

Radiación fetal a dosis bajas de rayos X en la rata albina (*Rattus norvegicus albinus*)

Zorrilla L.A.¹, Cortés A.², Mena A.¹, Lozada A.B.¹, Ramírez G.³, Herrera E.¹, Carrascal E.²

Resumen

Con el objetivo de obtener información sobre los efectos patológicos a corto plazo en el feto, causados por la exposición a dosis bajas de rayos X de sus progenitoras, se irradiaron ratas albinas el día 12 de la gestación y se investigaron sus repercusiones con parámetros morfológicos y hematológicos; se observaron alteraciones significativas como hipoplasia medular, retardo del crecimiento fetal, malformaciones congénitas y mortalidad. Una extrapolación animal-humano en cuanto a dosis-efecto, alerta sobre los posibles riesgos de desarrollo embriofetal humano causados por madres que se exponen a estas dosis consideradas por muchos como no perjudiciales.

Summary

The project's goal was to obtain short-term information concerning the pathological effects caused in foetuses by exposure to low doses of X-rays (1 roentgen and 5 roentgen) in female albino rats (*Rattus norvegicus albinus*) on the 12th. day of gestation. Post-radiation repercussions and litter follow-up within defined haematological and morphological parameters were studied. Bone marrow hypoplasia, high mortality, congenital malformation and sluggish growth were found to be present in the experimental litters.

The use of low X-ray doses which are widely used in radiodiagnosis exams, permitted the experimental observation of albino rats, which warns us of the irreversible risk which the human embryo-fetal development could be involved in.

El radiodiagnóstico es la causa más importante de exposición humana a radiación de fuentes artificiales. Desde principios de siglo se está trabajando en la protección contra las radiaciones, ampliamente utilizadas en medicina.

Se han creado aparatos y técnicas para reducir la posibilidad de que produzcan efectos nocivos. El grado de seguridad alcanzado hoy día es tan

elevado que un examen radiológico recomendado con base en un juicio clínico competente, en general, beneficia al paciente y compensa por entero el riesgo inevitable de irradiación.

La Organización Panamericana de la Salud recomienda un sistema de limitación de dosis cuyo objetivo primordial es garantizar que cada exposición a las radiaciones ionizantes esté justificada con respecto a los beneficios que produce ésta u otra alternativa disponible, que cualquier exposición necesaria se mantenga tan pequeña como sea razonablemente posible y que las dosis equivalentes recibidas no excedan ciertos límites especificados. Las dosis permisibles para mujeres embarazadas son de 1,5 roentgen por año y para feto 0,5 roentgen por año (1,2).

Licenciado en Biología y Química, Universidad de Santiago de Cali.

² Profesor asistente. Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad del Valle.

³ Radiofísico. Departamento de Radiología. Hospital Universitario del Valle.

⁴ Profesor auxiliar, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Salud, Universidad del Valle.

Algunos factores establecen que niveles de radiación X del orden de 1-5 röntgen no causan efecto dañino al embrión o al feto, cuando las madres se exponen a exámenes médicos de radiodiagnóstico (3). Tampoco se afectan aquellas que por ocupación o reciben accidentalmente éste u otros tipos de radiación ionizante en el primer trimestre de embarazo (3).

La cuantificación de dosis-efecto es posible determinarla mediante la extrapolación animal-humano; para ello es necesario recurrir a ciertas especies animales cuya similitud anatómica con el humano hacen posible precisar límites de exposición fetal en exámenes de radiodiagnóstico.

El presente estudio se realizó con el fin de obtener información experimental a corto plazo, sobre la dosis-efecto de los rayos X en el feto, exponiendo ratas albinas (*Rattus norvegicus albinus*) en período grávido, a dosis bajas de radiación.

Materiales y métodos

Se investigaron los efectos a corto plazo en 68 fetos producto de ratas albinas progenitoras (*Rattus norvegicus albinus*), irradiados el día 12 de la gestación. Se escogieron al azar 20 ratas albinas preñadas con intervalos de edad entre los 180 y 240 días y 200-250 gramos de peso, siendo irradiadas 10 con 1 röntgen y 10 con 5 röntgen con las siguientes especificaciones: 100 kilovoltios, 15 miliamperios, 2 mm de aluminio, 100 cm de distancia entre la pelvis de la rata y el objetivo del equipo de rayos X, con intervalo de tiempo promedio entre cada rata expuesta de 10 minutos y con 0,12 segundos y 0,44 segundos de tiempo de exposición respectivamente. La irradiación fue dirigida a la pelvis y el resto del cuerpo fue protegido con plomo.

Como grupo control se escogieron 46 fetos productos de 20 ratas escogidas al azar, de la misma especie, grupo de edad y peso, preñadas el mismo día que las ratas investigadas; para definir los efectos se utilizó la observación directa tres veces al día durante la preñez y hasta los 75 días de postparto.

Se realizaron determinaciones hematológicas a los 30 días de vida de las camadas, así: conteo de leucocitos (método manual), hemoglobinometría (método cianometahemoglobina), microhematocrito y aspirado medular a los 75 días, y determinaciones morfométricas como peso y talla corporal a los 75 días de nacidos.

La progenitora y camadas fueron sacrificadas el día 75 postparto y se les practicó autopsia.

Resultados

Parámetros hematológicos

La hemoglobina, hematocrito y conteo de leucocitos no tuvieron variación significativa entre las camadas a los 30 días postnatal ($p > 0,05$).

Médula ósea

Hay diferencia significativa en el número de hipoplasia a los 75 días de edad postnatal en las camadas investigadas, comparado con los grupos controles ($p < 0,05$) y entre el grupo experimental, siendo mayor la incidencia de compromiso medular en el grupo irradiado con 5 röntgen (tabla 1).

Peso y talla corporal

En el análisis de los resultados por sexo de los grupos de camadas de una misma edad, se observa que los machos muestran diferencias significativas entre los grupos de 1 y 5 röntgen cuando son comparados con los controles ($p < 0,05$), no así entre los grupos experimentales (tabla 2).

Tabla 1. Resultados ajustados de rata albina (*Rattus norvegicus albinus*), en médula ósea en grupos de camadas expuestas a 1 röntgen y 5 röntgen de rayos X vs. control

DOSIS	n	%	HIPOPLASIA
1 röntgen	25	29,1	7
5 röntgen	27	59,2	16
Control	46	0	0

$P < 0,05$ (1R vs. 5R, 1R y 5R vs. control)

En las hembras el peso corporal a la misma edad fue diferente en forma significativa en los dos grupos experimentales comparados con el grupo control ($p < 0,05$), y el grupo de hembras que recibió 5 röntgen tuvo promedio de peso más bajo significativamente con respecto a las que recibieron 1 röntgen (tabla 3).

La talla corporal de los que recibieron 5 röntgen fue significativamente menor comparada con el grupo control pero no con los que recibieron 1 röntgen (tabla 2 y 3).

Índice de mortalidad

El índice de mortalidad de las camadas fue mayor en el grupo de 1 röntgen, existiendo diferencias significativas ($p < 0,05$) entre éstas y los otros grupos (control y 5 röntgen), a su vez la mortalidad fue similar entre el grupo de 5 röntgen y el control ($p > 0,05$) (tabla 4).

Tabla 2. Efectos sobre el peso y la talla corporal de las camadas (machos de 75 días de edad) de rata albina (*Rattus norvegicus albinus*) expuestas a 1 y 5 röntgen de rayos X vs. control.

Dosis	n	Talla (cm)	Peso (g)
1 röntgen	8	16,8 +/- 0,8*	146 +/- 27,9*
5 röntgen	14	17,7 +/- 1,8*	166,3 +/- 35,7*
Control	24	21,4 +/- 0,6	245,6 +/- 8,2

* $p < 0,05$ (1R vs. control, 5R vs. control)

Los valores son expresados en promedio +/- S.D.

Tabla 3. Efectos sobre el peso y la talla corporal de las camadas (hembras de 75 días de edad) de rata albina (*Rattus norvegicus albinus*) expuestas a 1 y 5 röntgen de rayos X vs. control.

DOSIS	n	TALLA (cm)	PESO (gr)
1 röntgen	16	17,4 +/- 1,8	150,3 +/- 39,4*
4 röntgen	13	17,0 +/- 1,0**	136,5 +/- 24,1*
Control	22	21,2 +/- 0,2	199 +/- 0,2

* $P < 0,05$ (1R y 5R vs. control, 1R vs. 5R)

** $P < 0,05$ (5R vs. control)

Los valores son expresados en promedio +/- S.D.

Tabla 4. Comparación de mortalidad y malformaciones congénitas de rata blanca (*Rattus norvegicus albinus*), camadas expuestas a 1 y 5 röntgen de rayos X vs. control

DOSIS	n	Mortalidad	%	Malformación	%
1 röntgen	40	12*	30	4*	10
5 röntgen	28	1	3,5	0	0
Control	46	0	0	0	0

* $P < 0,05$ (1R vs. control, 1R vs. 5R)

Incidencia de malformaciones congénitas

Se observaron: labio leporino, 1; focomelia, 1; y anencefalia, 2. La incidencia fue mayor en el grupo de 1 röntgen ($p < 0,05$). No se presentaron en el grupo que recibió 5 röntgen ni en los controles (tabla 4).

Exámen Anatomopatológico

Los hallazgos histológicos microscópicos vistos en progenitoras irradiadas corresponden a vasodilatación y congestión vascular de variable grado en todos los órganos.

Las camadas irradiadas (1 y 5 röntgen) presentaron esteatosis de gota fina (microvesicular) en hepatocitos y epitelio tubular renal, no observados en el grupo control, y variables grados de hematopoyesis extramedular hepática.

Discusión

Los efectos causados por las radiaciones ionizantes, en el embrión o feto de los mamíferos, ha sido sujeto de múltiples investigaciones (4-7). En el presente trabajo se utilizaron ratas albinas (*Rattus norvegicus albinus*) hembras, considerando que esta especie es una de las más representativas anatómicamente comparadas con el humano.

Según el documento científico *International Atomic Energy* (8), la médula ósea humana, 30 días después de la exposición a cualquier tipo de radiación corporal total presenta disminución en la producción hematopoyética, que en la rata albina utilizada corresponde a los días post-irradiación establecidos para nuestro estudio, valores que demuestran porcentajes considera-

bles de hipoplasia en los grupos expuestos a los rayos X, sin alteraciones a corto plazo en los parámetros periféricos de hematocrito, hemoglobina y leucocitos, lo cual, al extrapolarse al humano, hace considerar la potencial fase de latencia para sistemas de organismos expuestos a radiación.

Debido a que el seguimiento no fue prolongado, no se descarta la hipótesis de aplasia o la incidencia de leucemia, en estadios más tardíos de la vida post-exposición a radiaciones ionizantes, como ha sido propuesto por algunos autores (5,6,8,9). Para explicar la ausencia de alteraciones hematológicas periféricas asociados a hipoplasia medular, deben considerarse factores como la eficiencia de la hematopoyesis extramedular, vida media de las células hema-topoyéticas y funcionalidad de la médula ósea en otras áreas no muestradas, elementos no evaluados en el presente estudio.

Al examinar el peso y la talla corporal por sexo, demostramos que existe un efecto a corto plazo causado por dosis bajas de rayos X, que reducen la talla y el peso, lo cual probablemente es debido al hecho que el día 12 de desarrollo fetal en la rata albina es considerado crítico por ser la etapa de diferenciación ósea, que extrapolado al ser humano corresponde a la semana quinta del desarrollo embrionfetal (3,4).

Los métodos de radiación en algunos fetos han mostrado una incidencia considerable de muerte intrauterina, como también malformaciones congénitas y retardos del crecimiento, afirmándose el riesgo en el humano, que al ser extrapolados corresponden a la semana quinta del desarrollo embrionfetal (3,4).

Los cambios que la radiación indujo en las vísceras sólo se sustentaron en el hígado, bajo la presencia de cambio graso microvesicular. El significado y las repercusiones funcionales de estos cambios deben definirse en estudios posteriores.

La incidencia de hipoplasia medular, retardo del crecimiento, mortalidad, malformaciones congénitas y alteraciones celulares hepáticas conducen a establecer algunos cambios reversibles o irreversibles causados por dosis bajas de radiación en fetos de rata albina, a corto plazo, que se

pueden extrapolar al feto humano. Lo anterior se opone a observaciones publicadas (3), según las cuales dosis por debajo de 15 röntgen no presentan mayor riesgo para el feto humano.

Conclusiones

1. La exposición a los rayos X de los grupos experimentales (1 röntgen y 5 röntgen), no presentó alteraciones a corto plazo en los parámetros periféricos de hematocrito, hemaglobina y leucocitos (fase de latencia); pero, no se descarta la hipótesis de aplasia o la incidencia de leucemia en generaciones futuras de progenitoras irradiadas, debido a que el seguimiento fue a corto plazo. Sin embargo, se observó en las camadas experimentales una marcada hipoplasia de la médula ósea, lo cual conduce a establecer riesgo medular para el feto al ser extrapolado el resultado rata a humano.
2. Para las variables correspondientes a peso y talla corporal por sexo en las camadas experimentales hubo diferencias significativas cuando se compararon con los controles, haciendo salvedad que la talla corporal en la rata albina (*Rattus norvegicus albinus*) no aparece informada en la literatura científica estudiada para esta investigación. La alteración presentada para estos parámetros se atribuye a las dosis empleadas.
3. La radiosensibilidad se manifestó, además, como malformaciones congénitas, mortalidad intrauterina y alteraciones estructurales de algunas células específicas para ciertos órganos (en especial riñones e hígado), en lo cual nos basamos para establecer que el día 12 de gestación en la rata albina es un período de alta radiosensibilidad, tal como lo han informado otros autores, extrapolando quinta semana del desarrollo embrionfetal humano. Se debe considerar el posible riesgo para el feto humano cuando se expone a dosis bajas de rayos X en exámenes de radiodiagnóstico.

Referencias

1. O.P.S .Organización Panamericana de la Salud. Protección contra la radiación ionizante de fuentes externas utilizadas en medicina. Cuaderno técnico No. 15. Washington, 1988.

2. O.P.S. Organización Panamericana de la Salud. Protección del paciente en radiodiagnóstico. Cuaderno técnico No. 3. Washington, 1987.
3. **Ritenour ER.** Health effects of low radiation: carcinogenesis, teratogenesis and mutagenesis. Seminars Nuclear Medicine 1986; 16:106.
4. **Rugh R.** X ray-induced teratogenesis in the mouse and its possible significance to man. Radiol 1971; 99:433.
5. **Hollaender A.** Radiation Biology. New York: Mc Graw Hill, 1954.
6. **Bacq ZM, Alexander P.** Fundamentos de radiobiología, 2a. ed. Zaragoza, España, Acribia 1964.
7. **Pizzarello DJ, Witcofski RL.** Basic Radiation Biology, 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1975.
8. **International Atomic Energy Agency:** What the general practitioner (M.D.) should know about medical handling of overexposed individuals. Bulletin No. 366, Viena, Austria, 1986.
9. **Darlymple GV, Gauden ME, Kollmorgen GM, et al.** Medical radiation biology. Philadelphia W.B. Saunders, 1973.