

## TERCER EJERCICIO

### GRUPO B. PROTECCION RADIOLÓGICA

TEMA 01: Interacción de las radiaciones ionizantes con la materia viva. Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes

## ÍNDICE

1. RESUMEN EJECUTIVO Y RELACIÓN CON OTROS TEMAS
2. INTRODUCCIÓN
3. MECANISMOS DE INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA MATERIA BIOLÓGICA
  - 3.1. Fase física: ionización y excitación
  - 3.2. Fase química: radicales libres
  - 3.3. Fase biológica: daño al ADN y mecanismos de reparación
  - 3.4. Factores que influyen en la respuesta celular
4. CLASIFICACIÓN DE LOS EFECTOS BIOLÓGICOS RADIOINDUCIDOS
  - 4.1. Efectos deterministas
  - 4.2. Efectos estocásticos
  - 4.3. Efectos durante el desarrollo embrionario
5. ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE EFECTOS ESTOCÁSTICOS
  - 5.1. Métodos de estimación del riesgo
  - 5.2. Aplicaciones de la estimación del riesgo
  - 5.3. Limitaciones y desafíos de la estimación del riesgo
6. EFECTOS BIOLÓGICOS NO CONVENCIONALES

## 1. RESUMEN EJECUTIVO Y RELACIÓN CON OTROS TEMAS

Este tema proporciona una visión detallada de los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes, desde los mecanismos de interacción a nivel molecular hasta las consecuencias a nivel celular, tisular y orgánico.

Describe cómo interactúan las radiaciones ionizantes con la materia biológica en tres fases: física (ionización y excitación de átomos), química (formación de radicales libres) y biológica (daños al ADN y mecanismos de reparación celular).

Los efectos biológicos se clasifican en deterministas y estocásticos. Los efectos deterministas tienen un umbral de dosis y su gravedad aumenta con la dosis recibida, incluyendo el síndrome de irradiación aguda y efectos locales como quemaduras y cataratas. Los efectos estocásticos no tienen umbral de dosis y su probabilidad de aparición aumenta con la dosis, siendo el cáncer y las mutaciones genéticas los principales. Se explican los mecanismos de producción de estos efectos y los factores que influyen en la sensibilidad, como la dosis y tasa de dosis, la edad, el sexo y la genética.

Se describen métodos de estimación del riesgo de efectos estocásticos a partir de estudios epidemiológicos, y se utilizan modelos matemáticos para extrapolar datos y estimar riesgos en diferentes escenarios. La estimación del riesgo es fundamental para establecer límites de dosis y desarrollar directrices de protección radiológica, aunque existen limitaciones y desafíos. Finalmente, se mencionan brevemente efectos biológicos no convencionales asociados a la radiación ionizante.

Este tema se relaciona con los siguientes:

### TERCER EJERCICIO

- Grupo B. Tema 2: Magnitudes y unidades de protección radiológica.
- Grupo B. Tema 4: El sistema de protección radiológica. Principios de justificación, optimización y limitación de dosis. Situaciones de exposición.
- Grupo B. Tema 5: Protección radiológica ocupacional de los trabajadores expuestos. Principios generales, medidas de protección en el diseño y en la operación de las instalaciones.
- Grupo B. Tema 12: Aplicaciones médicas de las Radiaciones ionizantes.
- Grupo B. Tema 20: Protección radiológica del público en circunstancias normales.
- Grupo B. Tema 25: Análisis de consecuencias radiológicas de accidentes en centrales nucleares de agua ligera

## 2. INTRODUCCIÓN

La radiación ionizante se define como aquella radiación que tiene suficiente energía para ionizar átomos y moléculas, es decir, para expulsar electrones de estos y así formar iones. Desde el descubrimiento de la radiactividad a finales del siglo XIX, se han identificado los primeros efectos biológicos de la radiación, como quemaduras y daño en tejidos, observados en científicos que manipulaban materiales radiactivos sin la protección adecuada. Estos descubrimientos sentaron las bases para la comprensión de los efectos nocivos de la radiación en los seres vivos.

A lo largo del siglo XX, la investigación en radiobiología se expandió enormemente, especialmente a través de estudios epidemiológicos y experimentales que ayudaron a delinear los riesgos de la exposición a radiación ionizante, tanto a niveles altos como bajos. Organizaciones internacionales como el Comité Científico de las Naciones Unidas sobre los Efectos de las Radiaciones Atómicas (UNSCEAR) y la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) han jugado papeles fundamentales en la evaluación y recomendación de normas de seguridad radiológica. UNSCEAR se enfoca en evaluar y reportar los efectos de la radiación a nivel mundial, mientras que la ICRP proporciona recomendaciones sobre prácticas de protección radiológica para minimizar los riesgos asociados a la exposición a la radiación ionizante.

La continua investigación y evaluación de los efectos biológicos de la radiación por estas organizaciones son cruciales para desarrollar políticas y directrices que protejan tanto a los trabajadores expuestos como al público en general. A pesar de los avances significativos, persisten incertidumbres, especialmente en cuanto a los efectos de las dosis bajas de radiación, lo que subraya la necesidad de seguir investigando para comprender plenamente los mecanismos y consecuencias de la exposición a la radiación ionizante.

## 3. MECANISMOS DE INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA MATERIA BIOLÓGICA

Las radiaciones ionizantes interactúan con la materia biológica a partir del mismo conjunto de procesos físicos generales mediante los que interacciona con cualquier tipo de materia. Sin embargo, la composición, estructura y funcionalidad de la materia biológica se ven afectadas de forma particular, siguiendo una serie de procesos complejos que pueden categorizarse en tres fases: física, química y biológica. Cada fase implica mecanismos distintos que contribuyen a los efectos biológicos generales de la radiación.

Las interacciones de las partículas ionizantes con los medios biológicos consisten, esencialmente, en colisiones de éstas con los electrones del medio. Dependiendo de la energía transmitida al electrón, la molécula a la que pertenece sufre una ionización, una

excitación electrónica o una ganancia de energía térmica. Las transferencias de energía térmica no tienen consecuencias biológicas importantes, ya que serían necesarias dosis muy altas, del orden de  $10^4$  Gy, para aumentar la temperatura del medio unos pocos grados y alterar así la bioquímica celular. Las ionizaciones y excitaciones representan, en cambio, un considerable incremento de la energía interna de la molécula, lo que compromete su estabilidad. La figura 1 recoge esquemáticamente los procesos que se describen en este apartado.

### 3.1. Fase física: ionización y excitación

La fase física de la interacción de la radiación ionizante con la materia viva es el primer paso en una serie de eventos que pueden llevar a efectos biológicos significativos. Esta fase se caracteriza por la interacción de las partículas cargadas (como electrones, protones, partículas alfa) o fotones (como rayos X y gamma) con los átomos y moléculas del tejido biológico. Esta fase ocurre en una escala de tiempo muy corta, típicamente dentro de femtosegundos ( $10^{-15}$  segundos). Los principales procesos físicos involucrados son la ionización y la excitación.

#### 3.1.1. Ionización

Cuando una partícula cargada o un fotón de alta energía atraviesa el tejido biológico, puede transferir suficiente energía a un electrón de un átomo o molécula para superar la energía de enlace que mantiene al electrón en su órbita. Este electrón es expulsado, dejando atrás un ion positivo y un electrón libre. Este proceso es crítico porque los iones generados pueden iniciar una cascada de reacciones químicas que pueden dañar las estructuras celulares, incluyendo el ADN.

La energía necesaria para ionizar un átomo o molécula se llama energía de ionización. La cantidad de ionizaciones producidas depende de la energía de la radiación y de la densidad del medio. Se estima que 1 Gy absorbido produce  $10^5$  ionizaciones en una célula (que contiene del orden de  $10^{13}$  moléculas de agua y del orden de  $10^8$  macromoléculas, siendo principalmente ionizadas las moléculas de agua, en un tiempo del orden de  $10^{-15}$  segundos).

Densidad de Ionización: La densidad de ionización se refiere al número de ionizaciones producidas por unidad de longitud de la trayectoria de la partícula. La Transferencia lineal de energía (TLE) es una medida de esta densidad y se define como la cantidad de energía depositada en el medio por unidad de longitud de la trayectoria.

La radiación de alta TLE, como las partículas alfa, produce una alta densidad de ionizaciones en una distancia corta, mientras que la radiación de baja LET, como los rayos X y gamma, produce una menor densidad de ionizaciones distribuidas a lo largo de una mayor distancia.

### 3.1.2. Excitación:

Cuando una partícula cargada o un fotón de alta energía interactúa con un átomo o molécula, puede transferir suficiente energía a un electrón para elevarlo a un nivel de energía superior, menos ligado al núcleo o molécula, sin llegar a arrancarlo. Este estado excitado es usualmente inestable, y el electrón de forma aleatoria regresará a su estado fundamental, liberando energía en forma de fotones o calor. Aunque la excitación no produce iones directamente, puede llevar a la formación de radicales libres y otros productos reactivos que pueden causar daño biológico.

### 3.2. Fase química: radicales libres

La fase química sigue a los eventos iniciales de ionización y excitación. Durante esta fase, los átomos y moléculas ionizados y excitados sufren reacciones químicas, entre las que destacan, por su frecuencia y por sus consecuencias, la formación de especies altamente reactivas conocidas como radicales libres.

Debido a la abundancia de agua en la materia biológica, este proceso se debe mayoritariamente a la radiolisis del agua (descomposición inducida por la radiación). Las radiaciones ionizantes pueden dividir las moléculas de agua en varias especies reactivas, incluyendo radicales hidroxilo ( $\bullet\text{OH}$ ), radicales de hidrógeno ( $\bullet\text{H}$ ) y peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Los radicales libres son átomos o moléculas que contienen un electrón orbital no apareado, y por ello presentan alta reactividad química. El radical hidroxilo ( $\bullet\text{OH}$ ) es particularmente dañino debido a su alta reactividad.

Estos radicales se difunden en el medio celular rápidamente y dada su alta reactividad pueden reaccionar con componentes celulares, incluyendo lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, causando daños significativos.

Ejemplos de las consecuencias de los radicales libres incluyen las roturas simples del ADN causadas por los mismos radicales y la peroxidación lipídica, en la que los radicales hidroxilo reaccionan con los lípidos en las membranas celulares, causando daño a la membrana y aumentando su permeabilidad. Esto puede resultar en disfunción o muerte celular.

### 3.3. Fase biológica: daño al ADN y mecanismos de reparación

#### 3.3.1. Daño al ADN

La fase biológica implica la respuesta celular al daño directo causado por la ionización o químico causado por los radicales libres y otras especies reactivas. El correcto funcionamiento celular y la eficaz transmisión de su información genética dependen del mantenimiento de la integridad de las moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN).

Los daños al ADN son, por tanto, la principal causa de los efectos radiobiológicos (muerte celular, pérdida de capacidad reproductiva, mutaciones etc.). Los mecanismos de reparación de las moléculas de ADN dañadas juegan un papel esencial a la hora de evitar los efectos de la radiación. Los procesos de reparación pueden conseguir una restauración completa o incompleta del ADN; en este último caso, a largo plazo se puede originar un cáncer o alteraciones hereditarias (si la lesión incide en las células germinales o gametos).

La molécula de ADN posee una estructura característica en forma de doble hélice constituida por dos ramas cada una de las cuales está formada por una secuencia de nucleótidos (figura 2). La molécula de ADN se encuentra en el núcleo de cada célula, rodeado por una membrana nuclear. Un nucleótido está compuesto por: una base nitrogenada púrica (adenina, A, o guanina, G) o una base pirimidínica (citocina, C, o timina, T), una molécula del azúcar desoxirribosa conectada a la base, y una molécula de ácido fosfórico conectada al azúcar. Los nucleótidos se unen entre sí dando lugar a una larga cadena que sigue un orden específico, y sirve de código para almacenar la información precisa para instruir a la célula en la producción de los compuestos necesarios para la vida y para su reproducción por división.

El ADN es una molécula muy larga y se tiene que organizar o enrollar para ocupar el menor sitio posible dentro de la célula y a la vez mantener todas sus funciones. La doble hélice de la molécula de ADN se enrolla alrededor de partículas globulares de proteínas básicas, denominadas histonas, y forma los nucleosomas. Los nucleosomas se agrupan para generar la fibra que constituye el cromosoma, que tiene un diámetro de unos 25 nm. Estas fibras forman una espiral irregular (de un diámetro de unos 300 nm) que da lugar a la estructura que se puede observar por el microscopio.

Sólo durante la división celular los cromosomas aparecen bien definidos gracias al enrollamiento de sus fibras. En la interfase se encuentran distendidos e hidratados, y no son visibles individualmente. Cuando no pueden distinguirse los cromosomas individualizados, el material cromosómico recibe el nombre de cromatina.

Cuando una célula recibe radiación, los procesos de ionización o excitación pueden depositar energía directamente en el ADN (efecto directo) o pueden ionizar otras moléculas de la célula, especialmente las moléculas de agua, para formar radicales libres que pueden dañar al ADN (efecto indirecto).

Los efectos indirectos predominan para radiaciones de baja TLE (transferencia lineal de energía), y tienen un alcance muy corto desde el punto de deposición de la energía (del orden de pocos nanómetros) debido a que la gran reactividad de los radicales libres limita su distancia de difusión.

Los principales tipos de daño al ADN son los siguientes:

Roturas de la cadena de ADN:

Roturas simples: como consecuencia de la radiación se rompe una de las dos hebras del ADN. Las roturas simples son generalmente menos severas y pueden ser reparadas eficientemente por la célula. Una gran proporción de roturas simples se producen por la acción de los radicales hidroxilo ( $\text{HO}\bullet$ ).

Roturas dobles: Ocurren cuando ambas hebras de la doble hélice del ADN se rompen. Son más severas y difíciles de reparar, y si no se reparan adecuadamente, las roturas dobles pueden llevar a la muerte celular o mutaciones.

Una dosis de fotones de 1 Gy produce alrededor de 1000 roturas simples y 50 roturas dobles por célula. La supervivencia de células irradiadas se correlaciona con el número de roturas dobles. Esta dosis (1 Gy) provoca la muerte reproductiva de un 50% de las células irradiadas, lo que demuestra que las roturas dobles no son necesariamente letales y pueden ser reparadas, pero se reparan con mayor dificultad que las roturas simples.

Modificaciones de bases: La radiación también puede causar cambios químicos en las bases del ADN (adenina, timina, citosina, guanina). Lo más frecuente es que sufran hidroxilación (por el radical  $\text{HO}\bullet$ ) con formación de hidroperóxido en presencia de oxígeno. La más importante de estas reacciones es la hidropoxidación de la timina. El número de alteraciones de las bases es un 25% del número de roturas simples producidas, generalmente llevando a mutaciones si no se reparan.

Destrucción de azúcares, enlaces cruzados y otras lesiones: Otras posibles lesiones producidas por la radiación en el ADN son las alteraciones de la desoxirribosa (2-



3% de las roturas simples), uniones covalentes entre dos cadenas de ADN o entre ADN y proteínas, que pueden interferir con la replicación y la transcripción.

### 3.3.2. Mecanismos de reparación del ADN

Frente a la vulnerabilidad al daño por la deposición de energía producida por la radiación, las células de todos los organismos (desde las bacterias a los humanos) están dotadas de mecanismos enzimáticos de reparación del ADN. En estos mecanismos se encuentran implicados muchos genes, cuyos productos intervienen en procesos coordinados que controlan la restitución de los diferentes tipos de daños.

Lo más frecuente es que las formas más sencillas de daño en el ADN producidas por factores endógenos o por la radiación (roturas simples, por ejemplo), sean reparadas de modo rápido y eficiente; de tal manera que este tipo de lesiones no producen cambios importantes en los organismos.

Los daños más complejos sobre las moléculas de ADN (como las roturas dobles) son más difíciles de reparar y, muchas veces, la reparación se produce con errores; lo que incrementa la frecuencia de mutaciones y aberraciones cromosómicas. No obstante, para la supervivencia celular no es imprescindible una reparación completa del ADN, puesto que existen mutaciones y aberraciones cromosómicas compatibles con la vida.

Los sistemas de reparación actúan de forma permanente en las células ejerciendo un control continuo de la integridad del ADN, como la escisión-resíntesis; o aparecer como respuesta a una lesión específica (agresión grave) como ocurre con el llamado sistema de reparación de emergencia o sistema SOS. Este sistema al reparar lesiones graves del ADN conserva la vida de la célula, pero a costa de una reparación poco fiel al ADN original con lo cual aumentan las mutaciones.

El equilibrio final que se alcance entre el daño producido y el éxito de los mecanismos de reparación del ADN determinará el destino final de las células afectadas: si el daño es muy severo y no puede ser reparado, las células afectadas morirán, mientras que, si los mecanismos de reparación funcionan, pero de forma limitada o errónea, la célula puede sobrevivir, pero sufrir mutaciones. La cantidad de células que mueran o que sean afectadas por mutaciones determinarán los efectos tisulares y orgánicos de la radiación recibida, según se describe más adelante en este tema.

Se distinguen los siguientes tipos de muerte celular:

Necrosis: Muerte celular descontrolada que puede causar inflamación.

Apoptosis: Muerte celular programada que elimina células dañadas de manera controlada.

Catástrofe mitótica: Muerte celular que ocurre durante la mitosis debido a daños irreparables en el ADN.

Las mutaciones derivadas de reparaciones ineficientes o erróneas, con diferentes consecuencias a largo plazo, se clasifican como:

Mutaciones puntuales: Cambios en una sola base del ADN. No suponen alteraciones apreciables del cromosoma.

Aberraciones cromosómicas: Alteraciones estructurales en los cromosomas, como deleciones, duplicaciones o translocaciones.

Amplificaciones genéticas: Incremento en el número de copias de un gen específico.

Un ejemplo interesante de la complejidad de los procesos y relaciones entre ellos que se dan en la mecánica de reparación celular se manifiesta en el papel de la proteína p53 en la respuesta celular al daño del ADN. La proteína p53 es un regulador clave de la respuesta celular al daño del ADN. Actúa como un supresor de tumores induciendo la detención del ciclo celular, la reparación del ADN o la apoptosis en respuesta al daño del ADN. Los estudios han mostrado que la activación de p53 tras la exposición a radiación lleva a la transcripción de genes involucrados en la reparación del ADN y la apoptosis, ayudando a eliminar células dañadas y prevenir la tumorigénesis. Sin embargo, las mutaciones en el gen p53 son comúnmente encontradas en células cancerosas, llevando a una respuesta deficiente al daño del ADN y aumentando la inestabilidad genómica. Es decir, si entre las mutaciones inducidas se halla la del gen responsable de sintetizar y activar la proteína p53, los mecanismos de reparación serán mucho menos eficientes.

#### 3.4. Factores que influyen en la respuesta celular

La respuesta de las células a la radiación ionizante está influida por una variedad de factores que pueden ser clasificados en físicos, biológicos y químicos. Estos factores determinan la magnitud y el tipo de daño que la radiación puede causar en las células y, en última instancia, en los tejidos y órganos del organismo.

### 3.4.1. Factores físicos

Los factores físicos que influyen en la respuesta celular a la radiación incluyen la calidad de la radiación, la tasa de dosis y el fraccionamiento de la dosis.

**Calidad de la radiación:** La calidad de la radiación se refiere a la capacidad de la radiación para ionizar la materia. Esto está relacionado con la Transferencia Lineal de Energía (TLE), que es la cantidad de energía que una radiación deposita por unidad de longitud de su trayectoria. Las radiaciones de alta TLE, como las partículas alfa y los neutrones, producen una mayor densidad de ionización a lo largo de su trayectoria, causando daños más severos y difíciles de reparar en el ADN. En contraste, las radiaciones de baja TLE, como los rayos X y gamma, producen ionizaciones más dispersas.

**Tasa de Dosis:** La tasa de dosis es la cantidad de radiación recibida por unidad de tiempo. Las tasas de dosis altas pueden causar más daño porque no permiten tiempo suficiente para que los mecanismos de reparación celular actúen entre los eventos de ionización. En cambio, las tasas de dosis bajas permiten que las células reparen parte del daño antes de que ocurran otras ionizaciones adicionales.

**Fraccionamiento de la dosis:** El fraccionamiento de la dosis implica dividir la dosis total de radiación en varias dosis más pequeñas administradas en intervalos de tiempo. Una exposición fraccionada a la dosis permite que las células normales reparen el daño entre las fracciones, mientras que las células cancerosas, que tienen una capacidad de reparación más limitada, acumulen más daño. El fraccionamiento es una estrategia común utilizada en la radioterapia para maximizar el daño a las células tumorales mientras se minimiza el daño a las células normales.

### 3.4.2. Factores biológicos

Los factores biológicos que influyen en la respuesta celular a la radiación:

**Ciclo celular:** La serie de sucesos por los que una célula da lugar a dos células hijas se denomina ciclo celular, y comprende el periodo entre dos divisiones mitóticas. Consta de cinco fases: G0, G1, S, G2, y M. En su conjunto y aunque hay variaciones, el ciclo completo dura en muchas células unas 24 horas (figura 3).

Las células muestran diferentes sensibilidades a la radiación dependiendo de la fase del ciclo celular en la que se encuentren. En general, las células son más sensibles a la radiación durante las fases G2 y M (mitosis), cuando el ADN está más expuesto y es

más vulnerable a los daños. La fase S (síntesis de ADN) es la más resistente, ya que los mecanismos de reparación del ADN están más activos.

**Mecanismos de reparación del ADN:** Como se ha descrito, la capacidad de una célula para reparar el daño en el ADN es crucial para su supervivencia después de la exposición a la radiación. Para ello existen varios mecanismos de reparación del ADN, como la reparación por escisión de bases, la reparación por escisión de nucleótidos y la reparación de roturas de doble cadena. La eficiencia de estos mecanismos puede variar entre diferentes tipos de células y puede ser influenciada por factores genéticos y ambientales.

**Diferenciación celular y proliferación:** En muchos casos, la diferenciación celular está inversamente relacionada con la proliferación. Las células altamente diferenciadas tienden a tener una tasa de proliferación baja o nula, ya que están especializadas en funciones específicas y no requieren replicarse activamente. En contraste, las células menos diferenciadas o progenitoras a menudo tienen una alta capacidad proliferativa para mantener y reparar los tejidos.

La proliferación celular juega un papel crucial en la radiosensibilidad, afectando la respuesta de las células a la radiación. Como se ha indicado, las células en diferentes fases del ciclo celular muestran variaciones significativas en su susceptibilidad a los efectos dañinos de la radiación ionizante, siendo en general, las células en fase de división activa más sensibles a la radiación debido a una mayor dificultad para reparar el ADN dañado durante la mitosis. Las células con mayor tasa de proliferación celular, por tanto, son más radiosensibles de forma general.

La tasa de proliferación celular, en consecuencia, influye significativamente en cómo las células responden y se recuperan de la radiación.

**Radiosensibilidad inherente:** Algunas células tienen una radiosensibilidad inherente debido a factores genéticos y epigenéticos. Por ejemplo, las células con mutaciones en genes de reparación del ADN, como BRCA1 y BRCA2, son más radiosensibles. Además, las células tumorales a menudo tienen defectos en los mecanismos de reparación del ADN, lo que las hace más vulnerables a la radiación (lo que representa la aparentemente paradójica base de la radioterapia).

### 3.4.3. Factores químicos

La presencia de determinadas sustancias puede alterar la sensibilidad de las células a la radiación, y según su efecto, estas sustancias se denominan:

**Radiosensibilizadores:** sustancias que aumentan la sensibilidad de las células a la radiación. Pueden actuar de varias maneras, como incorporarse en el ADN en lugar de las bases normales, haciendo que la molécula de ADN sea más susceptible a la ruptura, o aumentando la producción de radicales libres que dañan el ADN. Ejemplos de radiosensibilizadores incluyen las pirimidinas halogenadas (como la 5-bromodeoxiuridina) y los sensibilizadores de afinidad electrónica (como el oxígeno molecular).

**Radioprotectores:** son sustancias que protegen a las células del daño causado por la radiación. Actúan principalmente secuestrando radicales libres, reduciendo así el daño indirecto al ADN. Los compuestos sulfidrilos, como la amifostina, son algunos radioprotectores que se utilizan, por ejemplo, en la práctica clínica para proteger los tejidos normales durante la radioterapia.

#### 3.4.4. Interacción entre los factores

La respuesta celular a la radiación es el resultado de la interacción compleja de estos factores físicos, biológicos y químicos. Por ejemplo, una célula en la fase G2 del ciclo celular (alta radiosensibilidad – factor biológico) expuesta a radiación de alta LET (alta calidad de radiación – factor físico) en presencia de un radiosensibilizador (como el oxígeno aumento de sensibilidad – factor químico) tendrá una probabilidad mucho mayor de sufrir daño significativo en comparación con una célula en la fase S (baja radiosensibilidad) expuesta a radiación de baja LET (baja calidad de radiación) en presencia de un radioprotector (disminución de sensibilidad) que tendrá una capacidad menos limitada de reparación. Comprender estas interacciones es crucial y para desarrollar estrategias efectivas de protección radiológica y para optimizar las aplicaciones terapéuticas de la radiación.

Por ejemplo, como se ha señalado, el hecho de la menor capacidad de reparación de las células cancerosas, ligado a su alta proliferación, aumenta su radiosensibilidad, lo que constituye la base de la radioterapia. Adicionalmente, para minimizar el daño a las células normales e incrementarlo en las tumorales, se han venido utilizando estrategias de fraccionamiento de dosis, administración de radiosensibilizadores y protección de tejidos normales con sustancias radioprotectoras. Sin embargo, en los últimos años, el incremento en la precisión de la impartición de dosis en las células tumorales reduciéndose el número de células normales afectadas, está permitiendo eliminar o reducir el fraccionamiento, consiguiendo efectos más letales en las células cancerosas al impartir dosis más altas a mayores tasas de dosis, sin que esto tenga un efecto significativo en las células normales.

#### 4. CLASIFICACIÓN DE LOS EFECTOS BIOLÓGICOS RADIOINDUCIDOS

La exposición a radiaciones ionizantes puede provocar una serie de efectos biológicos que se manifiestan a diferentes niveles de organización en el organismo, desde el nivel celular hasta el nivel tisular, orgánico y sistémico. Se ha descrito cómo, a nivel celular, la radiación ionizante puede causar daños directos e indirectos al ADN, así como los mecanismos de reparación del ADN de los que están dotadas las células, describiendo que, si el daño es extenso o la reparación es ineficaz, puede llevar a la muerte celular o a mutaciones.

Las consecuencias acumuladas a niveles tisulares, sistémicos u orgánicos derivadas de este daño celular, producidos cuando un número significativo de células en un tejido u órgano muere, o no puede reproducirse debido a la radiación, o ha sufrido mutaciones que afectan a su funcionalidad y proliferación, se clasifican en dos categorías principales: deterministas y estocásticas.

Los efectos deterministas, también conocidos como reacciones tisulares, ocurren cuando la radiación causa la muerte de un gran número de células en un tejido u órgano. Estos efectos tienen un umbral de dosis, por debajo del cual no se observan efectos adversos. La gravedad de los efectos deterministas es proporcional a la dosis de radiación recibida. Ejemplos de efectos deterministas incluyen el síndrome de irradiación aguda, quemaduras radiológicas y cataratas. Estos efectos suelen manifestarse de manera inmediata o poco tiempo después de la exposición a dosis altas de radiación.

Por otro lado, los efectos estocásticos resultan de la modificación de células, como mutaciones en el ADN, que no necesariamente llevan a la muerte celular inmediata. Estos efectos no tienen un umbral de dosis y la probabilidad de que ocurran aumenta con la dosis de radiación, aunque su gravedad no depende de la dosis. Los efectos estocásticos incluyen el desarrollo de cáncer y mutaciones hereditarias. Estos efectos suelen manifestarse a largo plazo, después de la exposición a dosis bajas o moderadas de radiación.

Otra clasificación habitual es la distinción entre efectos somáticos y genéticos, según que afecten a las células somáticas o a las células germinales: efectos somáticos son aquellos que se manifiestan en el individuo irradiado, y que pueden ser deterministas o estocásticos; efectos genéticos son aquellos que se transmitirían a la descendencia del individuo irradiado, y que pueden ser dominante, recesivo o ligado al sexo, según el tipo de herencia, asociados solo a efectos estocásticos. Los efectos somáticos tienen una repercusión directa sobre la salud y la calidad de vida del individuo irradiado, pero que no afectan a sus hijos, mientras que los efectos genéticos tienen una repercusión indirecta sobre la salud y la calidad de vida del individuo irradiado, pero pueden afectar a sus hijos y a las generaciones futuras.

En esta exposición adoptaremos el enfoque de la primera clasificación, efectos deterministas o tisulares, y efectos estocásticos, que es la propuesta por ICRP y asumida por los organismos que emiten recomendaciones y normas relativas a la protección de la salud frente a los efectos de las radiaciones ionizantes. Se describen a continuación las características, tipos, mecanismos de producción, factores que intervienen y medidas de prevención recomendadas para cada uno de estos dos tipos de efectos.

#### 4.1. Efectos deterministas

Los efectos deterministas, también conocidos como reacciones tisulares de acuerdo con la nomenclatura de ICRP, son aquellos que ocurren cuando la exposición a radiación ionizante causa la muerte de un número significativo de células en un tejido u órgano, lo que lleva a una pérdida de función.

##### 4.1.1. Características de los efectos deterministas

Los efectos deterministas tienen varias características distintivas:

**Umbral de dosis:** Existe una dosis umbral por debajo de la cual no se producen efectos deterministas. Este umbral varía según el tipo de tejido y el efecto específico. ICRP estima que no se esperarían efectos deterministas por debajo de una dosis absorbida de 100 mGy (por encima de la exposición natural de fondo), y los umbrales para que se produzcan la mayoría de los efectos deterministas son mucho más altos. Debido a esto, los efectos deterministas son raros, aunque pueden ocurrir como resultado de procedimientos médicos sofisticados o accidentes. La figura 4 muestra algunos valores de dosis umbral para diferentes efectos deterministas.

**Relación dosis-severidad:** La gravedad de los efectos deterministas aumenta con la dosis de radiación recibida, no así su probabilidad. A medida que la dosis supera el umbral, la severidad del daño aumenta al aumentar la dosis.

**Naturaleza somática:** Los efectos deterministas afectan principalmente a las células somáticas, es decir, las células del cuerpo que no son células germinales. En caso de afectar a las células germinales por exposición de las gónadas, el efecto determinista habitual es la esterilidad, por lo que no deriva en efectos hereditarios.

**Tiempo de aparición:** Los efectos deterministas pueden aparecer de manera inmediata o a corto plazo después de la exposición a radiación, dependiendo de la dosis y el tipo de efecto.

Como consecuencia de estas características puede concluirse que los efectos deterministas son predecibles, conociendo la radiación incidente y sus características

físicas, y los tejidos u órganos afectados. Es precisamente de esta predictibilidad de donde deriva su nombre como efectos deterministas.

#### 4.1.2. Mecanismos de producción de los efectos deterministas

Los efectos deterministas resultan de la muerte celular masiva en los tejidos afectados. Los mecanismos subyacentes se corresponden a los definidos anteriormente:

**Daño directo al ADN:** La radiación ionizante puede causar roturas en las cadenas de ADN, lo que lleva a la muerte celular si el daño no se repara adecuadamente.

**Producción de radicales libres:** La radiación ionizante puede ionizar moléculas de agua en las células, produciendo radicales libres altamente reactivos que dañan las estructuras celulares, incluidas las membranas, proteínas y ácidos nucleicos, produciendo muerte celular por distintas vías.

**Interferencia con la división celular:** La radiación puede interferir con el ciclo celular, impidiendo que las células se dividan y proliferen. Esto es especialmente crítico en tejidos con alta tasa de renovación celular, como la médula ósea y el epitelio gastrointestinal.

Para dosis de radiación por encima de los valores umbrales para cada tejido conllevan que el número de muertes celulares supere la efectividad de los mecanismos de reparación, de forma que el resultado neto sea la afectación de la función de los tejidos afectados, dando lugar a diferentes consecuencias, como las que se describen en el apartado siguiente.

#### 4.1.3. Tipos de efectos deterministas

Los efectos deterministas pueden manifestarse de diversas formas, dependiendo del tejido afectado y la dosis de radiación. A continuación, se describen algunos de los efectos deterministas más comunes:

**Síndrome de Irradiación Aguda (SIA):** El SIA es un conjunto de síntomas graves que ocurren después de una exposición aguda a altas dosis de radiación en un corto período de tiempo, que incluye efectos deterministas de los sistemas hematopoyético, gastrointestinal, cardiovascular, y nervioso central. Se desarrolla en un curso clínico que corresponde a las siguientes fases:

Fase prodrómica (o inicial): Se manifiesta mediante síntomas ligados al sistema nervioso autónomo (náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, diarrea, fiebre y malestar general). Los síntomas aparecen rápidamente y son más intensos cuanto mayor es



la dosis de radiación recibida. Esta fase puede durar desde unos minutos hasta varios días, dependiendo de la dosis y la extensión de la exposición.

Fase latente; Generalmente hay una aparente mejoría y disminución de los síntomas iniciales, con una duración de entre horas a semanas, dependiendo de la dosis de radiación. Durante esta fase, el paciente puede sentirse relativamente bien, aunque en realidad el daño interno continúa desarrollándose. La duración de esta fase es inversamente proporcional a la gravedad de la exposición.

Fase de enfermedad manifiesta (o establecida): Esta fase, que dura entre semanas y meses, es crítica y el pronóstico depende de la extensión del daño y del sistema afectado. Los pacientes pueden necesitar cuidados intensivos.

Los síntomas varían según el sistema orgánico afectado y la dosis de radiación recibida. Generalmente, se agrupan en síndromes específicos:

*Síndrome hematopoyético*: Ocurre a dosis de 1-10 Gy y afecta principalmente a la médula ósea, causando una disminución en la producción de células sanguíneas. Los síntomas incluyen anemia, infecciones y hemorragias. En este caso la fase latente dura entre algunos días y 3 semanas, y para las dosis más altas en este rango, sin tratamiento, se puede producir la muerte en uno o dos meses.

*Síndrome gastrointestinal*: Se presenta a dosis de 10-30 Gy y se presenta tras una fase latente de entre 2 y 5 días. Afecta el tracto gastrointestinal, causando náuseas, vómitos, diarrea, deshidratación y desequilibrio electrolítico. La muerte puede ocurrir en 10-20 días sin tratamiento.

*Síndrome neurovascular o del sistema nervioso central*: Ocurre a dosis superiores a 30 Gy y afecta el sistema nervioso central, causando confusión, convulsiones y coma, tras una fase latente de unas pocas horas. La muerte puede ocurrir entre unas pocas horas y días.

Fase de recuperación: Si el paciente sobrevive a la fase manifiesta, puede comenzar la recuperación, que puede ser lenta y prolongada. Pueden persistir secuelas a largo plazo como infertilidad, fibrosis, cáncer y otros problemas de salud crónicos. La recuperación depende de varios factores, incluyendo la dosis de radiación, el tratamiento recibido, y la capacidad del cuerpo para regenerar los tejidos dañados.

El manejo del síndrome de irradiación aguda incluye medidas de soporte general, tratamiento específico de los síntomas, y en algunos casos, trasplante de médula ósea o terapia con factores de crecimiento hematopoyético. La prevención y la pronta intervención son cruciales para mejorar el pronóstico de los pacientes afectados.

Es importante señalar que estos rangos de dosis que dan lugar a los síndromes específicos del síndrome de irradiación aguda (SIA) son aproximados y pueden variar según la sensibilidad individual y las condiciones específicas de la exposición. La dosis exacta para la aparición de cada síndrome puede depender de factores como la tasa de dosis (la rapidez con la que se administra la dosis), el tipo de radiación y la susceptibilidad individual del paciente. En general, cuanto mayor es la dosis de radiación, más severo y rápido será el desarrollo de los síntomas y menor será la probabilidad de supervivencia sin intervención médica intensiva.

**Efectos locales:** La exposición localizada a altas dosis de radiación puede causar diferentes efectos según los tejidos expuestos:

Quemaduras radiológicas: La exposición localizada a altas dosis de radiación puede causar quemaduras en la piel y los tejidos subyacentes. Los síntomas incluyen enrojecimiento, ampollas, necrosis y cicatrización.

Cataratas: La exposición a radiación puede causar opacidades en el cristalino del ojo, lo que lleva a la formación de cataratas y pérdida de visión. Este efecto puede ocurrir a dosis relativamente bajas y tiene un umbral aproximado de 0.5 Gy, en el que empiezan a producirse opacidades, hasta 5 Gy en que se desarrolla catarata completa.

Esterilidad: La exposición a radiación puede causar esterilidad temporal o permanente dependiendo de la dosis y el tejido afectado. En los hombres, la dosis umbral para la esterilidad temporal es de aproximadamente 0,15 Gy, mientras que para la esterilidad permanente es de 3,5-6 Gy. En las mujeres, la dosis umbral para la esterilidad permanente varía según la edad y puede ser tan baja como 3 Gy.

#### 4.1.4. Factores que Influyen en la sensibilidad a los efectos deterministas

La sensibilidad a los efectos deterministas varía según varios factores, entre los que se destacan:

**Tipo de tejido:** Los tejidos con alta tasa de proliferación celular, como la médula ósea, el epitelio gastrointestinal y la piel, son más sensibles a los efectos deterministas.

**Edad:** Los niños y los jóvenes son más sensibles a los efectos deterministas debido a su mayor tasa de división celular y desarrollo.

**Estado de salud:** Las personas con condiciones de salud preexistentes pueden ser más vulnerables a los efectos deterministas debido a su capacidad reducida para reparar el daño celular.

**Dosis y tasa de dosis:** La dosis total de radiación y la tasa a la que se administra influyen en la gravedad de los efectos deterministas. Las dosis altas administradas en un corto período de tiempo son más dañinas que las mismas dosis administradas en un período prolongado.

#### 4.1.5. Prevención y mitigación de los efectos deterministas

De las características descritas de los efectos deterministas de la radiación, se derivan las siguientes estrategias para su prevención y mitigación, que son parte esencial de los programas de protección radiológica:

**Límites de dosis:** Dada la existencia de una dosis umbral, el establecimiento de límites de dosis para trabajadores ocupacionales y el público en general es fundamental para prevenir los efectos deterministas.

**Equipos de protección personal (EPP):** El uso de EPP, como delantales de plomo, guantes y gafas protectoras, ayuda a reducir la exposición a radiación, así como el uso de elementos de blindaje estructurales o portátiles.

**Vigilancia radiológica y control de la exposición:** La vigilancia regular de los niveles de radiación y la implementación de controles de ingeniería, como barreras y sistemas de ventilación, son cruciales para minimizar la exposición.

**Formación y educación:** La formación continua sobre los riesgos de la radiación y las prácticas de seguridad, y la educación sobre estos riesgos es esencial para asegurar respectivamente que los trabajadores y el público comprendan cómo protegerse.

**Tratamiento médico:** En caso de exposición a altas dosis de radiación, el tratamiento médico inmediato, como la administración de agentes quelantes, el trasplante de médula ósea y el manejo de síntomas, puede ayudar a mitigar los efectos deterministas.

En resumen, los efectos deterministas son una consecuencia directa de la exposición a altas dosis de radiación ionizante, que causa la muerte celular masiva en los tejidos afectados. Estos efectos tienen un umbral de dosis y su gravedad aumenta con la dosis recibida. La prevención y mitigación de los efectos deterministas son esenciales para proteger la salud de las personas expuestas a radiación, y se logran mediante la implementación de límites de dosis, el uso de equipos de protección, la vigilancia y control de la exposición, la formación y la educación, y el tratamiento médico adecuado.

#### 4.2. Efectos estocásticos

Los efectos estocásticos son aquellos que ocurren de manera aleatoria y cuya probabilidad de aparición aumenta con la dosis de radiación, pero sin un umbral definido. Se derivan de una mala reparación de las lesiones del ADN, siendo los efectos dominantes a bajas dosis y tasas de dosis. A diferencia de los efectos deterministas, los efectos estocásticos no tienen una relación directa entre la dosis y la gravedad del efecto; en cambio, la probabilidad de que ocurran sí que aumenta con la dosis. Los principales efectos estocásticos son el cáncer y las mutaciones genéticas heredables, en función de si la población de células afectadas corresponde a células somáticas o germinales.

#### 4.2.1. Características de los efectos estocásticos

Las características distintivas de los efectos estocásticos son:

**Ausencia de umbral de dosis:** No se ha identificado que exista una dosis umbral por debajo de la cual se pueda garantizar que no ocurrirán efectos estocásticos, por lo que se considera que incluso las dosis muy bajas de radiación pueden aumentar la probabilidad de estos efectos.

**No existe certeza sobre la existencia o no del citado umbral,** algo que genera cierta controversia. Sin embargo, las organizaciones internacionales responsables de redactar las recomendaciones en las que se basa la protección radiológica adoptan un modelo que describe una relación dosis-efecto lineal, considerando que la información disponible no permite descartar que incluso a dosis muy bajas exista una probabilidad de que se desencadenen efectos estocásticos; esto se conoce como la hipótesis lineal sin umbral (LNT en inglés).

**Relación dosis-probabilidad:** La probabilidad de que ocurra un efecto estocástico aumenta con la dosis de radiación recibida, pero la gravedad del efecto no depende directamente de la dosis.

**Naturaleza aleatoria:** Los efectos estocásticos ocurren de manera aleatoria y no se puede predecir con certeza en qué individuos se manifestarán.

**Efectos a largo plazo:** Los efectos estocásticos suelen manifestarse a largo plazo, a veces años o décadas después de la exposición a radiación.

#### 4.2.2. Mecanismos de producción de los efectos estocásticos

Los efectos estocásticos resultan de mutaciones en el ADN causadas por la radiación ionizante, que no son corregidas adecuadamente por los procesos existentes para ello en las células. Los mecanismos subyacentes a la generación de este daño se corresponden a los definidos anteriormente:

**Daño directo al ADN:** La radiación ionizante puede causar roturas en las cadenas de ADN, así como daños en las bases nitrogenadas, lo que puede llevar a mutaciones si no se reparan adecuadamente.

**Producción de radicales libres:** La radiación puede ionizar moléculas de agua en las células, produciendo radicales libres que pueden dañar el ADN y otras estructuras celulares.

**Errores en la reparación del ADN:** Las células tienen mecanismos para reparar el daño en el ADN, pero estos mecanismos no siempre son perfectos. Los errores en la reparación pueden resultar en mutaciones que pueden llevar al desarrollo de efectos estocásticos, particularmente cáncer.

Para dosis de radiación por encima de los valores umbrales para cada tejido conllevan que el número de muertes celulares supere la efectividad de los mecanismos de reparación, de forma que el resultado neto sea la afectación de la función de los tejidos afectados, dando lugar a diferentes consecuencias, como las que se describen en el apartado siguiente.

#### 4.2.3. Tipos de efectos estocásticos

Los principales efectos estocásticos son el desarrollo de cáncer y las mutaciones genéticas heredables, en función de la afectación de células somáticas o germinales. A continuación, se describen estos efectos en detalle:

**Cáncer:** El principal efecto estocástico en células somáticas es la posible inducción de cáncer o carcinogénesis, al causar mutaciones en el ADN de las células somáticas (no reproductoras). Estas mutaciones pueden llevar a una proliferación celular descontrolada y la formación de tumores malignos.

Bajo el término de cáncer se agrupan muchas enfermedades. Casi todos los tejidos del cuerpo pueden llegar a desarrollar un estado maligno y, en algunos casos, hasta varios tipos distintos. Entre el 80-90% de los cánceres derivan de los epitelios (ej.: células que recubren la piel o el tejido digestivo) y el 5% derivan de células sanguíneas.

El cáncer es el resultado de alteraciones ocurridas en procesos que habitualmente controlan el crecimiento y diferenciación de nuestras células, de modo que algunas de ellas se multiplican de forma indebida, invaden el espacio destinado a otras células u órganos y, finalmente, se diseminan por el organismo. De esta forma se establecen nuevos puntos de crecimiento celular incontrolado en otros puntos alejados de aquél donde se inició el proceso, denominados metástasis. Esta es una característica esencial del cáncer que le diferencia de los tumores benignos.

Las células tumorales descienden de una célula ancestral común que, en algún momento, generalmente décadas antes de que el tumor se manifieste, tuvo una mutación y acumuló otras más a lo largo del tiempo. Para el desarrollo de un tumor no basta con una sola mutación en una célula, sino que son necesarias varias de ellas. Las mutaciones afectan a los genes que en sus versiones normales controlan el ciclo celular, por lo que son necesarios para el normal funcionamiento del organismo. La alteración de estos genes que controlan el crecimiento de las células tumorales, de manera que éstas van adquiriendo mutaciones a medida que se multiplican, dando lugar a células que tienen una ventaja selectiva frente a las células normales.

Las radiaciones ionizantes, al dañar el ADN, aumentan las mutaciones producidas sobre todo por la pérdida de genes al producirse deleciones (perdidas de parte de los cromosomas) de forma que se pierden genes supresores de tumores. Se estima que

los carcinógenos químicos son los responsables del 80-90% de los cánceres humanos de origen externo, también hay carcinógenos físicos (radiaciones ionizantes, asbesto, luz solar) causantes de un 5% de tumores externos y los virus que causarían entre el 5-10% de los cánceres de causa exógena. También hay que tener en cuenta que en el metabolismo celular normal, debido a los radicales libres, se van acumulando mutaciones con la edad, a pesar de que el sistema de reparación del ADN no descansa, de forma que el riesgo de cáncer aumenta con la edad.

Los efectos de las radiaciones ionizantes son uno de los carcinógenos ambientales más estudiados, junto con el tabaco y el amianto. Hay que señalar que no es posible distinguir (por clínica o pruebas de laboratorio) si un cáncer determinado ha sido producido o no por radiaciones ionizantes, lo que complica la estimación precisa de la magnitud del efecto carcinogénico de las radiaciones.

Los tipos de cáncer más comúnmente asociados con la exposición a radiación incluyen:

Leucemia: La leucemia es uno de los primeros tipos de cáncer que se observó en personas expuestas a radiación. La relación dosis-respuesta para la leucemia es bien conocida y se ajusta a un modelo lineal-cuadrático.

Cáncer de tiroides: La glándula tiroides es particularmente sensible a la radiación, especialmente en niños. La exposición a yodo radiactivo puede aumentar significativamente el riesgo de cáncer de tiroides.

Cáncer de pulmón: La exposición a radón y sus productos de desintegración es una causa bien establecida de cáncer de pulmón, especialmente en mineros de uranio.

Cáncer de mama: Las mujeres expuestas a radiación, especialmente durante la adolescencia y la juventud, tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Cáncer de piel: La exposición a radiación ultravioleta y rayos X puede aumentar el riesgo de cáncer de piel, incluyendo melanoma y carcinoma de células basales y escamosas.

**Mutaciones genéticas heredables**: La radiación ionizante puede causar mutaciones en las células germinales (óvulos y espermatozoides), que pueden ser transmitidas a la descendencia. Aunque no se ha demostrado de manera concluyente en humanos, estudios en animales han mostrado que la radiación puede inducir mutaciones heredables que resultan en diversas anomalías genéticas. Al igual que el cáncer son efectos estocásticos o probabilísticos. (En el lenguaje no científico cuando se habla de efectos genéticos normalmente se está hablando de efectos hereditarios).

En el año 2001 el UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) publicó el documento “Hereditary effects of radiation”. En este informe se dice que hasta ahora no se han observado enfermedades hereditarias en

las poblaciones humanas irradiadas. No obstante, el efecto de mutágeno universal de la radiación está experimentalmente demostrado. Por tanto, se supone que el ser humano no es una excepción. El efecto hereditario de las radiaciones se ha confirmado solamente en estudios con animales.

De acuerdo a este informe, la estimación del riesgo de este tipo de efectos se basaría en un examen conjunto de las tasas de mutaciones espontáneas en humanos y las tasas inducidas en ratones de laboratorio. Anteriormente se basaba solamente en las tasas de mutaciones inducidas por la radiación en ratones, pero, según los expertos, esto no es correcto y sobrevaloraba los valores obtenidos.

En este informe UNSCEAR se establece un riesgo hereditario total para la primera generación de 0,3-0,5 % para 1 Gy. Esto es menos de la décima parte del riesgo de mortalidad por cáncer del UNSCEAR 2000 (11% por Gy), y menor de lo que se proponía en informes anteriores.

En las recomendaciones ICRP-103, el factor de riesgo para efectos hereditarios disminuye en un factor entre 4 y 5 veces, en consonancia con el informe UNSCEAR antes citado.

#### 4.2.4. Factores que Influyen en la sensibilidad a los efectos estocásticos

La sensibilidad a los efectos estocásticos varía según varios factores, incluyendo:

**Edad:** Los niños y los jóvenes son más sensibles a los efectos estocásticos debido a su mayor tasa de división celular y desarrollo.

**Sexo:** Las mujeres pueden ser más sensibles a ciertos tipos de cáncer inducidos por radiación, como el cáncer de tiroides y el cáncer de mama.

**Genética:** Las personas con predisposiciones genéticas a ciertos tipos de cáncer pueden ser más susceptibles a los efectos estocásticos de la radiación

**Estado de salud:** Las personas con condiciones de salud preexistentes pueden ser más vulnerables a los efectos estocásticos debido a su capacidad reducida para reparar el daño celular.

**Dosis y tasa de dosis:** La dosis total de radiación y la tasa a la que se administra influyen en la probabilidad de los efectos estocásticos. Las dosis altas administradas en un corto período de tiempo son más dañinas que las mismas dosis administradas en un período prolongado.

#### 4.2.5. Prevención y mitigación de los efectos estocásticos

De las características descritas de los efectos estocásticos, se puede comprobar que las estrategias adecuadas para su prevención y mitigación son en general similares a las descritas para los efectos deterministas: establecimiento de límites de dosis, uso

de equipos de protección personal (EPP), vigilancia radiológica y control de la exposición, formación y educación.

#### 4.3. Efectos durante el desarrollo embrionario

La exposición a radiación ionizante durante el desarrollo embrionario puede tener efectos significativos debido a la alta sensibilidad del embrión y las primeras fases del periodo fetal. Estos efectos varían dependiendo de la etapa del desarrollo en la que se produce la irradiación, así como de la dosis y la tasa de dosis recibida. Considerando las diferentes fases del desarrollo embrionario, se pueden describir los efectos esperados:

Fase de preimplantación (0-10 días post-concepción): Durante esta fase, la radiación puede causar la muerte del embrión o errores en la implantación. Las malformaciones son improbables o muy raras en esta etapa.

Fase de organogénesis (2-8 semanas post-concepción): En esta fase, los órganos están en formación, y la radiación puede inducir malformaciones en los órganos que se están desarrollando en el momento de la exposición. Estos efectos tienen un umbral de dosis de 100-200 mGy o más. La exposición a radiación por encima de esos niveles durante esta fase puede resultar en malformaciones significativas, especialmente en el sistema nervioso central y otros órganos en desarrollo.

Fase fetal (a partir de las 8 semanas post-concepción): Durante la fase fetal, la sensibilidad a la radiación disminuye en comparación con las fases anteriores, pero aún pueden ocurrir efectos adversos. La exposición a radiación entre la 8ª y la 15ª semana post-concepción puede resultar en una reducción significativa del coeficiente intelectual del feto, con una dosis de 1 Gy causando una reducción de aproximadamente 25 puntos en el CI.

Adicionalmente la exposición a radiación ionizante puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer en la infancia, como leucemia, neuroblastomas y linfomas.

La información sobre los efectos de la radiación durante el desarrollo embrionario proviene principalmente de estudios experimentales con animales y datos epidemiológicos de poblaciones humanas expuestas, como los sobrevivientes de las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki.

#### 5. ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE EFECTOS ESTOCÁSTICOS

La estimación del riesgo de efectos estocásticos tras la exposición a radiación ionizante es un componente esencial de la protección radiológica. A través de estudios epidemiológicos y modelos matemáticos, se pueden desarrollar estrategias efectivas para



minimizar los riesgos y proteger la salud pública. La comprensión de los factores que afectan el riesgo y la aplicación de estos conocimientos en la práctica médica y regulatoria son cruciales para gestionar de manera segura la exposición a la radiación.

### **5.1. Métodos de Estimación del Riesgo**

Para estimar el riesgo de efectos estocásticos, se utilizan varios métodos basados en estudios epidemiológicos y modelos matemáticos. Estos métodos permiten cuantificar la probabilidad de que ocurran efectos adversos en una población expuesta a radiación.

#### **5.1.1. Estudios epidemiológicos:**

Los estudios epidemiológicos son esenciales para comprender los efectos de la radiación en la salud humana. Son estudios observacionales que recopilan datos sobre la incidencia de enfermedades en poblaciones expuestas y no expuestas a radiación, permitiendo establecer relaciones dosis-respuesta. Los principales tipos de estudios epidemiológicos son:

Estudios de cohorte: Siguen a un grupo de individuos expuestos a radiación a lo largo del tiempo y comparan la incidencia de enfermedades con un grupo no expuesto. Estos estudios son útiles para observar la aparición de enfermedades a largo plazo y para identificar factores de riesgo asociados con la exposición a radiación. La desventaja es que pueden ser costosos, llevan mucho tiempo y puede haber pérdida de seguimiento de los participantes.

Estudios de casos y controles: Comparan a individuos con una enfermedad específica (casos) con individuos sin la enfermedad (controles) para identificar diferencias en la exposición a radiación. Estos estudios son útiles para investigar enfermedades raras y para identificar exposiciones específicas que puedan estar asociadas con un mayor riesgo de enfermedad. Son más rápidos y menos costosos, pero en cambio pueden estar sujetos a sesgos en la selección y no permiten calcular la incidencia de la enfermedad directamente.

#### **5.1.2. Modelos matemáticos y factores que afectan a la estimación**

Los modelos matemáticos se utilizan para extrapolar los datos de estudios epidemiológicos y estimar el riesgo en diferentes escenarios de exposición. Estos modelos consideran factores como la dosis, la tasa de dosis y la sensibilidad del tejido. Se aplican dos familias de modelos esencialmente:

Modelo lineal sin umbral (LNT): Asume que cualquier dosis de radiación, por pequeña que sea, conlleva un riesgo de efectos estocásticos y que el riesgo aumenta linealmente con la dosis. Este modelo es ampliamente utilizado en la protección radiológica para establecer límites de dosis y evaluar el riesgo de exposición a bajas dosis de radiación.

Modelos no lineales: Consideran que la relación dosis-respuesta puede no ser lineal, especialmente a dosis muy bajas o muy altas. Estos modelos pueden incluir umbrales o curvas de respuesta más complejas, y son útiles para evaluar escenarios específicos donde la relación dosis-respuesta no sigue un patrón lineal.

Entre ellos destaca el modelo lineal cuadrático (LQ) que relaciona los efectos con la dosis mediante una expresión cuadrática ( $\alpha \cdot D + \beta \cdot D^2$ ), y se usa en radioterapia y en estudios de radiobiología para ajustar mejor la curva de respuesta de dosis en rangos de dosis más altos.

Ambos modelos, LNT y LQ, son preferidos sobre otros como el modelo de umbral, el modelo supra-lineal o el modelo hormético debido a su capacidad para proporcionar estimaciones conservadoras y porque han sido validados a través de múltiples estudios epidemiológicos y experimentos biológicos. Además, estos modelos facilitan la implementación de regulaciones de protección radiológica ya que ofrecen una forma clara y metodológica de calcular el riesgo asociado con diferentes niveles de exposición.

Varios factores pueden influir en la estimación del riesgo de efectos estocásticos tras la exposición a radiación ionizante, que corresponden esencialmente a los mencionados al describir los factores que influyen en la sensibilidad a los efectos de la radiación, a saber: dosis y tasa de dosis, tipo (naturaleza) de la radiación (cuantificada mediante la TLE), sensibilidad de los tejidos afectados, edad y sexo de los individuos, y, por último, el estado de salud y los factores genéticos.

### 5.1.3. Ejemplos de estudios epidemiológicos

Una variedad de estudios epidemiológicos ha proporcionado datos valiosos sobre los riesgos de efectos estocásticos tras la exposición a radiación ionizante. Algunos ejemplos notables incluyen:

Supervivientes de Hiroshima y Nagasaki: Los estudios y el seguimiento a decenas de miles de supervivientes de las bombas atómicas, desde 1945, han sido fundamentales para entender los riesgos de cáncer y otros efectos estocásticos de la radiación. Estos estudios han proporcionado datos que han demostrado una

clara relación dosis-respuesta entre la exposición a radiación y el riesgo de desarrollar cáncer, proporcionando una base sólida para las estimaciones de riesgo y los límites de dosis.

Trabajadores de la industria nuclear: Estudios de trabajadores expuestos a radiación en la industria nuclear han proporcionado información sobre los riesgos ocupacionales y han ayudado a establecer límites de dosis y medidas de protección en el lugar de trabajo.

Pacientes de radioterapia: La investigación sobre pacientes que han recibido radioterapia ha ayudado a comprender los riesgos de efectos secundarios a largo plazo y a mejorar las prácticas clínicas para minimizar estos riesgos.

Exposición ocupacional en minería de uranio: Los estudios de mineros expuestos a altos niveles de radón han proporcionado datos sobre el riesgo de cáncer de pulmón y han llevado a la implementación de medidas de ventilación y monitoreo en las minas.

Estudio de la población en zonas con alto fondo radiactivo: Las poblaciones que viven en áreas con altos niveles de radiación natural, como ciertas regiones de Brasil, India y China, han sido estudiadas para evaluar los efectos de la exposición crónica a bajos niveles de radiación, comparándolas con poblaciones en áreas de bajo fondo radioactivo. Los resultados han sido mixtos, con algunos estudios mostrando un aumento en el riesgo de cáncer y otros no encontrando diferencias significativas, lo que subraya la complejidad de los efectos de la radiación a bajos niveles.

## 5.2. Aplicaciones de la estimación del riesgo

La estimación del riesgo de efectos estocásticos tras la exposición a radiación ionizante es crucial para varias aplicaciones en protección radiológica, medicina y regulación. A continuación, se detallan algunas de las principales aplicaciones y su importancia.

Protección radiológica: La estimación del riesgo se utiliza para establecer límites de dosis y desarrollar directrices de protección para trabajadores y el público en general. Los límites de dosis son valores máximos de exposición a radiación que no deben ser superados para garantizar la seguridad. Estos límites se basan en la relación dosis-respuesta y en la probabilidad de efectos estocásticos. Están diseñados para minimizar el riesgo de efectos estocásticos y proteger la salud.

Radiología médica y radioterapia: En estos campos la estimación del riesgo ayuda a equilibrar y valorar los beneficios diagnósticos y terapéuticos de la radiación con

los riesgos potenciales. Esto es especialmente importante en procedimientos como la radioterapia y las imágenes médicas. En estos ámbitos se aplican estrictamente dos de los tres principios de la protección radiológica: cada procedimiento de imagen debe estar justificado por un beneficio clínico claro, y los protocolos deben ser optimizados para usar la menor dosis posible compatible con los beneficios buscados. El tercer principio, la limitación de dosis no entra en juego en estos ámbitos, ya que la dosis debe ser tal que produzca el efecto buscado, pudiendo llegar a valores muy superiores a los límites establecidos.

**Regulación y políticas públicas:** Las agencias reguladoras utilizan las estimaciones de riesgo para desarrollar políticas y regulaciones que protejan a la población de la exposición a radiación. Esto incluye la gestión de residuos radiactivos, la seguridad de las instalaciones nucleares y la respuesta a emergencias radiológicas.

**Evaluación de riesgos ocupacionales:** En entornos laborales donde los trabajadores están expuestos a radiación, como en la industria nuclear o en la aviación, la estimación del riesgo es esencial para implementar medidas de seguridad y vigilancia adecuadas.

**Dosimetría biológica:** El estudio y recuento de las aberraciones cromosómicas, en particular el número de dicéntricos generados, es la base para la estimación de dosis recibidas a partir de muestras biológicas de los afectados.

### 5.3. Limitaciones y desafíos en la estimación del riesgo

La estimación del riesgo de efectos estocásticos tras la exposición a radiación ionizante enfrenta varias limitaciones y desafíos que afectan su precisión y aplicabilidad. Destacamos los siguientes:

**Incertidumbre en la relación dosis-respuesta:** La relación dosis-respuesta, especialmente a bajas dosis, introduce incertidumbres significativas. El modelo lineal sin umbral (LNT) asume un riesgo lineal con la dosis, pero puede sobreestimar el riesgo a bajas dosis y no considerar umbrales o efectos no lineales. Los modelos no lineales pueden ser más precisos en ciertos rangos de dosis, pero son más complejos y requieren más datos para su validación.

**Variabilidad biológica:** Factores como la edad, el sexo, la genética y el estado de salud influyen en la susceptibilidad a la radiación. Los niños y, de acuerdo a algunos estudios las mujeres, especialmente en los tejidos mamarios y los órganos reproductivos, son generalmente más sensibles, y las predisposiciones genéticas pueden aumentar el riesgo, complicando la estimación del riesgo.

Limitaciones de los datos epidemiológicos: Los estudios epidemiológicos pueden sufrir sesgos de selección, información y factores de confusión. Además, tamaños de muestra pequeños pueden no detectar efectos pequeños y la extrapolación de datos de altas a bajas dosis añade incertidumbre.

Factores ambientales y de exposición: La variabilidad en las fuentes de radiación y las condiciones de exposición (duración, frecuencia, intensidad) complican la estimación del riesgo. Las interacciones con otros factores ambientales y de estilo de vida también pueden modificar el riesgo.

Limitaciones de los modelos matemáticos: Los modelos matemáticos dependen de la calidad de los datos de entrada y de las suposiciones subyacentes, que pueden no capturar completamente la complejidad biológica. La validación de estos modelos es crucial pero difícil debido a la falta de datos comparables.

Desafíos en la comunicación del riesgo: La complejidad técnica de la estimación del riesgo puede dificultar su comprensión por el público general. La percepción del riesgo puede diferir de la evaluación científica y la transparencia es esencial para construir confianza y asegurar la aceptación de las estimaciones de riesgo.

## 6. EFFECTOS BIOLOGICOS NO CONVENCIONALES

Los efectos no convencionales de la radiación ionizante son aquellos que no se explican completamente por el daño directo al ADN. Estos efectos incluyen respuestas adaptativas, efectos de vecindad (*bystander*), e inestabilidad genómica. A continuación, se describen brevemente estos efectos y se proporcionan ejemplos específicos.

### 6.1. Respuestas adaptativas

Las respuestas adaptativas son mecanismos protectores que se activan en las células tras la exposición a dosis bajas de radiación. Estos mecanismos pueden aumentar la resistencia de las células a dosis posteriores de radiación, reduciendo así el daño celular y la probabilidad de efectos adversos.

Existen varios mecanismos de respuesta adaptativa, por ejemplo: la activación de vías de reparación del ADN como consecuencia de la exposición a dosis bajas de radiación; el aumento de la actividad antioxidante mediante enzimas que neutralizan las especies reactivas de oxígeno generadas por la radiación lo que ayuda a reducir el daño oxidativo al ADN, las proteínas y los lípidos; inducción de proteínas de choque térmico (HSP) que ayudan a proteger y reparar otras proteínas dañadas por el estrés, incluida la radiación.

Este fenómeno se ha observado, por ejemplo, en estudios donde los linfocitos expuestos a una dosis baja de radiación muestran una mayor resistencia a la apoptosis inducida por una dosis subsiguiente más alta.

## 6.2. Efectos de vecindad (Bystander)

Los efectos de vecindad se refieren a los cambios biológicos que ocurren en células no irradiadas debido a señales emitidas por células irradiadas. Estos efectos pueden incluir daño al ADN, cambios en la expresión génica y muerte celular, y son mediados por la comunicación intercelular. Este efecto está mediado mediante mecanismos como la liberación de factores solubles (como citocinas, o factores de crecimiento), que pueden afectar a las células vecinas, o mediante la comunicación a través de las uniones gap, canales que conectan células adyacentes y permiten el paso de iones y moléculas pequeñas, facilitando la comunicación intercelular. A través de estas uniones, las señales de daño pueden propagarse de las células irradiadas a las células vecinas.

El efecto de vecindad se ha observado en cultivos celulares expuestos a partículas alfa. En estos experimentos, solo una fracción de las células es directamente irradiada, pero muchas células no irradiadas muestran daño al ADN y otros efectos debido a las señales emitidas por las células irradiadas.

## 6.3. Inestabilidad Genómica

La inestabilidad genómica se refiere a los cambios genéticos a largo plazo que afectan la estabilidad del genoma. La radiación puede provocar inestabilidad genómica, lo que puede llevar a una mayor frecuencia de mutaciones, aberraciones cromosómicas y otros cambios genéticos en las generaciones celulares posteriores. Este fenómeno responde a mecanismos como: el daño persistente al ADN que no se repara adecuadamente, lo que puede llevar a la acumulación de mutaciones y aberraciones cromosómicas en las generaciones celulares posteriores; las alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN; o cambios epigenéticos como la metilación del ADN y la modificación de histonas, que pueden afectar la expresión génica y la estabilidad del genoma. Estos cambios epigenéticos pueden ser heredados por las generaciones celulares posteriores, contribuyendo a la inestabilidad genómica.

La inestabilidad genómica inducida por radiación en fibroblastos humanos. En estos casos, las células expuestas a radiación muestran un aumento en la frecuencia de mutaciones y aberraciones cromosómicas en generaciones celulares posteriores, incluso después de que el daño inicial ha sido reparado.

#### 6.4. Efectos de la radiación en la respuesta inmunológica

Se acumulan evidencias de que la radioterapia puede mejorar la respuesta inmunológica contra tumores. Este fenómeno, que se conoce como el "efecto abscopal", donde la radioterapia no solo afecta al tumor irradiado, sino que también puede inducir una respuesta inmunológica sistémica que afecta a tumores no irradiados, lejanos al área irradiada, incluso de carácter metastásico.

Se están estudiando un conjunto de complejos mecanismos que puedan dar lugar a estos efectos, en los que parece que la radioterapia local puede despertar una reacción inmunológica antitumoral sistémica. Uno de estos mecanismos es la liberación, tras la muerte de células tumorales, de antígenos tumorales que pueden ser capturados por células presentadoras de antígenos (APCs), como las células dendríticas, que luego presentan a los linfocitos T, activando una respuesta inmunológica específica contra el tumor.

Otro mecanismo es el aumento de la inmunogenicidad del tumor, derivada de que la radiación puede aumentar la expresión de moléculas de superficie en las células tumorales, que son cruciales para la activación de linfocitos T. Esto puede hacer que las células tumorales sean más susceptibles al reconocimiento y destrucción por parte del sistema inmunológico.

La radioterapia también puede alterar el microambiente tumoral, reduciendo la presencia de células cancerígenas inmunosupresoras, lo que puede favorecer una respuesta inmunológica más efectiva contra el tumor.

#### 7. BIBLIOGRAFÍA

- Comisión Internacional de Protección Radiológica. ICRP-60, Recomendaciones 1990.
- Comisión Internacional de Protección Radiológica. ICRP-103, Recomendaciones 2007.
- UNSCEAR. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation. United Nations 2000.
- Comisión Internacional de Protección Radiológica. ICRP-84, Pregnancy and medical radiation. ICRP Publication 84. 2000.

- UNSCEAR. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. “Hereditary effects of radiation”. United Nations 2001.
- Comisión Internacional de Protección Radiológica. ICRP-90. “Biological Effects after prenatal irradiation (Embryo and Fetus)”. 2003.
- La protección de las trabajadoras gestantes expuestas a radiaciones ionizantes en el ámbito hospitalario. Publicación del CSN. 2016.
- Directiva 2013/59/EURATOM. De 12-2013. “Basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionizing radiation”
- Comisión Internacional de Protección Radiológica - ICRP Statement on Tissue Reactions/Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. ICRP Publication-118, 2012
- Comisión Internacional de Protección Radiológica - Lung Cancer Risk from Radon and Progeny and Statement on Radon. ICRP Publication- 115, 2010.
- CSN. Revista alfa, nº 9. I trimestre de 2010. Estudio epidemiológico del efecto de las instalaciones sobre su entorno. También en [www.csn.es](http://www.csn.es)
- CSN-CIEMAT. Curso de supervisores de instalaciones radiactivas. Módulo básico. TEMA 7. ASPECTOS GENERALES DE LA INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON EL MEDIO BIOLÓGICO.
- Comisión Internacional de Protección Radiológica - ICRP, 2021. Use of dose quantities in radiological protection. ICRP Publication 147. Ann. ICRP 50(1)

## FIGURAS



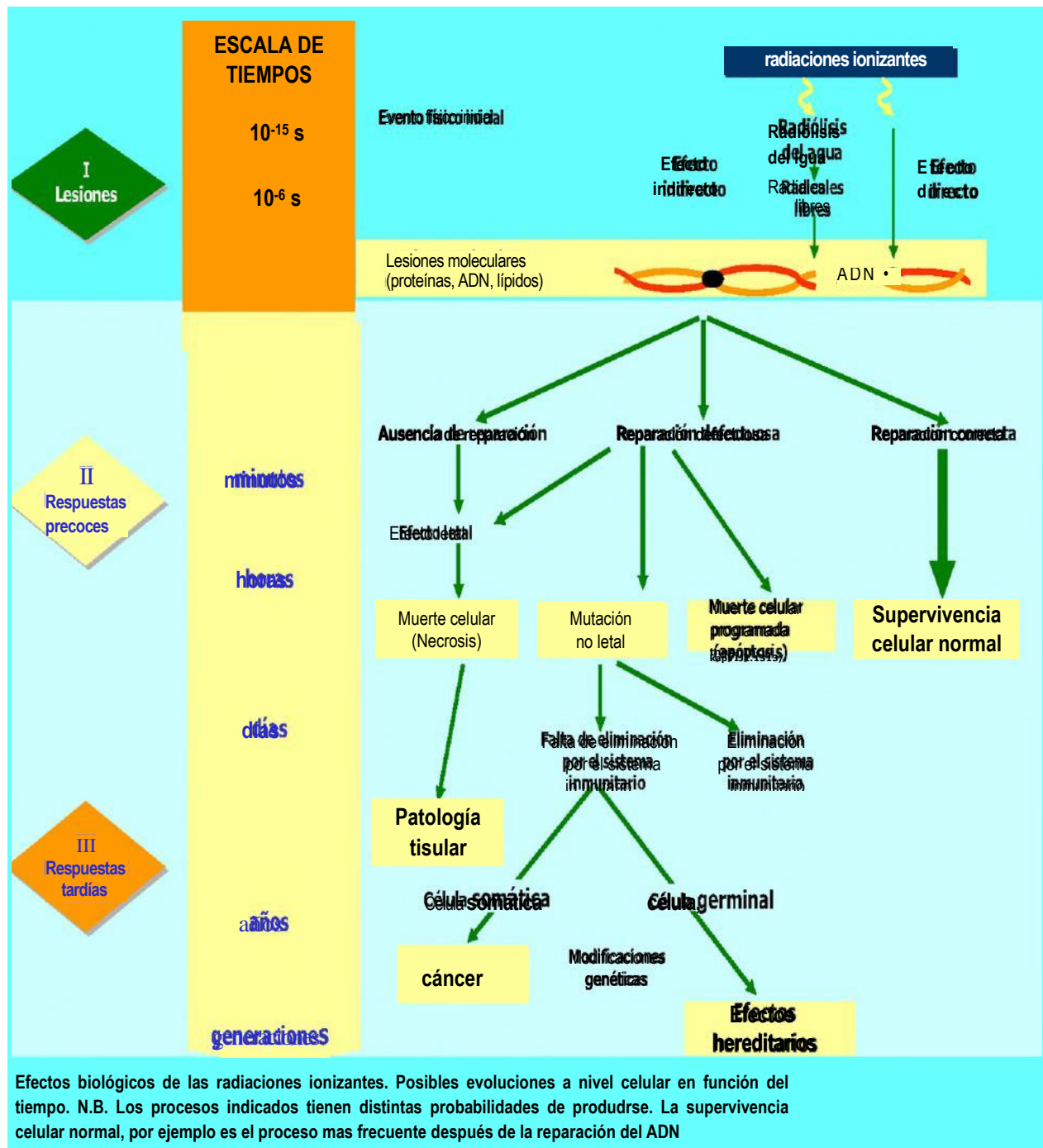


Figura 1- Esquema de los efectos biológicos de la radiación ionizante

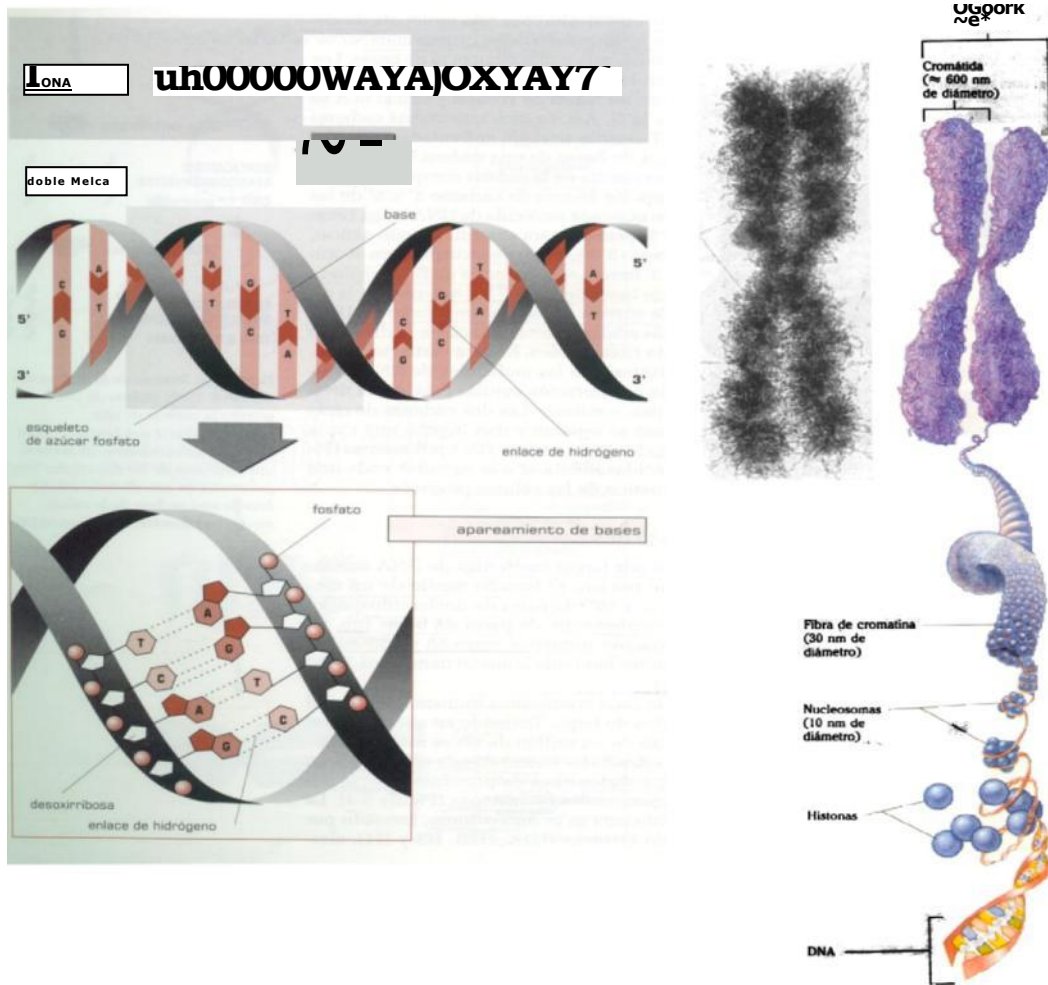
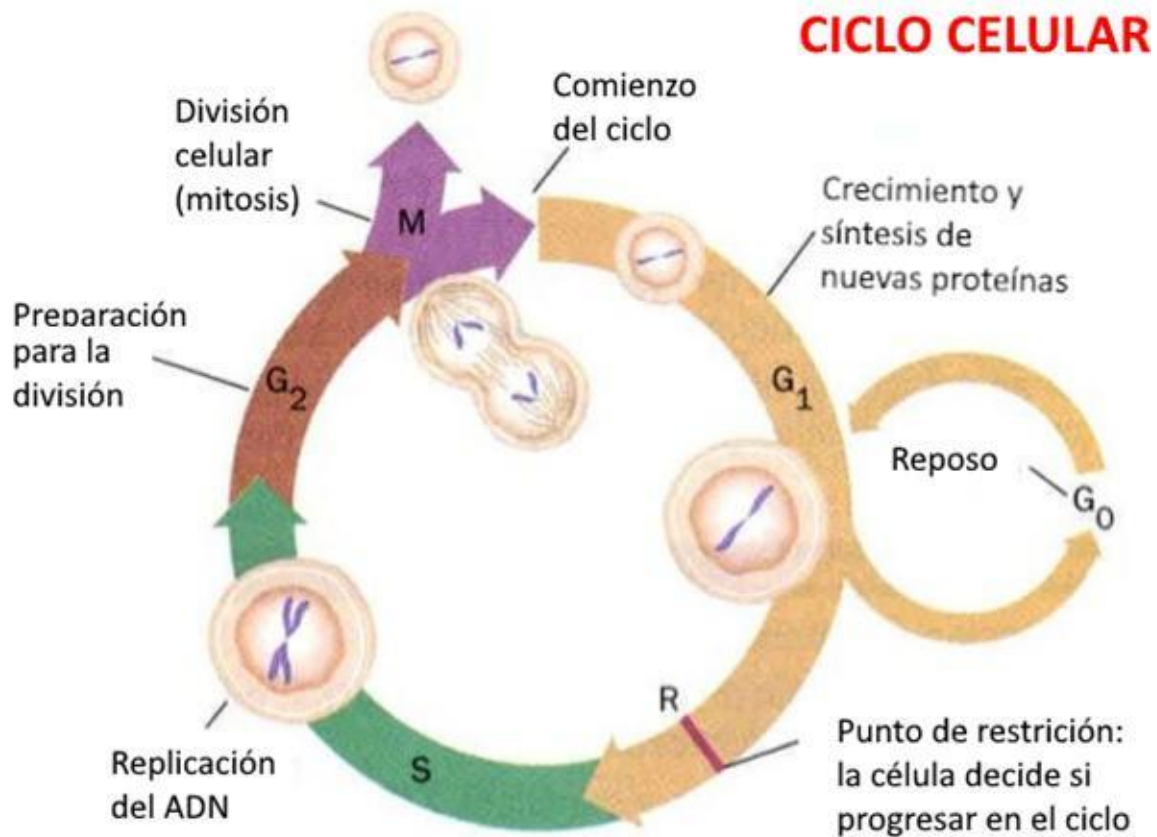


Figura 2 - Estructura de la molécula de ADN y de los cromosomas



**G<sub>0</sub>**: Crecimiento o Gap 0  
**G<sub>1</sub>**: Crecimiento o Gap 1  
**S**: Síntesis  
**G<sub>2</sub>**: Crecimiento o Gap 2  
**M**: Mitosis o meosis (división)

*Figura 3- Ciclo celular*

Tejido	Efecto	Periodo de latencia aproximado	Umbral aproximado (Cy)	Dosis que producen efectos severos	Causa
Sistema hematológico	Infecciones Hemorragias	2 semanas	0.5	2.0	Leucopenia Plaquetopenia
Sistema Inmune	Inmunosupresión	Algunas horas	0.1	1.0	Linfopenia
Sistema gastrointestinal	Infección sistémica Deshidratación Desnutrición	1 semana	2.0	5.0	Lesión del epitelio intestinal
Piel	Escamación	3 semanas	3.0	10.6	Daño en la capa basal
Testículo	Esterilidad	2 meses	0.2	3.0	Aspermia celular
Ovario	Esterilidad	c 1 mes	0.5	3.0	Muerte interfase del oocito
Pulmón	Neumonía	3 meses	8.0	10.0	Fallos en la barrera alveolar
Cristalino	Cataratas	y. 1 año	2.0	5.0	Fallos en la maduración
Tiroides	Deficiencias metabólicas	c 1 año	5.0	10.0	Hipotiroidismo
Sistema nervioso central	Encefalopatías y neuropatías	Muy variable según dosis	10.0	30.0	Demielinización y daño vascular

**Tabla 1:** resumen de las consecuencias, dosis y causas de los principales efectos deterministas a nivel de tejido u órgano (radiación de baja LET y exposición aguda).

*Figura 4 - Ejemplo de dosis umbral para distintos efectos deterministas*