentan la frecuencia de fenómenos que espontáneamente se producen.

Los cambios citológicos observados en células irradiadas, aún entre células del mismo tipo y población, son numerosos, variados y complejos. Durante y después de la irradiación, ocurren sucesiva y simultáneamente, un conjunto de procesos degenerativos y regenerativos. Algunas células se recuperan del daño y otras no. Solamente en estas últimas se evidencia el efecto. Esta diversidad de efectos, es debida por lo menos, en parte al hecho de que las radiaciones ionizantes, son distribuidas y absorbidas al azar, mientras que los sitios más vitales y sensibles de las células están adecuadamente localizados. El tipo de daño biológico y el significado del mismo, depende del lugar de la célula injuriado y de su importancia respecto de su funcionamiento y viabilidad.

El grado y tiempo de aparición de los efectos varían con la severidad del daño y el tipo de célula. Son manifestaciones de efecto celular, la muerte de la célula en interfase y la muerte celular ligada a la mitosis. La muerte celular en interfase, puede ocurrir durante o después de la irradiación. El efecto temprano de la muerte en interfase ha sido atribuido a la desnaturalización de componentes celulares, y requiere para la mayoría de los tipos celulares excepto para los pequeños linfocitos, mucha mayor dosis que para la muerte ligada a la mitosis. En el caso de que las células sobrevivientes pertenezcan a aquel tipo de célula que raramente se dividen o que no lo hagan, es posible que ellas se recuperen en el tiempo por lo menos parcialmente del daño radioinducido, y mueran mucho después aún en interfase debido a injuria residual. Las células sobrevivientes, que pueden dividirse aunque infrecuentemente, pueden morir después de la irradiación también como resultado de injuria residual, cuando intentan dividirse mitóticamente. La muerte ligada a la mitosis, puede ocurrir aún después de una o más divisiones post-irradiación. Este tipo de muerte, está asociado al daño cromosómico. En general, las dosis necesarias para producir la muerte ligada a la mitosis, son mucho más pequeñas que para la muerte en interfase, aunque en uno u otro caso la dosis varía con los diferentes tipos celulares.

Si la capacidad de recuperación de la injuria residual durante la interfase es suficiente, la célula puede sobrevivir el intento a dividirse. Las células con alta frecuencia mitótica tienen menos tiempo para recuperarse antes de una nueva división que las células con baja frecuencia mitótica. Para las células capaces de dividirse la muerte ligada a la mitosis es un importante mecanismo por el cual son eliminadas células defectuosas de la población celular. Estas células pueden ser reemplazadas por otras de la misma clase, hijas de células no dañadas, o afectadas en mínimo grado como para interferir su viabilidad. Dosis tan pequeñas como 25 Rem o menos pueden causar la muerte ligada a la mitosis de aquellas células que se dividen frecuentemente. La muerte en interfase requiere dosis mucho mayores, del orden de cientos o miles de Rem.

#### 1.6.- Efectos de las radiaciones ionizantes sobre los cromosomas.

Las aberraciones cromosómicas pueden ser espontáneas o radioinducidas. Las aberracio-

nes espontáneas se han observado en células cuya historia de radiación no ha sido otra que el fondo natural. Ellas tienen un cierto valor o coeficiente espontáneo de aberraciones a partir del cual se miden aumentos radioinducidos.

Otros agentes, tales como drogas, virus, pueden también inducir aberraciones. La radiación aumenta la frecuencia de aberraciones que ocurren espontáneamente. La irradiación produce fracturas en los cromosomas que al recombinarse entre sí originan nuevas y anormales configuraciones. Hay distintos tipos de aberraciones radioinducidas, una simple fractura cromosómica, puede producir un cromosoma con un brazo acortado llamado deleción. Es el único tipo de aberración que implica una sola fractura. Cuando dos o más fracturas ocurren en un mismo o distintos cromosomas de una misma célula al mismo tiempo, pueden producir distintos tipos de aberraciones. La frecuencia de aberraciones cromosómicas de acuerdo al tipo se vincula con la dosis a partir de funciones lineales y exponenciales que permiten estimar dosis eventualmente en caso de accidente. (Radiodosimetría Biológica).

#### 1.7.- Efectos de las radiaciones ionizantes a nivel del núcleo y del citoplasma.

Los efectos sobre el núcleo son más evidentes que los citoplasmáticos. Ha sido demostrado que la irradiación del núcleo de la célula es más efectiva en producir daño que la irradiación del citoplasma. Hay ciertas evidencias experimentales que sugieren que la injuria del núcleo de la célula puede ser el resultado de efectos originados en el citoplasma.

Distintos hallazgos han demostrado un control de la síntesis del DNA nuclear por el citoplasma. Irradiaciones con X han evidenciado una reducción en la tasa de síntesis del DNA.

Los efectos de la irradiación a nivel celular, han generado una disociación de la división con el crecimiento celular, con el resultado de producir células mononucleadas gigantes. Las actividades de las células gigantes han sido normales, excepto su capacidad para dividirse. Se ha interpretado el efecto como un fracaso de la célula para completar la mitosis. En ciertos casos, la división del núcleo sin la correspondiente división citoplasmática ha creado células binucleadas.

Muchas de las alteraciones celulares causadas por irradiación han sido atribuidas a interferencias en la función de las organelas. Muchos de estos cambios dependen de la tasa de dosis.

Mientras que células con núcleos radiosensibles o con núcleos en fase radiosensible pueden mostrar un predominio de daño nuclear respecto del citoplasmático a bajas dosis, células con núcleos relativamente radioresistentes, o con núcleos en fase radioresistentes pueden evidenciar cambios prominentes en el citoplasma como en los núcleos a altas dosis.

Sobre la base de numerosas observaciones, se ha sugerido que la radiosensibilidad celular, está vinculada a la relación existente entre el volumen del núcleo respecto al de citoplasma, a la ploidía y al contenido de ácidos nucleicos. Se piensa que algunas células con una elevada razón nucleocitoplasmática, muestran más frecuentemente daños a nivel nuclear. El metabolismo celular en estas células que tienen alta radiosensibilidad es muy activo, por ello es que se cree que las sustancias oxidantes producidas por radiación generan el daño. Por otra parte, y teniendo en cuenta que en el citoplasma se desarrollan intensas actividades oxidativas asociadas con las organelas permiten explicar su radioresistencia.

En síntesis se puede postular que, aquellas células con una relación nucleocitoplasmática alta pueden ser radiosensibles, debido a que ellas poseen menos defensa a la acción de los radicales oxidantes, propio de su menor contenido de organelas citoplasmáticas. La recuperación del daño por radiación está vinculada a la actividad de las organelas citoplasmáticas.

#### 1.8.- Radiosensibilidad celular.

Para interpretar la relativa radiosensibilidad de las células, es necesario definir la radiosensibilidad esencial y condicional de las células. El concepto de radiosensibilidad relativa, se vincula con los distintos grados de respuesta de células de distinto tipo, cuando ellas son expuestas a una cierta cantidad de radiación o con la diferencia en la cantidad de radiación necesaria para originar grados específicos de daño. La radiosensibilidad esencial de una célula está basada en su propia composición y ambiente en el cual se desarrolla. Radiosensibilidad condicional de una célula sería aquella dependiente de los factores que alteran el microambiente celular. La radiosensibilidad esencial se vincula con la frecuencia de división celular, grado de diferenciación y nivel de especialización. Son células más radiosensibles aquellas que se dividen más frecuentemente y que por lo tanto se diferencian menos. Son células más radioresistentes las células más diferenciadas con funciones más especializadas y menor grado de división celular.

La radiosensibilidad condicional es más dependiente de factores que caracterizan el microambiente celular, tales como la tensión parcial de oxígeno, la temperatura, el pH, etc.

## RADIOHISTOPATOLOGIA

### 2.0.- Efectos sobre los tejidos.

Sobre las bases de los efectos a nivel celular, es posible predecir la radiosen-sibilidad de los tejidos.

Se considera la radiosensibilidad relativa de un tejido, como la resultante de la pérdida de células específicas del mismo para una cierta dosis de radiación. En los tejidos como en las células el daño radioinducido es la resultante de la interacción entre la severidad del daño y la capacidad de recuperación. La capacidad de recuperación de un tejido, depende del número de células madre o primor-diales del mismo para una dada población celular. Un tejido tiene tanto mayor ca-pacidad de recuperación cuanto mayor es la proporción de células primordiales que posee.

Como en el caso de las células, la radiosensibilidad de los tejidos puede ser también calificada como esencial y condicional.

A su vez, el mecanismo de acción de las radiaciones puede ser definida como relativamente directa o indirecta.

El mecanismo relativamente directo produce pérdida de células y reducción del tamaño del órgano. En tejidos constituidos por células que se dividen frecuentemente, el efecto se puede evidenciar por inhibición temporaria o permanente de la mitosis, maduración temprana y pérdida de células sin reemplazo. Estos tejidos son altamente radiosensibles desde que requieren pequeñas dosis para manifestar el daño. En estos tejidos la muerte celular está ligada a la mitosis.

En aquellos tejidos que se repueblan infrecuentemente, o sea los constituidos por células que se dividen con poca frecuencia, el principal mecanismo de efecto directo sería la muerte en interfase con dosis altas. Cuando la dosis en un órgano aumenta se intensifica además de los efectos directos anteriormente citados, los efectos relativamente indirectos.

Los efectos relativamente indirectos intensifican el daño de las células especí-ficas del órgano a través de la injuria del tejido conectivo-vascular que lo nutre.

La relativa radiosensibilidad del tejido es determinada por: la radiosensibilidad de las células específicas que lo constituye, básicamente de las células primordiales, y de la severidad del daño conectivo-vascular.

### 2.1.- Clasificación de los tejidos de acuerdo a su relativa radiosensibilidad.

De acuerdo a las consideraciones anteriores, se puede aproximar un orden decreciente de radiosensibilidad relativa. Dada esta dificultad se clasifica la radiosensibilidad relativa en alta, mediana y baja.

Se puede considerar al tejido hematopoyético, gonadal y del epitelio intestinal como de relativamente alta radiosensibilidad. Su principal mecanismo de daño es a través de la destrucción de células de elevada frecuencia de división.

El tejido conectivo-vascular, el cartílago de crecimiento y el hueso pueden sér clasificados como medianamente radiosensibles. Su daño se produce a través de la destrucción de las células conectivas de moderada frecuencia mitótica y de los vasos de fino calibre.

El tejido neuronal y muscular se considera de baja radiosensibilidad. El mecanismo de daño está asociado a la injuria conectivo-vascular.

## 2.2.- Relación dosis-respuesta.

Actualmente se conoce para distintos niveles de organización biológica la relación dosis y efecto para altas dosis y tasas de dosis. Las relaciones correspondientes para bajas dosis y tasas de dosis han sido extrapoladas a partir de las anteriores.

La dificultad en establecer la relación dosis respuesta a bajas dosis, es debida a la inespecificidad del efecto y a su baja frecuencia.

Los efectos en los mamíferos y el hombre debidos a radiaciones densamente ionizantes, son más efectivas en producir daño que las debidas a las radiaciones de bajo LET.

A su vez, la cinética dosis-efecto, depende del mecanismo básico de interacción. Se postulan dos mecanismos de acción de las radiaciones con las células. Ellos son el mecanismo de "uno" y "dos o más" eventos. Se habla del mecanismo de "un solo evento" cuando el efecto se produce por un solo impacto de la radiación con el volumen biológico sensible. El mecanismo de dos o más eventos es aquel en el cual el efecto se evidencia cuando se producen en el volumen sensible dos o más interacciones con una cierta relación temporal.

De acuerdo al LET y al tipo de mecanismo, se pueden predecir distintas relaciones dosis-efecto.

Para radiaciones de alto LET, tales como alfa, neutrones, la relación dosis-efecto es lineal para cualquiera de los dos tipos básicos de mecanismo. El efecto es proporcional a la dosis, dado que si la interacción se produce, sea cual fuere el mecanismo, acontece el daño.

Para las radiaciones de bajo LET, X o gamma, la cinética dosis-efecto, depende del mecanismo básico del daño. Para mecanismos de un solo evento, la relación dosis-efecto es lineal, en tanto que para el mecanismo de dos o más eventos, la relación depende del cuadrado de la dosis.

Son dependientes de la tasa de dosis las relaciones dosis-efecto para radiaciones ionizantes de bajo LET. El daño es mayor cuando la tasa de dosis es mayor, dado que la injuria predomina sobre la capacidad de recuperación.

Para radiaciones de alto LET, el efecto esencialmente es independiente de la tasa de dosis, dada la magnitud de la ionización.

## RADIOBIOLOGIA HUMANA

### 3.0.- Efectos sobre el hombre.

Desde el punto de vista de la radioprotección, se clasifican los efectos en el hombre como: estocásticos y no estocásticos, o determinísticos.

Se habla de efectos estocásticos cuando se considera que la probabilidad de ocurrencia del mismo es función de la dosis. O sea, que se acepta, que por pequeña que sea la dosis de radiación es probable que acontezca un efecto. Los efectos estocásticos tienen una cinética de producción sin umbral. Cuando el efecto lo padece la persona radioexpuesta se habla de efecto somático. El efecto estocástico somático más importante es la radioinducción tardía de cáncer y leucemia.

Cuando el efecto estocástico lo padecen los descendientes de las personas expuestas se llaman hereditarios o genéticos.

Se llaman efectos no estocásticos a aquellos en los cuales la intensidad del efecto varía con la dosis. Son efectos que se presentan a partir de un cierto valor de dosis llamado umbral. Algunos efectos no estocásticos, son característicos de tejidos particulares, tales como: la radioinducción de cataratas por irradiación del cristalino, las lesiones malignas de la piel, la depleción de las células de la médula ósea y el daño en las células primordiales de gonadas que generan trastornos en la fertilidad.

De acuerdo al tiempo en que se recibe la dosis se califican los efectos como agudos o tardíos. Los efectos agudos son efectos no estocásticos cuya gravedad depende del volumen del cuerpo irradiado. Cuanto mayor es el volumen del cuerpo irradiado tanto más grave es el pronóstico. Son de mejor pronóstico desde luego las irradiaciones parciales. Se interpreta la gravedad de una irradiación como dependiente de la mayor proporción de células primordiales injuriadas. Una irradiación de todo el cuerpo tiene más chance de dañar mayor número de células primordiales que una irradiación parcial.

### 3.1.- Irradiación de todo el cuerpo.

El daño producido por irradiación de todo el cuerpo depende de la dosis y de la tasa de dosis. Se ha estimado que cuanto mayor es la tasa de dosis tanto menor es el tiempo en que se evidencia el daño, o sea la entrega de energía al tejido le impide a este desarrollar su capacidad de reparación en el tiempo.

Se ha definido la radiosensibilidad humana, vinculando manifestaciones clínicas con la dosis, expresándolas en términos de letalidad y tiempo de sobrevivencia. Así por ejemplo, se ha definido la dosis letal 50% al cabo de 60 días a la que mata al 50% de las personas irradiadas al cabo de 60 días. A partir de estimaciones realizadas en Hiroshima y Nagasaki, extrapolaciones a partir de irradiaciones de animales grandes, radioterapia en todo el cuerpo, etc. se ha estimado la DL 50/60 en 300 Rem  $\pm$  100 Rem.

La irradiación aguda de todo el cuerpo, puede producir un conjunto de manifestaciones clínicas, llamadas Síndrome Agudo de Radiación, de grave pronóstico.

De acuerdo a la dosis, cuando se irradia todo el cuerpo, se pueden producir distintas manifestaciones clínicas del Síndrome Agudo de Radiación. Estas manifestaciones asociadas a la dosis son distintas en virtud del órgano clave expuesto al cual son referidos los signos y síntomas predominantes. El orden y cronología de las manifestaciones clínicas depende de la dosis y cinética de cambio que conducen al deterioro de los distintos órganos claves irradiados. Después de una irradiación total y teniendo en cuenta el orden de presentación y su dosis umbral decreciente, el Síndrome Agudo de Radiación evidencia manifestaciones del sistema nervioso central, del tracto digestivo y del sistema hematopoyético.

La incidencia de muerte depende de la dosis, de la intensidad de las manifestaciones clínicas, y de la susceptibilidad individual. Suele existir una superposición de manifestaciones clínicas, de allí la dificultad de asociar la muerte de un sujeto irradiado con un sistema en particular.

### 3.2.- Irradiación de partes del cuerpo.

Las manifestaciones de daño en irradiaciones parciales, dependen de la importancia biológica del sistema irradiado y de la radiosensibilidad tisular.

**Gonadas:** las irradiaciones agudas en gonadas pueden afectar el ciclo menstrual y la fertilidad, de acuerdo a la edad.

Una irradiación de aproximadamente 300 Rem puede producir esterilidad temporaria en una mujer joven, pero permanente en una mujer de mayor edad. La diferencia en la respuesta, como en casos anteriores, depende de la diferente proporción de células primordiales con la edad.

**Médula ósea:** la irradiación aguda de la médula ósea puede conducir de acuerdo a la dosis a la anemia aplásica. Se estima que una dosis localizada en la médula ósea con una dosis del orden de la dosis letal 50/60, puede repararse en un período de 30-60 días. Se estima en 800 Rem el límite de dosis inferior a partir del cual la médula pierde su capacidad de recuperación.

**Piel:** La piel ha sido el indicador de dosis de efectos no estocásticos mejor documentados. Se ha estimado la dosis eritema en piel DEP entre 400 y 750 Rem al cabo de 4 semanas. Ampollas, descamación húmeda y úlceras, signos de la radiodermatitis exudativa han sido observados entre 1500 y 2000 Rem. Se ha estimado la dosis de tolerancia del 50% de la piel en aproximadamente 2000 Rad. El 50% de las personas expuestas a esta dosis tienen chance de recuperarse al cabo de 15 a 20 días si la superficie radioexpuesta ha sido menor de 400cm<sup>2</sup>.

**Tiroides:** los efectos no estocásticos en tiroides se han observado fundamentalmente a partir de la irradiación interna de la glándula por incorporación de I-131. En casos de irradiación externa aguda la dosis umbral para radioinducir la inflamación de la glándula tiroiditis, ha sido estimada en 20.000 Rem. El umbral para inducir hipotiroidismo por irradiación externa de la glándula, se estima a partir de una dosis de 1000 Rem al cabo de 6 a 12 días.

### 3.3.0.- Efectos somáticos tardíos.

Cuando gran parte del cuerpo es irradiada, la consecuencia más frecuente en las poblaciones radioexpuestas, es el aumento en la incidencia de la leucemia aguda y crónica de origen mieloide. Las leucemias, constituyen una gran parte del total de las enfermedades malignas. No disponemos actualmente de evidencias que permitan inferir que las exposiciones a bajas dosis puedan producir un incremento de alguna otra seria consecuencia para la salud que no sea la radioinducción del cáncer.

El mayor caudal de estudios radiobiológicos se concentra actualmente en la determinación de la efectividad cancerogénica a bajas dosis y tasas de dosis.

El cáncer puede ser radioinducido en cualquier tejido, de acuerdo a la dosis administrada y al plan de irradiación. El problema no es establecer cuales tejidos son absolutamente refractarios al cáncer, sino cuales son las diferencias en radiosensibilidad. Existen serias dificultades en clasificar la relativa sensibilidad a la radioinducción del cáncer. Sin embargo, es coherente sostener los siguientes criterios para su evaluación: 1°) Es necesario determinar si existe consistencia respecto de la radioinducción de un tipo particular de tumor, por ejemplo, es necesario establecer si una pequeña diferencia de un tipo particular de tumor en una determinada población es debido al muestreo de la misma o a la elección de un inadecuado tamaño del grupo en estudio. 2°) Es necesario confirmar si los datos obtenidos permiten concluir que el número de cánceres radioinducidos estuvo incrementado. 3°) Es suficiente el número de casos analizados para concluir que hubo un exceso de un tipo particular de cáncer?. Finalmente el aumento de frecuencia de cáncer registrado puede ser debido a otros factores además de la radiación ionizante?. Es evidente que aún no poseemos la información necesaria para precisar la clasificación de radiosensibilidad a la radioinducción del cáncer.

### 3.3.1.- Leucemia.

En todos los estudios de tamaño adecuado de población, las dosis de radiación vinculadas a un exceso del número de leucemias ha sido en general superior a los 50 Rem. Algunas excepciones a estas observaciones la constituyen los informes que vinculan exposición en útero a rayos X y el aumento en la incidencia de la leucemia. En estos casos, dosis de algunos pocos Rad se han vinculado con la radioinducción de leucemia infantil, al cabo de un período de latencia de 5 a 15 años, quizás la mejor fuente de información sobre leucemias humanas ha sido la población japonesa expuesta a la bomba atómica. Después de 5 años de exposición se observó un significativo aumento en la tasa de incidencia de leucemias en grupos expuestos a altas dosis. Este aumento en la incidencia fué observado durante varios años y sólo al cabo de 20 a 25 años descendió la tasa a los valores habitualmente observados en los grupos de control. Su riesgo es de  $2 \cdot 10^{-3} \text{ Sv}^{-1}$ .

### 3.3.2.- Cáncer de tiroides.

Puede ser frecuente la radioinducción de cáncer en poblaciones jóvenes. A diferencia de lo que se observa con la leucemia, el cáncer de tiroides es infrecuentemente fatal. Aproximadamente un 10 a un 20% de los casos son fatales, de acuerdo a la edad de exposición. En general, los cánceres que ocurren en edades tardías de la vida son más malignos, de allí que es necesario establecer tasas de incidencia de la neoplasia más que tasas de mortalidad. Estudios realizados en personas expuestas al fallout radiactivo en las Islas Marshall y en sobrevivientes de la bomba atómica en Japón, indican que, con dosis superiores a los 50 Rem aumenta significativamente la chance del cáncer de tiroides. El período de latencia como en los otros cánceres sólidos sería del orden de los 20 a 25 años. Su riesgo es de  $5 \cdot 10^{-4} \text{ Sv}^{-1}$ .

### 3.3.3.- Cáncer de mama.

El cáncer de mama a diferencia de la leucemia y el cáncer de tiroides, de acuerdo a la información disponible requiere mayores dosis para su radioinducción, más allá de los 100 Rem.

Un significativo aumento en la mortalidad fué observado después de 20 años de exposición. Su riesgo es de  $1.5 \cdot 10^{-3} \text{ Sv}^{-1}$ .

Sobre la base de los estudios existentes, se acepta que el cáncer de mamas es moderadamente sensible a su radioinducción.

### 3.3.4.- Cáncer de pulmón.

Estudios en mineros expuestos al radón y a sus hijas, así como de pacientes expuestos a rayos X ha probado que el cáncer de pulmón es moderadamente sensible a la radiación.

Es uno de los cánceres más frecuentes, y su incidencia se sabe que es afectada por variables tales como el hábito de fumar y el ambiente rural o urbano. La variación en la tasa de incidencia de este tipo de cáncer, hace difícil evaluar los factores adicionales que influyen sobre la radioinducción.

Las radiaciones densamente ionizantes son biológicamente más efectivas por unidad de dosis para radioinducir el cáncer de pulmón. Es necesario aún establecer la más precisa relación cuantitativa en cuanto a la dosis necesaria para radioinducir este tipo de cáncer. Su riesgo es de  $2 \cdot 10^{-3} \text{ Sv}^{-1}$ .

### 3.3.5.- Piel.

El cáncer de piel ha sido la secuela más frecuente a altas dosis de radiación recibida por los primeros trabajadores con radiaciones ionizantes. Este tipo de cáncer suele aparecer en áreas de radiodermatitis crónica y la dosis de rayos X a la cual se vincula su radioinducción es mayor de 1000 Rem. Es precisamente en base a estos datos que se postula que la piel es relativamente radioresistente.

### 3.3.6.- Hueso.

Como la piel, el hueso es un tejido radioresistente, aunque se han registrado algunos sarcomas radioinducidos. Este tipo de tumor se ha observado principalmente en personas que han incorporado radio y torio debido a su exposición ocupacional. En general el cáncer de hueso no ha sido observado por debajo de los 500 Rem y la gran mayoría se presentaron cuando la dosis superó los 1000 Rem. Su riesgo es de  $5 \cdot 10^{-4} \text{ Sv}^{-1}$ .

### 3.3.7.- Otros tejidos.

Se ha registrado aumento de frecuencia en la tasa de incidencia de cánceres en otros tejidos, además de los anteriormente citados en poblaciones irradiadas. Estos tejidos comprenden el páncreas, el cáncer gástrico, laringe, faringe, esófago y glándulas salivales. Otros tipos de cánceres son tan poco frecuentes que no se los incluye en esta categoría "de otros tipos de cánceres". El período de latencia se estima ser mayor de los 25 años. Su riesgo es de  $5 \cdot 10^{-3} \text{ Sv}^{-1}$ .

### 3.3.8.- Relación dosis-respuesta.

La relación dosis-respuesta referida a la radioinducción del cáncer, ha partido de dos puntos de vista diferentes, ellos son: uno de carácter administrativo y el otro científico. El carácter administrativo ha sido desarrollado en el área de la radioprotección.

En el área de la Radioprotección, se tiende a asegurar que el riesgo a la radioinducción no sea subestimado. Se acepta que cualquier cantidad de radiación por pequeña que sea es potencialmente deletérea. Se postula que el riesgo es proporcional a la dosis, o sea que, si se duplica la dosis, también se duplica el riesgo. Estas dos suposiciones permiten postular, para interpretar la relación dosis-efecto, una hipótesis lineal sin umbral. Los datos obtenidos de poblaciones humanas, no son lo suficientemente precisos como para excluir una relación lineal, de allí que esta hipótesis pueda ser aceptada, aunque como muchas otras relaciones, tales como la cuadrática, sigmoidea, polinomial de alto grado, no puedan ser excluidas. Sin embargo esto no constituye una adecuada evaluación de la más probable relación dosis-efecto. Las suposiciones anteriores, consideran que para radiaciones altamente ionizantes, no hay efecto de la tasa de dosis y de la RBE, de acuerdo a la dosis. Estas suposiciones, en síntesis, formulan una hipótesis conservativa, o sea que sobreestiman el riesgo, para radiaciones de bajo LET.

El análisis científico de la relación dosis-respuesta, intenta conocer la verdadera forma de la misma, con el propósito de tomar inferencias respecto del mecanismo carcinogénico.

La relación dosis-efecto, podría ser lineal, si el evento de una simple ionización sería suficiente como para producir cáncer no influenciado por factores tales como la respuesta inmunológica. Por otra parte, factores del huésped, tales como la competencia inmunológica, la función endócrina, la tasa de proliferación celular, el nivel de reparación enzimático, podrían cumplir el rol de transformar a las células para radioinducir neoplasias. En estas condiciones suponer una relación lineal es más difícil que una alternativa sigmoidea. En ésta relación la parte de la curva a bajas dosis es muy corta, mientras que la incidencia aumenta rápidamente de bajas a moderadas dosis. Se piensa que si un sólo evento ionizante es capaz de iniciar un cambio neoplásico, entonces radiaciones de bajo LET distribuidas a bajas tasas de dosis serían tan efectivas en producir efectos como las altas tasas de dosis. Sin embargo en la mayoría de los casos estudiados, las bajas tasas de dosis son menos efectivas, puesto que la gran mayoría de las interacciones se producen por el mecanismo de "un sólo evento". De moderada a altas dosis, una gran proporción de células son sometidas a "múltiples eventos ionizantes" dentro de un breve intervalo de tiempo. Desde que éstas condiciones de exposición son más efectivas que cuando la exposición ocurre a bajas dosis, se acepta que para radioinducir cambios neoplásicos son más eficientes múltiples eventos ionizantes. Este argumento está también apoyado por estudios con radiaciones de alto LET, donde la mayoría de las células reciben múltiples eventos ionizantes por unidad de dosis, tanto para bajas como para altas tasas de dosis, debido a la elevada acción ionizante. Si aceptamos la hipótesis de múltiples eventos para radioinducir cáncer, la curva dosis-efecto para radiaciones de bajo LET a altas tasas de dosis no sería lineal. La explicación sería que a bajas dosis la mecánica es de un solo evento y cuando aumenta la dosis incrementarían los múltiples eventos. Con radiaciones de alto LET la relación sería lineal, desde que la proporción de múltiples eventos no varía con la dosis.

Desde que las relaciones dosis-efecto, de acuerdo al mecanismo son sigmoideas, la hipótesis lineal propuesta con criterio de Radioprotección sobrestimaría el riesgo.

Aunque el mecanismo de radioinducción es obscuro aumenta la evidencia sobre la importancia de factores tales como la activación de virus oncogénicos, la mutación somática y la disminución en la vigilancia inmunológica.

#### 4.0.- Efectos Genéticos.

Se analizan los efectos genéticos en relación a la exposición de poblaciones. El daño se expresa en términos estadísticos. Se evalúa el daño genético a partir de enfermedades, cuya frecuencia está vinculada con la tasa de mutación estimada a partir de recién nacidos vivos, con lo cual se pretende reducir el error cometido. Estas enfermedades, graves en su mayoría, están vinculadas con alteraciones en el número de cromosomas, desórdenes dominantes controlados por alelos de un gen particular, aberraciones cromosómicas, etc. Su frecuencia total natural es del orden de 14 defectos genéticos por 1000 nacidos vivos, según estadísticas de Inglaterra y Gales (1975).

En general, el daño en las dos primeras generaciones, excede al de cualquier otra, aunque el número total de efectos, en las siguientes excedería el registrado en las primeras. Ello se debería a la eliminación de los individuos con defectos más intensos.

Para evaluar el daño genético se suele aplicar un factor de riesgo en todas las generaciones de una población de individuos expuestos en edad reproductiva.

En tal caso el valor estimado sería de  $2 \cdot 10^{-2}$  por sievert Sv (o sea una chance de 1 en 50).

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, el riesgo por unidad de dosis, o sea por Sv, sería de  $10^{-2}$ , en las dos primeras generaciones.

Se ha sugerido que la dosis llamada duplicante, es de 1 Sv (1 Sv = 100 Rem). Esta dosis, otro parámetro útil para estimar el daño genético, produciría un riesgo de radioinducción en cierto período de tiempo, igual al riesgo natural de ocurrencia de las mismas enfermedades hereditarias.

Sobre esta base, una dosis de 1 Sv tendría la chance de producir 20 casos de daño genético de los descendientes de 1000 personas que recibieron esa dosis. Este valor es mayor que la tasa natural. Luego el factor de riesgo de  $2 \cdot 10^{-2}$  por Sv, sobrestima el riesgo de daño genético.

#### 4.1.- Comparación de los riesgos por radiación.

Con el propósito de evaluar el riesgo ocupacional, puede ser útil compararlo con el riesgo natural de padecer las mismas enfermedades.

Los sistemas de Radioprotección basan la limitación del riesgo en fijarlo por unidad de dosis a los tejidos susceptibles de radioinducir el efecto estocástico.

Estos factores de riesgo permiten realizar estimaciones sobre un miembro promedio de las poblaciones de trabajadores o del público.

Así por ejemplo, el riesgo de radioinducir cualquier tipo de cáncer a un trabajador expuesto desde los 20 años al límite de dosis de 50 m Sv por año (5 Rem/año), tal vez el peor caso, sería de  $2,3 \cdot 10^{-4}$  (1 en 4300) a la edad de 45 años.

Para esa misma edad el riesgo de haber recibido 1 mSv por año (100 mRm) desde el nacimiento se estima en  $10^{-5}$  (1 en 100.000), mientras que el riesgo natural de padecer cáncer sería de  $10^{-3}$ . (1 en 1000).

Luego, el riesgo radioinducido es pequeño comparado con el riesgo natural de padecer la misma enfermedad. Más aún, el riesgo total del individuo no depende significativamente cuando al riesgo natural se le suma el radioinducido.

## 5.0.- Control médico radiosanitario.

Los objetivos del control médico radiosanitario son: 1º) evaluar el estado global de salud. 2º) controlar el grado de ajuste entre las condiciones de trabajo y el estado de salud. 3º) determinar los parámetros de referencia necesarios para evaluar el riesgo radiológico. 4º) programar la conducta médica, para intervenir en caso de situaciones accidentales.

### 5.1.- Vigilancia médica ocupacional

Consiste en la realización de exámenes médicos, antes y durante el trabajo. Estos exámenes médicos pre y ocupacionales permiten evaluar la compatibilidad entre el estado de salud del personal y las condiciones de trabajo, registrando los parámetros de referencia que pueden documentar eventualmente instancias legales.

La frecuencia de los exámenes ocupacionales depende de la variación del estado de salud y/o de las condiciones de trabajo, no debiendo sobrepasar un período de seis meses.

Deben estar orientadas de acuerdo al riesgo, hacia los órganos o sistemas de mayor radiosensibilidad.

### 5.2.- Conducta médica en caso de accidente radiológico.

En circunstancias anormales algunas personas pueden irradiarse más allá de las dosis máximas permisibles, recomendadas para la exposición ocupacional. Estas sobreexposiciones, pueden deberse a un accidente radiológico, o por el contrario, ser el resultado voluntario de operaciones de emergencia realizadas durante o después de accidentes.

Los accidentes radiológicos que pueden ocurrir en un lugar de trabajo pueden ser: de irradiación externa o de contaminación interna.

De acuerdo al tipo o modalidad accidental, se pueden clasificar los accidentes en 4 tipos. Ellos son: 1º) accidentes por irradiación externa parcial. Son los más frecuentes, especialmente de las manos. 2º) los accidentes por irradiación de todo el cuerpo. Son poco frecuentes. 3º) accidentes por contaminación externa. Suelen ser frecuentes en los lugares de trabajo con radioisótopos. 4º) accidentes por contaminación interna. Son más raros.

Intervención médica en caso de accidente.

Consiste en realizar una evaluación: a) de los riesgos radiológicos, b) del eventual daño por irradiación y/o contaminación.

La evaluación de los riesgos radiológicos se realiza a través de la medición de la irradiación y/o contaminación individual. Aunque esta tarea no es de competencia médica, el médico debe conocer e interpretar los resultados.

En caso de irradiación externa parcial, se deben determinar los gradientes y curvas de distribución de dosis en el interior del cuerpo. Esto nos permite por ejemplo, saber si una irradiación es superficial o profunda, y de acuerdo a ello, planificar el tratamiento.

En caso de irradiación de todo el cuerpo, dado su grave pronóstico es necesario establecer, si ella es homogénea o no. Esta determinación es de valor diagnóstico y pronóstico, así por ejemplo, una irradiación inhomogénea puede indicar zonas de sobreexposición que pueden causar un daño letal y regiones subexpuestas que permiten una recuperación espontánea aún sin tratamiento.

Para intervenir en caso de accidente por contaminación, es necesario estimar: a) la cantidad y magnitud de la incorporación radiactiva, b) la distribución del radionucleido dentro del cuerpo, c) la irradiación interna correspondiente.

En caso de irradiaciones externas parciales, es necesario: a) evaluar la evolución de las lesiones a través del registro detallado de las observaciones clínicas y fotografías, b) evaluar el tejido conectivo vascular, a través del estudio de la circulación arteriolo-capilar.

En irradiaciones externas de todo el cuerpo, es necesario un análisis clínico, hematológico, bioquímico y citogenético.

En las contaminaciones internas, suelen ser necesarios distintos tipos de estudios especiales en las vías de incorporación y/o excreción, tales como: la capacidad de depuración pulmonar, la capacidad de excreción renal, etc.

La fase diagnóstica requiere urgencia: a) en caso de contaminación interna, para estimar el orden de magnitud de la carga accidental, b) en caso de irradiación externa de todo el cuerpo para evaluar la capacidad de respuesta: hematopoyética.

#### Fase terapéutica.

Comprende esta fase distintos niveles de intervención, con diferente complejidad. Un primer nivel de intervención lo constituye la educación médico radiosanitaria para la radioprotección de cada trabajador y todos sus compañeros. El segundo nivel de intervención implica una tarea especializada que requiere la participación de un equipo médico con la coordinación de un médico radiosanitario, para realizar tareas tales como la reanimación visceral, el lavado pulmonar, la diálisis renal, y cirugía reparadora de órganos sobreexpuestos.

Existe urgencia terapéutica, fundamentalmente en las contaminaciones internas con el propósito de impedir la carga radiactiva, prácticamente definitiva de ciertos órganos.

No hay, por el contrario, urgencia terapéutica en caso de accidentes por irradiación externa, aunque en estos casos existe urgencia diagnóstica.

## EFFECTOS DURANTE LA GESTACION:

Aunque no conocemos con precisión el riesgo por unidad de dosis, para bajas dosis, se dispone de información sobre la existencia del riesgo a la exposición del embrión y feto humano.

Así es que actualmente se recomienda un límite de dosis equivalente al embrión y feto de 500 mSv, durante el período de gestación. Este límite no debe interferir con el trabajo de mujeres fértiles en ambientes con radiación.

Estos valores son similares a los de los individuos en la población general, y están basados en consideraciones generales de efectos potenciales de la radiación sobre el desarrollo, que no son aplicables a trabajadores ocupacionalmente expuestos. El desarrollo dentro del útero puede ser una de las etapas más radiosensible de la vida. Esencialmente se pueden considerar dos efectos: los teratogénicos, ó sea la radioinducción de anomalías congénitas, y el incremento de enfermedades malignas en la infancia.

Stewart y Kneale estiman el cáncer infantil antes de los diez(10) años de edad, en una población de niños radioexpuestos durante la gestación en aproximadamente 0,03 a 0,08 por 1000 personas expuestas, por Rad y por año. Se estima que la inducción de serias malformaciones congénitas es de 1/4 ue las postuladas malignidades en la infancia. El riesgo total de la irradiación dentro del útero sería de 0,1/1000 por Rad y por año.

Se considera como período crítico los dos primeros meses de la gestación, debido a la alta proporción de células radiosensibles.

Entre los distintos sistemas, el nervioso tiene un largo período de susceptibilidad desde que su formación abarca casi toda la gestación. Se han observado un 80 % de microcefalias en niños con historia previa de irradiación, en el útero ciertos niveles de radiación están asociados con reducción en el tamaño de la cabeza, microcefalia y retardo mental.

Según algunos autores existen posibilidades que con 5 a 10 rad en el período crítico (primeros dos meses) puedan aumentar la incidencia de anomalías del desarrollo. De allí que el límite de dosis (0,5 rad.) pueda ser considerado como un razonable factor de seguridad.

Son necesarios evidentemente muchos más estudios epidemiológicos para evaluar con confiabilidad serios efectos radioinducidos por exposiciones comprendidas en el rango de dosis del diagnóstico médico, más aún, actualmente se cree que el incremento de riesgo por irradiación durante la gestación puede estar asociado a otros factores no radiológicos.

## GLOSARIO

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADN:            | Acido desoxirribonucleico. Sustancia central al control celular. En unión de los cromosomas es el primer mensajero de información genética.                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ALELOS:         | Distintas formas en que pueden existir los genes, que controlan la misma característica. Producen efectos de contraste que se reflejan en diferentes manifestaciones de un carácter particular.                                                                                                                                                                                                                              |
| ATP:            | Adenosintrifosfato. Fuente de energía inmediata y directa para el conjunto de las actividades celulares.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| CELULA:         | Unidad fundamental de la vida, que reúne todos los requisitos de un sistema viviente. Se compone de dos componentes básicos El núcleo que contiene el material genético, y el citoplasma que lo rodea, donde se desarrolla una intensa actividad metabólica. Célula primordial es la unidad primaria, de la que se derivan todas las células pertenecientes a una población hasta alcanzar las funciones más especializadas. |
| CROMOSOMAS:     | Estructuras abastionadas que contienen ADN y proteínas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| DIFERENCIACION: | Proceso por el cual las células de los organismos pluricelulares, adquieren características estructurales y funcionales específicas a través de su desarrollo.                                                                                                                                                                                                                                                               |
| GENE:           | Unidad del material genético localizado en los cromosomas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| INTERFASE:      | Completa con la mitosis o división celular, el ciclo celular, se lo suele llamar fase metabólica, pues durante ella ocurren las mayores transformaciones de materia y energía.                                                                                                                                                                                                                                               |
| MITOSIS:        | Modo de división del núcleo celular que produce igual número de cromosomas en las células hijas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| MUTACION:       | Cambio detectable del material genético que es transmitido a las células hijas, y cuyos efectos son en general deletéreos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| ORGANELAS:      | Finas ultraestructuras del citoplasma donde residen importantes actividades metabólicas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| PLOIDIA:        | Término aplicado a un determinado número de cromosomas contenidos en cada célula.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| TEJIDO:         | Conjunto de células con estructura y funciones similares.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| VIABILIDAD:     | Capacidad para vivir o continuar el desarrollo celular.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |