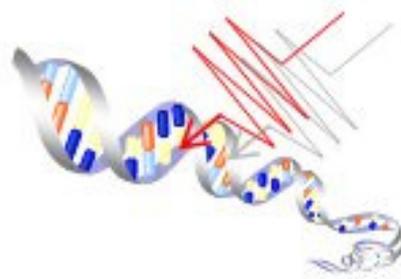


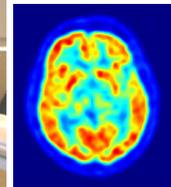
# **EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES**



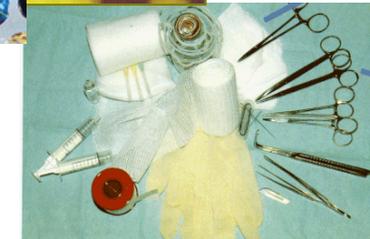
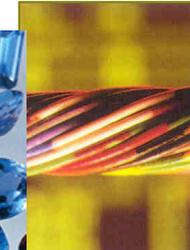
**Almudena Real Gallego**  
Dra Ciencias Biológicas

# APLICACIONES DE LA RADIACIÓN IONIZANTE

## Medicina



## Industria



## Medio ambiente



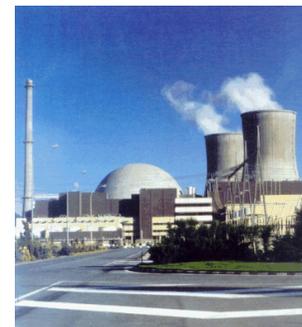
## Conservación del patrimonio



## Agroalimentación



## Producción de energía



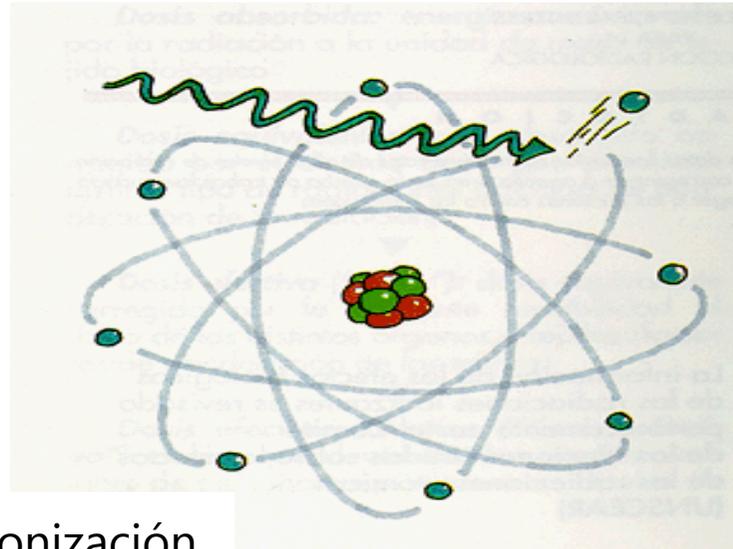
# EFECTOS BIOLÓGICOS DE LA RADIACIÓN IONIZANTE

- ▶ Las radiaciones ionizantes tienen muchas **aplicaciones beneficiosas**, pero pueden producir **efectos perjudiciales** para la salud de las personas y el medio ambiente.
- ▶ Desde que se descubrieron los rayos X en **1895**, se observó que éstos podían producir efectos nocivos para la salud.
- ▶ Es importante conocer, tan en detalle como sea posible, todos los efectos producidos por la radiación ionizante.



# EFECTOS BIOLÓGICOS DE LA RADIACIÓN IONIZANTE

- ▶ La radiación ionizante puede desplazar un electrón de un átomo.

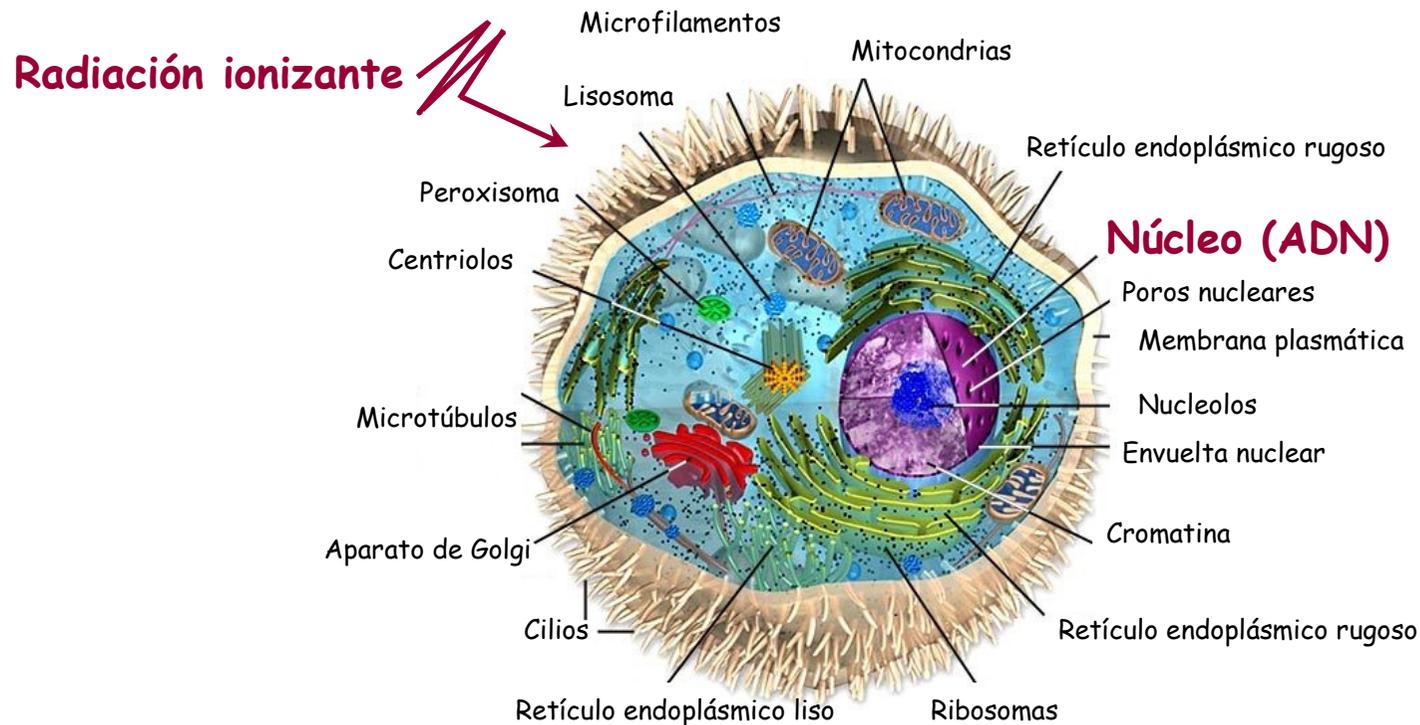


Ionización

- ▶ La ionización altera la estructura electrónica de la materia y por tanto sus propiedades.
- ▶ En los tejidos vivos la ionización produce **cambios químicos**.

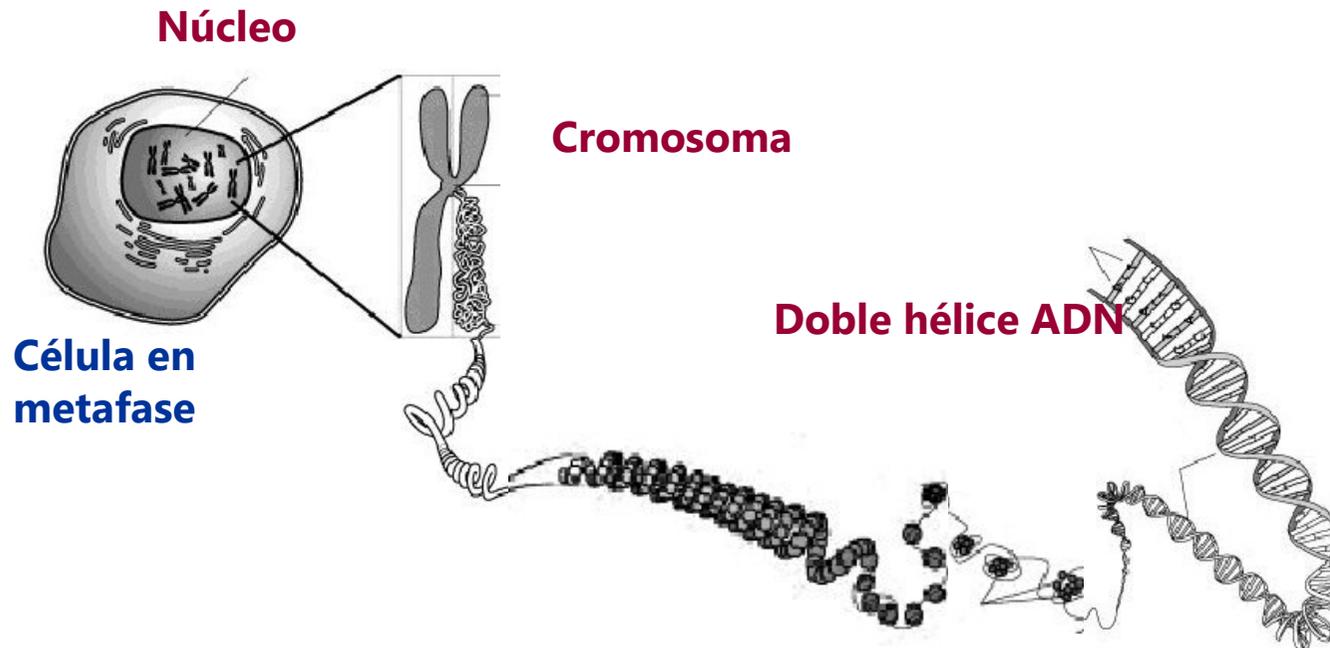
# INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA MATERIA

- ▶ Los efectos biológicos de la radiación derivan del daño que éstas producen en la estructura química de las células: ADN.

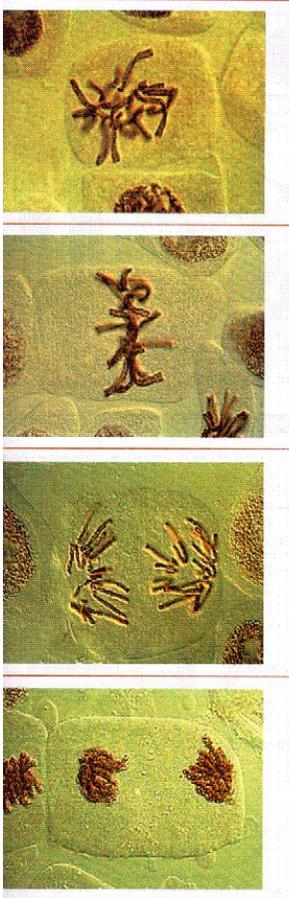


# INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA MATERIA

- ▶ El ADN contiene toda la información necesaria para el control de las funciones celulares (crecimiento, proliferación, diferenciación).

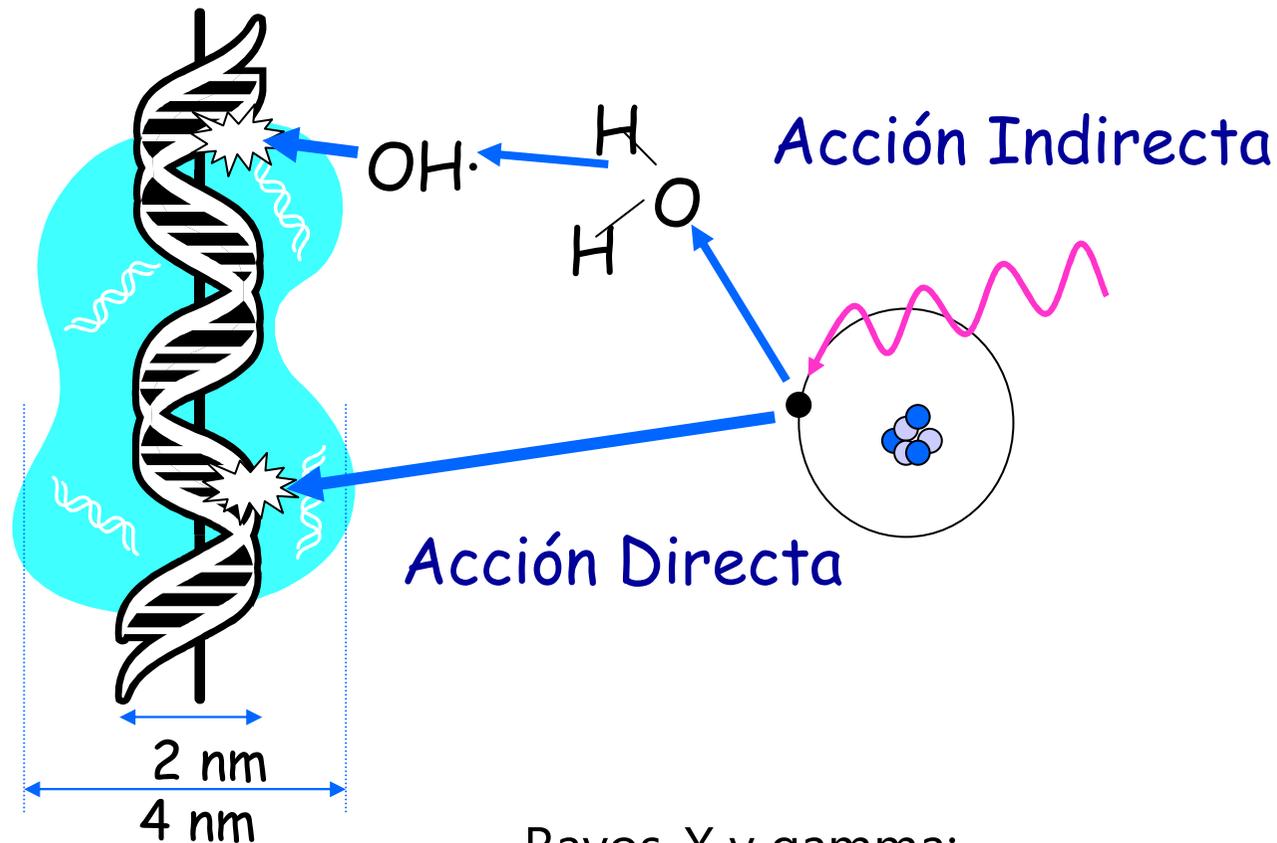


# INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA MATERIA



La información contenida en el ADN se transmite a las células hijas.

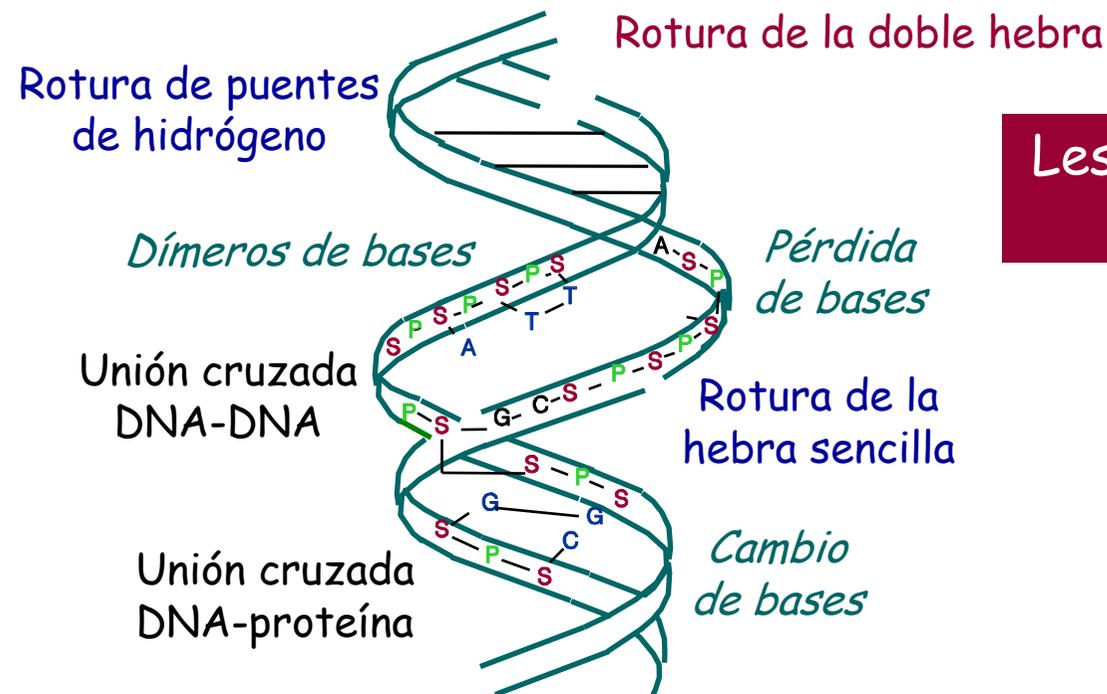
# INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA MATERIA



Rayos-X y gamma:  
35% daño directo y 65% indirecto

# LESIONES RADIOINDUCIDAS EN EL DNA

- ▶ Las **lesiones** que la radiación ionizante puede inducir en el ADN son muy diversas: roturas, cambios en las bases, uniones cruzadas etc.
- ▶ En algunos casos, las lesiones en el ADN se traducen en **aberraciones cromosómicas**, cuyo recuento puede ser utilizado para estimar la dosis absorbida (**Dosimetría biológica**)

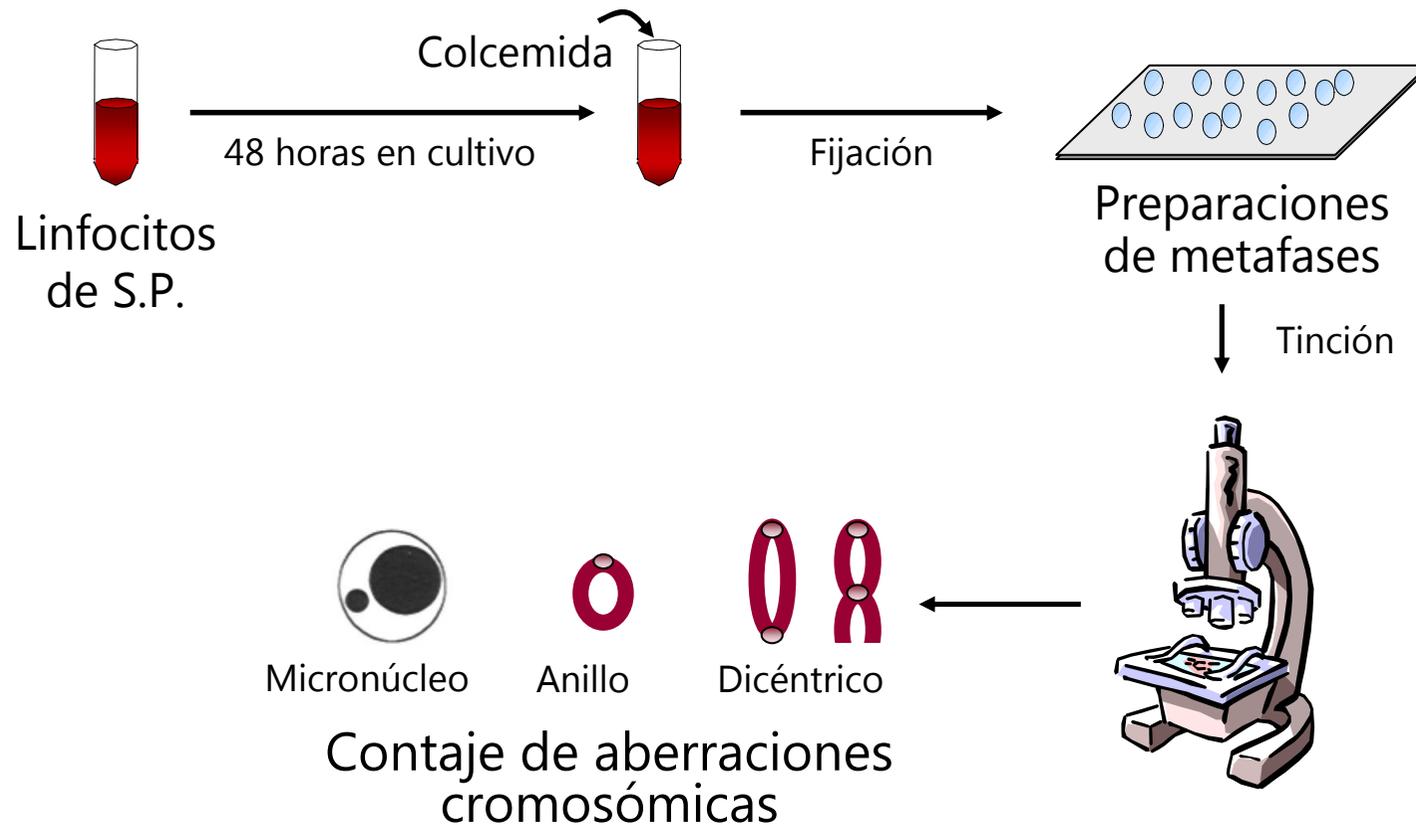


**Lesiones complejas agrupadas**

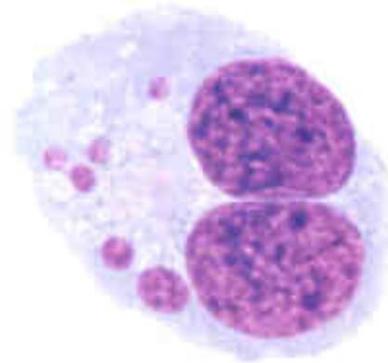
# DOSIMETRÍA BIOLÓGICA

► Cuantificación de **aberraciones cromosómicas**:

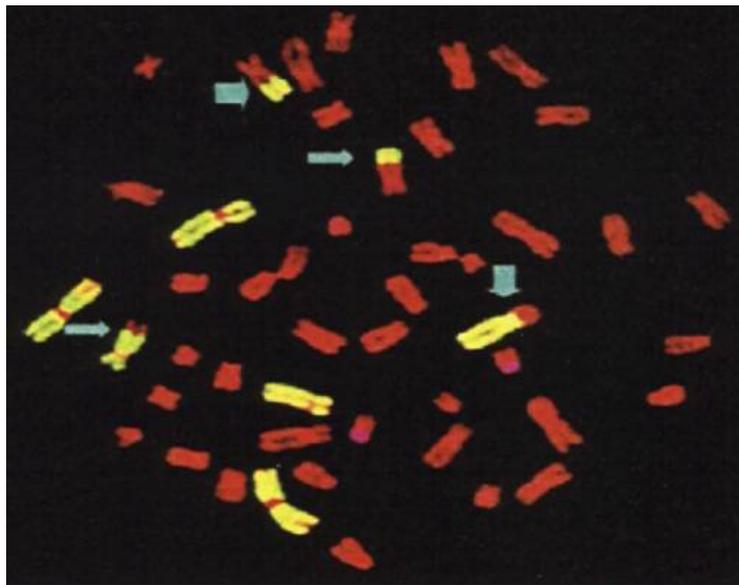
- Inestables: dicéntricos, micronúcleos.
- Estables: translocaciones



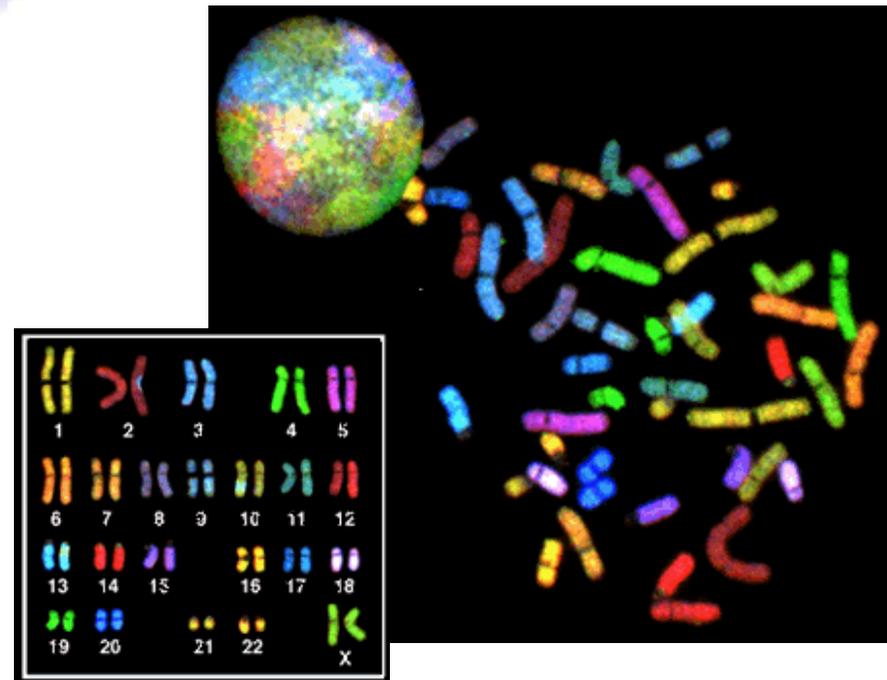
# DOSIMETRÍA BIOLÓGICA



Micronúcleos

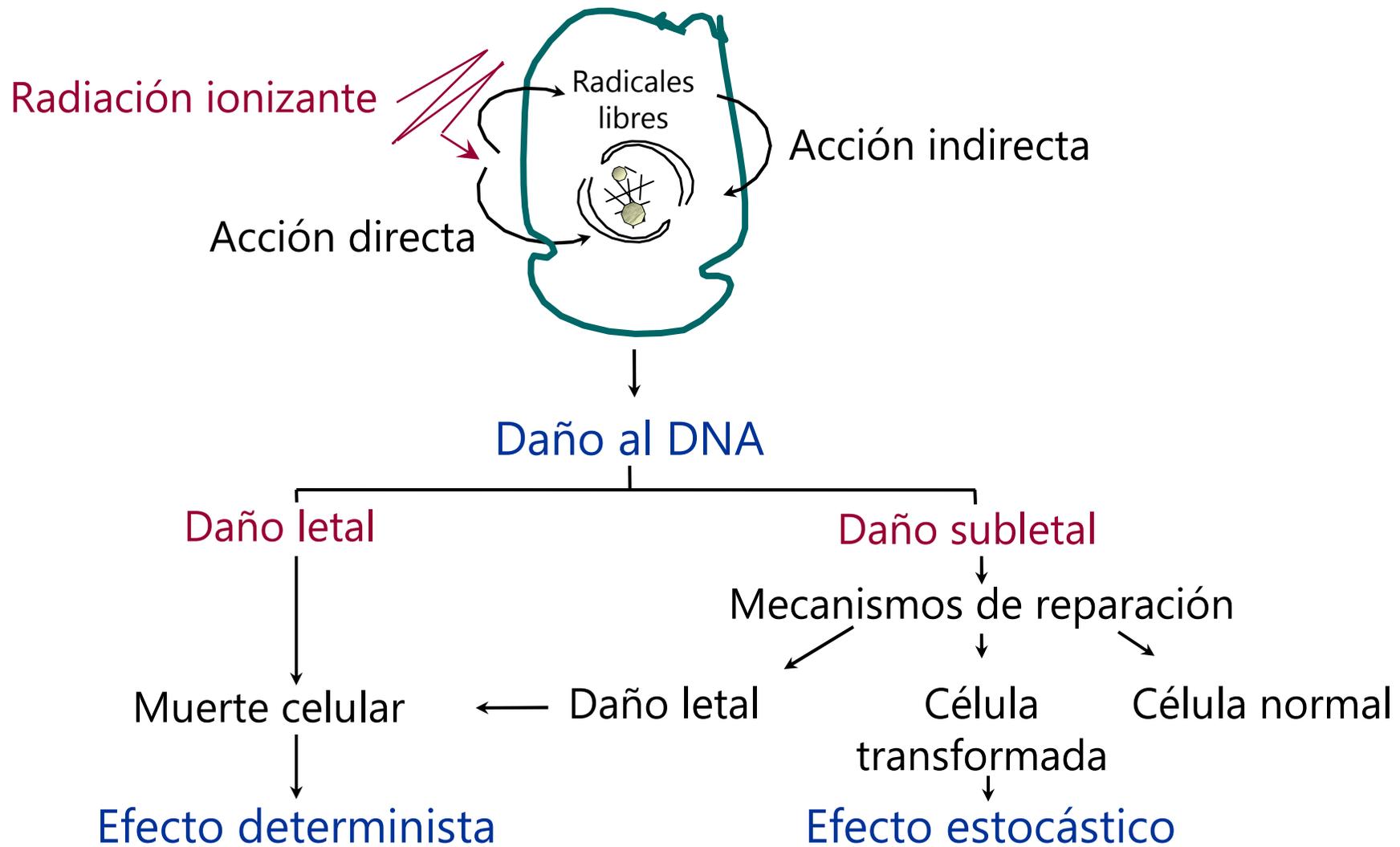


**FISH** (Fluorescence In Situ Hybridization)



**SKY** (Spectral Karyotyping)

# EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LA RADIACIÓN



# EFECTOS BIOLÓGICOS RADIOINDUCIDOS

	<u>Efectos estocásticos</u>	<u>Efectos deterministas</u>
<b>Mecanismo</b>	Lesión subletal una o pocas células	Lesión letal muchas células
<b>Naturaleza</b>	Somáticos o heredables	Somáticos
<b>Gravedad</b>	Independiente de dosis	Dependiente de dosis
<b>Dosis umbral</b>	No	Sí
<b>Relación dosis-efecto</b>	Lineal-cuadrática	Lineal
<b>Aparición</b>	Tardía	Inmediata o tardía

# Magnitudes y unidades

---

- ▶ **Dosis absorbida:** Energía absorbida por unidad de masa.  
Julio/kilogramo; **Gray** (Gy).
- ▶ **Dosis equivalente:** Dosis absorbida ponderada por el factor de ponderación de la radiación.  
Julio/kilogramo; **Sievert** (Sv).
- ▶ **Dosis efectiva:** Dosis equivalente ponderada por el factor de ponderación de tejido.  
Julio/kilogramo; **Sievert** (Sv).

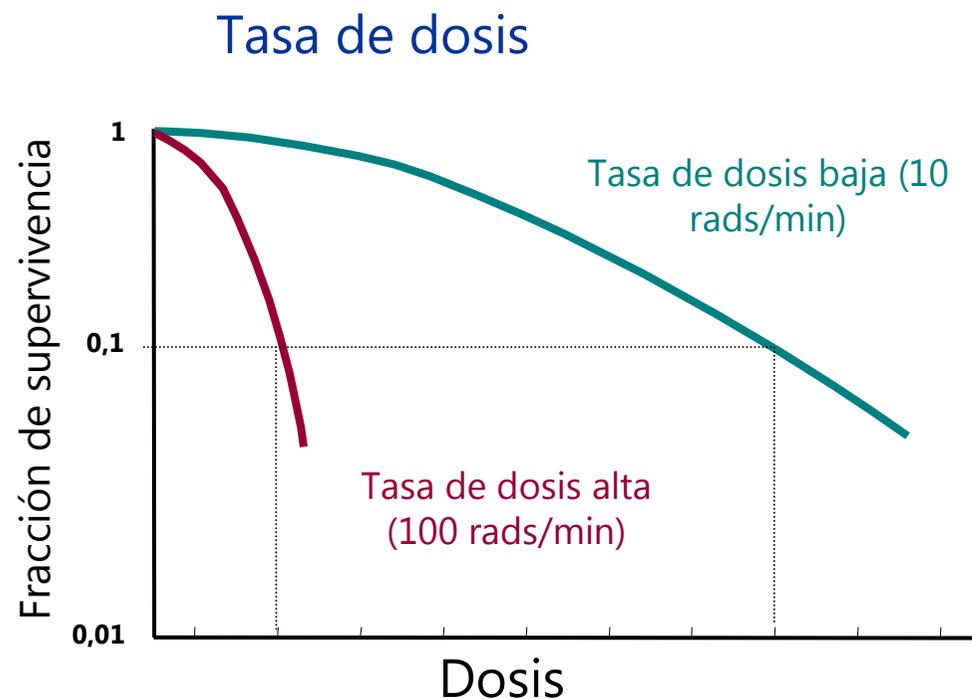
# EFECTOS DETERMINISTAS: NIVEL CELULAR

- ▶ Los efectos deterministas se producen por la **muerte de un número elevado de células** de un tejido u órgano:
  - La gravedad del efecto aumenta con la dosis de radiación.
  - Existe una dosis umbral para que ocurra el efecto.
- ▶ Ocurren tras exposición a **dosis relativamente altas** de radiación.
- ▶ Definición de muerte celular: en función del tipo celular considerado.

Tipo celular	Muerte implica	Dosis
Células diferenciadas	Pérdida de función	100
Células que se dividen	Pérdida capacidad de división	1

# FACTORES QUE INFLUYEN LA RESPUESTA CELULAR FRENTE A LA RADIACIÓN

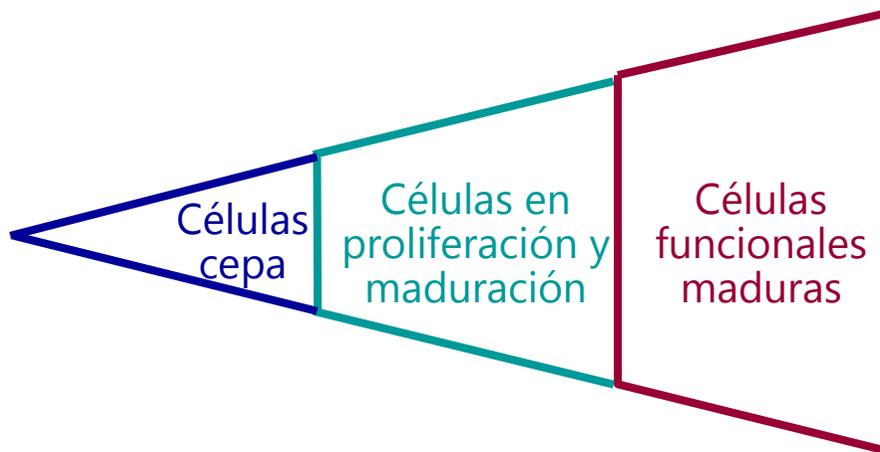
- ▶ La respuesta celular a la radiación está influida por diversos factores físicos (LET, tasa de dosis), biológicos (ciclo celular, reparación) y químicos (oxígeno).



# EFFECTOS DETERMINISTAS: NIVEL TISULAR

- ▶ Sensibilidad inherente de las células individuales.
- ▶ Cinética de la población como conjunto.

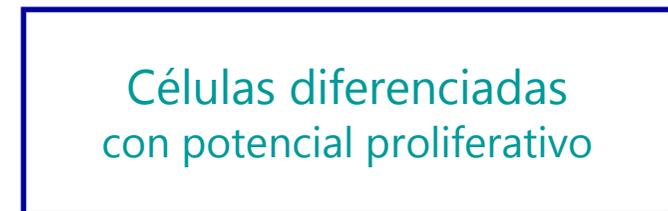
## Organización jerárquica



◀ ===== **RADIOSENSIBILIDAD** =====  
: ===== **DIFERENCIACIÓN** =====▶

Ejemplos: Epidermis, mucosa intestinal, sistema hematopoyético

## Organización flexible



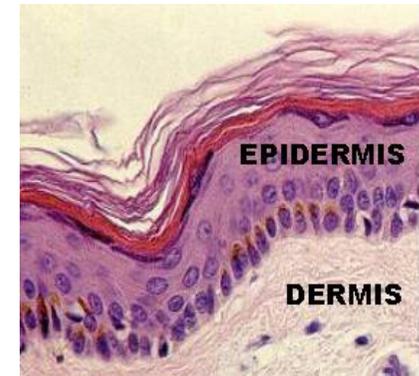
PROLIFERACIÓN ◀ = ▶ DIFERENCIACIÓN

Ejemplos: Endotelio o parénquima de riñón e hígado

# EFECTOS DETERMINISTAS

## PIEL

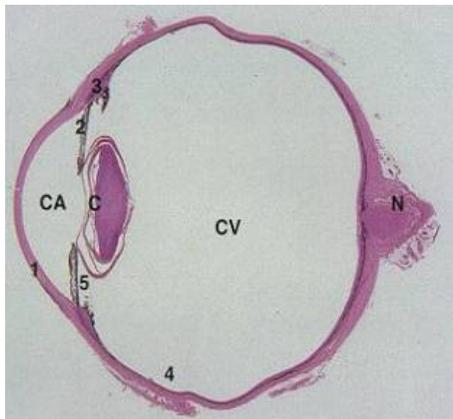
- Eritema: transitorio <1Gy; 3-6 Gy (crónico 30 Gy)
- Quemaduras: 5-10 Gy (crónico 35 Gy)
- Alopecia: reversible con 4 Gy; irreversible con 7Gy
- Descamación; atrofia; efectos retardados (teleangiectasia, fibrosis): 10 Gy (crónico 40Gy)



RS: capa basal de epidermis

## OJO

La lente del ojo es muy RS y está rodeada de células muy RS.



Efecto	Sv (aguda)	Sv/año (crónica)
Opacidades	0,5-2,0	> 0,1
Cataratas	5,0	> 0,15

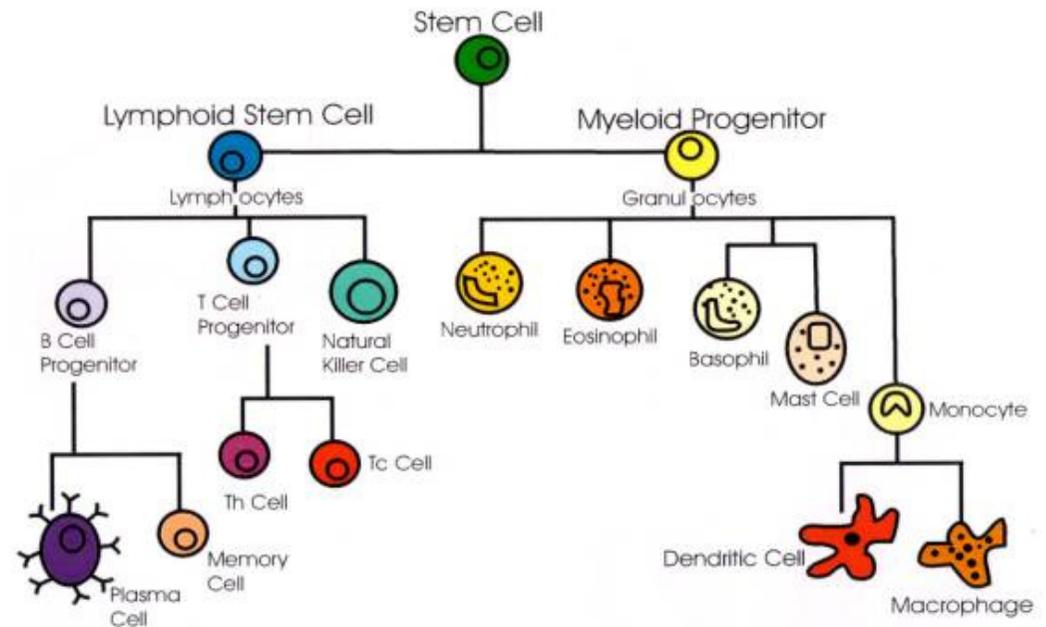
**Dosis umbral (cataratas): 0,5 Gy**

# EFECTOS DETERMINISTAS

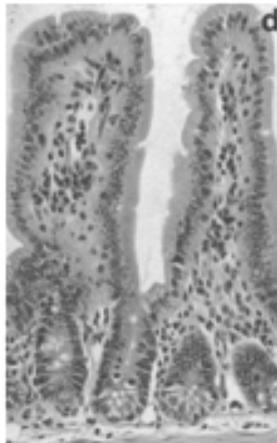
## SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

- Pancitopenia
- Infecciones
- Hemorragias
- Anemia

**Dosis umbral: 0,5 Gy (10-14Gy)**  
(2,0 Gy efectos severos)



## TRACTO GASTROINTESTINAL



- Primeros cambios en el epitelio del **intestino delgado** (vellosidades).
- Daño del **intestino grueso**: pérdida de función (líquido, electrolitos, diarrea).

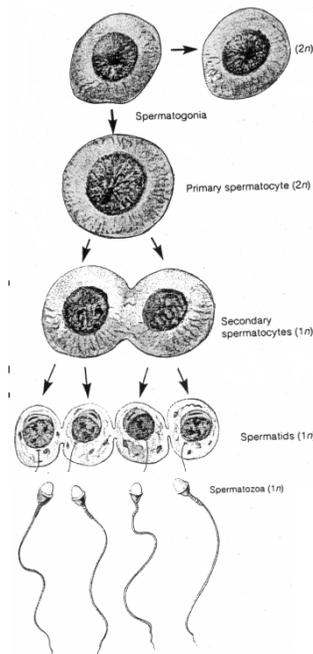
**Dosis umbral: 2,0 Gy (45 Gy) (5,0 Gy efectos severos)**

# EFFECTOS DETERMINISTAS

## ÓRGANOS REPRODUCTORES FEMENINOS

El efecto final depende de **la dosis, tasa de dosis y edad**. 2 Gy produce esterilidad permanente en mujeres >40 años pero esterilidad temporal en mujeres de <35.

**Dosis umbral:** 3,0-6,0 Gy esterilidad permanente  
0,6 Gy esterilidad temporal



## ÓRGANOS REPRODUCTORES MASCULINOS

- Células madre y espermatogonias son muy radiosensibles.
- Fraccionamiento de dosis o irradiación crónica son más efectivas en producir esterilidad permanente.

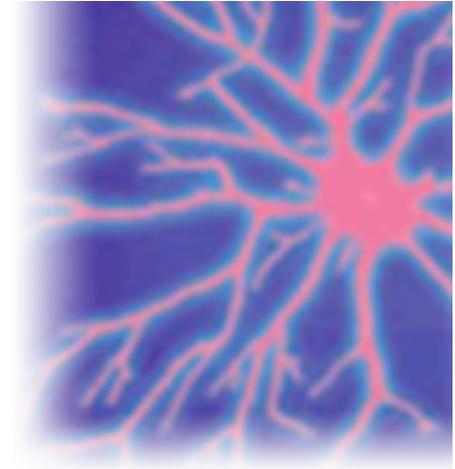
**Dosis umbral:** 3,5-6,0 Gy esterilidad permanente  
0,15 Gy esterilidad temporal

# EFFECTOS DETERMINISTAS

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Es muy resistente a los efectos de la radiación. Sólo dosis muy altas producen efectos sustanciales.

50 Gy producen daño en la médula espinal: se engrosan los vasos, disolución de la materia blanca y mielitis.



## OTROS ÓRGANOS



**Pulmón:** Neumonitis aguda 18 Gy (4-6 meses). Dosis muy altas pueden producir fibrosis, acumulación de fibrina en los alvéolos y sepsis (6 meses-1 año post-irradiación).

**Riñón:** Nefrosclerosis, nefritis, hipertensión y fallo renal (2-3 años; 30 Gy)

# EFFECTOS DETERMINISTAS: NIVEL TISULAR

Tejido	Efecto	Periodo de latencia aproximado	Umbral aproximado (Gy)	Dosis efectos severos	Causa
Sistema hematopoyético	Infecciones Hemorragias	2 semanas	0,5	2,0	Leucopenia Plaquetopenia
Sistema Inmune	Inmunosupresión Infección sistémica	Algunas horas	0,1	1,0	Linfopenia
Sistema gastrointestinal	Deshidratación Desnutrición	1 semana	2,0	5,0	Lesión del epitelio intestinal
Piel	Escamación	3 semanas	3,0	10,0	Daño en la capa basal
Testículo	Esterilidad	2 meses	0,2	3,0	Aspermia celular
Ovario	Esterilidad	< 1 mes	0,5	3,0	Muerte interfásica del oocito
Pulmón	Neumonía	3 meses	8,0	10,0	Fallos en la barrera alveolar
Cristalino	Cataratas	> 1 año	0,2	5,0	Fallos en la maduración
Tiroides	Deficiencias metabólicas	< 1 año	5,0	10,0	Hipotiroidismo
Sistema nervioso central	Encefalopatías y mielopatías	Muy variable según dosis	15,0	30,0	Demielinización y daño vascular

# EFECTOS DETERMINISTAS: INDIVIDUO ADULTO

---

**1**

## Síndrome de la irradiación aguda

### *Etapas:*

1. Prodrómica
2. Latencia
3. Enfermedad manifiesta

**2**

## Síndrome de la irradiación crónica

- ▶ Clínica en todo el cuerpo de una irradiación parcial
- ▶ Mecanismo: desorden neurovegetativo
- ▶ Similar a sentirse enfermo
- ▶ Relativamente frecuente en radioterapia fraccionada

# EFECTOS DETERMINISTAS: INDIVIDUO ADULTO

- **Enfermedad manifiesta:** Dependiendo de la principal causa de muerte del individuo se distinguen tres síndromes:

	<b>Dosis</b>	<b>Prodrómica</b>	<b>Latencia</b>	<b>Enfermedad manifiesta</b>	<b>Muerte</b>
<b>Síndrome de la médula ósea</b>	3-5 Gy	Pocas horas	Algunos días - 3 semanas	Infecciones, hemorragias, anemia	30-60 días (>3Gy)
<b>Síndrome gastrointestinal</b>	5-15 Gy	Pocas horas	2-5 días	Deshidratación, Desnutrición, Infecciones	10-20 días
<b>Síndrome del sistema nervioso central</b>	> 15 Gy	Minutos	Escasas horas	Convulsiones, Ataxia, Coma	1-5 días

# EFFECTOS DETERMINISTAS: INDIVIDUO EN DESARROLLO

- ▶ La elevada sensibilidad del feto a los efectos de la radiación es debida a que es un sistema altamente proliferativo.



# EFFECTOS DETERMINISTAS: INDIVIDUO EN DESARROLLO

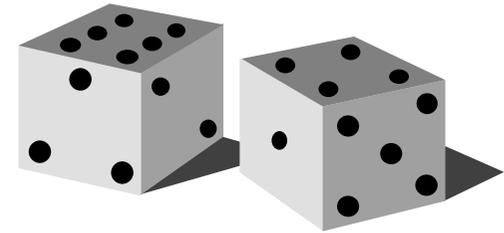
- ▶ Los efectos dependen del momento de gestación en el que tiene lugar la irradiación.

Periodo de gestación	Riesgo más importante	Dosis
Inicio del embarazo		
Semana 2	Aborto espontáneo	1,0 Gy
Semana 8	Malformaciones en el feto	0,5 Gy
Semana 15	Retraso mental	0,4 Gy
Semana 26		
Final del embarazo	Riesgo similar al adulto	

# EFECTOS ESTOCÁSTICOS

- ▶ Consecuencia de daño subletal (mutación) en una/pocas células.
- ▶ La **probabilidad** de que ocurran, pero no la gravedad, **aumenta con la dosis** recibida.

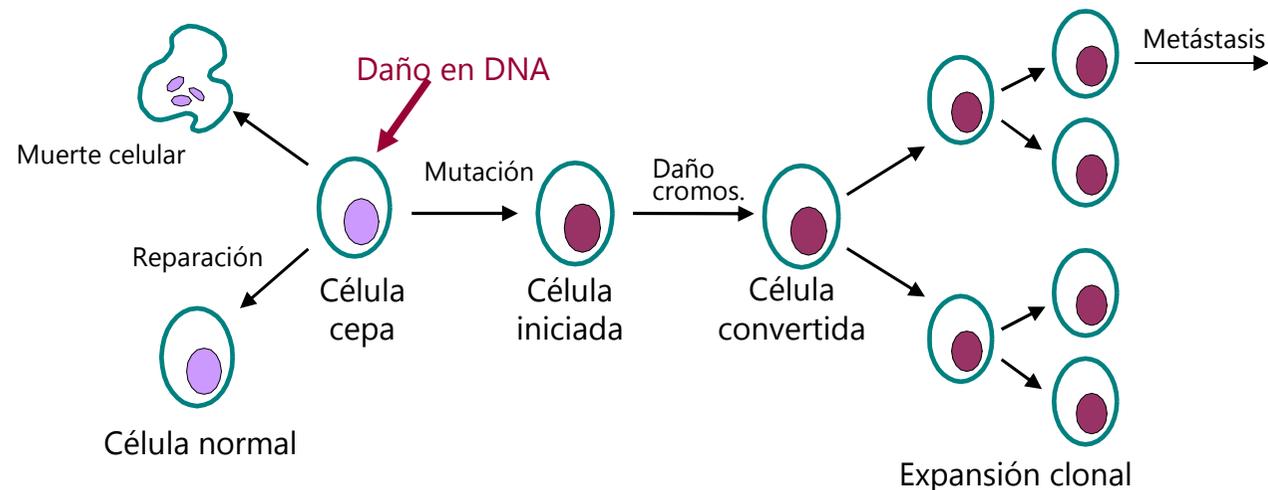
- ▶ No existe **dosis umbral** para estos efectos.



- ▶ Se producen tras exposición a **dosis moderadas-bajas**.
- ▶ Pueden ser de **naturaleza somática** o **hereditaria**.

# EFECTOS ESTOCÁSTICOS SOMÁTICOS

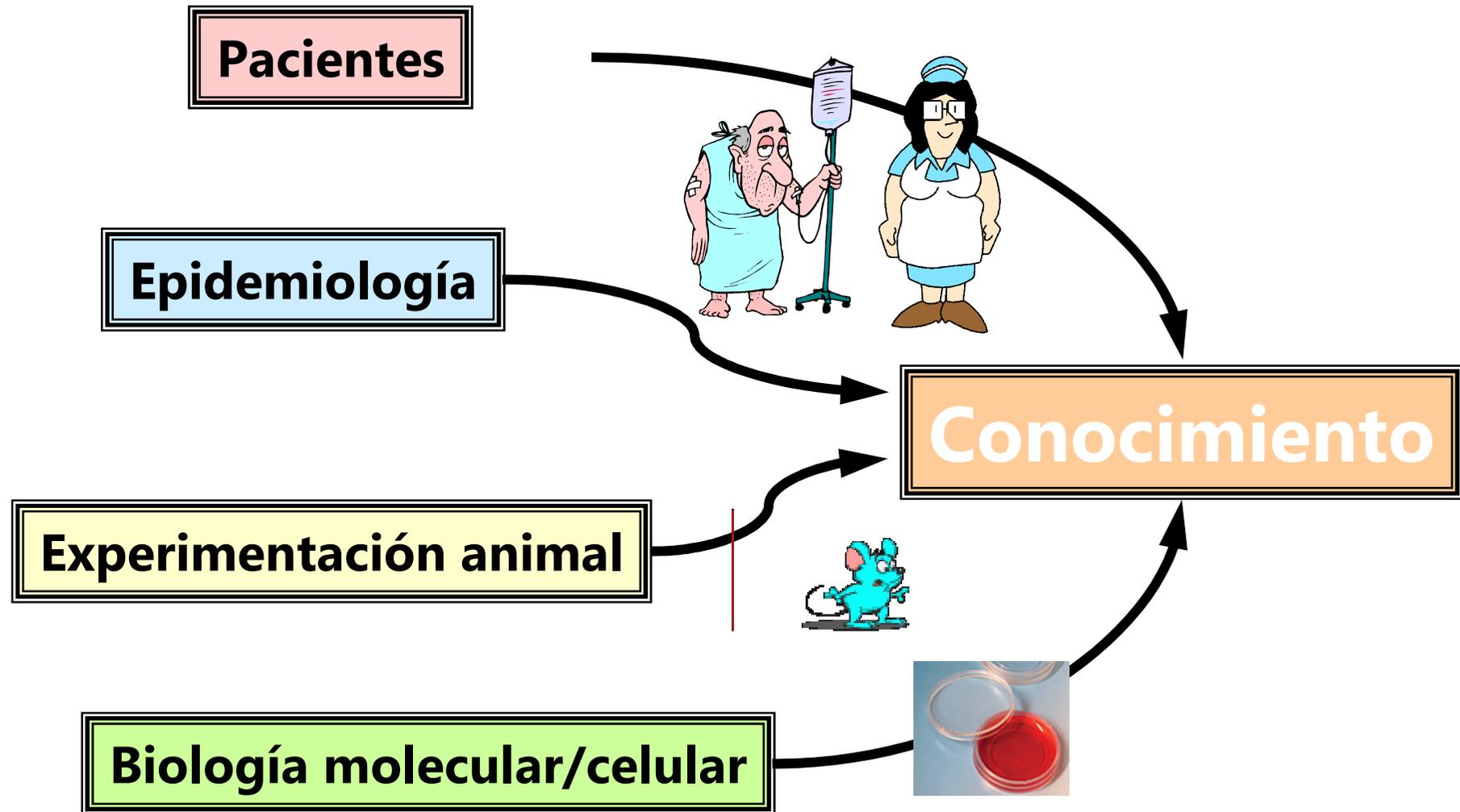
- ▶ El aumento en la incidencia de **cáncer** es el principal efecto estocástico somático inducido por radiación ionizante.
- ▶ **Proceso complejo** que implica diversos cambios, cuya naturaleza depende del tipo de célula implicado y tipo de cáncer desarrollado.
- ▶ Proceso carcinogénico. **Modelo multietapa.**



**INICIACIÓN    CONVERSIÓN    PROMOCIÓN    PROGRESIÓN**

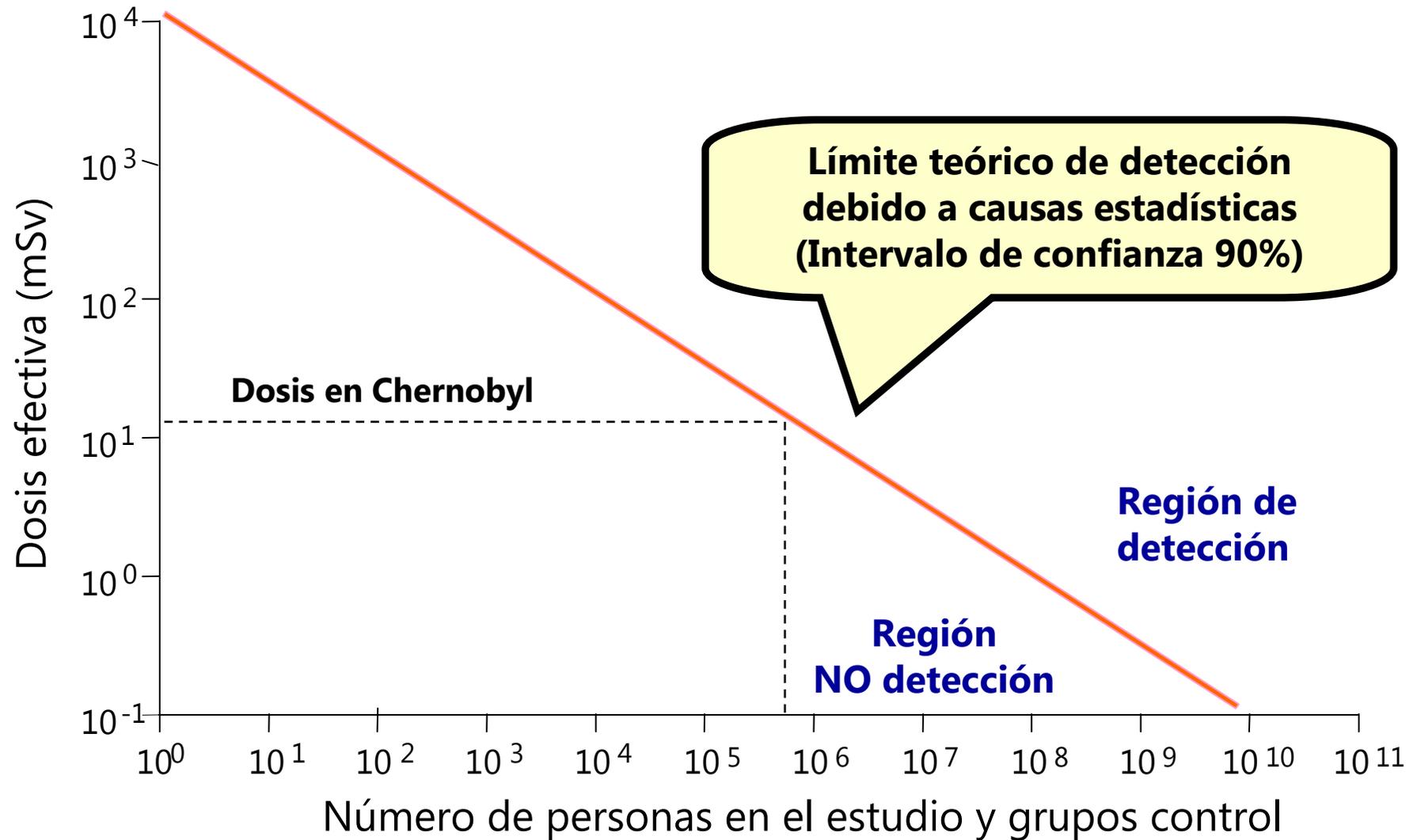
# RIESGO DE CÁNCER RADIOINDUCIDO

Para proteger hay que saber

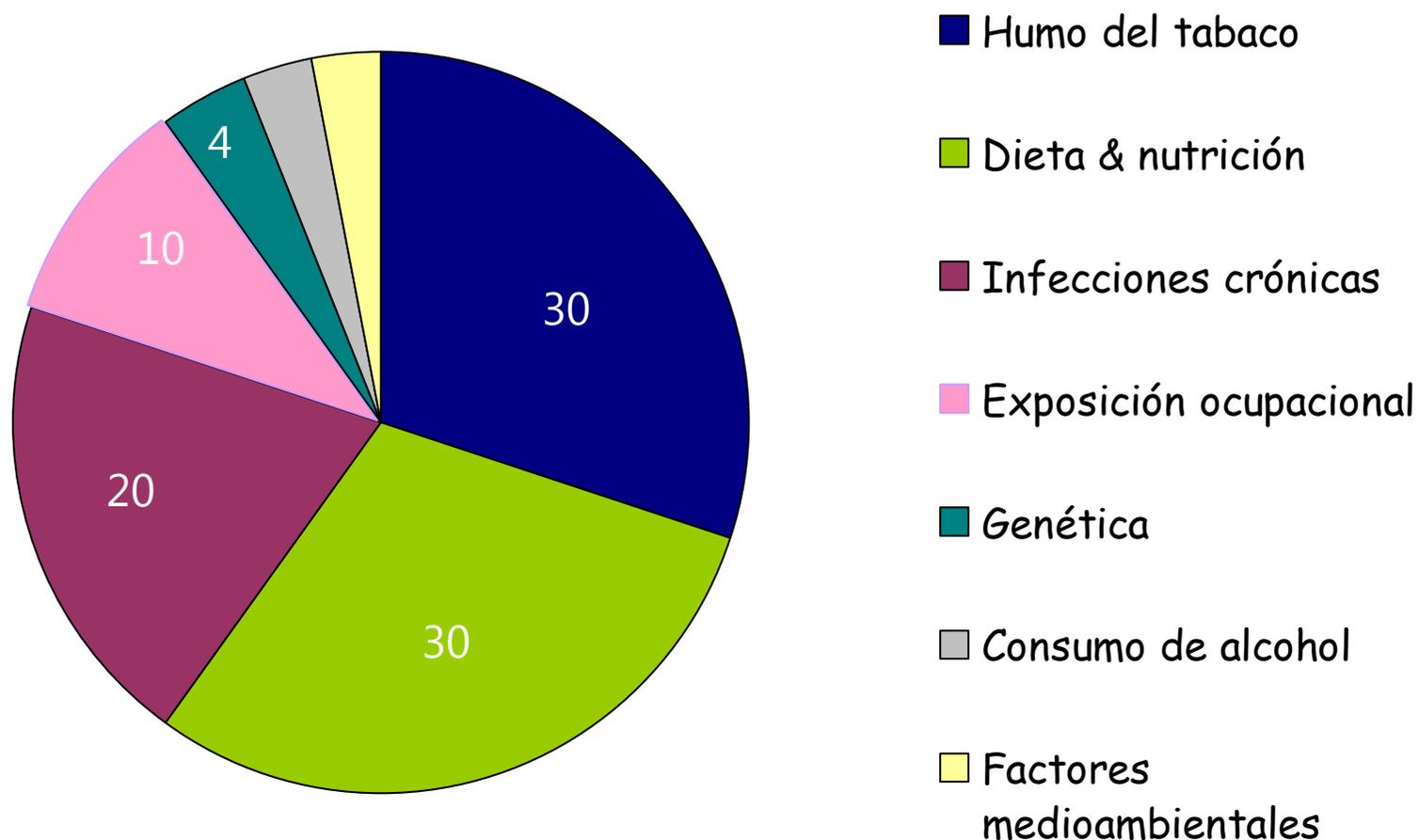


# ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS A DOSIS BAJAS

Límites de detección de la radio epidemiología



# CAUSAS DE QUE SE PRODUZCA UN CANCER



# DATOS SOBRE CÁNCERES RADIOINDUCIDOS

---

**Supervivientes de  
las bombas  
atómicas**

**Exposiciones por  
accidentes en plantas  
nucleares.**

**Población  
expuesta a  
pruebas nucleares**

**Pacientes  
expuestos por  
razones médicas**

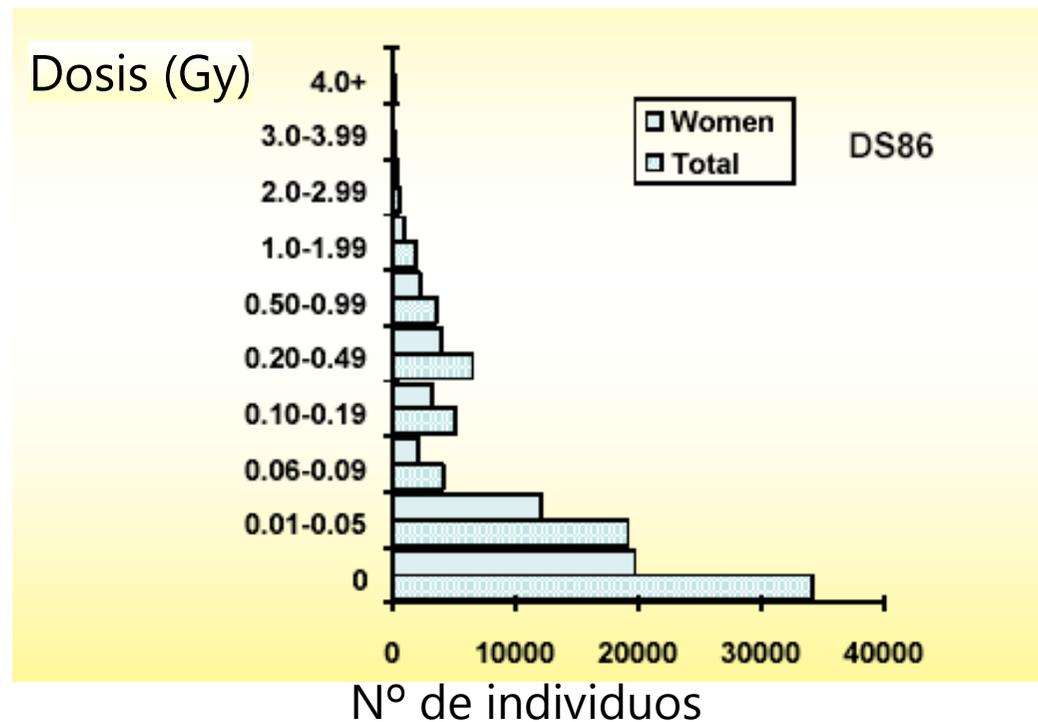
**Estudios  
ocupacionales**

**Estudios medio-  
ambientales**

# SUPERVIVIENTES HORISHIMA Y NAGASAKI

Población de **supervivientes** estudiada (86.572):

- Ambos sexos, todas las edades (in útero)
- Seguimiento (último informe en año 2000)
- 40% estaban vivas en 2005 (60 años después de la bomba)



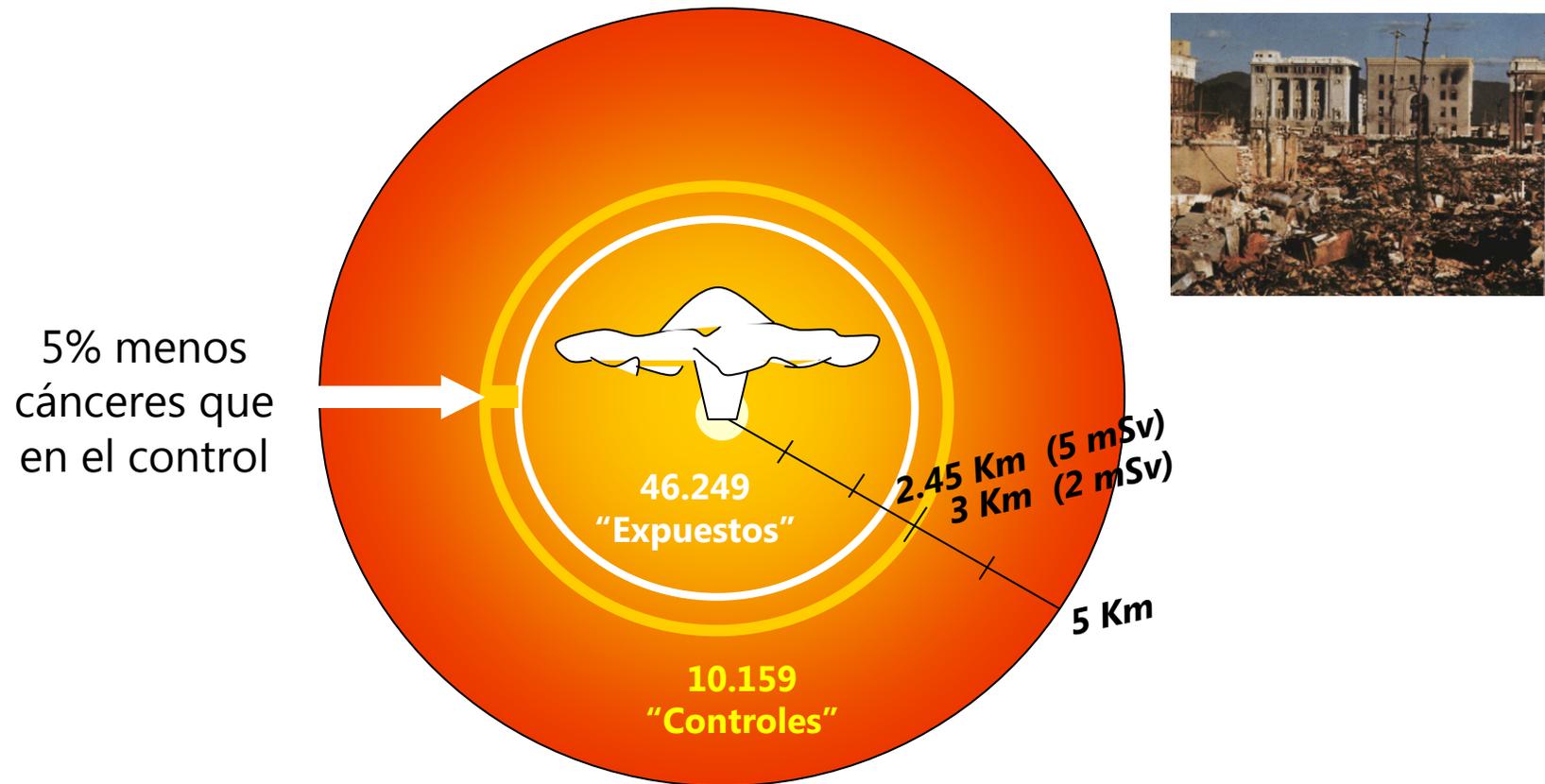
**DS86:** 86.000 individuos  
(2/3 siguen vivos)

**DS02:** dosis estimadas algo mayores que en DS86

**Dosis media** = 0,21 Sv

**Tasa de dosis muy alta**

# SUPERVIVIENTES HORISHIMA Y NAGASAKI



Mortalidad por cáncer observada tras la bomba 10.127

Mortalidad por cáncer esperable (sin bomba) 9.555

**Atribuible a la radiación 572**

(479 Tumores sólidos)

Pierce and Preston 2000

# RIESGO DE CÁNCER A DOSIS BAJAS

---

¿Cómo se calcula el riesgo de cáncer a dosis bajas a partir del conocimiento de los efectos?

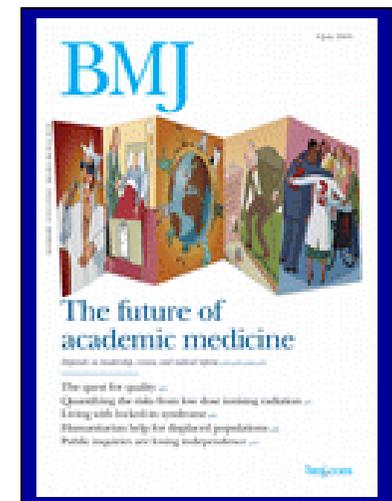
- El **riesgo de cáncer** se calcula a partir de los resultados obtenidos en el estudio epidemiológico de los supervivientes de **H&N**
- Los valores de riesgo obtenidos en H&N han de **extrapolarse a dosis bajas**: Forma de las curvas dosis-respuesta
- Aún quedan supervivientes de las bombas de H&N, hay que estimar el **riesgo carcinogénico para toda la vida**: Modelos de proyección del riesgo
- Los riesgos calculados son específicos de la población japonesa, hay que estimar los **riesgos para la población mundial**: Modelos de transferencia.

# DATOS SOBRE CÁNCERES RADIOINDUCIDOS

- ▶ Estudio epidemiológico Cardis y col. Julio 2005:
  - **Objetivo:** Estimaciones directas del riesgo de cáncer tras exposiciones crónicas a dosis bajas de radiación ionizante.
  - **Diseño:** Estudio retrospectivo de mortalidad por cáncer en trabajadores de la industria nuclear de 15 países. 407.391 trabajadores monitorizados para radiación externa; (5,2 millones análisis).

## ▶ **Conclusión:**

**Las estimaciones de riesgo realizadas son mayores, pero estadísticamente compatibles que las estimaciones de riesgo usadas actualmente en protección radiológica.**



# EFECTOS ESTOCÁSTICOS HEREDABLES

La radiación no produce mutaciones nuevas únicas, simplemente aumenta la incidencia de algunas mutaciones espontáneas

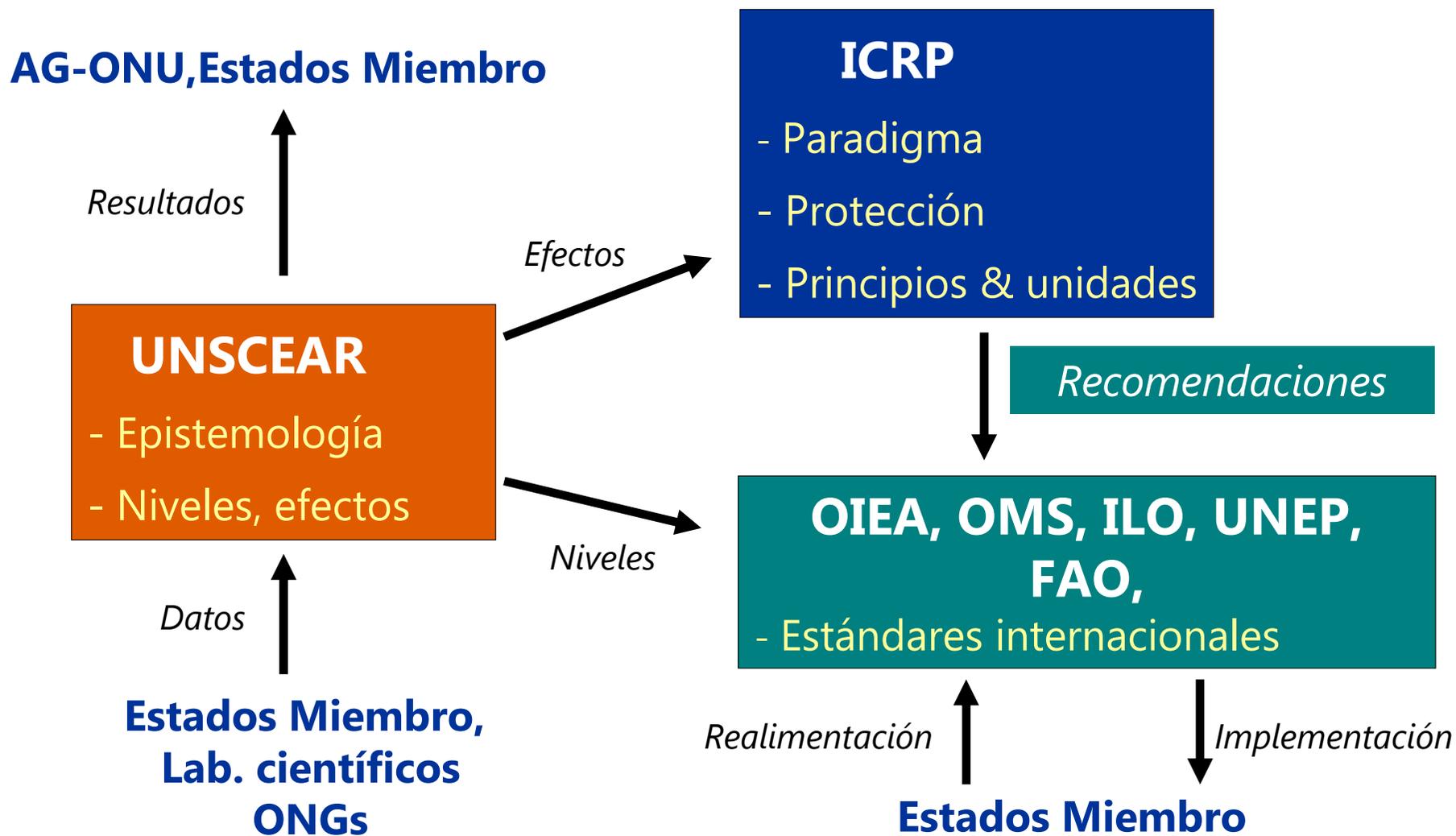
**Mi padre estuvo en Hiroshima y me asegura que la radiación no es peligrosa**



- ▶ Riesgo de efectos hereditarios - “Dosis Dobladora” :Dosis necesaria para producir tantas mutaciones como las que ocurren espontáneamente en una generación.

$$DD = 0,82 \pm 0,29 \text{ Gy}$$

# DE LOS EFECTOS BIOLÓGICOS A LAS NORMAS BÁSICAS DE PROTECCIÓN RADIOLÓGICA



# DETRIMENTO PRODUCIDO POR LA EXPOSICIÓN A RADIACIÓN IONIZANTE

	Detrimento ( $\times 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ )			Total
	Cáncer fatal	Cáncer no-fatal	Efectos heredables severos	
Trabajadores (adultos)	4,0	0,8	0,8	5,6
Público (todas las edades)	5,0	1,0	1,3	7,3

# LÍMITES DE DOSIS (ICRP-103; 2007)

Aplicación	Límite de dosis	
	Ocupacional	Público
Dosis efectiva	20 mSv/año promediada a lo largo de períodos definidos de 5 años <sup>1</sup>	1 mSv en un año <sup>2</sup>
Dosis equivalente anual en:		
Cristalino	150 mSv	15 mSv
Piel <sup>3</sup>	500 mSv	50 mSv
Manos y pies	500 mSv	-----

- 1 Con el requisito adicional que la dosis efectiva no debería superar 50 mSv en un año cualquiera.
- 2 Bajo condiciones excepcionales se podría permitir una dosis efectiva más alta en un único año, siempre que la media de 5 años no supere 1mSv/año.
- 3 La limitación de la dosis efectiva asegura una protección contra efectos estocásticos. Hay límite adicional para las exposiciones locales para evitar los efectos deterministas.

# LÍMITES DE DOSIS (ICRP-103; 2007)

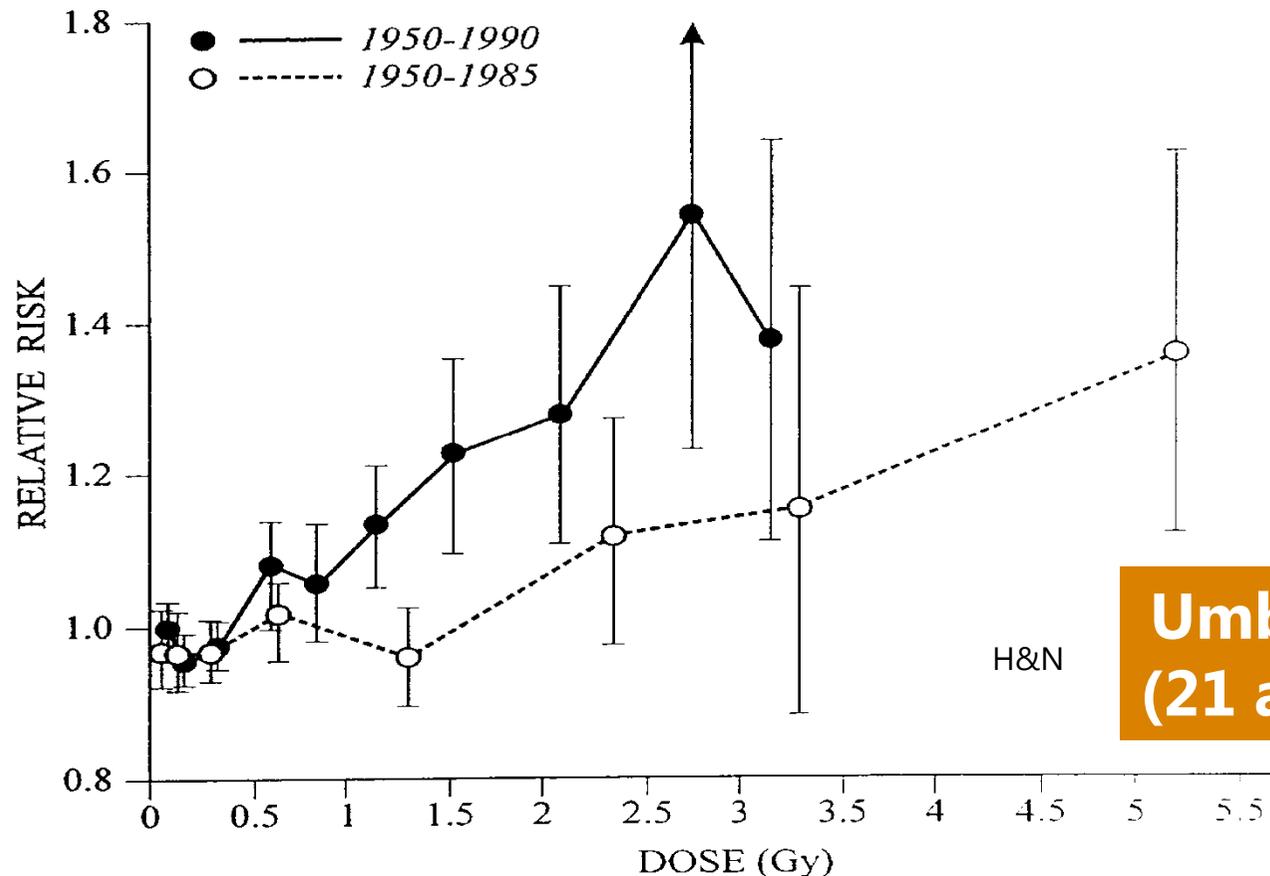
Aplicación	Límite de dosis	
	Ocupacional	Público
Dosis efectiva	20 mSv/año promediada a lo largo de períodos definidos de 5 años <sup>1</sup>	1 mSv en un año <sup>2</sup>
Dosis equivalente anual en:		
<b>Cristalino</b>	<b>20 mSv</b>	
Piel <sup>3</sup>	500 mSv	
Manos y pies	500 mSv	

**21 Abril 2011**  
**"Statement"**  
**Comisión Principal**  
**ICRP**

- 1 Con el requisito adicional que la dosis efectiva no debería superar 50 mSv en un año cualquiera.
- 2 Bajo condiciones excepcionales se podría permitir una dosis efectiva más alta en un único año, siempre que la media de 5 años no supere 1mSv/año.
- 3 La limitación de la dosis efectiva asegura una protección contra efectos estocásticos. Hay límite adicional para las exposiciones locales para evitar los efectos deterministas.

# EFECTOS DIFERENTES AL CÁNCER

## ➤ Epidemiología enfermedades cardiovasculares

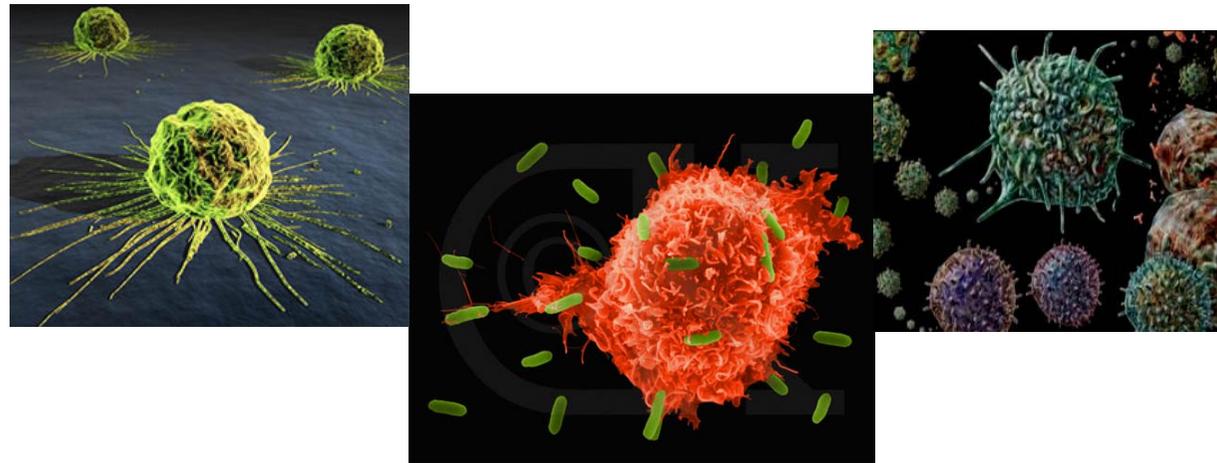


No hay datos suficientes para establecer una relación causal entre dosis de radiación menores de 1-2 Gy y las enfermedades cardiovasculares.

# EFECTOS DIFERENTES AL CÁNCER

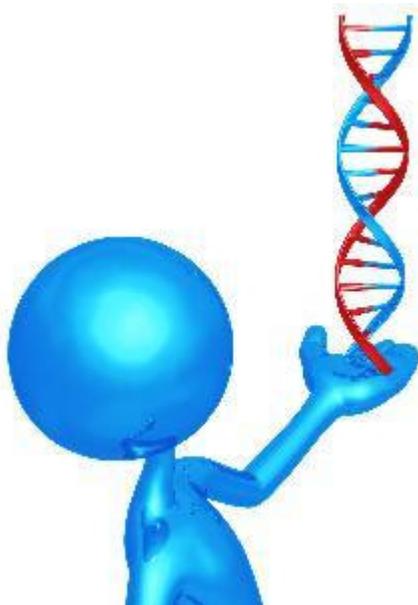
## ➤ Efectos en el sistema inmunológico

- Dosis altas: Efecto supresor del sistema inmunológico
- Dosis bajas: Resultados contradictorios (no efecto, estimulación, supresión).



# PARADIGMA DE LA RADIOECOLOGÍA

---



El **blanco crítico** en la **célula irradiada** es la molécula de **ADN**

Los **efectos biológicos** se producirán en las células irradiadas y su descendencia como consecuencia del **daño en el ADN no reparado**

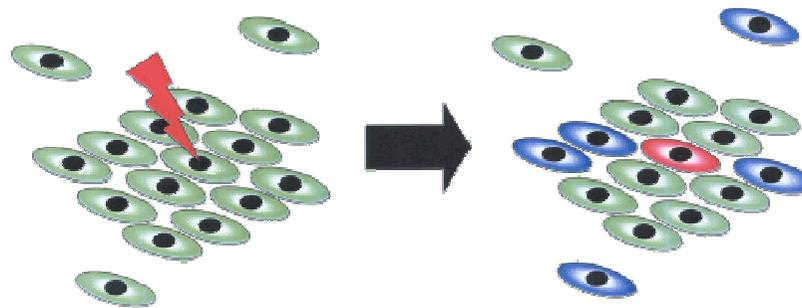


# “JAQUE” AL PARADIGMA

## 1992 Nagasawa y Little

Aumento en la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas en cerca del 30% de las células de una población en la que menos del 1% de los núcleos habían sido atravesados por una partícula alfa.

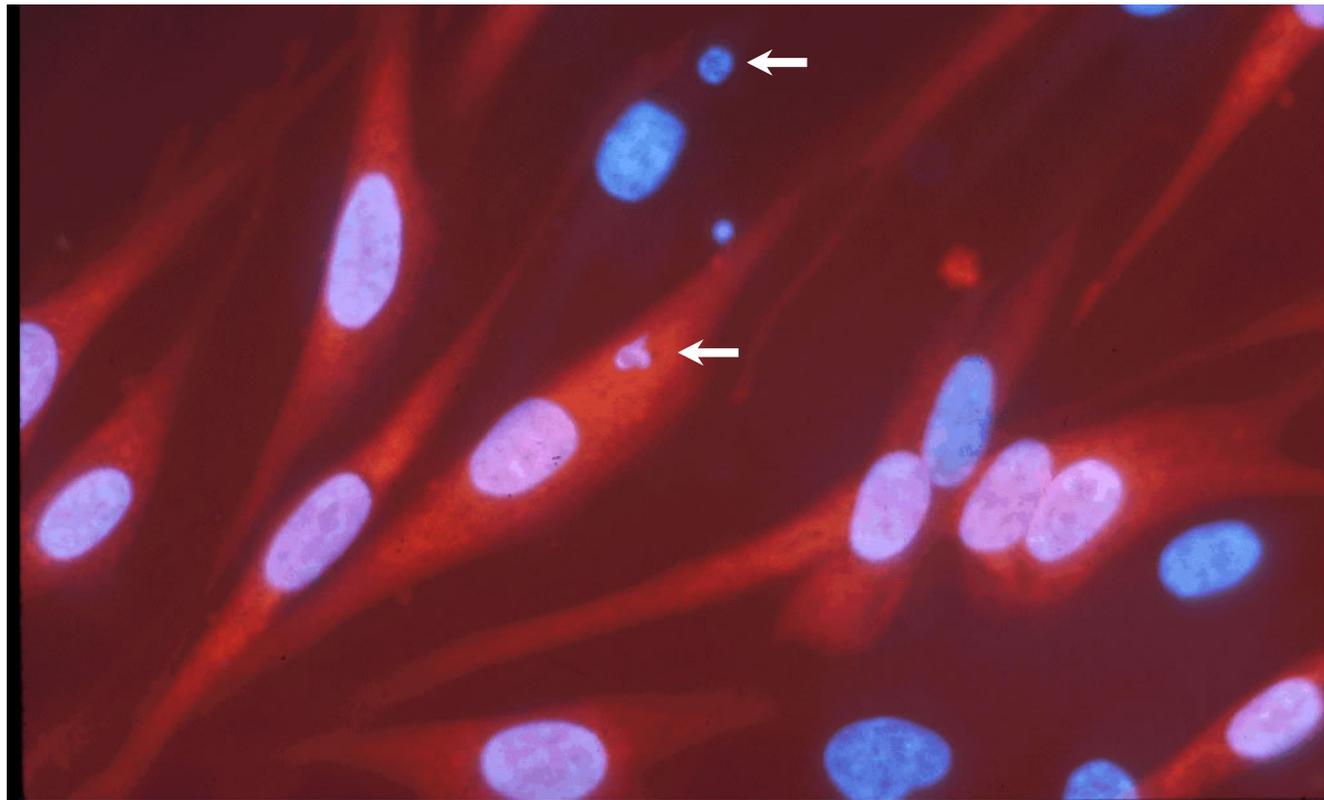
**Pueden aparecer efectos genéticos en células que no han sufrido una irradiación directa, pero están próximas a las células que si han sido directamente irradiadas.**



**Efectos vecindad (“bystander”)**

# EFFECTOS VECINDAD

## Inducción de micronúcleos en células circunstantes

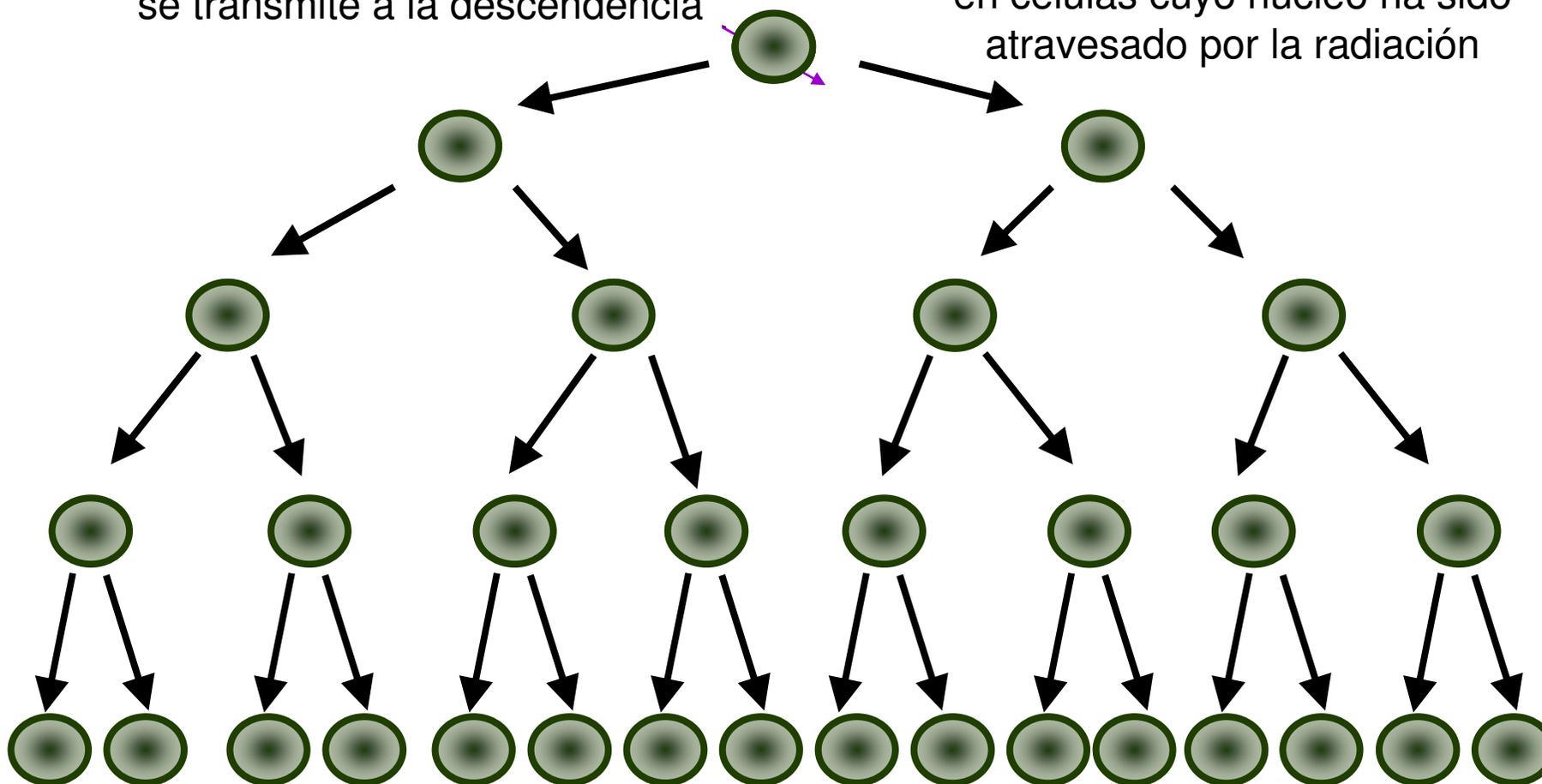


- Sólo los núcleos de células teñidas de **rosa** han sido **atravesados por partículas  $\alpha$**
- MN no sólo en células irradiadas (rosa) sino también en **no expuestas (azul)**.

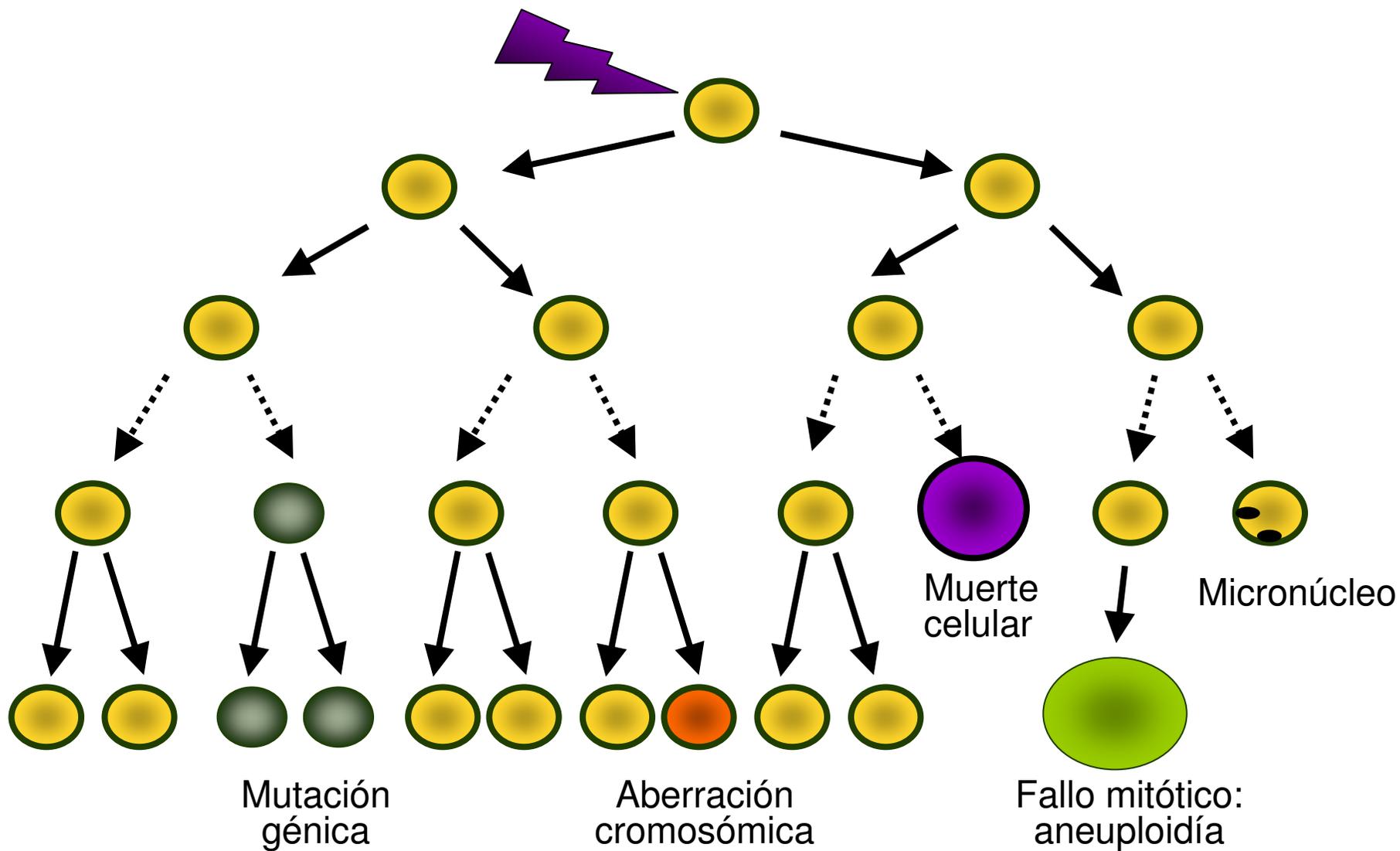
# “JAQUE” AL PARADIGMA

El daño fijado en el ADN de la célula irradiada, si no es letal, se transmite a la descendencia

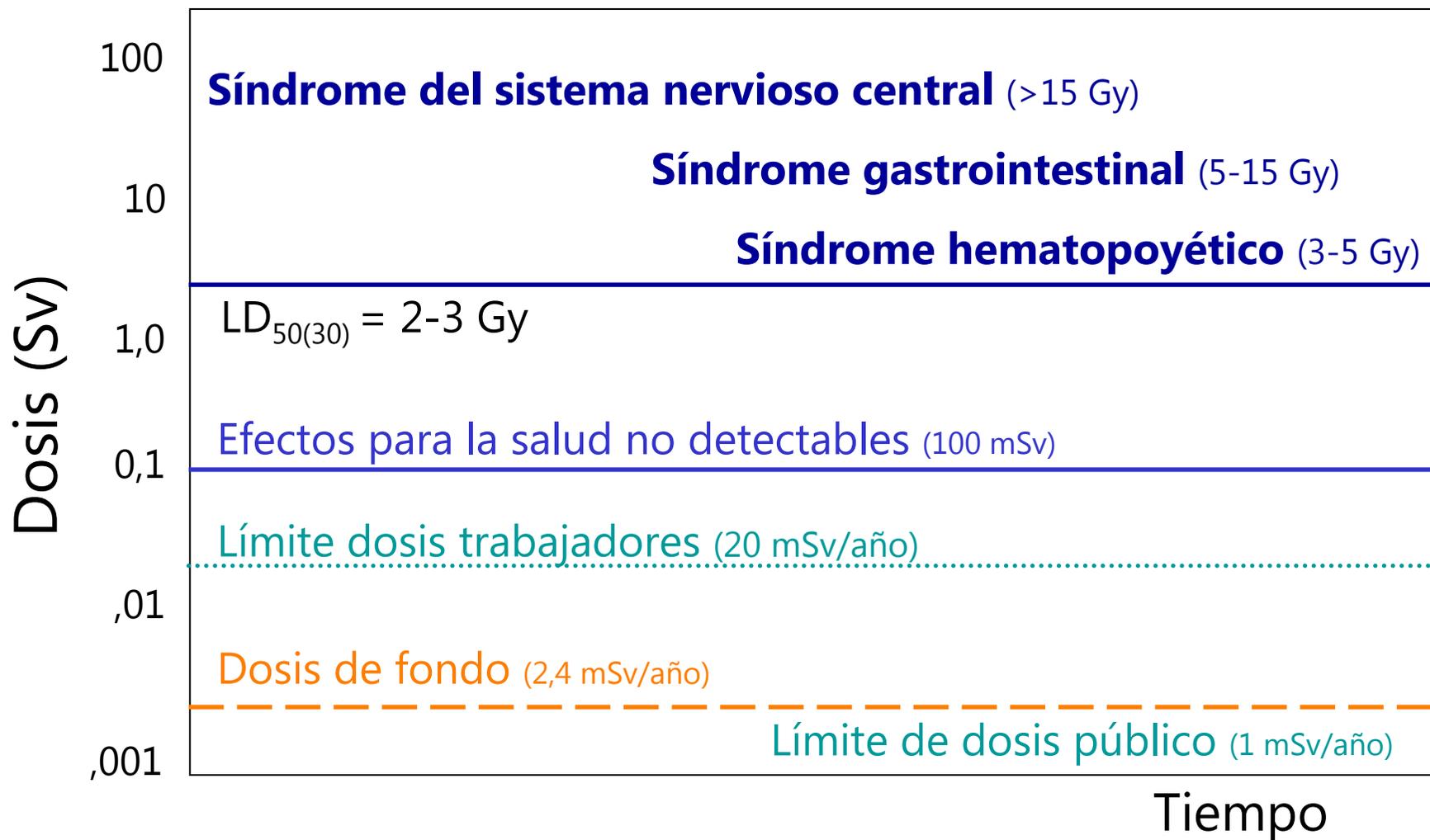
Los efectos se producen en células cuyo núcleo ha sido atravesado por la radiación



# INESTABILIDAD GENÓMICA



# RESUMEN EFECTOS DE LA RADIACIÓN IONIZANTE



# INFORMACIÓN EN LA WEB

---

▶ **UNSCEAR:** United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation.

- Sources and effects of ionizing radiation. Volume II: Effects (2000)
- Hereditary effects of radiation (2001)

<http://www.unscear.org/>

▶ **ICRP:** International Commission on Radiological Protection.

- Publication 60. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. (1991).

<http://www.icrp.org/>

▶ **SEPR:** Sociedad Española de Protección Radiológica.

<http://www.sepr.es/>

**almudena.real@ciemat.es**

**Muchas gracias  
por vuestra atención**



Fuente fotografía: Leopoldo Arranz