

CÁNCER Y BAJAS DOSIS DE RADIACIÓN. PROTECCIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS EN TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Dr. D. José Hernández Armas
Académico de Número

Discurso de ingreso como Académico de Número, pronunciado el 2 de abril de 2019

Reseña histórica de datos de la acción cancerígena de la radiación ionizante

El hecho de que la radiación ionizante ocasiona cáncer en humanos se documentó, por primera vez, en 1902 (recordemos que los rayos X fueron descubiertos en 1895 y la radiactividad en 1896) al registrarse un cáncer desarrollado en un área de piel ulcerada que había sido irradiada. En 1911 se notificaron casos de leucemias en trabajadores que utilizaban radiaciones durante su trabajo. Un caso especialmente relevante es el de la muerte de Madame Curie, figura emblemática para la Física Médica mundial, en 1934 debido a una anemia aplásica presuntamente desarrollada por su exposición a la radiación tanto gamma (por sus investigaciones científicas) como rayos X (por su actividad en la utilización de equipos portátiles de rayos X en la primera Guerra Mundial).

Nuestro conocimiento sobre la carcinogénesis debida a la radiación descansa, sobre todo, en la evidencia epidemiológica procedente del estudio de la cohorte de japoneses supervivientes de las bombas atómicas lanzadas por los norteamericanos sobre Hiroshima y Nagasaki en 1945 con lo que finalizó la 2ª Guerra Mundial. Este estudio (que llamaremos en adelante LSS por las iniciales de Life Span Study) es fundamental por:

- el tamaño de la población estudiada (cerca de 100000 personas)
- la diversidad de la población expuesta (hombres, mujeres, todas las edades)

- la no selección de la población por su estatus canceroso
- la variabilidad de las dosis recibidas: desde bajas dosis a dosis letales

la afectación del cuerpo entero de los componentes de la población, lo que permite estimar riesgos para cánceres sólidos y leucemias.

Además, se tienen datos de la acción cancerígena de la radiación procedentes de estudios con animales y casos de exposiciones de humanos en determinados tratamientos médicos, en circunstancias de algunos accidentes principalmente en Chernobyl y Fukushima y también por realización de trabajos con sustancias radiactivas.

Interacción de la radiación con el tejido vivo. Respuesta del organismo

La interacción de la radiación ionizante con el tejido vivo es extremadamente complicada por dos razones fundamentales: a) los haces de radiación son polienergéticos y b) la localización de los diferentes átomos en los tejidos es extremadamente compleja.

Aunque de promedio, la mayoría de los tejidos biológicos tienen una densidad próxima a la del agua, los distintos tipos de tejidos pueden ser muy diferentes en su sensibilidad a los distintos tipos de radiación (radiosensibilidad). Las células que se dividen muy

rápidamente son, en general, más sensibles (este es un hecho del que se aprovecha la radioterapia, ya que las células cancerosas tienen un crecimiento incontrolado muy rápido). También son sensibles las células caracterizadas por cortos tiempos de reemplazamiento, tales como las células sanguíneas o las que tapizan el intestino delgado. Por eso la leucemia es uno de los cánceres más tempranos en manifestarse después de una exposición a la radiación. La sensibilidad de los diferentes tipos de tejido a las distintas formas de radiación se ha ido comprendiendo y cuantificando desde los años 50 del pasado siglo. Precisamente por eso, a la magnitud física Dosis, definida como energía por unidad de masa y cuya unidad es el Gray (1Gy = 1 Julio/kg) se le han añadido las magnitudes dosis equivalente y dosis efectiva. La primera es una modificación de la dosis por el tipo de radiación, es decir el resultado de multiplicar la dosis por un factor numérico definido y aceptado para cada tipo de radiación (dosis equivalente). La segunda es una modificación de la anterior, resultado de multiplicarla por un factor numérico definido y aceptado para cada tipo de tejido (dosis efectiva). Tanto una como la otra se miden en Sieverts (Sv).

Es importante resaltar que la dosis efectiva se introdujo por la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP por sus iniciales en inglés) para estimar los riesgos de cáncer a la población, no a un individuo en particular. Ha sido sometida a fuertes críticas porque fue definida por un comité y por no poderse medir, sólo calcularla. Además, los factores numéricos tisulares se han cambiado a lo largo del tiempo. Podría, eventualmente, ser reemplazada por algo con posiblemente mayor consenso como riesgo de muerte por cáncer a lo largo de la vida por cada 100000 personas así como introducir valores específicos para el factor numérico que tenga en cuenta edad y sexo.

En Radiobiología, es frecuente distinguir entre dos clases de respuesta a la exposición a la radiación:

Efectos determinísticos, que ocurren con seguridad si la dosis de radiación sobrepasa un cierto valor umbral. Los efectos determinísticos implican la muerte de células.

Efectos estocásticos, que corresponden a aquellos de los que solo pueden establecerse probabilidades de que se manifiesten. La probabilidad de que se dé un efecto estocástico aumenta con la dosis, pero no la gravedad del efecto. La inducción de cánceres de todos los tipos se considera que es un efecto estocástico.

Precisamente, la dosis efectiva se usa para asignar riesgo de cáncer a una población como consecuencia de una exposición a la radiación.

Relación dosis- riesgo de cáncer: modelo lineal sin umbral LNT

Cálculos biofísicos y experimentos de laboratorio demuestran que un único impacto de la radiación ionizante al pasar a través de una célula es capaz de producir daños en la molécula de DNA, debidos solamente a la acción de la radiación y cuya consecuencia puede ser una célula superviviente mutada. Esta consideración ligada a un solo impacto lleva aparejada la no existencia de umbral de dosis para las mutaciones inducidas por la radiación.

Hay fuerte evidencia epidemiológica que sustenta la relación entre exposición a la radiación e inducción de cáncer sólido para dosis entre 0.15 Gy a 1.5 Gy. Esa relación es, aproximadamente, LINEAL.

Para el caso de bajas dosis, es decir <0.1 Gy no puede realizarse un estudio epidemiológico definitivo para establecer la forma de la curva dosis respuesta porque se requiere un número muy grande de individuos expuestos a bajas dosis para inducir un número estadísticamente significativo de cánceres. Precisamente, el rango de bajas dosis es el propio del Radiodiagnóstico que están situadas entre <1 mGy hasta unos 50 mGy.

Lo mejor que puede hacerse con los datos actualmente disponibles es extrapolar hacia el origen de coordenadas la gráfica obtenida para dosis intermedias. Esta extrapolación es la que se conoce como modelo lineal sin umbral.

La falta de suficiente evidencia en el caso de bajas dosis ha ocasionado, desde hace más de 20 años y mas intensamente en los últimos 5 años, fuertes controversias sobre la forma de la gráfica dosis-respuesta en el rango de bajas dosis.

Hagamos un poco de historia.

La Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos, constituyó un Comité de Genética en 1956 (Comité NAS 1956) que elaboró unos documentos (algunos de los cuales fueron publicados en Science) en que se decantaban por la relación lineal sin umbral: una para daño genético y otra para carcinogénesis. Desde

1948 había un consenso entre los genetistas a favor de la gráfica LNT en los estudios de mutaciones realizados en la *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta), fijando que la proporción de mutaciones visibles inducidas por rayos X es linealmente proporcional a la dosis. Este resultado estaba soportado teóricamente por la teoría del impacto o teoría del blanco que está basada en la física de las interacciones de la materia con fotones y con partículas. Es cierto que en 1949 ya se estableció que la posibilidad de efectos genéticos por unidad de exposición puede ser menor que lo previsto por la linealidad sin umbral, en el caso de tasas de dosis muy bajas. Pero, los datos de mutaciones inducidas por radiación seguían siendo consistentes con la LNT y con la teoría del impacto único.

Estos datos referidos a estudios genéticos están siendo no considerados actualmente ya que la inducción de cáncer ocupa el lugar preeminente de interés al estudiar las consecuencias de exposición a la radiación y no los daños genéticos. Sin embargo, la respuesta lineal encontrada en los experimentos con moscas de la fruta era consistente con lo establecido por el Comité NAS 1956: el daño total se mide por el número de mutaciones inducidas debidas a un incremento de radiación. El Comité NAS1956 no hizo sugerencias en relación con asumir el modelo LNT para riesgo de cáncer inducido por radiación; de hecho, no analizaron nada en relación con el cáncer o sobre acortamiento de la vida. Estos aspectos fueron analizados por el Comité de Patología 1956.

Podemos resumir los puntos en los que hubo acuerdo en el Comité NAS1956:

1. Las radiaciones causan mutaciones.
2. Todas las mutaciones inducidas por radiación que tengan efectos suficientemente grandes para poder ser detectados, son dañinas.
3. Cualquier dosis de radiación por pequeña que sea puede ocasionar mutaciones.
4. Si se incrementa la radiación en un X% las mutaciones genéticas se incrementarán también en un X%.
5. Desde el punto de vista de daño genético, hay que centrar la atención en la dosis total acumulada, no en la tasa de dosis.

Los miembros del comité consensuaron el modelo LNT esto es, existencia de umbral cero y linealidad. No hubo acuerdo acerca de la pendiente de la línea LNT.

El Comité no hizo una recomendación explícita sobre el uso del modelo lineal para asignación de riesgos. Si estableció niveles de exposición a la radiación para proteger a los individuos de daño genético. La consecuencia fue establecer un NIVEL ACEPTABLE de exposición. Posteriormente los reguladores introdujeron el concepto de DOSIS MAXIMA PERMISIBLE en vez de DOSIS TOLERABLE. El concepto engloba implícitamente la idea de RIESGO ACEPTABLE.

Después de 1956 se publicaron algunas consideraciones en relación con la linealidad dosis-efecto:

En 1958, el comité UNSCEAR de Naciones Unidas aceptó el modelo LNT pero indicó la dificultad de adquirir información fiable sobre la correlación entre pequeñas dosis y sus efectos en individuos o en grandes poblaciones.

El Comité sobre Energía Atómica del Congreso de los Estados Unidos (JCAE) afirmó que no podía establecerse si había un nivel umbral o seguro para la exposición, e introdujo el concepto ALARA (As Low As Reasonably Achievable) que ha llegado a ser un principio fundamental en la política de Protección Radiológica y que implícitamente acepta la validez de LNT.

En la década de 1970, el modelo LNT se aceptó como el estándar en la práctica de la protección radiológica por diversos organismos internacionales.

En 1972 el primer informe de NAS: Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) aceptó el modelo LNT pero diciendo que la relación dosis-efecto para rayos X y gamma puede no ser una función lineal y que el uso de la extrapolación lineal puede justificarse pragmáticamente como una base para estimación de riesgos. En el informe BEIR VII Report en 2006, el comité concluye que la información disponible indica que incluso a bajas dosis, habrá algún riesgo.

En 1976 se revisó la linealidad en los datos de la mosca de la fruta en el rango de dosis comprendido entre 50 mSv y 40 Sv.

En 1977 se publicó que la respuesta lineal con la dosis se daba en la tasa de mutaciones encontrados en

oocitos irradiados y en espermatogonias y espermatozoos irradiados.

En epidemiología de la radiación es muy frecuente cuantificar el riesgo de inducción de efecto a través del concepto EXCESO RELATIVO DE RIESGO (ERR), definido como:

$$\text{ERR} = (\text{riesgo de exposición a la radiación}) / (\text{riesgo por exposición a la radiación natural}) = (\text{dosis de radiación}) / (\text{dosis debida al fondo natural})$$

ERR = 1 si la dosis de radiación es igual a la recibida por la misma población debida a la radiación natural.

Cuando se usa el modelo LNT las contribuciones al ERR de distintas fuentes de radiación pueden simplemente sumarse. Este supuesto está profundamente aceptado en la epidemiología actual relacionada con el cáncer inducido por la radiación.

En 2011 se publicó que el ERR/Sv es “ampliamente aplicable” a la exposición a bajas dosis o bajas tasas de dosis.

En el Discurso del método, Descartes afirma que al pensamiento se llega a través de la duda metódica. Dudar equivale a pensar. El pensamiento es la única prueba de que uno existe en realidad: Cogito ergo sum. El pensamiento dubitativo lleva a emitir juicios llenos de matices lo que convierte al que lo sustenta en un ser moderado, equidistante y contradictorio que tiene que hacer un gran esfuerzo en la defensa de las dudas como último reducto de la inteligencia. Hay que ser fuertes para no estar seguros de nada.

Estas consideraciones, que comparto plenamente, me han llevado a analizar con la mayor claridad que me ha sido posible los apoyos que tiene el modelo LNT y, de igual manera, las bases de las propuestas que se dan para sustituirlo.

Bases experimentales y epidemiológicas del modelo LNT.

El modelo LNT descansa, desde el punto de vista teórico en la denominada “acción de un impacto”, esto es, la afirmación de que una única interacción radiación-materia viva ocasiona la rotura de una cadena o más en la doble hélice de DNA.

Las bases en que se apoya el modelo LNT son:

- Los datos derivados del análisis epidemiológico de los supervivientes japoneses de los bombardeos de Hiroshima y Nagasaki (LSS).
- Los resultados de los estudios genéticos en moscas de la fruta, en ratones, en células híbrida y en células de humanos.
- Hay evidencia epidemiológica de que la irradiación in útero con dosis de 6 mGy se asocia con un incremento de riesgo de cáncer (1990).
- La irradiación fetal in útero con rayos X diagnósticos, dando una dosis órgano de 10 mGy ocasiona un incremento en el riesgo de cáncer infantil (1997).
- En 2012 un estudio de >175000 pacientes, sin cáncer previo, que habían sido examinados con TC de cabeza en UK entre 1985 y 2002 y que investigó la leucemia y cáncer cerebral, indicó una respuesta lineal del ERR con la dosis en el rango de bajas dosis. Sus estimaciones de riesgo fueron acordes con los de LSS.
- En 2013 un estudio realizado con 11 millones de australianos de los que 680000 fueron expuestos a radiación de TC entre 1985 y 2005, confirmó los resultados del estudio de UK en 2012. Todos los datos referidos a leucemia, cánceres cerebrales y otros cánceres fueron consistentes con el modelo LNT.

Propuestas de Modificaciones de la linealidad.

El modelo lineal ha sido duramente atacado en 2016 incluyendo incluso afirmaciones acerca de la integridad moral de los miembros del comité NAS1956, entre los que se encontraba el Dr. Muller, Premio Nobel de Medicina en 1946, en cuya lectura Nobel (The Production of Mutation) aseguró que “no hay dosis umbral”.

Actualmente el modelo LNT tiene oposición muy firme. Se han planteado modificaciones de la linealidad: Modelo con umbral, que asume que exposiciones muy pequeñas no son dañinas; el Modelo de Hormesis, que propone que la radiación a dosis muy pequeñas es beneficiosa; Modelo Cuadrático Lineal que establece que la relación entre el efecto E y la dosis, D es : $E = aD + bD^2$ y siendo a y b coeficientes.

Las bases en que se apoyan estas propuestas son:

Se ha establecido que la radiosensibilidad de un tejido para su transformación oncogénica, puede aumentar, pero también puede disminuir, con la dosis. Este es un argumento a favor de la no linealidad.

Hace más de 50 años, Sir Austin Bradford Hill estableció un conjunto de criterios objetivos que ayudan a determinar cuándo puede concluirse la correlación legítima entre determinados efectos y sus posibles causas. Son:

1. Relación temporal (la causa tiene que preceder al efecto).
2. Fortaleza o valor de la asociación entre causa y efecto.
3. Consistencia.
4. Plausibilidad.
5. Análisis de explicaciones alternativas.
6. Modificación experimental de la relación.
7. Especificidad
8. Coherencia con la teoría y el conocimiento existente.

Pues bien, la aplicación de estos criterios para la relación entre dosis de radiación y cáncer inducido en el rango de bajas dosis y bajas tasas de dosis LDDR ha dado como resultado que no se cumplen.

El análisis de diversos mecanismos que consideraremos a continuación han servido para apoyar o criticar el modelo LNT. Son los siguientes:

1. Prevención de daño al DNA y existencia de mecanismos de reparación.
2. Senescencia y apoptosis.
3. Efectos colaterales o bystander.
4. Inestabilidad genómica.

1. Prevención de daño al DNA y mecanismos de reparación.

Es un fenómeno bien observado tanto in vitro como in vivo que la generación de radicales libres (ROS) en las células por acción de la radiación da lugar a una reacción consistente en la presencia en las mismas de fuertes antioxidantes durante varias semanas, lo que permite pensar que pueden eliminar con éxito los potencialmente carcinógenos ROS, es decir, previenen de daño a las moléculas de DNA. Ahora bien, ni está claro ni se ha podido concluir cual es la importancia relativa de este mecanismo para alterar la forma de la relación dosis-respuesta. Por tanto, resultado en tablas acerca de si se apoya o no el modelo LNT.

Por otra parte, hay sistemas muy fiables de reparación de los daños al DNA sin errores. Esto se ha comprobado en organismos unicelulares hasta el punto que la bacteria *Deinococcus radiodurans* puede tolerar dosis de radiación de 7 kGy es decir dosis mil veces superiores a las dosis letales para los humanos. Sin embargo, los organismos multicelulares son mucho más sensibles a la exposición a la radiación, aunque sobre este asunto hay posiciones encontradas. El mayor apoyo a la no linealidad en este ámbito es el dado por Tubiana y cols (2009) que afirma que en el rango LDDR (bajas dosis y bajas tasas de dosis, fijadas respectivamente en 200 mG y 0.1 mGy/min) la reparación del DNA tiene lugar sin fallos y que los errores en la reparación se incrementan al aumentar las dosis.

2. Senescencia y Apoptosis

La senescencia es un camino seguido por los seres vivos para eliminar células genéticamente defectuosas, con el beneficio de mantener las ventajas de su funcionamiento antes de la muerte celular. En contra de este apoyo a la no linealidad se puede afirmar que actualmente se conoce la acción de este mecanismo in vitro pero no in vivo. De nuevo, resultado en tablas.

La apoptosis es el "suicidio" de células dañadas. Lo usan los organismos multicelulares. La mayoría de los cánceres humanos se asocian a defectos en la apoptosis. Los mecanismos de apoptosis parece que no se activan para dosis <5mGy y dejan de ser efectivos para dosis >200 mGy. Por ello, en el rango de dosis del Radiodiagnóstico, especialmente para exámenes de Tomografía Computarizada (5-50 mGy) la apoptosis puede ser un mecanismo relevante para reducir el riesgo de cáncer: apoyo a la no linealidad.

3. Efectos colaterales o bystander.

Se trata de los efectos de interacciones intercelulares. Es improbable que una interacción de la radiación con una célula ocasione efectos a una distancia superior a 1 micra del lugar del impacto. Datos obtenidos irradiando linfocitos humanos con 10 mGy parecen demostrar la existencia de un posible mecanismo de defensa consistente en que una célula expuesta a la radiación utiliza un mecanismo de señalización para comunicarse con, e influir en, los procesos biológicos de células no expuestas.

No se puede concluir, sin embargo, que estos efectos predominen sobre los efectos ocasionados por las interacciones. Por eso no parece que puedan modificar la curva LNT de forma significativa, si bien, estos efectos pueden incrementar o disminuir el riesgo de cáncer en el rango de bajas dosis respecto de lo que predice el modelo LNT.

Pese a esta afirmación anterior, el Comité BEIR VII establece:

“hasta que no se diluciden los mecanismos de los efectos bystander, especialmente los relacionados con organismos intactos y hasta que no sean reproducibles estos efectos para radiación de baja LET (fotones) en el rango 1-5 mGy, no puede considerarse la modificación de la relación lineal del modelo LNT”.

4. Inestabilidad genómica.

Es un fenómeno que consiste en que la progenie celular queda afectada por el daño hecho al DNA de la célula padre. La evidencia disponible en tejidos humanos expuestos a bajas dosis de radiación sugiere que este fenómeno se observa en caso de radiación alfa. Pero no se encontró correlación entre las características heredables de la inestabilidad genómica inducida por radiación de baja transferencia lineal de energía (LET) y las leucemias/linfomas inducidos por la radiación en ratones de laboratorio. Se concluye que la susceptibilidad a leucemias/linfomas inducidos por radiación no está correlacionada con la inestabilidad genómica inducida por la radiación. Por eso no deben ser tenidas en cuenta estas consideraciones de inestabilidad genómica como apoyo a la no linealidad en ausencia de datos más convincentes en sentido contrario al que se ha encontrado en los ratones de laboratorio.

Conocimiento experimental de la acción de la radiación en las células de humanos

Partiendo de la idea de que la doble rotura en la molécula de DNA es consecuencia de la acción de la radiación y que se trata de un mecanismo básico para explicar la inducción de cáncer, se ha buscado un marcador de dicha doble rotura en la doble hélice (DSB). Hay un gran interés en el uso de la histona fosforilada o γ -H2AX. Parece ser que este marcador se relaciona directamente (una a una) con las roturas de enlaces en la molécula de DNA y se detecta por inmunofluorescencia. Se han realizado algunos estudios in vivo en individuos después de haberlos sometido a exámenes de TC. Puede llegar a ser una herramienta útil para cuantificar el daño a las moléculas de DNA en el uso de radiación utilizada en Radiodiagnóstico. Sin embargo, actualmente tanto los datos como su interpretación no son concluyentes.

Estimaciones de riesgo de cáncer inducido a partir de estudios epidemiológicos.

- Para detectar exceso de riesgo de cáncer por la acción de bajas dosis o bajas tasas de dosis de radiación, con la potencia estadística suficiente (p.ej. 80%), el tamaño de la muestra necesaria para conseguirlo tiene que ser muy grande.
- A menor número de muertes por cada Sv extra de radiación, mayor ha de ser el número de casos analizados para poder dar, con significación estadística, el exceso de riesgo de cáncer.
- El número de casos es aproximadamente proporcional a la inversa del cuadrado del coeficiente que expresa el exceso relativo de riesgo (ERR).
- Al hacer estimaciones de riesgo de cáncer hay que tener en cuenta la presencia de diversas fuentes de incertidumbre:

1ª) Incertidumbre derivada de la extrapolación a dosis bajas de los datos obtenidos para dosis altas y altas tasas de dosis.

2ª) Incertidumbre de extrapolar el riesgo de cáncer debido a una exposición por la incidencia del riesgo espontáneo de cáncer debido a la edad de la persona.

3ª) Incertidumbre debida a la aplicación de los datos de una cohorte a otra población en la que la incidencia basal de cánceres es distinta. A esto se le llama "transporte del riesgo".

- También hay que tener en cuenta las características de las personas expuestas:

1) Edad

2) Comorbilidades

3) Sexo

1. Hay una clara relación entre dosis de radiación y riesgo de cáncer a lo largo de la vida en el caso de irradiación de niños. Se han establecido los siguientes datos para el valor del exceso de riesgo relativo (ERR) por cada Sv de radiación: ERR/Sv = 9.5 para niños <10 años y ERR/Sv = 3.0 para pacientes entre 10 y 19 años.

Puede entenderse esta notable diferencia por:

- Gran número de años de vida para desarrollar un cáncer después de la exposición.
- Alta radiosensibilidad de los tejidos de los niños por:

* Gran proporción de células madre

*Gran número de células que se encuentran en la fase G2 del ciclo celular.

2. Las comorbilidades pueden afectar a la esperanza de vida y, en consecuencia, al número de años de vida para que se desarrolle un cáncer por la exposición a la radiación.
3. En general, los valores de ERR son mayores para las mujeres que para los hombres. Se tienen datos de pacientes con fibrosis quística a los que se les ha realizado una Tomografía Computarizada anual de tórax. Se han dado los siguientes valores para ERR:

| HOMBRES | MUJERES | |
|---------|---------|-------------------------------|
| 0.02% | 0.07% | Para supervivencia de 36 años |
| 0.08% | 0.46% | Para supervivencia de 50 años |

Una posible explicación de los mayores valores de ERR para mujeres es su mayor riesgo de desarrollar un cáncer de tiroides y por la alta radiosensibilidad del tejido mamario femenino.

Por último, pero no menos importante, deben tenerse en cuenta la acción de los factores medioambientales en la población de pacientes. Pueden significar una muy importante fuente de confusión e incertidumbre en los datos de cáncer inducido por radiación. Sin embargo, los diferentes estudios epidemiológicos sobre los efectos de bajas dosis y bajas tasas de dosis no los tienen en cuenta.

Opiniones de Organismos sobre los modelos dosis-riesgo a bajas dosis.

La Agencia Norteamericana de Protección Medioambiental (USEPA) mantiene que el modelo LNT debe usarse como el mejor supuesto por defecto hasta que no haya evidencia contundente que asegure que el mecanismo biológico de la carcinogénesis es inconsistente con la LNT.

En Septiembre de 2018 se publicó (Cardarelli and Ulsh, Dose-Response:An International Journal) el siguiente planteamiento contrario al modelo LNT:

La aceptación del modelo LNT no es consistente con las bases científicas correspondientes a un diseño de estudio que acepte la hipótesis nula (NO HAY EFECTO A BAJAS DOSIS) excepto si hay fuerte evidencia (p.ej. con significación estadística $p < 0.05$) que sugiera la validez de la otra posición (LNT ES VALIDO A BAJAS DOSIS).

El peso de la prueba ha de ser dada por aquellos que aseguren que el modelo LNT es correcto, no por aquellos que proponen la hipótesis nula de que no hay efecto a bajas dosis. Esta argumentación desplaza el peso de la prueba: hay que demostrar que LNT no es válida, lo cual es un objetivo imposible de alcanzar. Siempre puede argumentarse que el riesgo predicho por LNT existe pero que es demasiado pequeño para ser detectado, convirtiendo la hipótesis LNT en imposible de comprobar.

La evidencia científica debe permitir el rechazo de la hipótesis nula en favor de la hipótesis alternativa, es decir, que haya efectos detrimentales para la salud a bajas dosis como predice el modelo LNT; o que no haya efectos detrimentales para la salud a bajas dosis pero que sí que hay efectos a altas dosis, como predice el modelo de relación con dosis umbral; o que hay

efectos beneficiosos para la salud a bajas dosis, como predice el modelo de hormesis.

Un argumento biológicamente plausible basado en la evidencia científica más reciente sugiere que diversos procesos biológicos de protección en las células se desarrollan después de ocasionar un daño inicial a la molécula de DNA. Así conseguiría el organismo evitar el potencial desarrollo de un cáncer. Esto ya había figurado en la posición de la NCRP, hace unos 18 años:

Se han aportado datos en el rango LDDR (bajas dosis y bajas tasas de dosis) que proporcionan, a juicio de algunos autores, evidencia de que las respuestas del organismo son distintas a las dadas en el caso de altas dosis: Los estudios de mutaciones en moscas de la fruta han confirmado que la relación dosis-respuesta tiene un umbral e incluso cabe la posibilidad de hormesis. La existencia de umbral se ha observado en ratones, células híbridas humano-hamster y en células humanas.

Se está intentando aportar evidencia científica en los últimos años por aquellos que se oponen a la validez de LNT, diciendo:

Como la célula es capaz de reparar un importante daño endógeno al DNA sin que se produzcan consecuencias mutagénicas, un pequeño incremento de tal daño en el DNA debido a baja dosis de radiación deberá, de forma igualmente eficiente, ser reparada. Las tasas de mutación solamente se incrementarán en caso de altas dosis y altas tasas de dosis, en cuyo caso se excede la capacidad celular de perfecta reparación del DNA.

Por otra parte, el mecanismo que induce "la inestabilidad genómica inducida por radiación" parece que implica un blanco no nuclear y una alta regulación del stress oxidativo, que es también el principal mecanismo del daño metabólico al DNA. Estas observaciones experimentales no son compatibles con el mecanismo de un único impacto que es la base de la justificación microdosimétrica de la hipótesis LNT.

Por todo lo anterior, muchas organizaciones profesionales han avisado explícitamente acerca de posibles errores en la estimación de riesgos en el caso de bajas dosis de radiación debido a las grandes incertidumbres asociadas con los datos epidemiológicos.

Incluso USEPA, que mantiene a ultranza el modelo LNT, afirma: "En general, la epidemiología no puede usarse para detectar y cuantificar los efectos carcinogénicos de la radiación para dosis por debajo de 100 mGy de radiación de baja LET debido a las limitaciones estadísticas".

Los organismos internacionales de expertos han expresado reiteradamente sus precauciones a la hora de aplicar el modelo LNT para calcular los riesgos hipotéticos debidos a las exposiciones LDDR.

Por otra parte, la aplicación del modelo LNT a poblaciones descansa sobre el concepto de dosis efectiva colectiva, es decir el resultado de multiplicar dosis en general bajas a un individuo de una población por el conjunto de los individuos de esa población. Pues bien, el Comité Científico sobre los Efectos de la Radiación Ionizante de Naciones Unidas (UNSCEAR) ha establecido en relación con la dosis efectiva colectiva:

"No se recomienda multiplicar dosis muy bajas de radiación por gran número de individuos para estimar los valores de los efectos a la salud inducidos por la radiación, en una población expuesta a dosis de valores equivalentes a, o menores que, los niveles de la radiación natural de fondo".

Asimismo, la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) advierte:

"La dosis efectiva colectiva no se debe usar como una herramienta para estudios epidemiológicos y es inapropiado su uso en proyecciones de riesgo, debido a que conlleva grandes incertidumbres biológicas y estadísticas. Específicamente el cálculo de muertes por cáncer basado en las dosis efectivas colectivas obtenidas de multiplicar exposiciones triviales por grandes poblaciones no es razonable y debe evitarse."

Opiniones en contra de LNT a bajas dosis

La Health Physics Society (HPS)-2017 en USA ha concluido:

Dosis con valores de unos 100 mSv por encima de la radiación de fondo, no ocasionan efectos en la salud estadísticamente diferentes de cero. Con propósitos de protección radiológica y para establecer límites de exposición a la radiación, los actuales estándares

y prácticas están basados en la cuestionable premisa de que cualquier dosis de radiación, por pequeña que sea, puede ocasionar efectos detrimentales a la salud tales como cáncer o daño genético transmisible. Implícito en esta hipótesis LNT es el supuesto central que los efectos detrimentales ocurren proporcionalmente a la dosis de radiación recibida (NAS/NRC 2006). Sin embargo, debido a las incertidumbres estadísticas en la respuesta biológica para dosis próximas a las correspondientes al fondo natural, la hipótesis LNT no proporciona proyecciones ajustadas de incidencia futura de cáncer como consecuencia de exposición a bajos niveles de radiación.

Otras sociedades de Física Médica y Radiología también se han manifestado de manera análoga:

AAPM (American Association of Physicists in Medicine)- 2017:

“Actualmente, no hay evidencia epidemiológica convincente de incremento en la incidencia de cáncer o de mortalidad debido a bajas dosis de radiación (<100 mSv). Ya que las exposiciones para obtener imágenes médicas son típicamente menores de 100 mSv, siempre que estas exposiciones estén justificadas desde el punto de vista médico, los beneficios al paciente son altamente superiores a los pequeños riesgos potenciales. La AAPM no considera conveniente describir los riesgos potenciales asociados con las imágenes médicas, usando predicciones hipotéticas de incidencia de cáncer y muertes. Estas predicciones son contrarias a las directivas de las organizaciones de protección radiológica, son altamente especulativas y pueden conducir a una información sensacionalista en los medios de publicación, dando lugar a que algunas pacientes teman o rehúsen la realización de imágenes médicas con radiación.

IOMP (International Organization for Medical Physics)- 2013:

“Las estimaciones de cáncer y muertes por cáncer inducidas por la radiación médica con bajas dosis y bajas tasas de dosis son altamente especulativas debido a las incertidumbres sistemáticas y aleatorias que tienen. Estas incertidumbres incluyen: incertidumbres dosimétricas; incertidumbres epidemiológicas y metodológicas; incertidumbres debido a la baja potencia estadística y precisión en los estudios de riesgo de radiación; incertidumbres en la modelización de los datos de riesgo de radiación, generalización de las estimaciones de riesgo para

poblaciones diferentes y apoyo de estudios epidemiológicos en observaciones en vez de en datos experimentales.

SPR (The Society for Pediatric Radiology)- 2001:

Es importante afirmar que no se ha probado que la radiación usada en los estudios de TC cause cáncer durante la vida completa de los niños. El muy pequeño riesgo de cáncer debido a la exposición a la radiación es una ESTIMACION y está basado en información y resultados estadísticos que son objeto de debate.

ARPS (Australasian Radiation Protection Society)- 2013:

“Hay insuficiente evidencia epidemiológica para establecer una relación dosis-efecto para dosis efectivas menores de unas pocas decenas de mSv en un año por encima del nivel de radiación de fondo .. por lo que no puede derivarse una inferencia en relación al riesgo para la salud o riesgo de fatalidad de un individuo debido a una dosis efectiva menor de 10 mSv en un año. Para dosis individuales < decenas de mSv en un año, las inferencias de riesgo son inadecuadas y tienen una gran incertidumbre que incluye la posibilidad de riesgo cero”.

ANFM (French National Academy of Medicine)- 2005:

“Los estudios epidemiológicos realizados para determinar el posible riesgo carcinogénico de dosis <100 mSv no han sido capaces de detectar riesgos estadísticamente significativos incluso en grandes cohortes o poblaciones. Es altamente improbable que la asignación de riesgos carcinogénicos pueda estimarse o establecerse para tales dosis a través de estudios de casos control o del seguimiento de cohortes. Incluso para varios cientos de miles de sujetos, la potencia de tales estudios epidemiológicos no será suficiente para demostrar la existencia de un muy pequeño exceso en la incidencia de cáncer o mortalidad que se añada a la incidencia natural de cáncer que, en poblaciones no irradiadas es ya muy alta y fluctúa con el estilo de vida. Solamente comparaciones entre regiones geográficas con alta y baja irradiación natural de fondo y con estilos y condiciones similares de vida podrá proporcionar información valiosa para este rango de dosis y tasas de dosis. Los resultados de los estudios que se están realizando en Kerala (India) y en China, necesitan ser cuidadosamente analizados.

Evidencia científica soportando las conclusiones francesas han sido aportadas en los recientes años lo que desmonta la afirmación del consenso generalizado entre organismos de expertos en soporte del modelo LNT.

Scientists for Accurate Information (SARI)-2015:

Han solicitado a la US Nuclear Regulatory Commission (NRC) "que la NRC simplifique y cambie la Part 20 para eliminar el uso del paradigma LNT y que tenga en cuenta la hormesis por radiación". Esta petición cita 36 referencias como apoyo. Las bases de la petición se encuentran en un artículo publicado en 2017 en Nucl Med Biomed Imaging con el llamativo título: Time to eliminate LNT: the NRC needs to adopt LT and eliminate ALARA.

El concepto LNT puede ser una herramienta pragmática útil para fijar normas en Radioprotección para dosis por encima de 10 mSv; sin embargo, no está basado en conceptos biológicos sustentados por nuestro actual nivel de conocimientos. No deberá usarse sin la debida precaución a la hora de extrapolar los riesgos asociados con bajas o muy bajas dosis (<10 mSv) especialmente para el análisis beneficios-riesgos exigidos a los radiólogos.

Los riesgos eventuales en el rango de dosis de los exámenes radiológicos (0.1 a 5 mSv hasta unos 20 mSv para algunos exámenes) deben estimarse teniendo en cuenta datos radiobiológicos y experimentales. Una relación empírica que se haya validado para dosis >200 mSv puede conducir a una sobreestimación de riesgos y esta sobreestimación puede desanimar a los pacientes a hacerse un examen útil e introduce un sesgo en las medidas de radioprotección para dosis muy bajas (<10 mSv).

Asimismo, el informe confirma la inadecuación del concepto de dosis efectiva colectiva para evaluar los riesgos de irradiación a la población.

NCRP (US National Council on Radiation Protection and Measurements)-2001

"Pocos estudios experimentales y esencialmente ningún dato con humanos pueden presentarse para probar o incluso proporcionar soporte directo al concepto LNT". "Es importante afirmar que las tasas de cáncer en la mayoría de las poblaciones expuestas a bajos niveles de radiación no se ha encontrado que se hayan incrementado de manera detectable y, en

muchos casos, las tasas observadas han disminuido".

Todas las opiniones anteriores están poniendo al modelo LNT en el ojo del huracán. En diciembre de 2017 la Nuclear Regulatory Commission (NRC) se ha manifestado oponiéndose al uso del modelo LNT a bajas dosis apoyándose en un par de observaciones:

1. La vida en la tierra se ha desarrollado en presencia de la radiación de fondo. Han funcionado los mecanismos celulares de reparación del daño a la molécula de DNA ocasionados por la radiación de fondo natural. El término "bajas dosis" son aquellas comparables a la radiación natural de fondo.
2. La Radioterapia, durante muchas décadas, ha demostrado claramente que una gran cantidad de radiación proporcionada en muchas pequeñas dosis es mucho menos tóxica que una única gran dosis, en contradicción directa a la LNT, precisamente debido a tales mecanismos de reparación.

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2017):

"incluso si uno concede validez al modelo LNT, no puede aplicarse adecuadamente a los individuos, sino solamente a poblaciones suficientemente grandes para promediar las diferencias interindividuales en sensibilidad a la radiación relacionadas con el sexo, edad, dieta y otros factores de estilo de vida y aquellos relacionados a biología intrínseca".

Una crítica durísima al modelo LNT y defensa a ultranza de la hormesis por radiación ha sido hecha por el Prof. Calabrese de la Universidad de Massachusetts, Amherst y que ha recibido muchos apoyos desde Rusia y Japón. Apoyándose en trabajos recientes los defensores de la hormesis han solicitado el cambio en las regulaciones de exposición a bajas dosis de radiación. Sin embargo, al lado de los "ejemplos" de hormesis por radiación hay que aducir que la mayoría de los científicos considera que no son convincentes sobre su generalidad. Thayer y cols, en 2005, hicieron una detallada crítica del modelo de hormesis. Algunas de las objeciones a la hormesis de radiación se basan en afirmar que sus defensores actúan en general haciendo un uso inadecuado de pruebas por:

- Seleccionar los datos que estén de acuerdo con la orientación que se quiere dar.
- Desvío sobre las bondades estadísticas como

intervalos de confianza, barras de errores, etc.

- Sobreexposición de frecuencias de la hormesis en las curvas dosis/respuesta y la conclusión que es un fenómeno adaptativo (en el sentido de evolución).

Puede observarse, pues, que la aplicación del modelo LNT y el principio ALARA (As Low As Reasonably Achievable) a la obtención de imágenes médicas con radiaciones está sometido a duras críticas. Varias sociedades profesionales de prestigio con experiencia en el ámbito de imágenes médicas radiológicas mantienen que la carcinogenicidad de las bajas dosis de radiación no ha sido demostrada y las estimaciones de riesgos debido a estas bajas dosis como las asociadas con los exámenes médicos radiológicos son especulativas y no demostradas.

Organismos a favor de LNT

Actualmente las posturas a favor de LNT están sustentadas por otras entidades de prestigio, si bien en algunos casos con posturas que dejan resquicios a la duda. Son:

- The International Commission on Radiological Protection (ICRP)
- The United Nations Scientific Committee on the Effects of Ionizing Radiation (UNSCEAR)
- The US Environmental Protection Agency (USEPA): La actual posición de USEPA es que hay que considerar al modelo LNT como válido hasta que no haya "evidencia convincente en sentido contrario", es decir, usar la LNT incluso aunque no haya evidencia científica para su mantenimiento.
- US National Academy of Sciences (NAS)

Todos estos organismos han afirmado que la LNT es una razonable manera de establecer regulaciones a las exposiciones a bajas dosis de radiación y que las estimaciones de riesgo para bajas dosis de radiación reflejan un amplio consenso científico.

Los análisis del Comité NAS1956 (BEIR) que

propusieron el modelo LNT no comportaban una postura unánime en relación con la pendiente de la recta de la relación dosis-efecto. Si es cierto que hubo acuerdo sobre el hecho de que los impactos de la radiación al material genético celular eran dañinos y se relacionaban con la dosis linealmente hasta dosis cero por lo que las dosis médicas deberían reducirse hasta el límite más bajo posible consistente con la necesidad diagnóstica. La radiobiología de los experimentos realizados en moscas de la fruta, saltamontes y plantas, con el soporte teórico de la teoría de un impacto, ha proporcionado apoyo al modelo LNT como hipótesis por defecto para interpretar la respuesta genética a bajas dosis.

Sin embargo, los estudios de los supervivientes de la bomba A indicaron que los RIESGOS GENETICOS en los humanos por unidad de dosis eran mucho menores que los esperados por aplicación del modelo LNT, lo que implicaba la necesidad de un cambio en la pendiente de la recta dosis-efecto.

El caso de la leucemia inducida por radiación

Como se ha comentado el documento elaborado por el Committee on Genetic Effects of Atomic Radiation of the National Academy of Science (NAS) en 1956 recomendaba la aplicación de un modelo lineal sin umbral LMT, para establecer el riesgo de mutaciones inducidas por la radiación en células germinales.

Un trabajo de Lewis publicado en 1957 recomendaba el modelo LNT para calcular el exceso de riesgo de cáncer debido a cualquier exposición a la radiación.

Pues bien, está demostrado por Cutler y Welsh en diciembre de 2015, que Lewis cometió un error al no establecer adecuadamente la incidencia de leucemia entre las poblaciones control del conjunto de las personas expuestas de Hiroshima y Nagasaki. La consecuencia de este error es que hay evidencia de que existe una dosis umbral para el exceso de riesgo de leucemia y que dicho umbral de radiación aguda es de 500 mSv para exceso de la incidencia de leucemia.

Por otra parte, algunos estudios han establecido que la predicción de riesgo de leucemia por exposición a la radiación sigue una relación cuadrático lineal.

En definitiva, el exceso de riesgo de leucemia inducida por radiación NO sigue el modelo LNT. Esta afirmación

está generalmente aceptada.

Consecuencias de la aceptación de un modelo de relación dosis-efecto

Téngase en cuenta que este asunto es de extraordinaria importancia. La aceptación de un modelo de relación dosis- riesgo de cáncer tiene como consecuencias:

- Establecer las normas reguladoras de uso de las radiaciones para proteger la salud humana.
- Proyectar los valores para fijar los riesgos de radiación de bajas dosis y bajas tasas de dosis en la población.
- Desarrollar instrumentos de medida que permitan establecer los niveles de radiación.

Hay que tener en cuenta que las consecuencias de estos debates afectan al público, a la normativa legal e incluso a los equipos que se construyen para la realización de exámenes radiológicos. Siempre habrá estudios que demuestren resultados distintos a la teoría dominante. Sin análisis estadísticos potentes, tales como metaanálisis y sin una aceptación de la teoría de la rotura de enlace por impacto único, la existencia de tales posturas opuestas no implica una base suficiente para concluir que la teoría dominante es errónea.

PROBABLE FUTURO DE LA RELACIÓN DOSIS-EFECTO

Verdaderamente puede afirmarse que lo que pasa en el rango de muy bajas dosis en humanos no está bien comprendido todavía. La región de dosis bajas es, plausiblemente, donde las sensibilidades individuales a carcinógenos pueden llegar a ser importantes. Tal como está el desarrollo de la investigación actualmente parece que tendremos que analizar de nuevo datos epidemiológicos en vez de radiobiológicos.

El posible principal precio que se paga por usar LNT es una posible sobreestimación significativa de cáncer a bajas dosis. La buena noticia en todo caso, es que si hay un error está en el lado de la precaución.

El modelo LNT es extremadamente conveniente (y es una razonable descripción en el rango de altas dosis) porque los efectos de distintas fuentes de radiación ionizante (fondo natural, imágenes médicas como el TC) pueden simplemente sumarse. Por ello

es muy probable que el modelo LNT continuará usándose en el futuro a medio plazo (es decir décadas) hasta que se disponga de una clara y predictiva comprensión de la respuesta del cáncer humano a bajas dosis que obligue a sustituirlo.

El modelo LNT está actualmente relegado a sustentar las normas legales porque es fácil de usar, aunque no es seguro en sus predicciones por las incertidumbres que arrastra. Por eso nadie debe sorprenderse si las tasas de cáncer observadas para exposición a bajas dosis de radiación caen por debajo de los predicho por el modelo LNT. El mantenimiento del modelo LNT a pesar de los datos en apoyo a la teoría de la hormesis no parece que esté todavía en cuestión. Parece extremadamente probable que no haya rápidos cambios en las regulaciones que están basadas en la aceptación de la LNT, cuyas consecuencias son:

1. El riesgo de cáncer por unidad de dosis de radiación que es aplicable en el rango de altas dosis, disminuye para dosis pequeñas.
2. No hay cantidad "segura" de radiación, es decir NO hay umbral de dosis por debajo del cual no se ocasionan efectos detectables.
3. Solo hay que tener en cuenta el valor de dosis total, no la tasa de dosis.

Desde hace años se ha ido imponiendo la idea de que, si bien la relación de proporcionalidad lineal entre dosis y efecto es satisfactoria para altas dosis, no hay muchas razones para mantenerla para dosis <100 mSv.

El autor de este discurso acepta el modelo LNT y, en consecuencia, su aplicabilidad para establecer los valores de ERR en el rango LDDR, sin que le abandone totalmente la duda ya que se encuentran datos para mantenerla. Por ejemplo, el valor del factor de eficacia para dosis y tasa de dosis, DDREF, es diferente incluso por los organismos que se han manifestado totalmente a favor del modelo LNT.

A continuación, se usará el modelo LNT para analizar los riesgos de cáncer debido a exploraciones de Tomografía Computarizada en pacientes pediátricos.

PROTECCIÓN DEL PACIENTE PEDIÁTRICO EN ESTUDIOS DE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA.

Datos sobre el uso de la Tomografía Computarizada.

La Tomografía Computarizada es una herramienta indispensable en el diagnóstico médico actual. El uso de la TC ha crecido de manera continua desde su introducción en la década de 1970. De hecho, entre los años 1996 y 2005 se ha doblado el número de exámenes de TC realizados a niños menores de 5 años y se ha triplicado en los de 5 a 14 años; luego permaneció estable entre 2006 y 2007 y a partir de entonces ha comenzado a disminuir. En Alemania se ha observado una disminución de un 29% en los exámenes de TC desde 2006 a 2012.

Más de 60 millones de exámenes de TC se realizaron en los Estados Unidos en 2006; aproximadamente 4 millones de estos 60 millones se realizaron a niños. Japón, USA y Australia encabezan el ranking mundial de número de TC por cabeza, con 64, 26 y 18 scanner por millón de ciudadanos, respectivamente.

De manera constante se observa un incremento en la petición de estudios de TC a niños. Se debe, parcialmente a las mejoras técnicas. Un tomógrafo helicoidal puede realizar el estudio en niños sin necesidad de sedación. La TC es una herramienta estándar en diagnóstico para detección de cáncer pediátrico, traumatismos, cálculos renales, apendicitis y enfermedades cardíacas.

No puede perderse de vista que se trata de un examen que implica la exposición del paciente a la radiación ionizante. Esto significa un factor de riesgo de cáncer y el riesgo más alto se da en niños. Aunque los riesgos son pequeños, el incremento en el uso de TC en niños lo convierte en un importante problema de salud pública

La velocidad, seguridad, versatilidad y disponibilidad de la tecnología de TC ha hecho aumentar rápidamente el número de estudios en pacientes pediátricos pese a las relativamente altas dosis de radiación en comparación con la Radiología convencional. Este incremento no ha estado acompañado de la suficiente atención para adaptar a los niños los protocolos de exámenes desarrollados para adultos. El resultado es que las dosis recibidas por los pacientes pediátricos pueden ser de dos a seis veces mayores de lo necesario. Las dosis efectivas variaron entre 0.03 a 69.2 mSv por scan. Una dosis efectiva de 20 mSv o mayor fue dada a un porcentaje de estudios de abdomen/pelvis comprendido entre el 14% y el 25%: un 6% a 14% de los estudios de columna y un 3% a 8% de los estudios de tórax.

Numerosas organizaciones internacionales incluyendo la ICRP, OIEA (International Atomic Energy Agency) y la Comisión Europea han hecho recomendaciones con el objetivo de minimizar las dosis de TC, particularmente en la población pediátrica. La Comisión Europea ha publicado el documento European Guidelines on Quality Criteria for Computed Tomography en que fija un conjunto de criterios de calidad para exámenes de TC en adultos. La FDA estadounidense (US Food and Drug Administration) ha publicado también un conjunto de recomendaciones con el objetivo de conseguir dosis tan bajas como sea razonablemente posible alcanzar, especialmente para niños.

Hay opiniones en contra de estos planteamientos como el manifestado por la SPR (The Society for Pediatric Radiology):

“Es importante afirmar que no se ha probado que la radiación usada en los estudios de TC cause cáncer durante la vida completa de los niños. El muy pequeño riesgo de cáncer debido a la exposición a la radiación es una ESTIMACION y está basado en información y resultados estadísticos que son objeto de debate.

En los últimos años, nuevos estudios de pacientes pediátricos a los que se les han hecho exámenes médicos con tomografía computarizada han señalado incrementos en los riesgos debidos a relativamente bajas dosis (aunque proporcionadas con altas tasas de dosis). La consecuencia fue que la prensa cubrió esta información concluyendo:

“los nuevos datos confirman que el riesgo de cáncer asociado con la radiación debida a la TC es muy pequeño, pero no es cero”.

Sin embargo, estos pronunciamientos no han resistido un detallado escrutinio científico, pues se han identificado diversas incertidumbres en estos estudios:

1. Las dosis individuales no se miden directamente, sino que se aceptan unas dosis “típicas”
2. Las dosis aplicadas fueron las propias de adultos y no se aplicó disminución para pacientes pediátricos
3. La motivación o petición del estudio de TC no se consideró.

Precisamente este último punto se ha comentado diciendo “Una de las asociaciones más fuertes

observadas ha sido para los gliomas, pero no se controló la enfermedad cerebral previa. Las patologías y daños en la cabeza son una razón común para pedir estudios de TC de cabeza en niños, y pueden estar asociados con tumores cerebrales.”

Tanto UNSCEAR como NCRP concluyen de manera similar: Las estimaciones de riesgo deben contemplar las indicaciones para los TC pues los cánceres pueden deberse a la situación médica del niño en vez de a la dosis dada por la TC. De hecho, esta no consideración del estado clínico del paciente ha llevado a que estudios recientes hechos en Francia y Alemania han demostrado que es necesario considerar la razón de la petición del estudio de TC para no inflar las estimaciones de riesgo achacables a la radiación.

La dosis efectiva de un paciente sometido a un estudio de TC se calcula a partir de la medida del producto Dosis-Longitud (DLP), el cual se deriva de la medida del denominado CTDIvol (índice de dosis volumétrico en Tomografía Computarizada). A partir del DLP se puede obtener el valor de dosis efectiva, haciendo uso de un factor k (mSv/mGy cm) lo que implica la incorporación de nueva incertidumbre. A pesar de ello, se ha desarrollado un estimador de riesgos para dosis pediátricas en TC cuantificando los riesgos individuales asociados con el examen radiológico pero los propios autores del sistema de cálculo estiman que el error resultante de la aplicación de su estimador puede llegar a ser del 300%.

¿Cuáles son los riesgos debidos a la radiación utilizada en TC?

Como hemos visto en la primera parte del discurso hay controversia en relación con los efectos debidos bajas dosis y bajas tasas de dosis. Actualmente tenemos que afirmar que las dosis asociadas a los procedimientos de TC ocasionan una posibilidad muy baja de inducir cáncer. Ahora bien, como también se ha comentado anteriormente, la mayor sensibilidad de los niños a la radiación y al rápido crecimiento del uso de TC en pediatría y la posibilidad de que la exposición a los niños a la radiación esté incrementada por circunstancias técnicas, obligan a extremar las precauciones para minimizar la dosis de radiación.

Las dosis de radiación debidas a procedimientos de TC varían de paciente a paciente. La dosis de radiación dependerá de:

- Tamaño de la parte del cuerpo examinada
- Tipo de procedimiento
- Tipo de equipo de TC y el modo de uso

Estos tres factores pueden hacer variar por un factor de 10 o más los valores típicos de dosis efectiva, que son muy variables de país en país, lo que ha llevado a establecer los denominados niveles de referencia en diferentes países. A título de ejemplo, se dan los valores de niveles de dosis de referencia propuestos por la Comisión Europea en 2015:

EXAMENES DE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA PEDIÁTRICA NIVELES DE DOSIS DE REFERENCIA (dados en CTDIvol y DLP)

| Examen | Grupo de edad (años) | CTDIvol mGy | DLP mGy cm |
|---------|----------------------|-------------|------------|
| Cabeza | 0 | 25 | 300 |
| | 1 | 25 | 370 |
| | 5 | 38 | 505 |
| | 10 | 53 | 700 |
| | 15 | 60 | 900 |
| Tórax | 0 | 2.7 | 45 |
| | 1 | 3.3 | 80 |
| | 5 | 5.6 | 115 |
| | 10 | 5.7 | 180 |
| | 15 | 6.9 | 200 |
| Abdomen | 0 | | 90 |
| | 1 | 5.7 | 160 |
| | 5 | 5.7 | 170 |
| | 10 | 7.0 | 290 |
| | 15 | 14 | 580 |

Una vez aceptado el modelo LNT, el riesgo para cáncer debido a la radiación es proporcional a la cantidad de dosis y no hay dosis completamente libre de riesgo. Un examen de TC con una dosis efectiva de 10 mSv puede asociarse con un incremento en la posibilidad de cáncer fatal de aproximadamente 1 por cada 2000.

TC en Pediatría y riesgo de cáncer inducido por la radiación

Este incremento en la posibilidad de cáncer fatal puede compararse con la incidencia natural de cáncer fatal que es (en USA) de 1 en cada 5 (400 por cada 2000). En el caso de niñas, se considera que un cáncer sólido inducido por radiación puede generarse por

cada 300 a 390 estudios de abdomen/pelvis; por 330 a 480 estudios de tórax y por 270 a 800 estudios de columna, dependiendo de la edad. Si se combina el riesgo natural de un cáncer fatal y el riesgo estimado debido a 10 mSv de un procedimiento de TC el riesgo total puede pasar de 400 por cada 2000 a 401 por cada 2000.

El riesgo de leucemia fue el más alto debido a los TC de cabeza para niños menores de 5 años de edad atribuyéndosele 1.9 casos por cada 10000 estudios. En USA donde se hace 4 millones de estudios pediátricos de cabeza, abdomen/pelvis, tórax o columna, puede considerarse que la radiación dada durante la realización de la TC sea la causa de 4870 futuros cánceres. Si se redujeran el 25% de las dosis más altas al valor de la mediana de los datos registrados para estos estudios, se podrían prevenir el 43% de estos cánceres.

Las dosis debidas a la TC son de 100 a 500 veces mayores que las de radiografía convencional y el consiguiente riesgo de cáncer en niños es mayor debido a la mayor sensibilidad a la carcinogénesis inducida por radiación y el buen número de años de vida que les quedan para desarrollar un cáncer. Un reciente estudio en UK encontró que los niños que hubiesen recibido en médula ósea una dosis de 30 mGy o mayor tenían un riesgo de leucemia que era 3.2 veces mayor y que los niños que hubiesen recibido una dosis en cerebro de 50 mGy o mayor tenían un riesgo de cáncer cerebral que era de 2.8 veces más que la población basal.

Las estimaciones de riesgos de cáncer a lo largo de la vida se hacen a partir de las dosis órganos observadas usando modelos de riesgo de cáncer específicos por edad y sexo dado en el documento Biological Effects of Ionizing Radiations (BEIR) VII (mama, colon, hígado, pulmón, ovarios, próstata, estómago, tiroides, vejiga, utero y leucemia) y los evaluados para esófago, oral, recto, páncreas, riñón y cerebro por Berrington de González y cols. Estos cánceres significan entre el 70 y el 85% de los cánceres de USA.

Los riesgos de cáncer sólido se estimaron a partir de las dosis órganos usando un modelo de dosis-respuesta lineal sin umbral, pero con un factor de eficacia de dosis y tasa de dosis de 1.5. El riesgo de leucemia se estima a partir de las dosis en médula ósea roja usando un modelo cuadrático-lineal.

Los investigadores del National Cancer Institute y de

la Society of Paediatric Radiology en los Estados Unidos han estimado el riesgo de morir de cáncer que es de 1 por cada 550 a los que se les haya hecho una TC abdominal y 1 por cada 1500 de una TC de cerebro, lo que significa aproximadamente un 0.35% de más muertes por cáncer en los pacientes que lo que se espera en la población en general. Hay que tener en cuenta que estos números se calcularon en el supuesto de que los niños se exploraban con los parámetros de TC propios para los adultos. Aunque el incremento de riesgo de cáncer es pequeño para cada individuo escaneado, el impacto en la salud pública es sustancial debido al gran incremento que está experimentado el número de exámenes de TC que se realizan.

Desde la perspectiva del paciente, los beneficios de un TC clínicamente necesario exceden con mucho al pequeño incremento en el riesgo de cáncer inducido por la radiación. Sin embargo, algunos estudios sugieren que una tercera parte de los scans de TC pediátricos son innecesarios y que si se eliminan reducirían el número de cánceres atribuibles a la TC en una tercera parte. Combinando las 2 estrategias: reducir los TC innecesarios y reducir el 25 % de las dosis más altas, se podrían prevenir el 62% de los cánceres relacionados con la radiación.

El riesgo de cáncer sólido inducido por radiación es el más alto en el caso de TC de abdomen/pelvis que, además, han experimentado un mayor incremento especialmente entre niños mayores. En muchos casos se realizan por dolor abdominal (40%) posible apendicitis (11%) o infección (6%), Téngase en cuenta que la ultrasonografía es una alternativa razonable para el diagnóstico de apendicitis sin usar radiación ionizante. La evidencia indica que hay que limitar el uso de TC si el hallazgo ultrasonográfico es negativo. Los riesgos de leucemia inducida por radiación y cáncer de cerebro son mayores por los TC de cabeza que son los más frecuentemente realizados en pediatría. Aunque la dosis efectiva del TC de cabeza es relativamente baja, las dosis al cerebro y médula ósea roja, son relativamente altas, especialmente para niños pequeños, dando lugar a los riesgos más altos de cáncer de cerebro y leucemia.

La importancia de la adecuada formación se pone de manifiesto en los datos aportados en un trabajo publicado en 2004 en que se demostraba que todos los pacientes y más del 70% de los médicos subestimaban las dosis debidas a los exámenes de TC. Incluso muchos de los encuestados no creían que la TC incrementara el riesgo de cáncer a lo largo de la vida, opinión compartida por el 53% de los

radiólogos encuestados en 2004 y el 91% de los médicos de urgencias.

Datos acerca de la situación en España y en Canarias.

Se han publicado los datos (Mayo 2018) de los números de pacientes a los que, en España, se les hizo algún estudio de TC. Actualmente dicho número es de 4 millones por año.

Pues bien, entre 1991 y 2013 a un total de 123729 pacientes niños y jóvenes menores de 21 años (el 56.3% y el 43.7% niñas) se les hicieron 205541 estudios. El estudio abarcó Cataluña, Valencia, Murcia, Navarra y Madrid. En esta población. Durante el periodo de estudio (1991-2013) al 72.5% de los pacientes se les hizo 1 TC; al 24.2% se les hicieron 2 y un 3.3% del total se les hizo 3 o más estudio de TC.

El desglose de los 123729 pacientes según la zona anatómica estudiada fue:

Cabeza/cuello: 80390

Torax: 12975

Abdomen/pelvis: 7011

Columna: 4233

Extremidades: 6745

El resto se dividió entre diversas partes anatómicas y/o área desconocida.

Los valores del producto dosis longitud (mGy cm) promedios para las diversas exploraciones registradas figuran en la siguiente tabla. También se dan en ella los valores de dosis efectiva obtenidos por aplicación de los siguientes valores para el factor k (mSv/mGycm):

Cabeza/cuello: 0.0021

Torax: 0.014

Abdomen/pelvis: 0.015

Producto dosis-longitud (DLP) y dosis efectiva (E)

| Zona | DLP (mGy cm) | E (mSv) |
|---------------|--------------|---------|
| Cabeza/cuello | 1050 | 2.2 |
| Tórax | 650 | 9.1 |
| Abdomen | 800 | 12 |
| Pelvis | 600 | 9 |

Contrariamente a los valores medidos que figuran en la tabla, está publicado en 2014 que dosis efectivas mayores que o iguales a 20 mSv se dan en el 14-25% de los estudios de abdomen/pelvis; en el 6-14% de los estudios de columna y en el 3-8% de los estudios de tórax.

Situación en Canarias

Los datos registrados en el Hospital Universitario de Canarias, HUC, correspondientes al Segundo Semestre de 2018 indica que a un total de 104 niños se les hicieron estudios de TC, desglosados como sigue:

Entre 0 y 5 años: 37

Entre 6 y 10 años: 23

Entre 11 y 15 años: 44

El desglose por edades y con los valores del producto dosis longitud así como los valores de referencia publicados por la Unión europea que figuran entre paréntesis en cada columna de la siguiente tabla, son:

Producto dosis-longitud, en mGycm, en exploraciones pediátricas de TC realizadas en el Hospital Universitario de Canarias (entre paréntesis se dan los valores de referencia publicados por la Unión Europea)

| R e g i ó n anatómica | 0-5 años | 6-10 años | 11-15 años |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------|
| Abdomen | 106 (27-125) | 121 (125-400) | 238 (400-500) |
| Cerebro | 500 (270-600) | 786 (620-900) | 913 (850-920) |

| | | | |
|--------|----------------|----------------|------------------|
| Cuello | 48 | 59 | 323 |
| Torax | 68 (52-230) | 55 (53-370) | 224 (105-200) |

Se observa que, en este Hospital, los datos de producto dosis área se encuentran dentro de los rangos establecidos por la Unión europea como valores de referencia.

La existencia de niveles de referencia es útil para el control de dosis en los exámenes radiológicos. Como puede verse en la tabla anterior, en el caso de procedimientos complejos, su aplicabilidad no es obvia aunque el asunto es muy importante habida cuenta de las dosis implicadas.

CONCLUSIONES

La Protección Radiológica Hospitalaria tiene un muy noble objetivo: conseguir que el uso de las radiaciones ionizantes en la práctica médica en general y en la Medicina diagnóstica en particular se lleve a cabo de forma que se apliquen en toda práctica las premisas de Justificación y Optimización de la práctica. Al mismo tiempo, ha de velar porque el personal sanitario expuesto por razón de su trabajo a radiaciones no reciba dosis superiores a los límites establecidos legalmente y siempre con el objetivo de que sean los menores posibles.

Para conseguir este objetivo, los conocimientos, procedimientos y técnicas de la Protección Radiológica Hospitalaria han de ser conocidos y asimilados por muy diverso personal del Hospital: médicos especialistas, médicos generalistas, radiólogos, técnicos, enfermeras, físicos médicos, radiofarmacéuticos, diseñadores de equipos, técnicos e ingenieros de mantenimiento, ingenieros biomédicos y clínicos, administradores, etc. Dada esta gran variedad de profesionales se comprende que es misión de los Servicios de Protección Radiológica realizar un intenso trabajo de educación y entrenamiento. Asimismo, expertos especialmente cualificados son necesarios para asegurar la realización de los trabajos de calibración, dosimetría y Control de Calidad que también han de formar parte del trabajo de Protección Radiológica.

Las dosis de radiación que reciben los pacientes

durante los estudios no están sometidas a ningún límite legal. El límite lo ha de poner el médico que manda la realización de la exploración mediante la adecuada justificación de la práctica. El médico especialista que realiza la exploración comparte con el médico prescriptor la responsabilidad de asegurar que la práctica está bien justificada, pudiendo si lo estima oportuno, suspender la realización de la exploración por déficit de justificación. Además, los Servicios de Protección Radiológica, velarán porque en su ámbito de actuación se establezcan valores de referencia para las dosis correspondientes a cada tipo de exploraciones radiológicas y asegurarán que las dosis que se imparten se encuentran por debajo de dichos valores de referencia. En caso de superarse los mismos se debe emprender investigación que asegure las causas de dicha superación.

Es importante no perder de vista que todo el trabajo de Protección Radiológica está presidido por la intencionalidad de disminuir tanto como sea razonablemente posible el riesgo de los efectos indeseados para la salud debidos a las radiaciones ionizantes. Es bien sabido, que evitar los efectos determinísticos es bien sencillo: basta con evitar alcanzar las dosis umbrales necesarias para que ocurran. El problema se encuentra en los efectos estocásticos. Actualmente, existen, como se ha visto, muchas ofensivas intelectuales para establecer algún modelo de relación dosis-efecto que tenga un apoyo superior al que tiene el actualmente seguido que es el modelo lineal sin umbral.

De manera particular, la aplicación de medidas de protección es especialmente relevante en el caso de exploraciones que impliquen dosis relativamente altas de radiación como es el caso de la TC. Aún más importante es esta consideración en el caso de pacientes pediátricos por las razones que hemos apuntado a lo largo de la exposición.

La FDA (Food and Drug Administration) norteamericana ha establecido guías para proteger a los pacientes pediátricos de la exposición indebida a la radiación y que se resumen en: (1) Mejorar los factores de exposición en TC para reducir innecesarias dosis de radiación al paciente pediátrico y realizar con frecuencia controles de calidad que validen los valores de dosis medidos; (2) reducir el número de procedimientos que requieran scans múltiples y (3) utilizar exámenes radiográficos alternativos con menor o ninguna dosis siempre que sea posible.

Para facilitar los ajustes de dosis a pacientes pediátricos, los fabricantes han incorporado controles automáticos

de exposición en sus equipos de TC. La importancia de la correcta formación del personal como palanca para reducir las dosis en pediatría, ha llevado a la IAEA a recomendar que haya una formación y entrenamiento específico de los técnicos implicados en TC pediátrica. Todos los estudios realizados han revelado la urgente necesidad de mejorar, en el personal médico, la comprensión de la exposición a la radiación.

La Tomografía Computarizada proporciona considerables beneficios, pero implica dosis relativamente altas. Es demasiado frecuente que técnicas apropiadas para adultos se usen en el caso de niños. Es importante que las dosis se mantengan en un mínimo mediante el diseño adecuado de protocolos, estrictos criterios de justificación, uso de controles automáticos de exposición y la elección cuidadosa de técnicas de barrido, incluyendo el uso de protocolos pediátricos.

Por todo ello, todas las personas que tengan responsabilidades en mayor o menor grado sobre la salud de los niños deben estar alerta para asegurar que la posible realización de prácticas radiológicas a estos pequeños se haga con todas las garantías que aseguren que los beneficios van a ser superiores a los riesgos debidos a la interacción de la radiación ionizante con la materia viva.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. ICRP, 201x.: : Diagnostic Reference Levels in Medical Imaging ,ICRP Publication LXX Ann.ICRP 4X(X-X) ICRP Ref 4836-8337-6684 (2016 January,1.1).
2. European Diagnostic Reference Levels for Paediatric Imaging PiDRL Guidelines, Final complete draft for PiDRL Workshop, 30 September 2015.
3. Almohiy H. Paediatric computed tomography radiation dose: A review of the global dilemma. *World J Radiol* 2014 Jan 28;6(1):1-6
4. International Atomic Energy Agency, International Action Plan For The Radiological Protection of Patients. In: Conference BoGG, ed, editors. Vienna:IAEA; 2002 pp.1-9, Available from
5. Mettler FA, Wiest PW, Locken JA, Kelsey Ca. CT scanning: patterns of use and dose. *J.Radiol Prot.* 2000;20:353-359
6. Kimberley E. Applegate and Nicholas G. Cost. Image Gently: A campaign to Reduce Children's and Adolescents' Risk for Cancer During Adulthood. *Journal of Adolescen Health* 52 (2013)S93-S97
7. Sheppard,JP; Nguyen,T; Alkalid,Y.;Beckett,J.S.; Salamon,N. and Yang I. Risk of Brain Induction from Pediatric Head CT Procedures; A Systematic Literature Review. *Brain Tumor Res Treat* 2018 Apr; 6(1):1-7
8. Pokora R., Krille L., Dreger S et al. Computed tomography in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113:721-728
9. Pearce,MS; Salotti,JA; Little,MP; McHugh,K;Lee,Ch. et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012; 380:490-505
10. Berrington de Gonzalez,A.; Salotti,JA; McHugh,K.; et al. Relationship between paediatric CT scans and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: assessment of the impact of underlying conditions *Br J Cancer* 2016 Feb 16; 114(4):388-394
11. Miglioretti,DL; Johnson E; Williams,A et al. The Use of Computed Tomographyt in Pediatrics and the Associated Radiation Exposure and Estimated Cancer Risk *JAMA Pediatr.*707-700(8)167; 2013
12. Shah DJ; Sachs RK and Wilson DJ Radiation-induced cancer: a modern view *Br J Radiol* 2012 Dec; 85(1020):e1166-e1173
13. Cardarelli II JJ and Ulsh BA It Is Time to Move Beyond the Linear No-Threshold Theory for Low-Dose Radiation Protection. *Dose-Response:An International Journal* July-September 2018
14. Beyea J. Lessons to be learned from a contentious challenge to mainstream radiobiological science (the linear no-threshold theory of genetic mutations) *Environmental Research* 154 (2017) 362-379
15. Cuttler JM and Welsh JS Leukemia and Ionizing Radiation Revisited. *Journal of Leukemia*3:202

(2015) <http://www.omicsonline.org/open-access/leukemia-and-ionizing-radiation-revisited-2329-6917-1000202.php?aid=65327>

16. Wood D.M. Recent developments in low-dose radiation response. October 2017
17. Wood D.M From radiation dose to cancer risk. November 2017
18. ICRP. ICRP Publication 103: the 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Ann ICRP, 2007; 37(2-4):1-332
19. Siegel JA; Sacks, B and Welsh JS, Time to terminate LNT: Radiation regulators should adopt LT. J Radiol Oncol. 2017; 1:49-53
20. Tubiana M; Feinendegen LE; Yang C; Kaminski JM. The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental data. Radiology 2009;251:13-22.