

Jornadas de Protección Radiológica en Medicina

Hospital Fernández, Buenos Aires, Argentina; 28 de Octubre del 2016

Exposición a Bajas Dosis de Radiación Ionizante:

Atribución de Efectos *vis-à-vis* Inferencia de Riesgo

Abel J. González

Autoridad Regulatoria Nuclear

Representante ante el United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR)

Miembro de la Commission of Safety Standards del OIEA

Ex-Vice-Presidente de la ICRP y del IRPA

Contenido

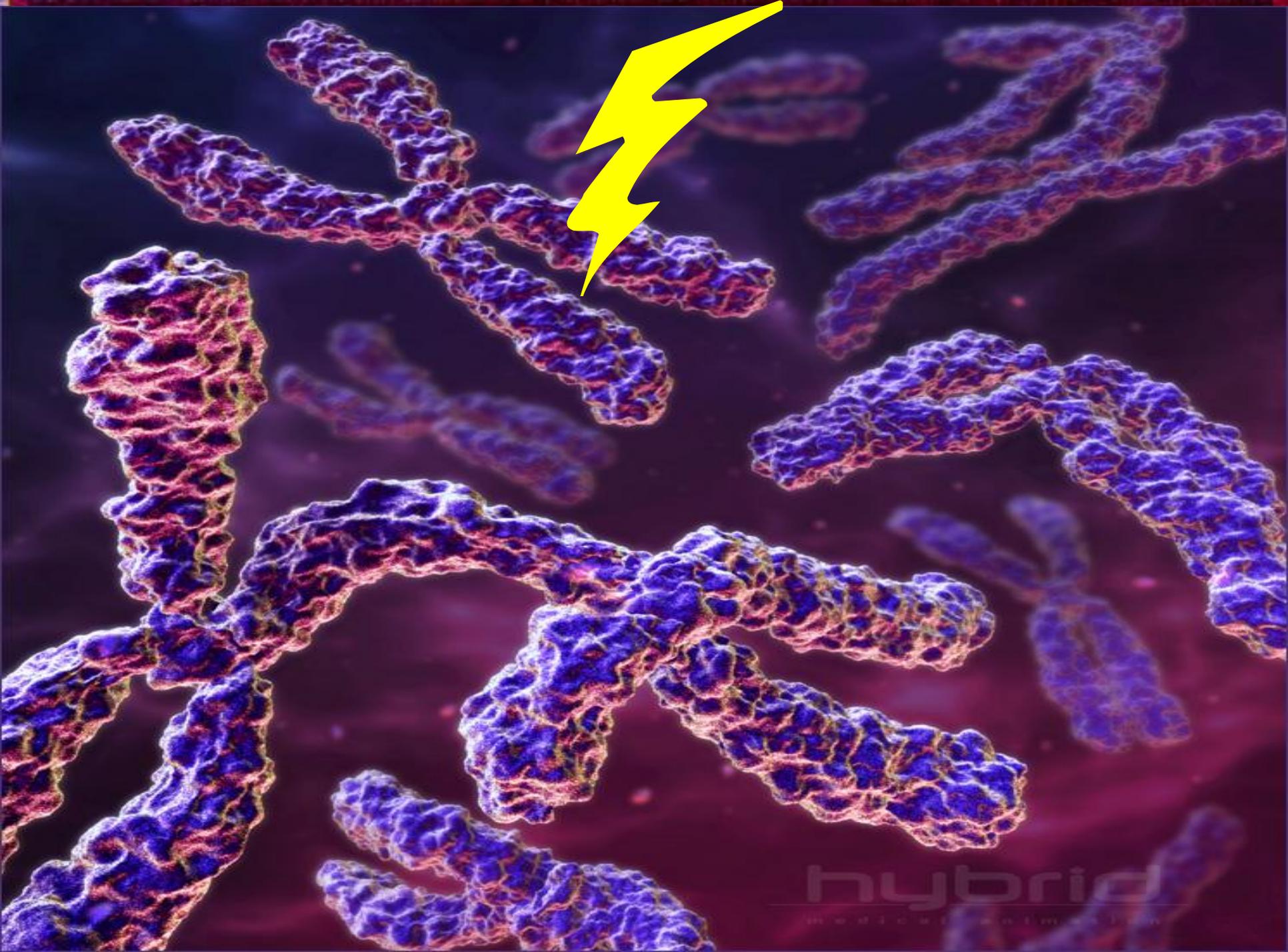
- (1) Conocimiento:** ¿Qué sabemos y que intuimos?
- (2) Conundrum**
- (3) Comprensión**
- (4) Atribución de efectos**
- (5) Inferencia de riesgos**
- (6) Conclusiones**

(1) Conocimiento

Resumamos lo que sabemos....

....y lo que intuimos!

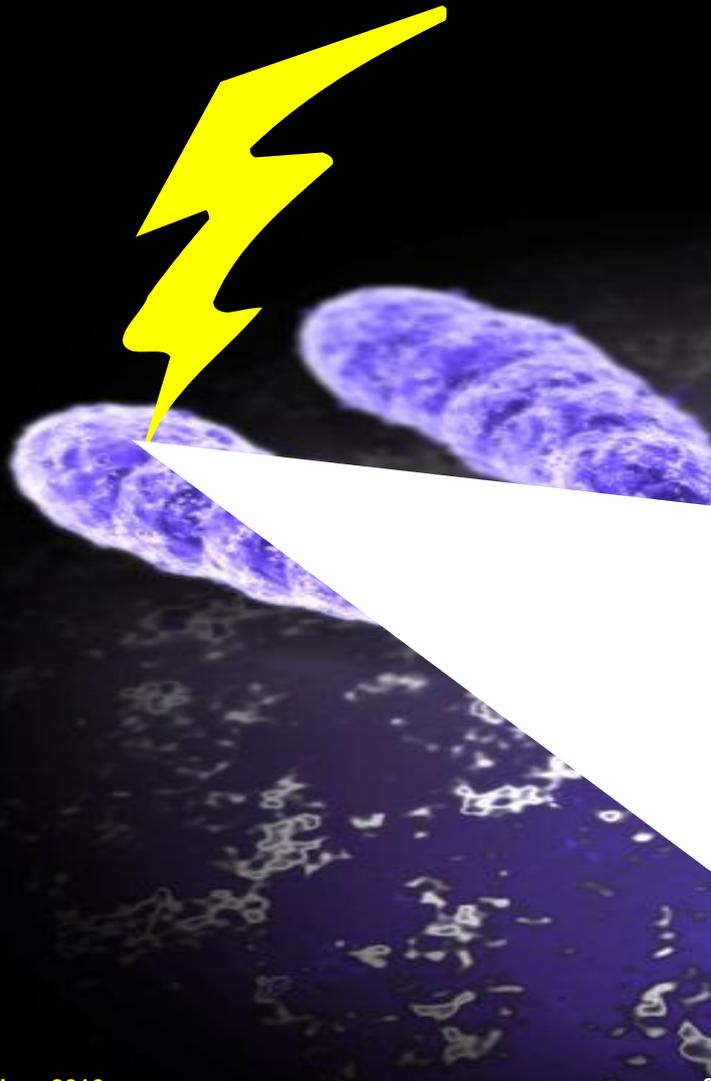
**Riesgo que la radiación
dañe al ADN**



hybrid

www.hybrid.com

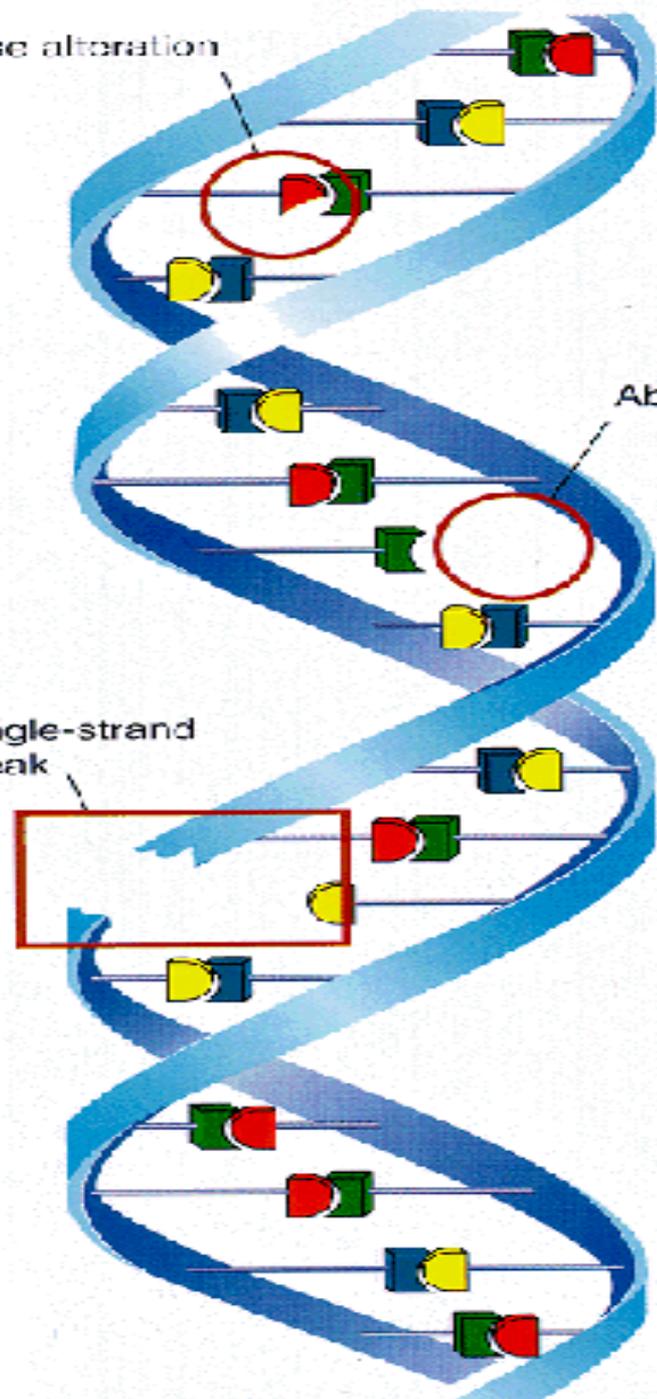
Mutation!

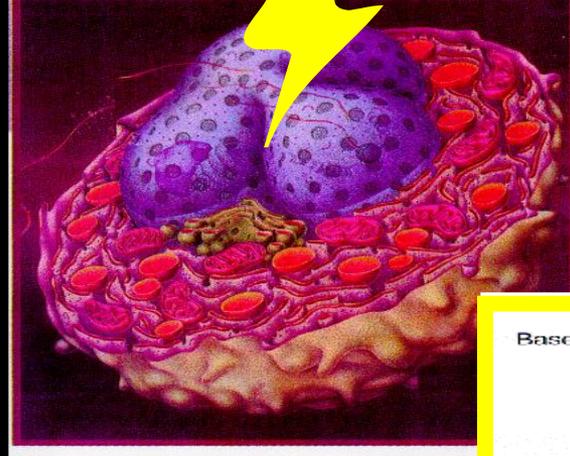


Base alteration

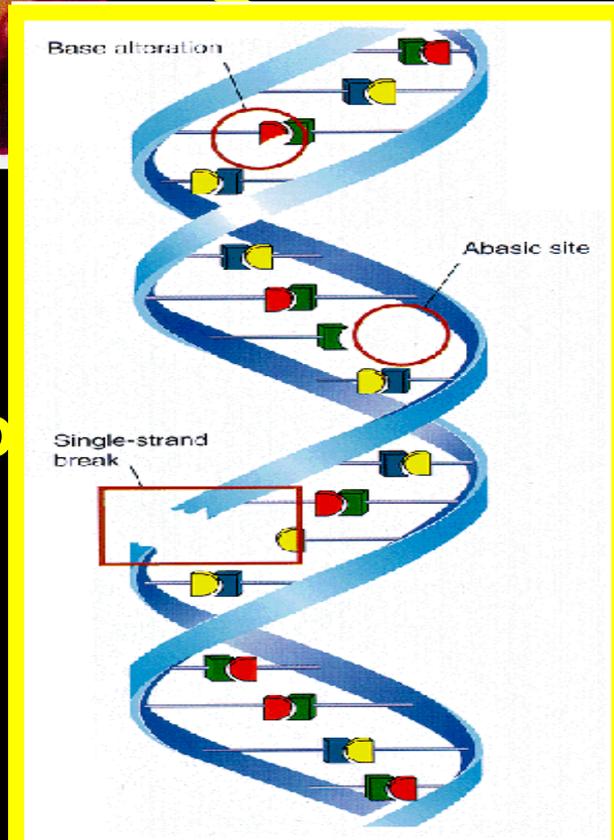
Abscise site

Single-strand break





**radiación
interacciona
con el núcleo
de una
célula!**



Probabilidad de mutaciones radio-inducidas

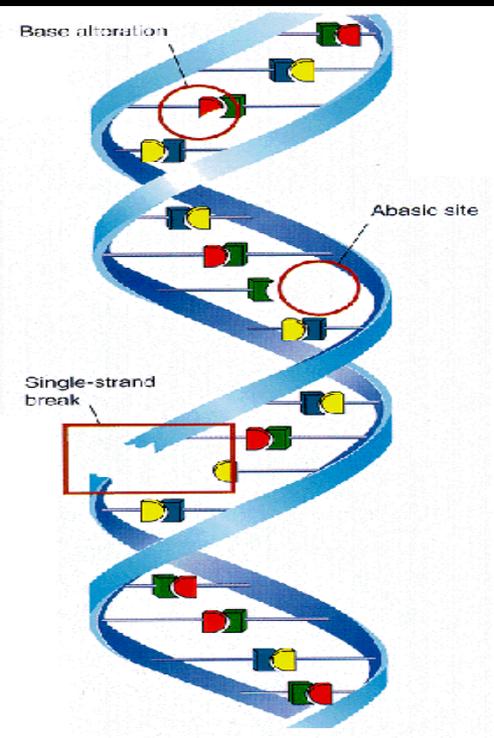
Probabilidad
of mutacion

$$p = a D + b D^2$$

$$p_D \cong (a D + b D^2) e^{-cD}$$

$$p = a D$$

Dosis



Mutación del ADN

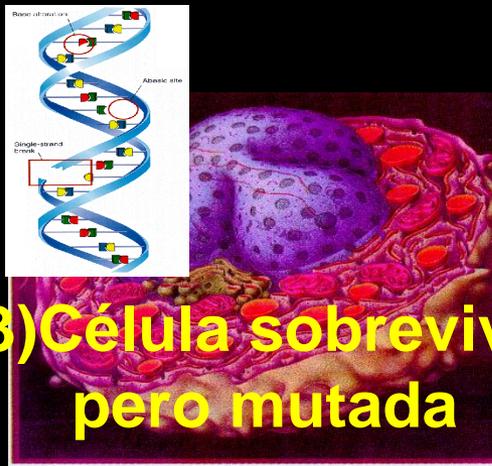
$$\rho_D \cong a D$$



Célula Viable



Célula no-viable



Célula mutada

Primer resultado posible: la mutación es reparada



Célula Viable

BASE ALTERADA →

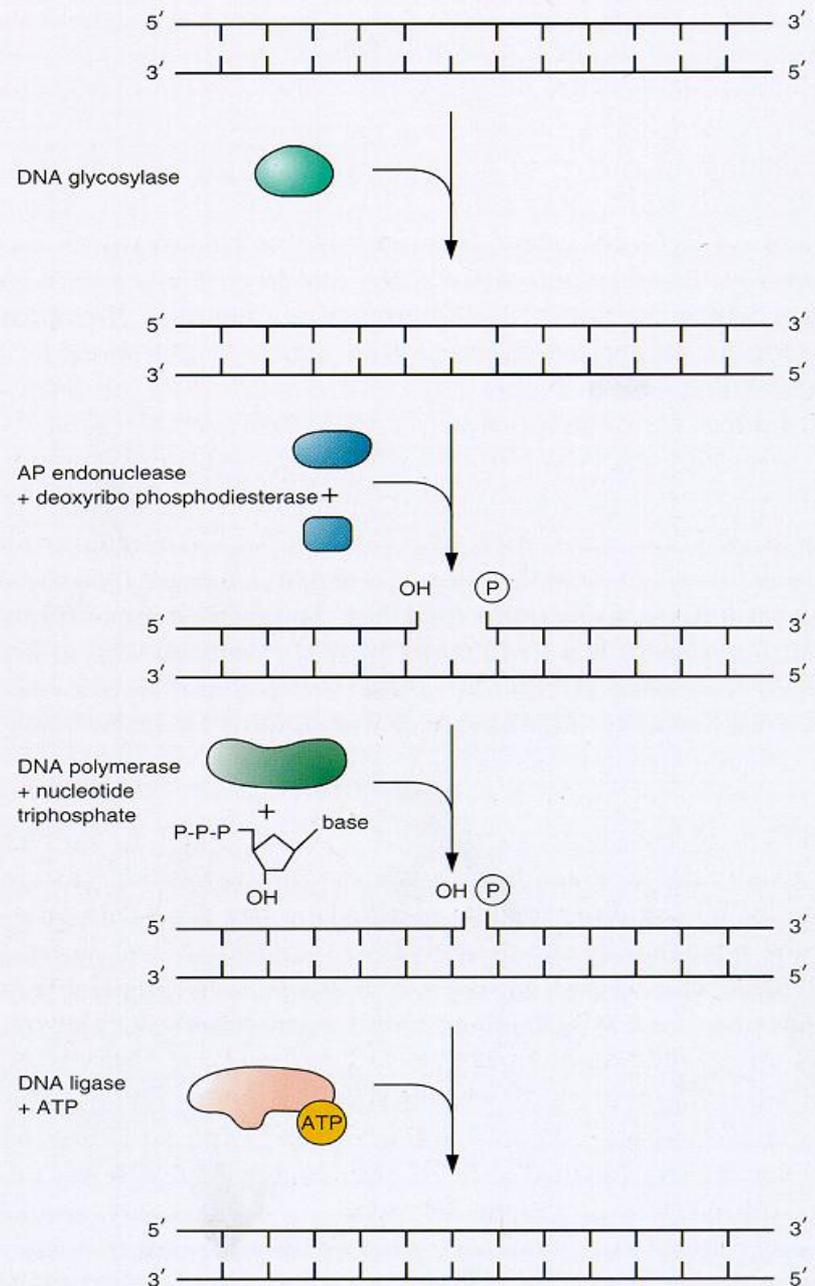
Lesión reconocida por la enzima *Glycosylasa* que libera la base dañada

AP-endonucleasa hace una incisión que libera el azúcar remanente

La brecha resultante se llena con *DNA-polymerasa*, pero queda una muesca en el DNA

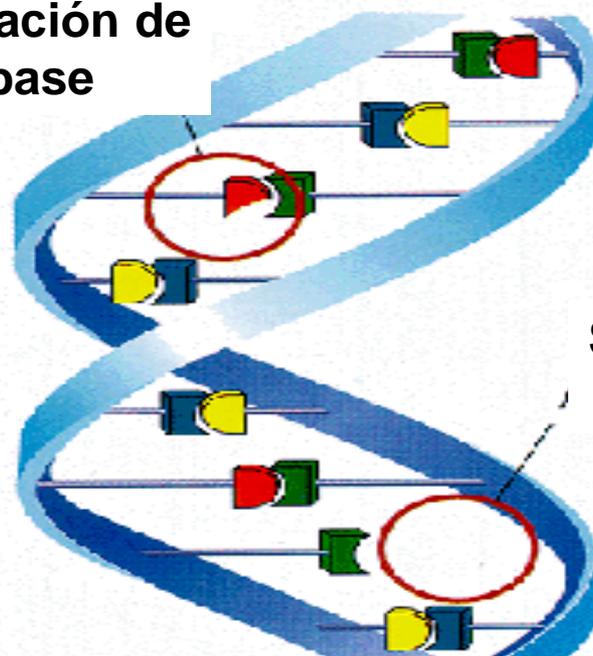
Se completa la reparación: *DNA ligasa* sella la muesca

EL DNA HA SIDO REPARADO SIN PÉRDIDA DE INFORMACIÓN GENÉTICA



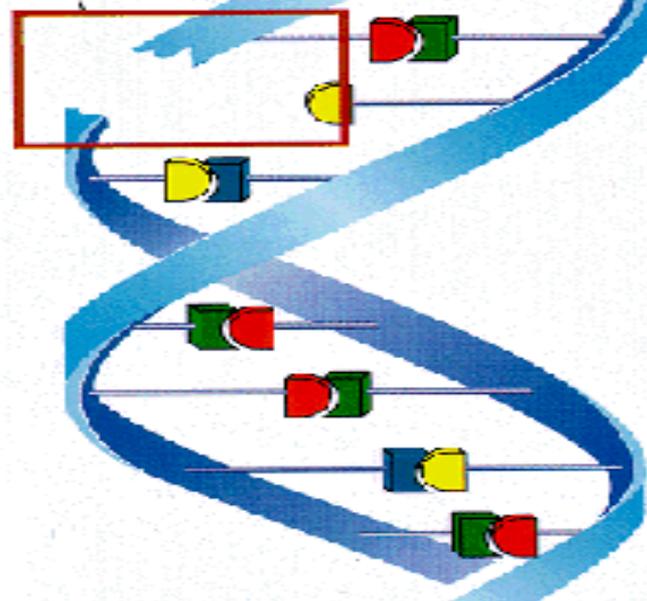
Daños simples y daños clastogénicos

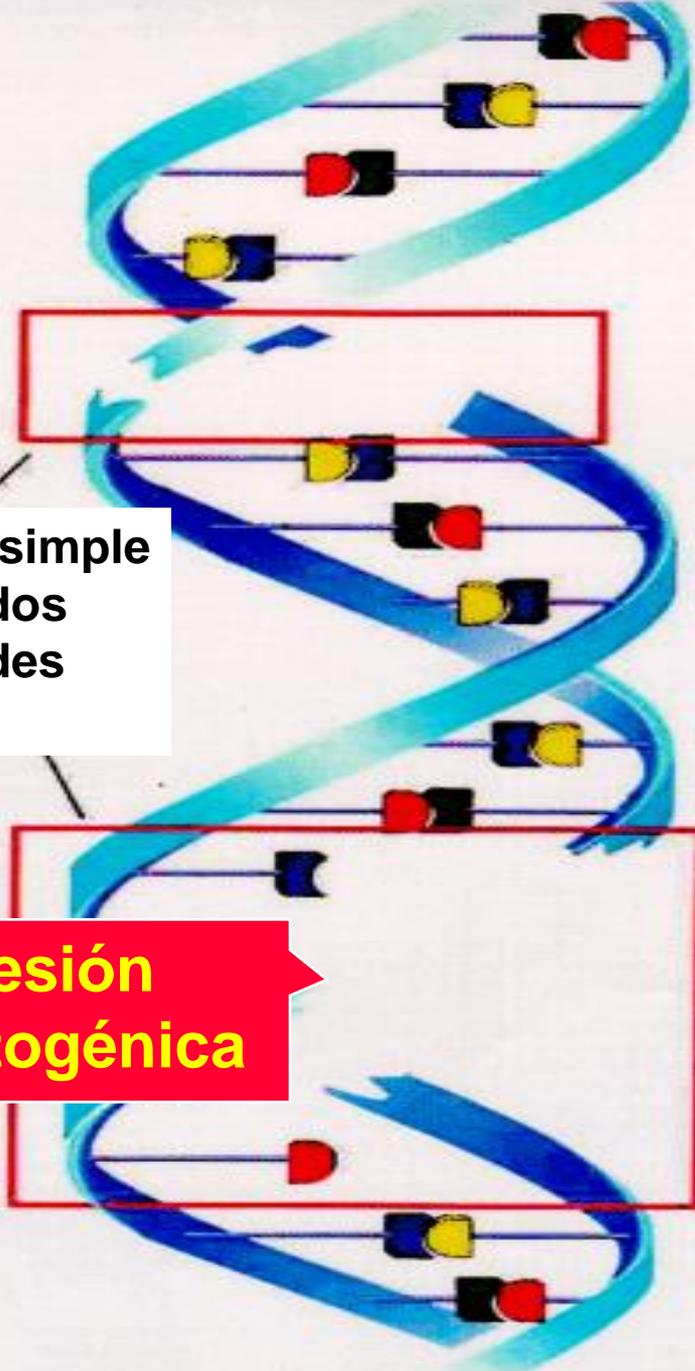
Alteración de una base



Sitio sin base

Rotura de un helicoide

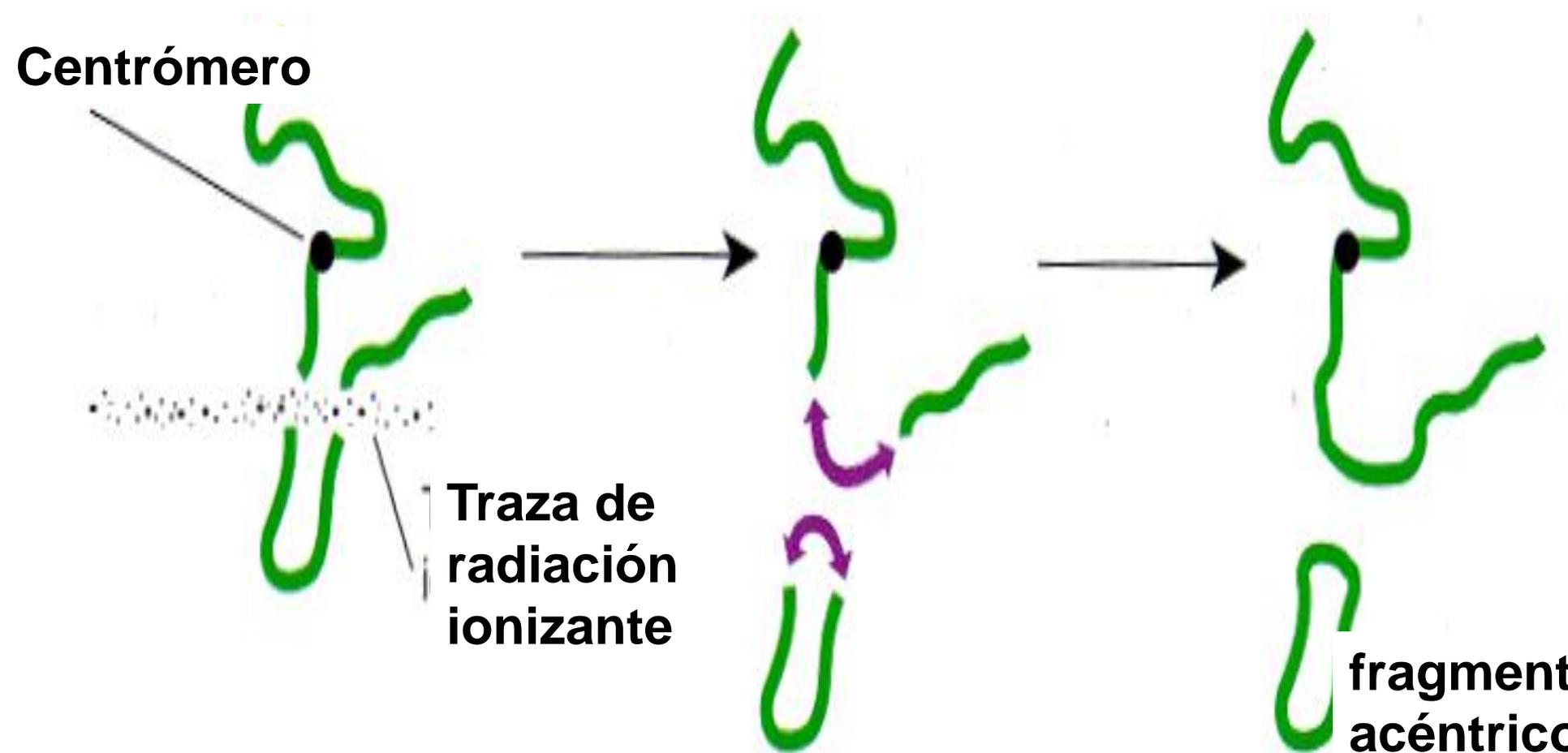




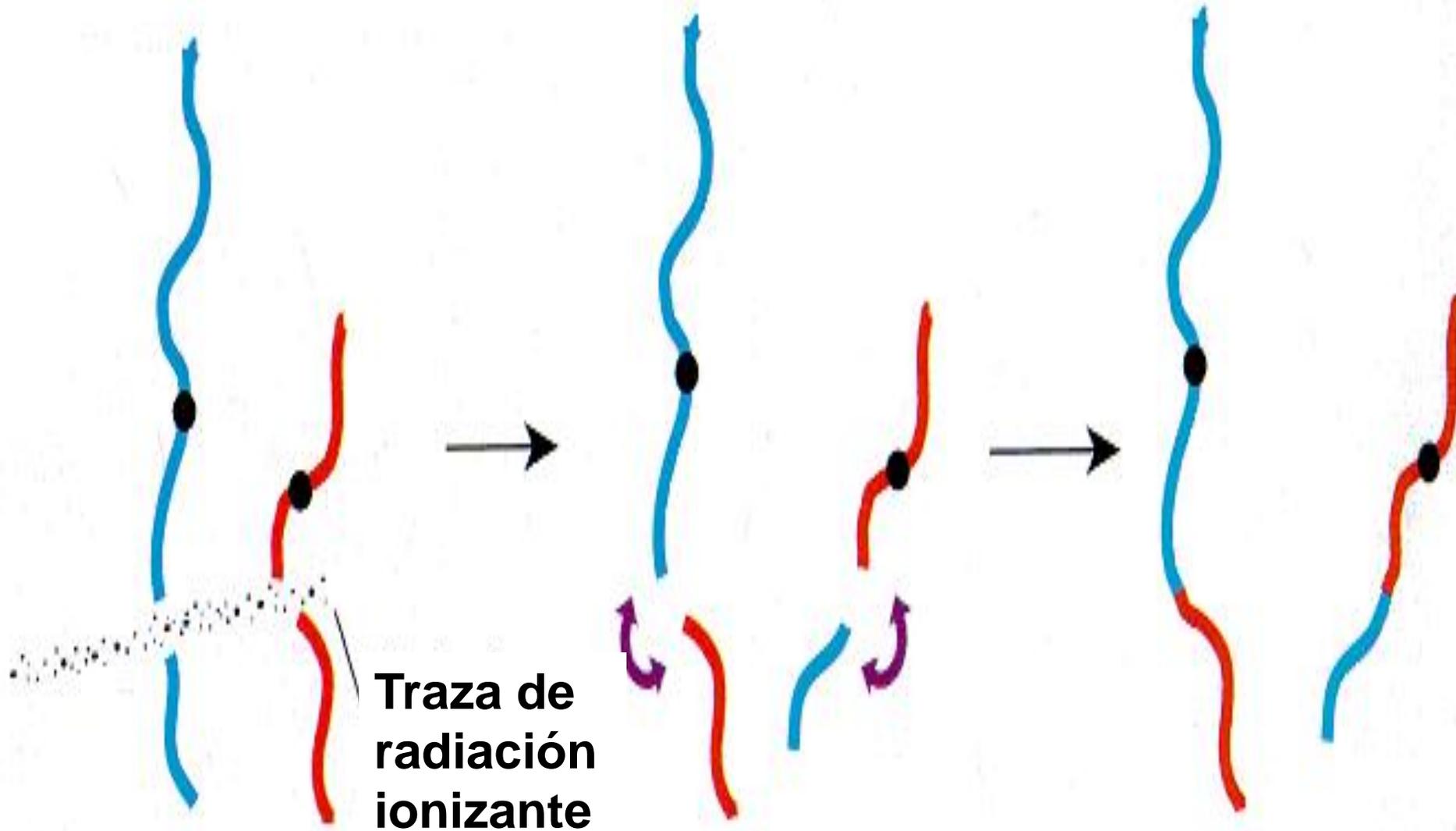
**Rotura simple
de los dos
helicoides**

**Lesión
clastogénica**

Deleciones Cromosómicas



Translocaciones Cromosómicas



Riesgo de muerte celular

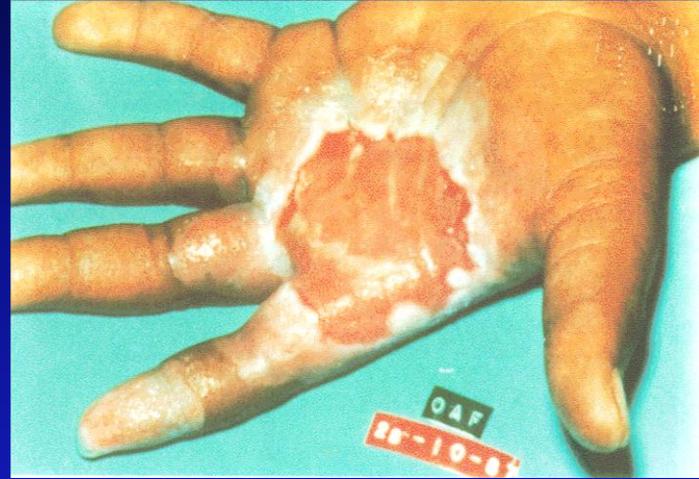
Segundo resultado posible

La célula no es viable: muerte celular

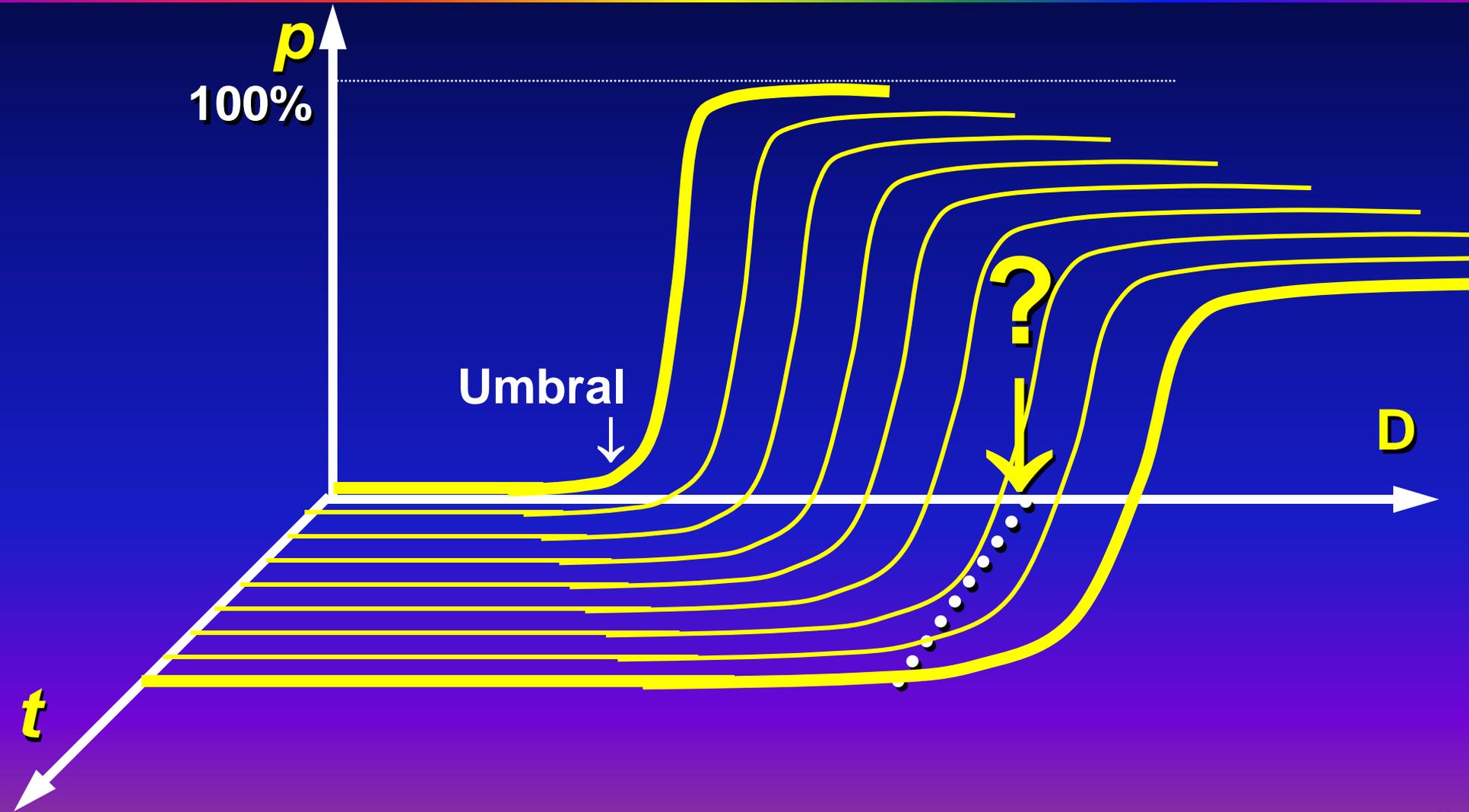


**Célula no viable
(necrosis,
senescencia,
apoptosis)**

Efectos determinísticos debidos a abundante muerte celular: quemaduras, y muerte



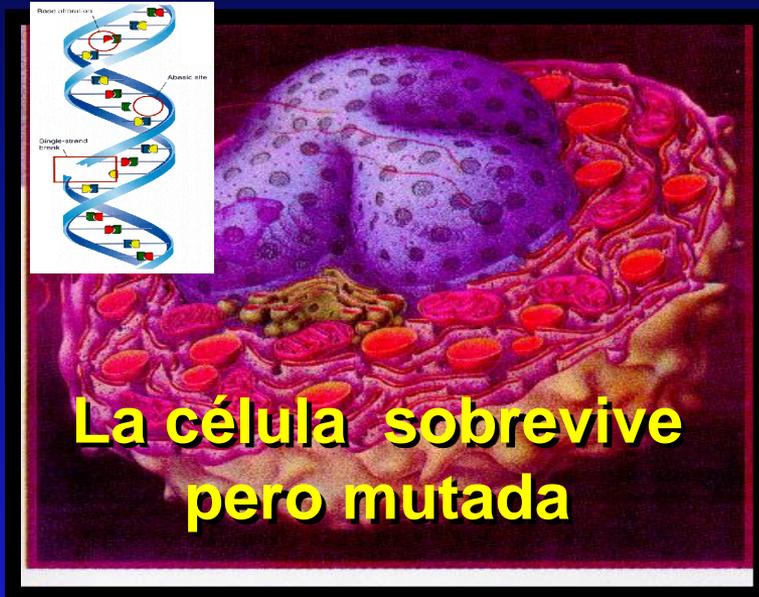
Riesgo de efectos determinísticos:



Riesgo de mutaciones viabiles

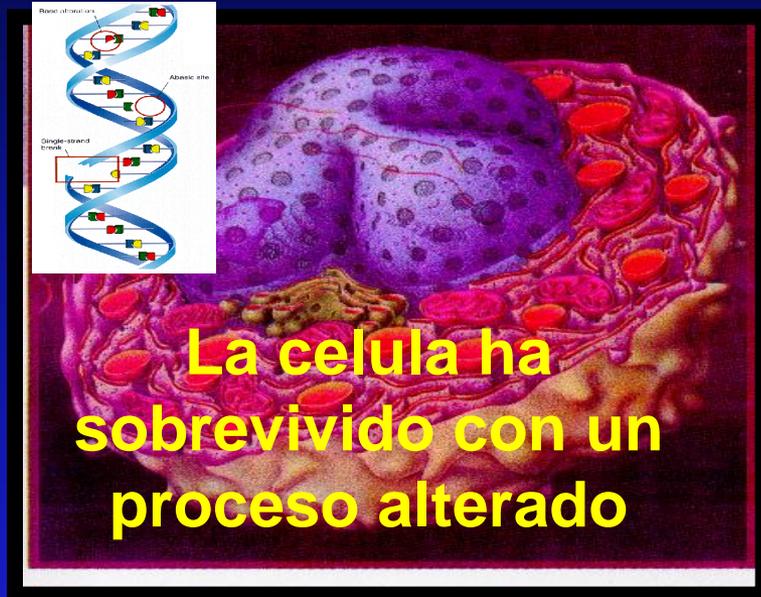
Tercer resultado posible

La célula es viable, pero mutada



Proceso alterado

El proceso celular alterado puede generar efectos estocásticos



Efectos Estocásticos

Efectos estocásticos

- **Cáncer**
- **Hereditables**
- **Antenatales**

Genes Relacionados con la Génesis del Cáncer

- **Proto-Oncogenes**
- **Genes Supresores de Tumores**
- **Generadores de Apoptosis**
- **Genes Reparadores del ADN**

Opinión prevalente sobre la inducción de cáncer por radiación

**Radiación
muta el ADN**

**Falla en la
reparación**

**Célula viable con
carcino-genes**

**Promoción
tumoral**

**Conversión
maligna**

Metástasis



La escala de tiempo limita el conocimiento.

Dudas no resueltas

- **Hormesis por apoptosis**
- **Respuesta adaptativa**
- **Inestabilidad genómica**
- **Efecto 'vecindad' (bystander)**
- **Efectos abscopales**

**Resumen de lo que
sabemos y lo que
intuímos...**

Probabilidad de efectos

100%
(certeza)

~ 10%

~ 1%

Límite aprox. de conocimiento de patología

síndromes de radiación y muerte

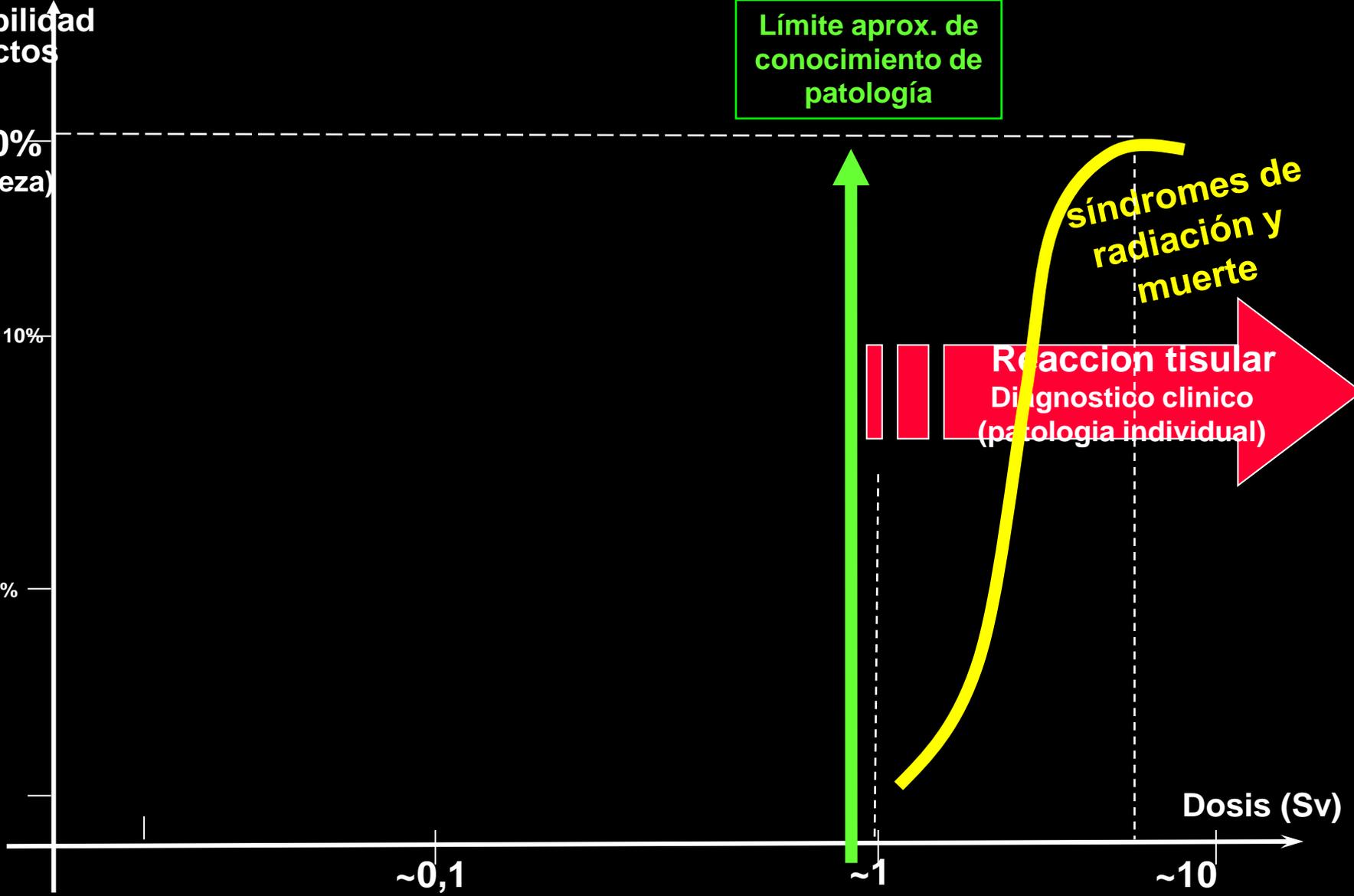
Reacción tisular
Diagnóstico clínico
(patología individual)

Dosis (Sv)

~0,1

~1

~10



Probabilidad de efectos

Límite aprox. de conocimiento epidemiológico

100% (certeza)

~ 10%

~ 5% (UNSCEAR)

~ 1%

Aumento incidencia de cánceres

Estimación estadística (epidemiología de poblaciones)

Citogenética: indicadores de exposición

información radio-biológica general

Probabilidad estimada de cáncer

Dosis (Sv)

~0,1

~1

~10

estimación subjetiva (Bayesiana)

estimación de frecuencia (Bernoulliana)

Probabilidad de efectos

100%
(certeza)

~ 5%
(UNSCEAR)

~ 1%

Límite aprox. de conocimiento epidemiológico

Límite aprox. de conocimiento de patología

Probabilidad estimada de cáncer

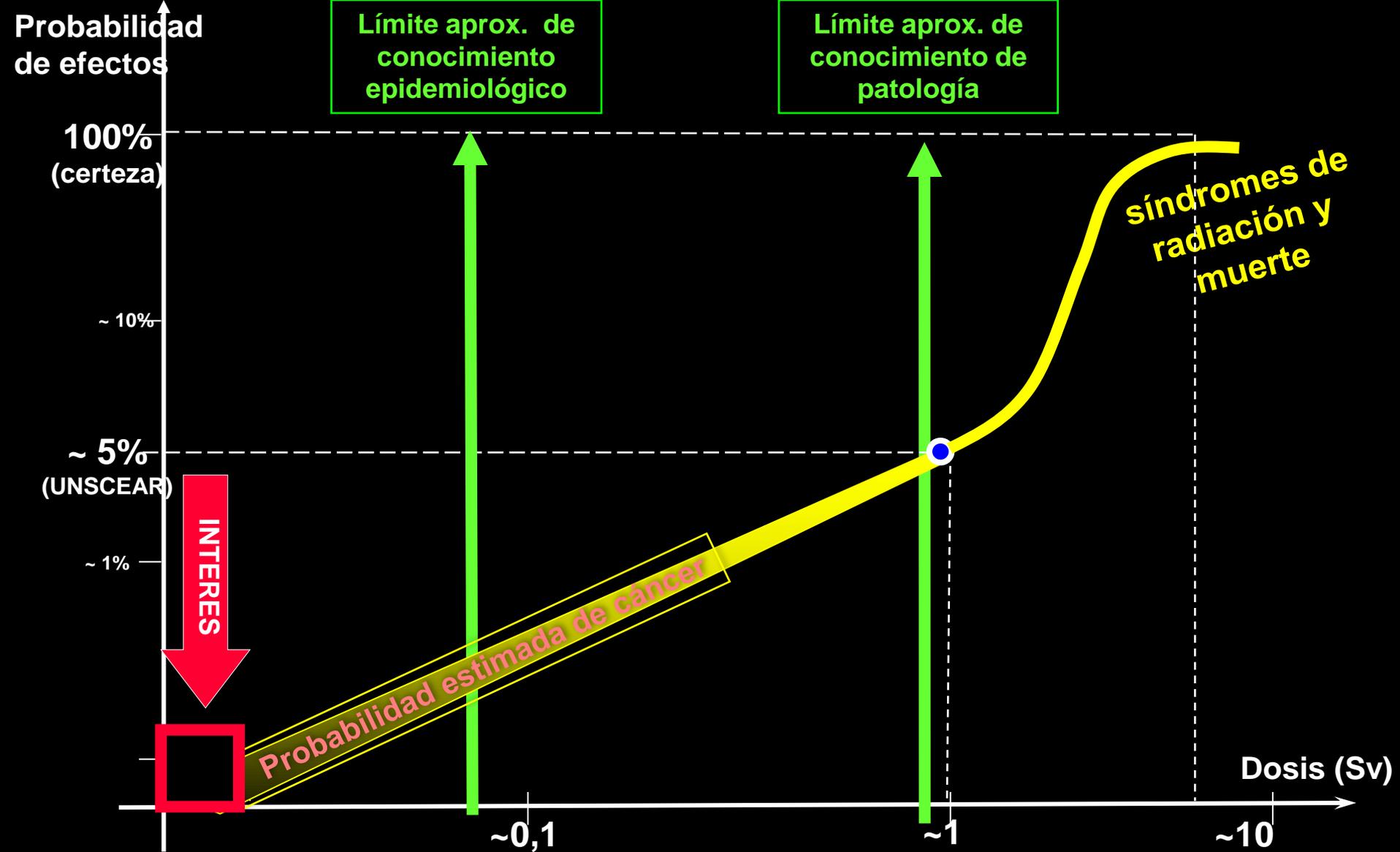
síndromes de radiación y muerte

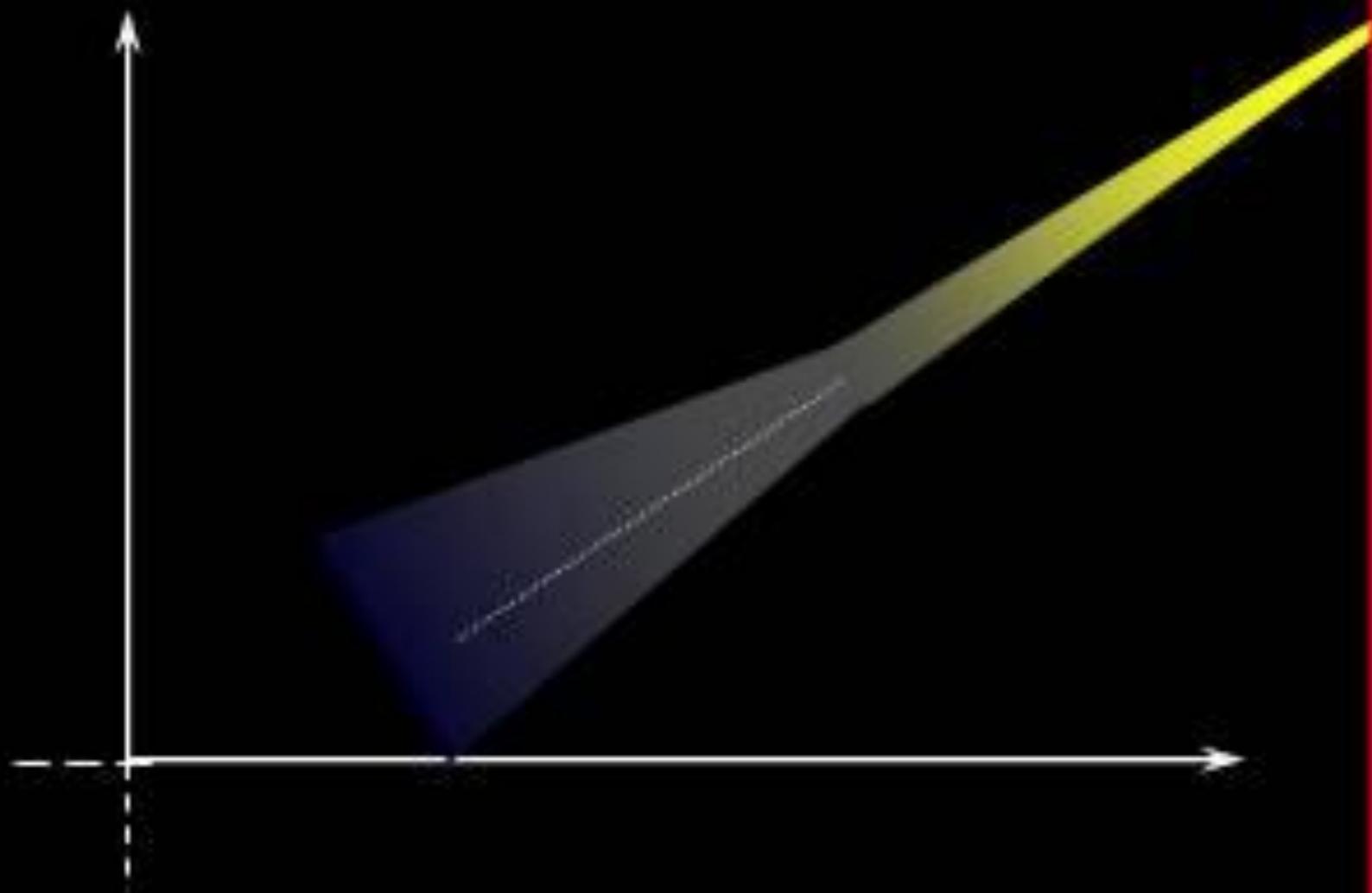
Dosis (Sv)

~0,1

~1

~10





Probabilidad postulada de efectos

**Coeficiente nominal de riesgo:
0.005%/mSv**

Fondo total de incidencia de efectos

Presumiblemente relacionado con la radiación

Debido a otras causas

Fondo Dosis anual
(promedio 2.4, típica 10 mSv y⁻¹)

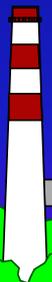
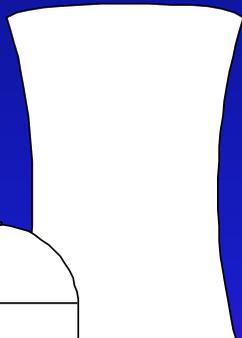
Incremento Nominal de probabilidad

Incremento de dosis

Dosis

(2) Conundrum

Modelado matemático



Descargas

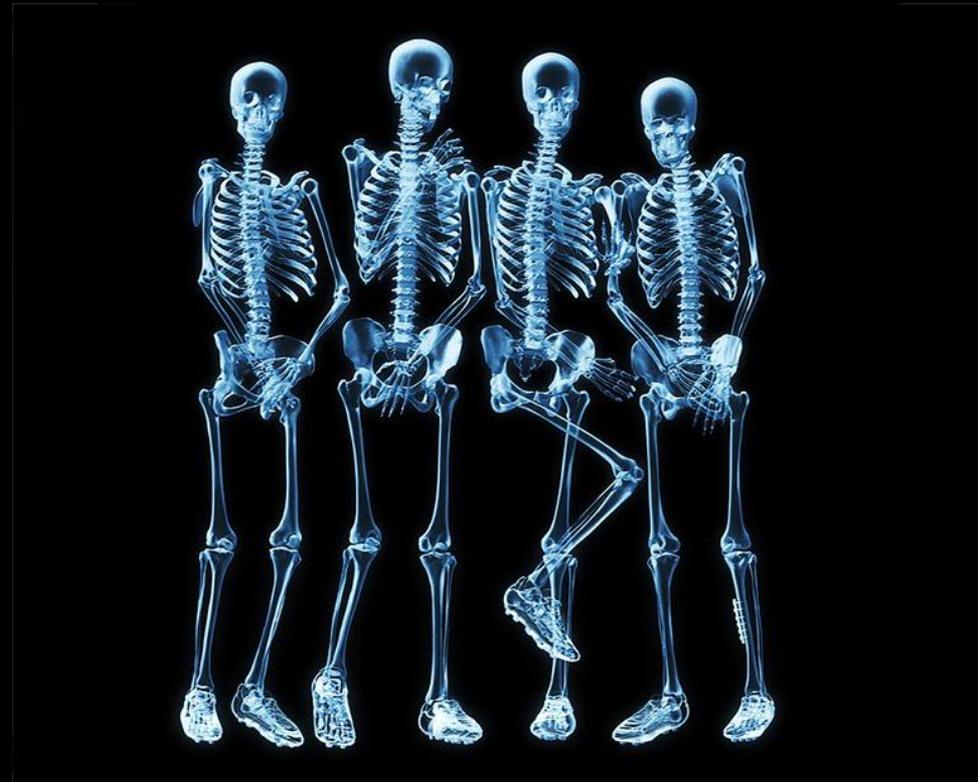


Dosis colectiva

Modelado matemático



Radiografía



Dosis colectiva

Cálculo teórico de esperanza matemática de daño



Dosis colectiva

X

**Coefficiente
Nominal de
Riesgo**



Número de muertos

Personas sievert x 5 % Sv⁻¹ = ¡Número personas muertas!

Conundrum

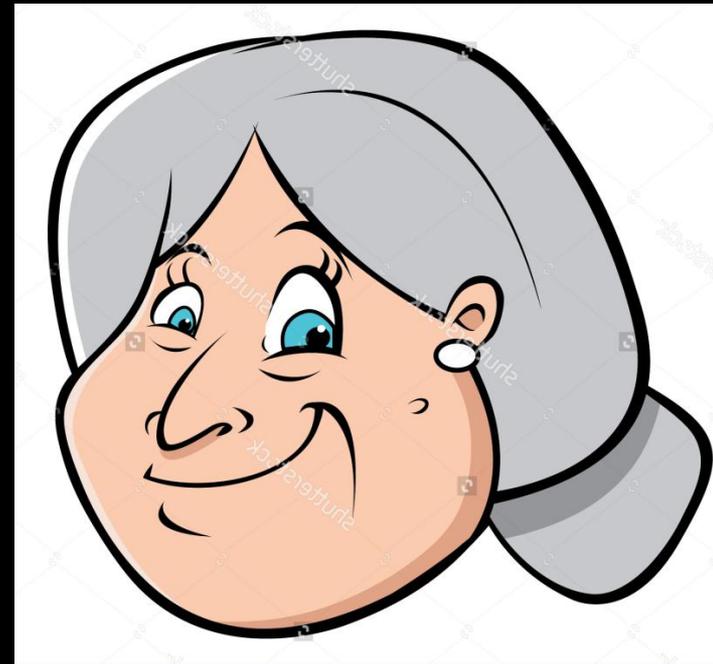
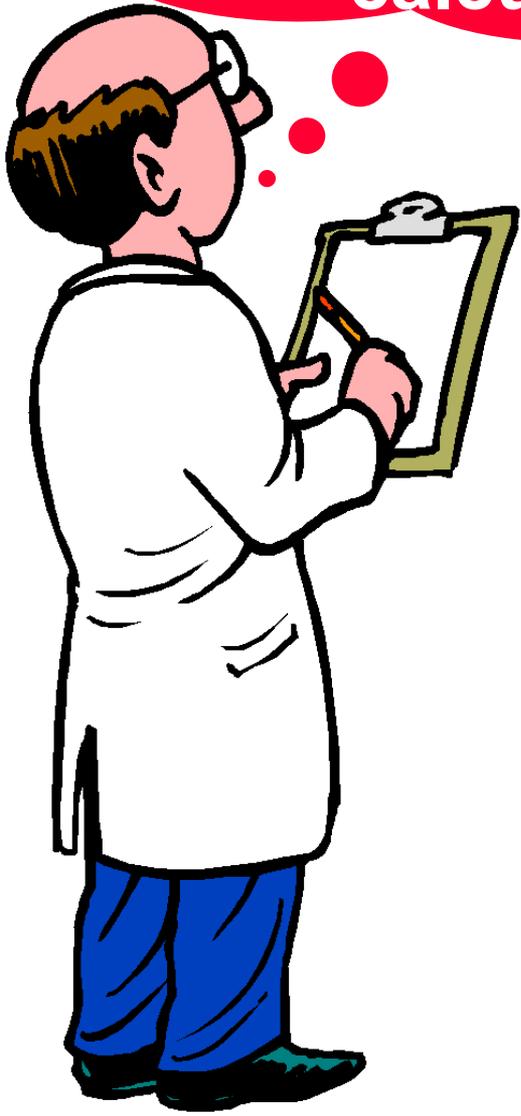
- Dosis colectiva debida al radiodiagnóstico =
= **5,010,000 personas Sv año⁻¹**
- **5,010,000 personas Sv año⁻¹ x 5% Sv⁻¹ =**
= **255,000 personas año⁻¹**

¿Debemos imputar a la radio-diagnosis médica **el asesinato**
de
1/4 MILLON DE PERSONAS CADA AÑO?

Reacción

¡Es erróneo hacer
este tipo de
cálculos!

¿Porqué es
erróneo?



Dilema

- **Si 5% per Sv no fuera real, entonces:**
 - *¿Porqué es necesaria la protección radiológica contra los efectos a bajas dosis?*
- **Si 5% per Sv es real, entonces:**
 - *¿Porqué es equivocado atribuir fatalidades a la exposición a bajas dosis de radiación?*

¡Una solución científica de este dilema es
imprescindible!

Tesis

1. No se pueden *atribuir* retrospectivamente EFECTOS a las situaciones de exposición a la radiación a bajas dosis;
2. Se puede *inferir* prospectivamente RIESGOS de la exposición a la radiación a bajas dosis.

(3) Comprensión

Efectos causados por la radiación

≠

Riesgos plausibles de la radiación

Atribuir efectos a la radiación

≠

Inferir riesgos de la radiación

Atribuir

- **Atribuir significa asignar efectos como causados por la radiación.**

... que no debe confundirse con el término
jurídico

imputar

que significa atribuir algo a **alguien**

(especialmente algo malo),

es decir, **acusar a una persona.**

Ambigüedad del Latín '*probare*'

- **Inglés:** probability & provability
- **Francés:** probabilité & prouvabilité
- **Portugués:** probabilidade & provabilidade
- **Castellano:** probabilidad & probabilidad
(probabilidad & provabilidad)

Probabilidad & Provabilidad

- La provabilidad es el medio para **revelar** retrospectivamente efectos causados por una exposición a la radiación.
- La probabilidad es el medio para **inferir** prospectivamente el riesgo de una exposición.

Atribución: probar los efectos

Requiere

- **Demostrar**
- **Atestar**

Atestar

**Confirmación de un profesional cualificado que
los efectos han ocurrido.**

Efectos se pueden expresar:

- **Individualmente** - e. g., mediante diagnóstico en un individuo específico.
o,
- **Colectivamente** - e. g., como un aumento en la prevalencia de efectos en una cohorte.

Profesionales que pueden atestar

- Radio-patólogos pueden atestar reacciones tisulares (efectos deterministas) en un individuo.
- Radio-epidemiólogos pueden atestar incrementos en la incidencia de cáncer (efectos estocásticos) en una población.

(4) Atribución de Efectos

Atribución de Efectos

- **Determinísticos:**

Requiere diagnóstico individual.

La atribución esta limitada por conocimiento patológico

- **Estocásticos:**

Requiere análisis epidemiológico de cohorte

La atribución esta limitada por la incerteza estadística

Los estudios epidemiológicos adolecen de
incertidumbres
las que imponen límites epistemológicos.

Incertidumbres

- **Epistémicas:** que se deben a la caracterización incompleta de las cohortes.
- **Aleatorias:** que se deben a las variaciones estocásticas en las cohortes.

Incertidumbres Aleatorias



Grupo Control

$$C = p_n N$$

“**C**” cánceres

“**N**” personas

“ **p_n** ” probabilidad de cáncer ‘natural’



Grupo expuesto

$$E = n N + p_d \Delta D N$$

“**E**” cánceres

“**N**” personas

“ **p_n** ” probabilidad de cáncer ‘natural’

“ **p_d** ” probabilidad de cáncer de radiación

Límite de provabilidad epidemiológica

$$N > \text{constante} / \Delta D^2$$

(log) Δ Dosis

$$N > \text{constante} / \Delta D^2$$

Provable
(conocimiento)

No provable

Axiomático:

no demostrable mediante evidencia
como verdadero o existente

(log) Individuos

(5) Inferencia de Riesgos

atribuir efectos retrospectivamente

≠

inferir riesgo prospectivamente

certeza ≠ plausibilidad

Plausibilidad

(teniendo en cuenta las incertidumbres)

Volume 38 No. 4 2005

ISSN 0146-6453
ISBN 008-0448551

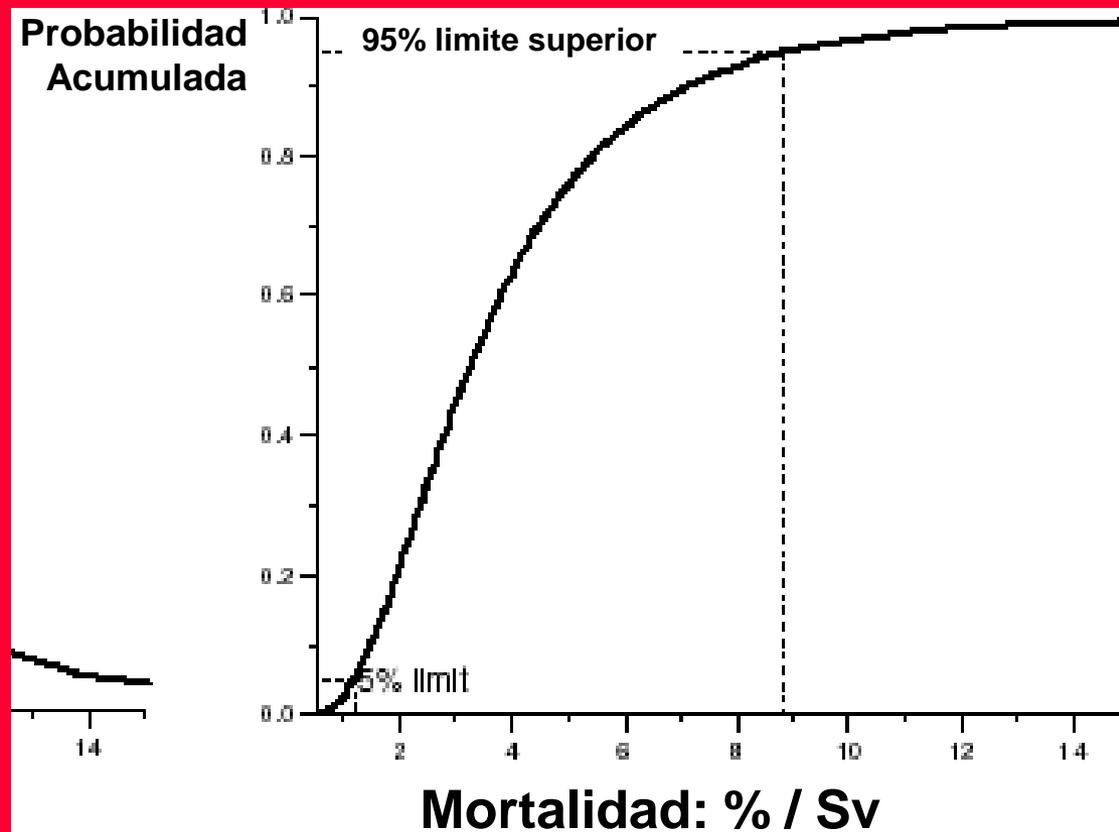
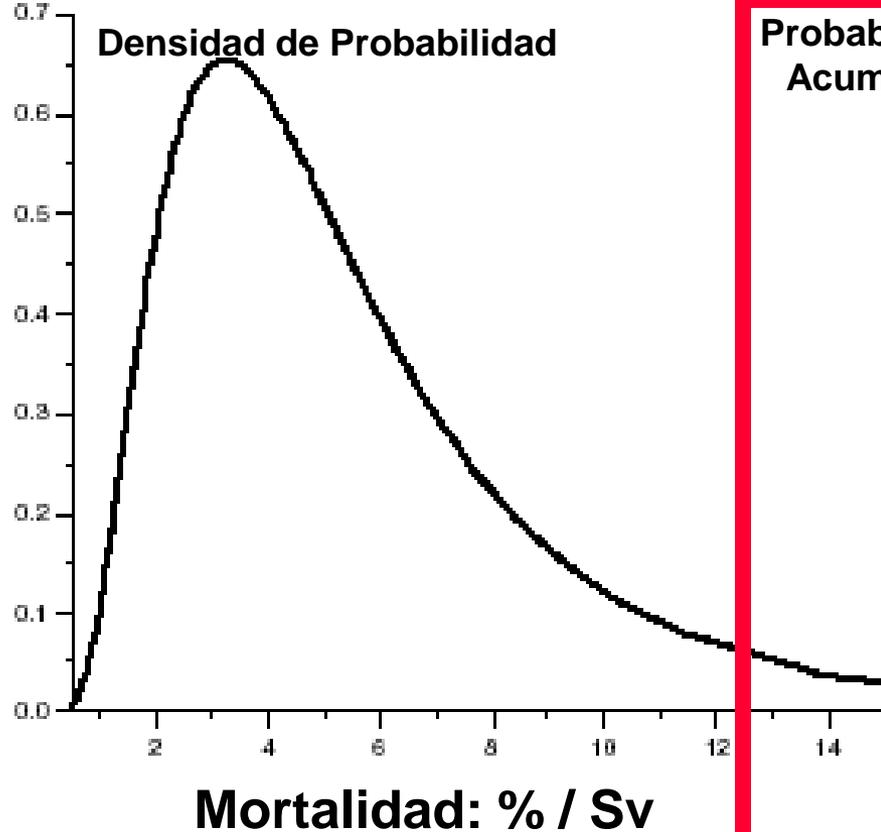
ICRP

Annals of the ICRP

ICRP Publication 99

Low-dose Extrapolation of
Radiation-related Cancer Risk





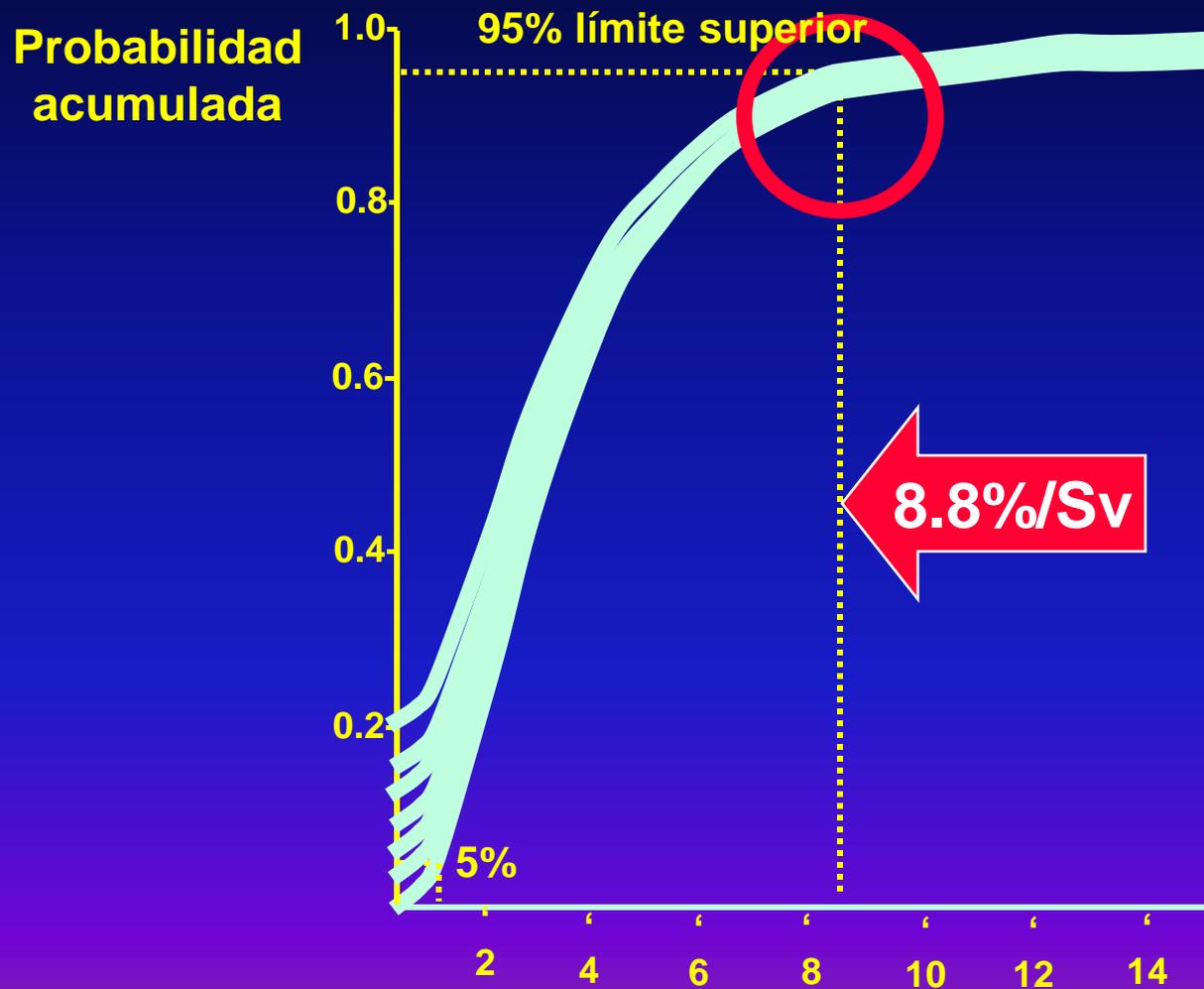
Función de Densidad de Probabilidad. Distribución de Probabilidad Acumulada

Log-normal; 90% limite = 1.15–8.8% Sv⁻¹.

**Distribución de incertidumbre de riesgo por sievert
(para una dada población).**

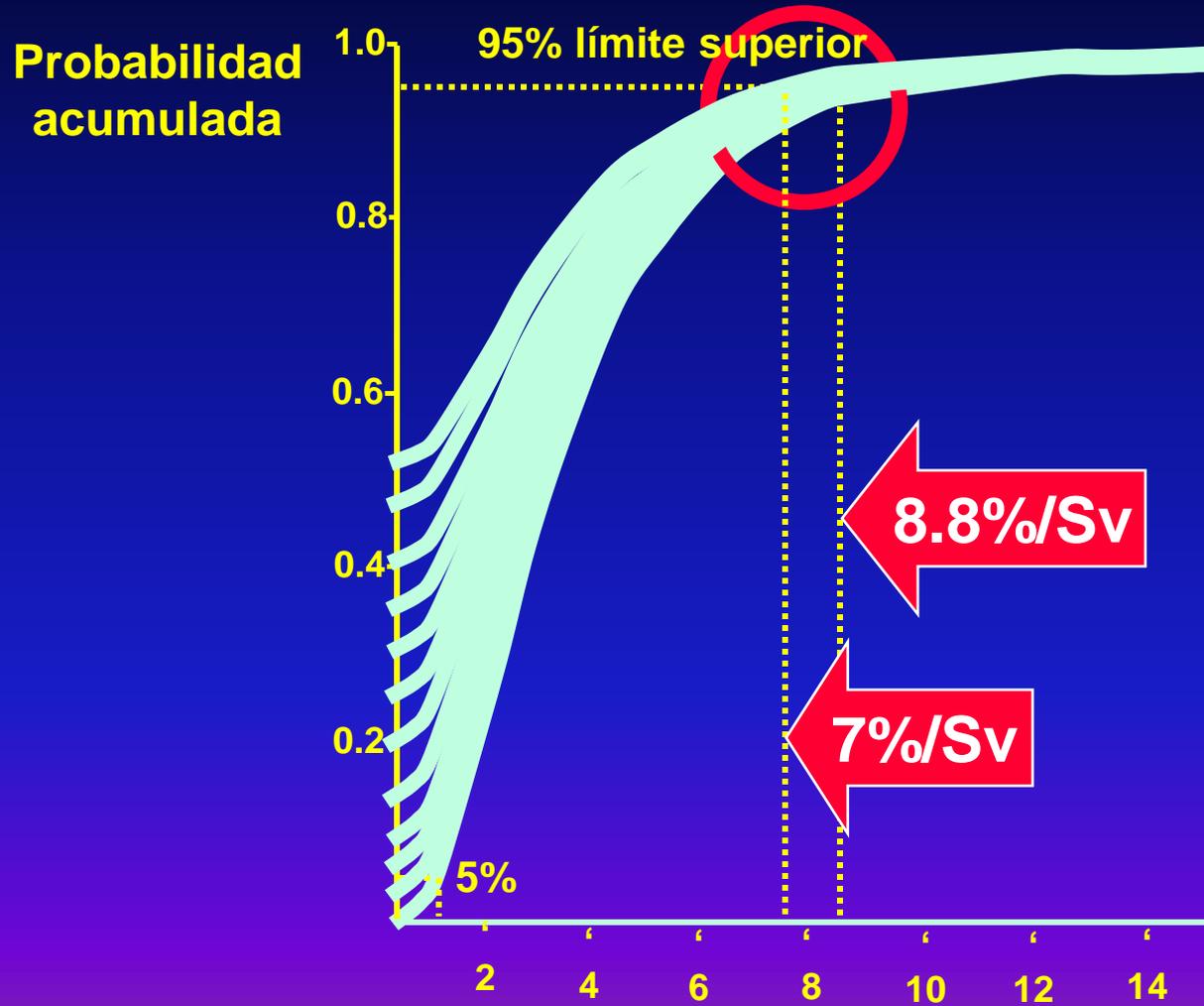
Modelando la incertidumbre

- El modelo de incertidumbre mas simple para *reductio ad absurdum* es asumir que, para una dada dosis de radiación, existe un umbral con una dada probabilidad, por ejemplo:
 - $p = 20\%$ (i.e., que el umbral no existe con una probabilidad de $1 - p = 80\%$)
 - $p = 50\%$, y
 - $p = 80\%$.
- La probabilidad acumulada tendrá valores de **20%, 50% y 80% para riesgo cero.**



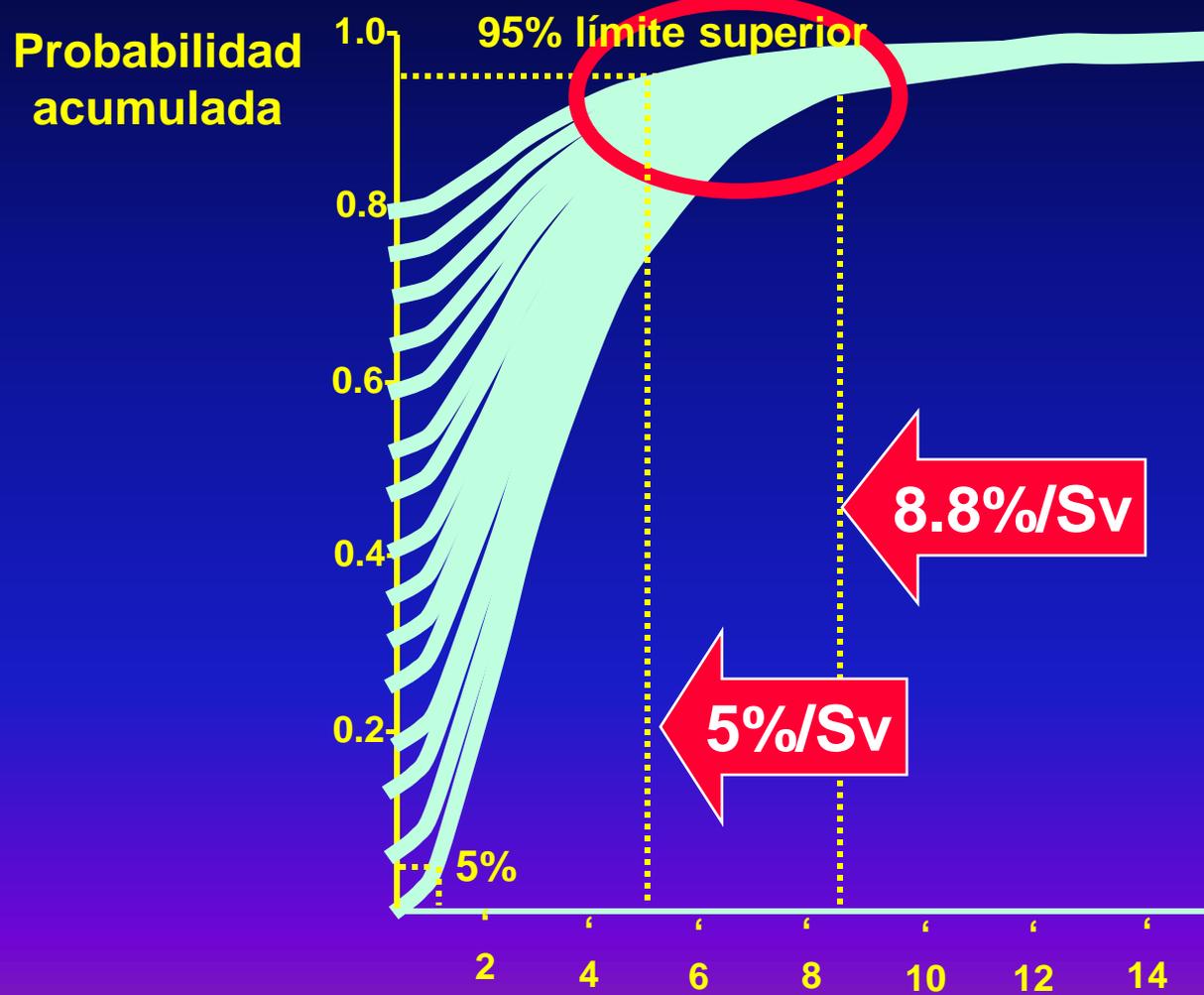
Asumiendo un **20%** de probabilidad de umbral

Riesgo (%)/Sv



Asumiendo un **50%** de probabilidad de umbral

Riesgo (%) / Sv



Asumiendo un **80%** de probabilidad de umbral

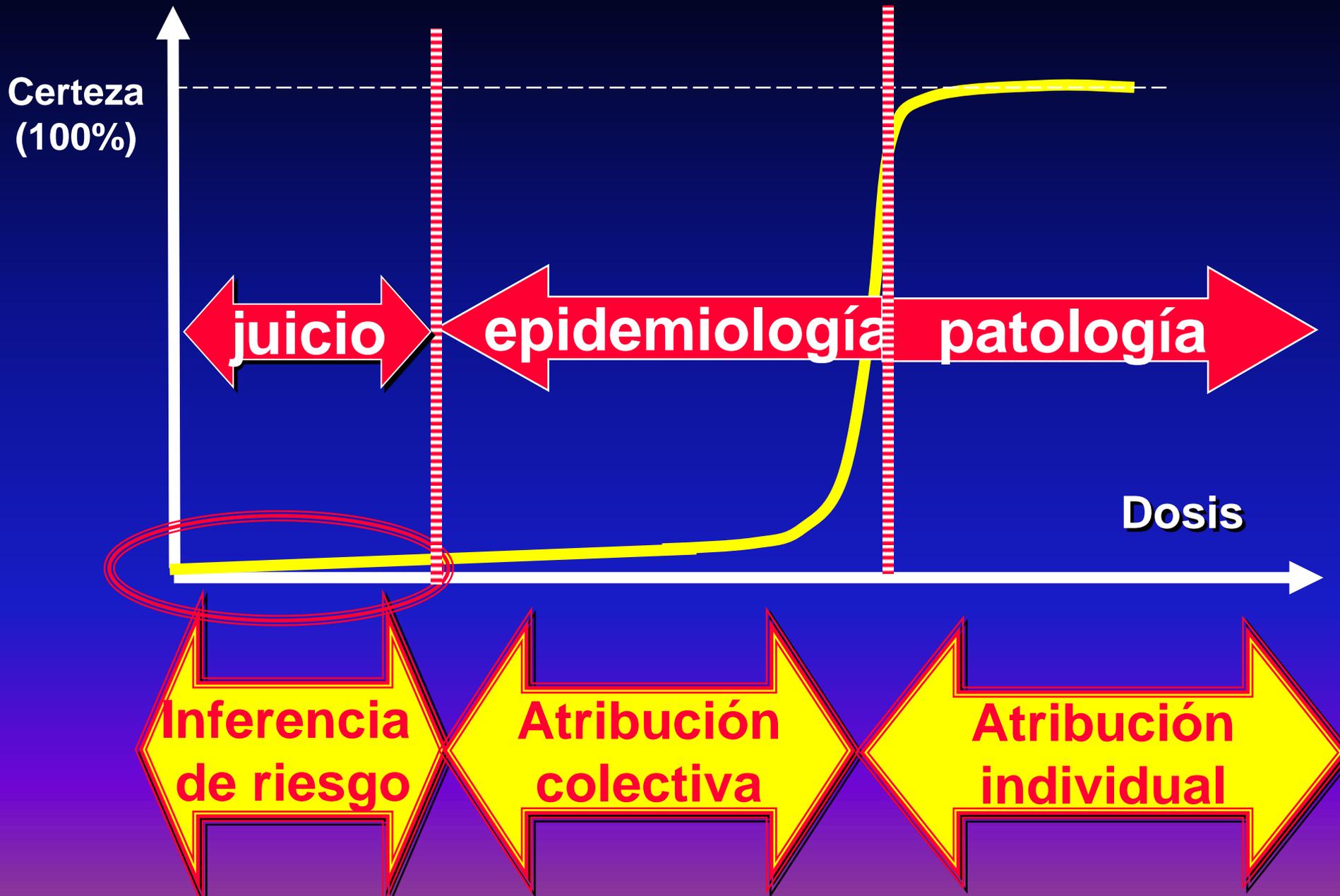
Riesgo (%)/Sv

Razones para proteger

- **deber social,**
- **responsabilidad,**
- **utilidad,**
- **prudencia,**
- **precaución, y**
- **no discriminación,**

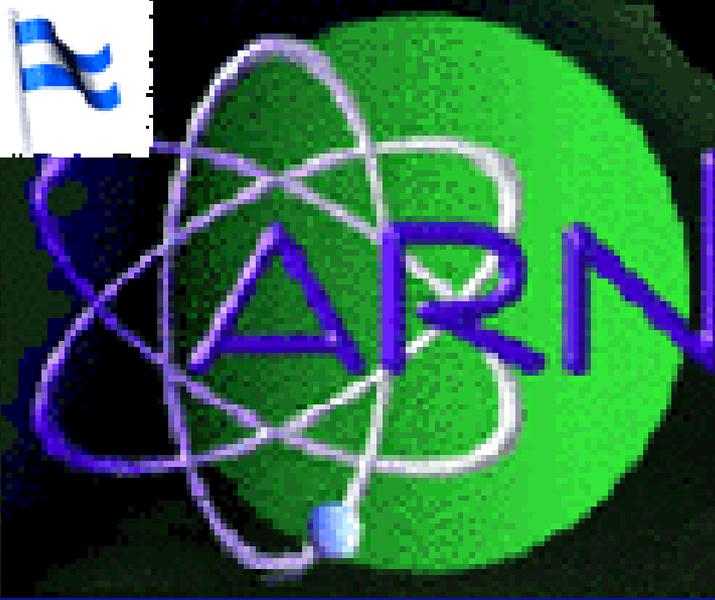
(6) Conclusiones

Probabilidad de efectos

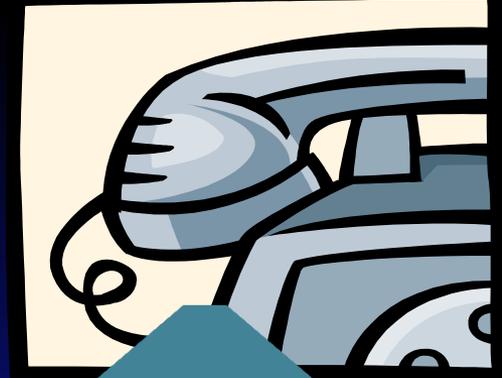


En resumen

- Los **radio-patólogos** pueden atribuir **efectos determinísticos**, pero no efectos estocásticos, en **individuos expuestos**.
- Los **radio-epidemiólogos** pueden atribuir **efectos estocásticos** en **poblaciones expuestas SI (y solo si)** las dosis son altas y las personas expuestas numerosas.
- Los **radio-proteccionistas** deben **inferir riesgos** en situaciones prospectivas y aplicar medidas conmensuradas de protección.



Av. del Libertador 8250
Buenos Aires
Argentina



+541163231758

Muchas gracias!



agonzalez@arn.gob.ar

abel_j_gonzalez@yahoo.com