



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

Hórmesis, una revolución en Biología y Toxicología

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Bióloga

P R E S E N T A:

Aida Cristina Coss Rojas



**DIRECTOR DE TESIS:
Dr. Guillermo Espinosa G.
2013**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

« ... And if the heaven ain't got vacancy, then we just get up and go... »

Dedico este trabajo a aquellos que tengan la paciencia de leerlo y estudiarlo.

A todas las grandes mentes que con su genialidad nos guiaron a este punto de la ciencia y el conocimiento; que nos hacen creer que los fracasos o éxitos son solo un paso más del proceso científico que nunca termina y del que solo somos una pequeña parte.

A mi mamá que ha sido mi pilar, que me dio la necesidad, la rebeldía y la curiosidad, y me enseñó a nunca dejar de cuestionar. A mis abuelos, que intentaron enseñarme la mesura y la valía de los silencios, creo que lo lograron, tan solo un poco. A mi familia, que me heredaron generaciones de locura.

A mis amigos, Caro, Tania, Omar, Yaya, Searge, Amaranta, Pablo, Gad, Leo, Julio, Brendis, ellos saben por qué y por qué no, al ser la familia que elegí y que no me equivoqué en hacerlo.

A los biólogos, que son una comunidad de gente extraordinaria, valiente, desinteresada, inteligente, etc. La lista podría seguir y seguir.

A mis profesores, que al compartir sus conocimientos me han llevado hasta este punto y que afortunadamente me llevarán aún más lejos.

Agradecimientos

*« Il faut faire de la vie un rêve et faire d'un rêve une réalité »
Pierre Curie*

Quiero agradecer a mi asesor de tesis, el Doctor Guillermo Espinosa, por haberme propuesto este tema y haber dirigido esta tesis; por sus enseñanzas y su infinita paciencia hacia mi rebelde persona.

A mi madre que siempre ha estado ahí para mí con su poca paciencia y buenos consejos, por haberme dado tanto, por ser la mujer más fuerte que he conocido y todo un modelo a seguir, por aguantar todas mis locuras e insensateces que bien sabe son muchas, por no dejarme caer, por levantarme cada vez que me caigo de mi nube, un gracias no es suficiente por todo lo que ha hecho por mí pero es un gracias que viene desde lo más profundo de mi alma.

A mis abuelos que cuidaron de mí siempre, que me han apoyado, regañado y aconsejado, que me han dado más de lo que puedo recordar y me consienten como solo lo abuelos pueden hacerlo, a los cuales agradezco por haberme acompañado todo este camino y espero que lo sigan haciendo por más tiempo.

A mi familia que me han acompañado también en todo este camino mostrándome a su manera cariño y apoyo en todo momento, enseñándome que aun cuando las personas son increíblemente diferentes se pueden querer a pesar de tener una relación un poco disfuncional.

A mis amigos que me han enseñado a descubrir mis diferentes facetas y querer cada una de ellas, por darme su amistad y cariño incondicional, por realizar locuras y promesas sin sentido, por regresarme al camino cada vez que lo pierdo, porque sé que puedo caer desde lo más alto pero ustedes estarán ahí para ayudarme a subir de nuevo. Caro, Yaya, Omar, Tania, Searge, Pablo, Amaranta en serio gracias.

A la M. en C. Itzia Nieto por ser una excelente maestra, por sus consejos y su ayuda, por nunca dejarme caer y darme ánimos cuando los necesité, por todas sus lecciones, muchas gracias Itzia por nunca dejar de creer en mí.

A Mamá Caro, porque sin ella nunca habría llegado con el Dr. Espinosa.

A Jose Ignacio Golzarri por su apoyo técnico.

Al Dr. Eduardo Ayala, aunque no tengo el gusto de conocerlo, por sus conocimientos sobre el concepto de dosis y su interés por la física, objetos de esta tesis, así como por conversar con mi asesor de estos temas y alegrarle de vez en vez su día.

Finalmente quiero agradecer al Proyecto “Aplicaciones de la Dosimetría” (PAD) del Instituto de Física, UNAM. Este trabajo fue apoyado parcialmente por el proyecto UNAM-DGAPA-PAPIIT No. IN103013.

Índice

Prólogo	1
Capítulo I Introducción.....	2
Justificación	3
Objetivos.....	4
Capítulo II Antecedentes	5
Modelo Linear, Modelo Umbral y Modelo Hormético	7
Definición de Dosis	8
Características y Unidades de la Radiación Ionizante.....	8
Radiación electromagnética.....	9
Radiación ambiental	10
• Radiaciones naturales	10
• Radiaciones artificiales	15
Efectos biológicos de la Radicación Ionizante	17
La Radiación Ionizante como Elemento “Esencial” para la Vida	20
Modelos de las curvas dosis-respuesta de los efectos de las bajas dosis de Radiación Ionizante	22
Capítulo III Características de la Hórmesis.....	24
Curva no linear de la Respuesta Hormética	24
Mecanismos de la Hórmesis.....	25
Dosis Horméticas.....	27
Diseño experimental Hormético.....	28
Capítulo IV Evidencias de la Hórmesis.....	30
Hórmesis por radiación en Crecimiento	30
Hórmesis por Radiación en Reproducción	33
Hórmesis por radiación en el Sistema Inmune	34
Hórmesis por radiación y prevención de Cáncer.....	38
Hórmesis por radiación y aumento en la longevidad	41
Hórmesis por radiación en otros aspectos	42
Implicaciones evolutivas de la Hórmesis	42
Discusión y Conclusión	44
Apéndice I: Unidades de Radiación	46
Glosario	49
Bibliografía.....	54

Prólogo

Los seres humanos, animales, plantas y todos los organismos vivos están acostumbrados a vivir bajo una lluvia de radiación ionizante.

Es una creencia general de que las dosis bajas de radiación ionizante producen un efecto biológico perjudicial similar a aquellos producidos por los altos niveles de radiación.

En las últimas décadas, sin embargo, algunos científicos han indicado que las radiaciones ionizantes, como muchos otros agentes esenciales tienen un efecto tóxico en altas dosis pero a bajos niveles de radiaciones ionizantes no son solo un agente inofensivo, sino **tienen un efecto estimulador u “hormético” en el crecimiento de los animales, las plantas y en general los seres vivos.**

Además, los estudios epidemiológicos confirman los resultados obtenidos en plantas y animales, en donde se demuestra que **niveles bajos de radiación ionizante puede ser un agente esencial para la vida.**

Mortazavi, Ikushima, y Mozdarani, 1999.

Capítulo I

Introducción

En las ciencias biológicas, la forma en que los sistemas biológicos responden y toleran el estrés ambiental ha sido de gran importancia, particularmente cuando la respuesta al factor estresante no tiene un aumento o una disminución monotónica conforme la dosis aumenta. Estas respuestas se caracterizan como no lineares, comúnmente descritas con forma de U o J (Calabrese et al., 2007).

Muchos términos han surgido para describir estas respuestas biológicas, muchas de ellas con respecto a la forma de la curva dosis-respuesta (bifásica, en forma de campana, U o J, bitónica, bimodal, etc.); en el caso de la palabra Hórmesis, que proviene del griego “hormaein” y significa “estimular”, se ha propuesto como el término clave para nombrar estas curvas y que se complementa con los agentes o condiciones en las que se dio el efecto (Calabrese et al., 2007; Luckey, 1991; Mattson, 2008).

La Hórmesis describe cualquier proceso en el cual una célula, organismo o grupo de ellos exhiben una respuesta no linear (Fig. 1) a la exposición a cantidades cada vez mayores de alguna substancia o condición (radiación, estímulos sensoriales); y que no puede ser anticipado por la extrapolación de los efectos tóxicos de las altas dosis (Mattson y Calabrese, 2010; Van Wyngaarden y Pauwels, 1995)

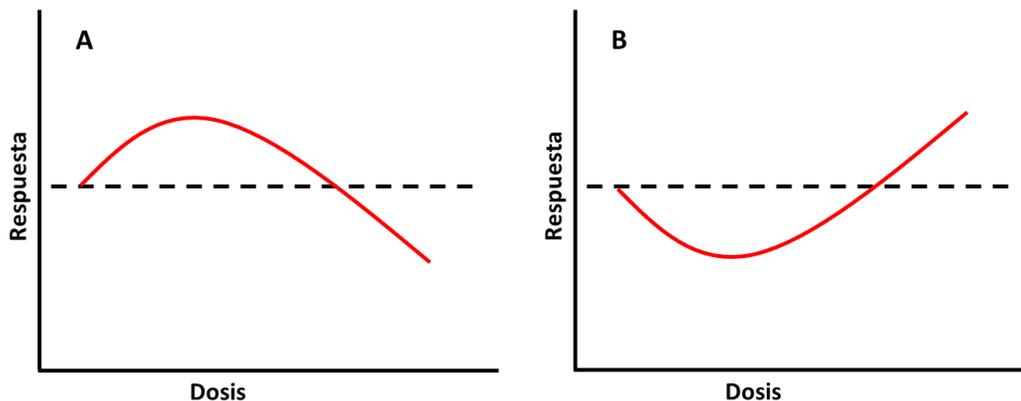


Figura 1 Representación general de la relación dosis-respuesta Hormética. **A)** La forma más común, representando la estimulación a bajas dosis y la respuesta inhibitoria a altas dosis (Curva en forma de U invertida). **B)** En este caso la curva muestra una reducción de los efectos adversos a bajas dosis y un aumento de los mismos a altas dosis (Curva en forma de J). Modificado de Salem y Katz, 2006.

La Hórmesis se ha observado en numerosas especies en diversos grupos taxonómicos, como bacterias, plantas o animales, por lo que se cree que es un fenómeno generalizado en los sistemas biológicos (Calabrese y Mattson, 2011).

Por otro lado, la radiación es parte de nuestro ambiente; desde la formación del planeta hasta la actualidad los organismos nos hemos desarrollado en su presencia ya que proviene tanto del cosmos como de las rocas, de los suelos o el agua; inclusive muchos de los materiales utilizados en el día a día son radioactivos.

Se denomina radiación a la propagación de energía, ya sea en forma de ondas electromagnéticas o partículas sub-atómicas a través del vacío o del medio (aire, tejidos, etc.); la interacción con este

último conlleva a la degradación y diseminación de la energía (Draganic et al., 1989; EPA, 2012). Con la emisión de radiación, un elemento radioactivo cambia a un nuevo elemento, esto puede tardar desde segundos hasta millones de años y se le conoce como la vida media del elemento; a través de estos decaimiento el elemento consigue estabilizar su núcleo (Draganic et al., 1989).

La radiación se puede clasificar de manera general en ionizante y no ionizante; mientras que la primera tiene la energía suficiente para remover los electrones de los átomos generando iones, la segunda genera vibraciones en los átomos produciendo excitaciones electrónicas (EPA, 2012; Noz y Maguire, 1985)

Las rutas más comunes de exposición (Fig. 2) son debido a las radiaciones naturales como las cósmicas, las terrestres o las endógenas, pero también se puede dar por fuentes artificiales como las radiaciones médicas, por productos de consumo, la industria, etc. (Nias, 1998).

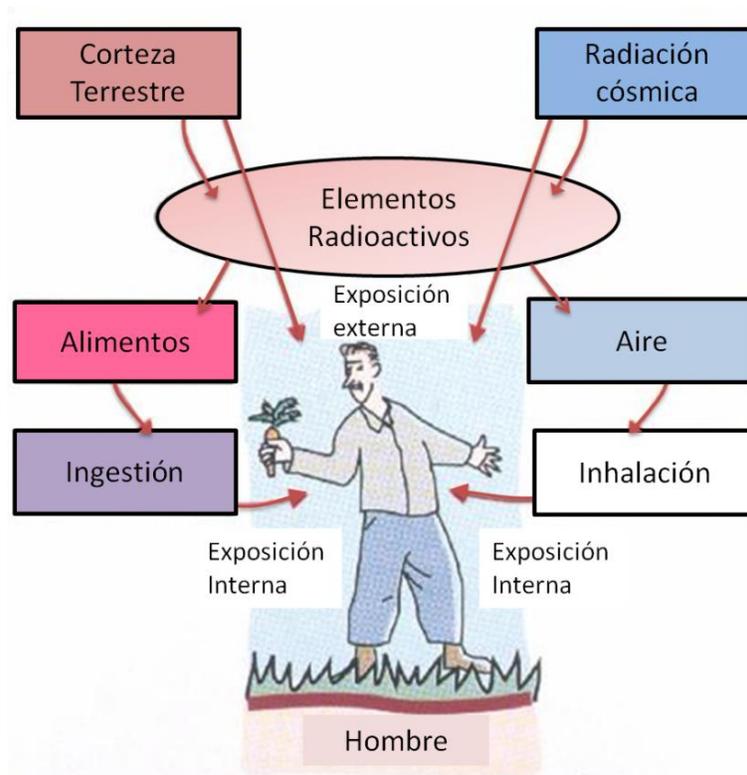


Figura 2 Rutas de exposición más comunes a radiaciones (Espinosa, 2013).

Justificación

La Hórmesis es una teoría que se ha visto relegada a partir de 1930 a pesar de los artículos en los que se menciona la obtención de curvas dosis-respuesta no lineares en las cuales los efectos de las dosis bajas son opuestos a aquellos causados por las altas dosis.

A finales de los años ochenta e inicios de los años noventa la teoría comenzó a resurgir, sin embargo no se le ha dado una completa difusión para que se realicen las investigaciones y estudios pertinentes para desarrollar los posibles usos y repercusiones de este fenómeno en los organismos.

Por otro lado las curvas de dosis-respuesta son un pilar en la Toxicología, la Hórmesis presenta una curva diferente a la de los modelos más utilizados con los cuales no se han podido predecir por

completo los efectos de las bajas dosis, se espera que con este trabajo este fenómeno sea estudiado apoyándose en las nuevas tecnologías con las cuales los resultados podrán ser analizados más detalladamente, a diferencia de los primeros registros, y entonces explicar los mecanismos que conllevan a una respuesta Hormética.

Objetivos

- Realizar mediante una revisión bibliográfica una investigación acerca de los antecedentes, fundamentos, características, evidencias y efectos de la Hórmesis por Radiación. El objetivo de esta revisión es llamar la atención acerca de este fenómeno con el cual posiblemente los organismos se han desarrollado y evolucionado.
- Resaltar la Hórmesis por Radiación como un mecanismo de respuesta a las radiaciones ambientales, y como un modelo alternativo al Linear.

Capítulo II

Antecedentes

El primer registro de la era moderna de “estimulación” química es de Rudolph Virchow en 1854. Este, a partir de una necropsia, tomó el epitelio ciliado de la tráquea y lo expuso a concentraciones graduales de sosa caustica, teniendo como resultado un aumento en el tiempo de vida de las células y en su actividad a bajas concentraciones (Henschler, 2006).

Posteriormente a finales de 1880, Hugo Schulz realizó dos experimentos:

1. El primero de ellos lo llevó a cabo estudiando el mecanismo por el cual actuaba la Veratrina (medicamento homeopático) determinando que este no mataba a las bacterias, propuso entonces que el medicamento inducía procesos adaptativos que permitían a las personas resistir la infección y facilitar la recuperación (Calabrese, 2010).
2. Por otro lado, al estudiar el efecto de los desinfectantes en el metabolismo de las levaduras, el cual aumentaba a bajas dosis contrario a lo que sucedía con altas dosis, esto le dio una idea del posible mecanismo por el que la Veratrina actuaba (Mattson y Calabrese, 2010).

A partir de estos resultados Schulz y Rudolf Arndt formularon una ley en farmacología para representar el fenómeno homeopático que menciona: “Cada estímulo en una célula genera un efecto el cual es inversamente proporcional a la intensidad el estímulo”. A partir de estas declaraciones este proceso observado por Schulz se asoció con la homeopatía como una modalidad preventiva y/o terapéutica (Calabrese, 2002, 2008a).

A pesar de ser el objeto de las críticas de los detractores de la homeopatía, la teoría se vio confirmada y extendida por varios científicos de la época; por ejemplo en 1896, Ferdinand Hueppe corroboró el fenómeno en bacterias (Calabrese, 2002, 2010).

A este efecto se le conoce como Hórmesis química, está asociada a la toxicología y a la farmacéutica y se define como un proceso en el cual una célula u organismo exhibe una respuesta de dos fases, típicamente una estimulación a bajas concentraciones y una inhibición a altas concentraciones de compuestos químicos (Mattson y Calabrese, 2010).

Poco después de estos descubrimientos, se desarrolló la Hórmesis por radiación pero no se le relacionó con su contraparte química; ya que esta teoría comienza después del descubrimiento de los rayos X en 1895 por Roentgen, el uranio en 1896 por Becquerel y el radio por los Curie en 1898, aproximadamente 30 años después del primer registro realizado por Virchow (Calabrese y Baldwin, 2000).

Las primeras investigaciones de los efectos de las radiaciones ionizantes dieron como resultado cambios dramáticos en pacientes con enfermedades dérmicas e inflamatorias; la sociedad tenía la creencia de que las radiaciones eran una fuerza vital benéfica, existían sitios especiales donde se bebía agua radioactiva o a cuevas donde se exponían a altas cantidades de radiación ambiental, en la literatura médica se publicitaba el consumo de radio-226 y 228 en microgramos para el tratamiento de enfermedades metabólicas, hipertensión, diabetes, esterilidad e impotencia siempre separando esta terapia de aquella que realizaban los oncólogos; es decir la radiación era

considerada una de las ventajas milagrosas que la ciencia le daba al ser humano (Macklis y Beresford, 1991; Wolff, 1992).

A principios del siglo XX, la Hórmesis por radiación fue evaluada por los investigadores usando modelos vegetales y animales; destacándose en la medicina tradicional (Fig. 3) como tratamiento de tumores o de enfermedades inflamatorias (Calabrese y Baldwin, 2000).

La Hórmesis por radiación por lo tanto se diferencia de la química por el agente causante y posiblemente por los mecanismos que la generan, siendo un proceso que estimula un sistema de protección en los sistemas biológicos a diversos niveles (molecular, celular) disminuyendo la incidencia de efectos dañinos generados por la radiación, el envejecimiento, agentes xenobióticos, etc. (Sanders, 2010).

Hasta 1930, hubo una explosión de estudios en el campo, cuando las limitaciones técnicas, la inclinación social por conocer los efectos de las altas concentraciones, la exageración acerca de los beneficios de la Hórmesis y los continuos ataques de los detractores de la homeopatía mermaron el interés de la comunidad científica (Calabrese, 2002; Sanders, 2010).

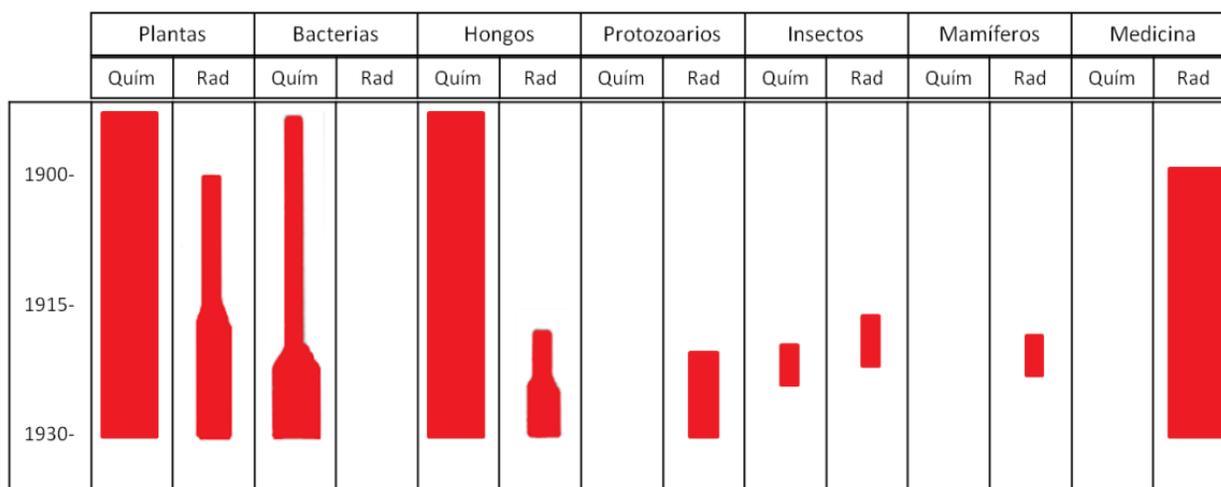


Figura 3 Comparación entre la cantidad de publicaciones, por modelo biológico u área, entre Hórmesis Química (Quím) u Hórmesis por Radicación (Rad) de 1980 a 1930. Modificado de Calabrese y Baldwin, 2000.

Fue en 1943 cuando se utilizó el término Hórmesis para nombrar el efecto que se había estado observando, fue el año en el que John Elrich y Chester Southam publicaron el artículo “Effects of Extract of western red-cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture”; donde la palabra Hórmesis es propuesta para nombrar un efecto estimulante en concentraciones menores a las inhibitorias de cualquier sustancia tóxica en cualquier organismo (Calabrese, 2008a; Southam, 2002).

Mientras que en 1958, tras las observaciones realizadas en los sobrevivientes de las bombas nucleares en Japón, el modelo lineal (LNT) fue aceptado como un dogma en la protección radiológica y posteriormente algunos la aceptaron como una teoría científica contundente y en consecuencia se relegó la teoría Hormética que contrasta con este modelo (Vaiserman, 2010).

Sin embargo, a mediados de 1970 y principios de 1980 la frecuencia de reportes de respuestas horméticas aumentó de manera considerable, asociándolo con el progreso tecnológico que permitió medir con mayor facilidad concentraciones cada vez más pequeñas (Calabrese, 2010). Fue entonces

que la Hórmesis resurgió; ya que infiere la presencia de umbrales tanto para agentes que generan cáncer como para los que no; confrontando así el modelo lineal que había adoptado la Agencia de Protección Ambiental (EPA), el Comité Científico de las Naciones Unidas sobre los Efectos de la Radiación Atómica (UNSCEAR), la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP), etc (Calabrese, 2002).

Modelo Linear, Modelo Umbral y Modelo Hormético

Los modelos son representaciones de cómo las cosas funcionan, en este caso de cómo se genera una respuesta a partir de una cantidad de radiación, permitiendo reducir las incertidumbres debido a la falta de datos.

De acuerdo con el modelo lineal (LNT): 1) los efectos de las bajas concentraciones se pueden estimar por la extrapolación de los efectos observados a altas concentraciones; 2) No existen las cantidades seguras porque incluso las pequeñas generan efectos biológicos; 3) el riesgo por unidad de concentración es constante; 4) el daño es aditivo; 5) el peligro aumenta con la concentración (Mortazavi et al., 1999; Sanders, 2010). Este modelo (Fig. 4) no considera los mecanismos de defensa biológica, es utilizado con el propósito de mantener el principio de precaución como una guía operacional (Sanders, 2010; Vaiserman, 2010).

Por otro lado, en algunas publicaciones se utiliza el modelo de umbral (Fig. 4) que se define con la presencia de una concentración donde ningún efecto biológico es observado (NOAEL); donde la respuesta experimental se intercepta con la medida ambiental, es decir que es semejante a la del control (Lutz y Lutz, 2009). En este modelo se deben considerar variables generadas por los procesos de reparación y los mecanismos homeostáticos que permiten compensar los daños (Lovell, 2000).

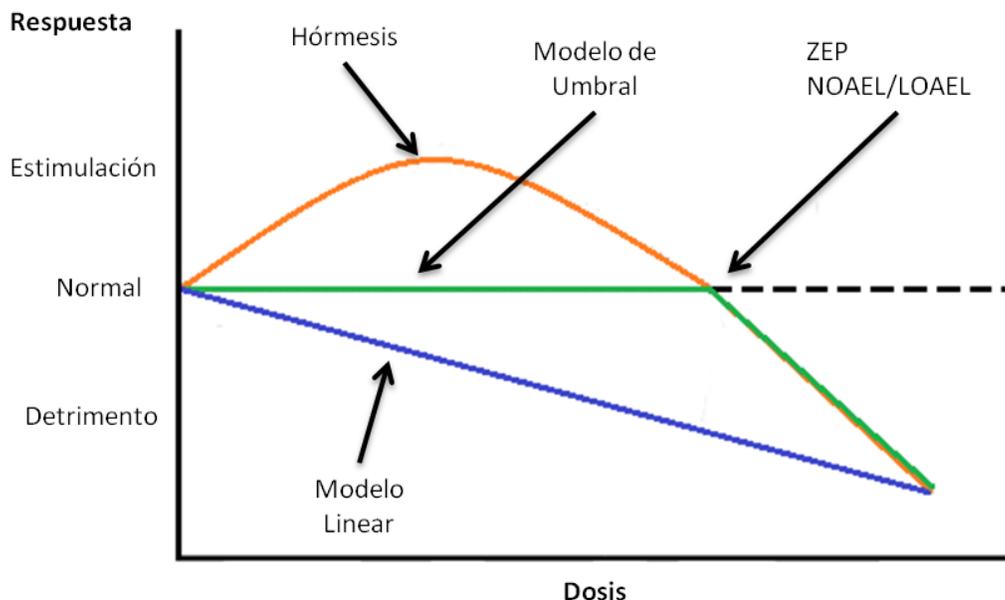


Figura 4 Diferencias entre las curvas de dosis-respuesta entre los modelos Linear, Umbral y Hormético. Modificado de Luckey, 1991.

Las diferencias entre el modelo de Umbral y la Hórmesis son:

- A bajas concentraciones en el modelo de Umbral no hay ningún cambio en la respuesta, mientras que en la Hórmesis hay un efecto de estimulación.
- El umbral que se encuentra en ambos modelos es distinto, en el modelo de umbral se le denomina NOAEL cuando no se observan efectos adversos a diferencia del ZEP que divide los efectos biopositivos de los bionegativos.

Definición de Dosis

A partir de los estudios realizados con los cuales se construyó el concepto actual de Hórmesis se puede observar que las descripciones del concepto señalan a la *dosis* como una de las bases de la definición; siendo el común denominador que “*las bajas dosis estimulan*” (Luckey, 1991).

En toxicología, la dosis se define como la cantidad de tóxico que llega al tejido blanco en una cantidad de tiempo definido; y se encuentra en función de la concentración y la duración y frecuencia (Thorne, 2008). Esto último depende la exposición que es el contacto de cualquier sustancia o agente con el organismo, existiendo en tiempos cortos (exposición aguda) o largos (exposición crónica) (Moya et al., 2013).

En cambio cuando una célula se expone a la radiación ionizante, se puede definir de dos maneras: 1) la dosis absorbida, que es la energía absorbida por unidad de masa; mientras que 2) la dosis equivalente es específica para cada tipo de radiación y se utiliza para expresar el impacto de la radiación en las personas (Hong Kong Observatory, 2012; Sprawls, 1993)

Este concepto se relaciona con las características de la exposición y el rango de los efectos y se enmarcan en una correlación denominada *dosis-respuesta*, en donde la relación entre el grado de respuesta y la cantidad asume una forma constante (Eaton y Gilbert, 2008).

Características y Unidades de la Radiación Ionizante

La radiación ionizante incluye diversos tipos de emisiones nucleares (Fig. 5) como las partículas α , similares a los núcleos de Helio; las partículas β^+ y β^- , las cuales son similares a los electrones; los rayos X y la radiación gamma, que son fotones de alta energía; y las partículas subatómicas (neutrones) (Luckey, 1991).

La densidad de ionización dependerá de la transferencia linear de energía (LET) de la radiación, dividiéndose en dos categorías: 1) la baja LET, la cual deposita su energía lentamente, dejando una cantidad baja de radiación a su paso pero atravesando materiales de gran espesor; y 2) la alta LET, la cual deposita toda su energía rápidamente en una región pequeña del medio, dejando una cantidad muy alta pero sin atravesar mucho el medio; la LET se expresa en keV/ μm (Harley, 2005).

Por otro lado, se puede clasificar la radiación ionizante en dos tipos: 1) La radiación que ioniza directamente, en la cual las partículas cargadas (electrones, protones, partículas α , etc.) poseen la suficiente cantidad de energía cinética como para ionizar el medio a través de colisiones; y 2) La radiación que ioniza indirectamente, donde las partículas sin carga (fotones, neutrones, etc.) al interactuar con la materia generan partículas cargadas haciendo posible la ionización (Beiser, 1963; Spellman y Stoudt, 2013).

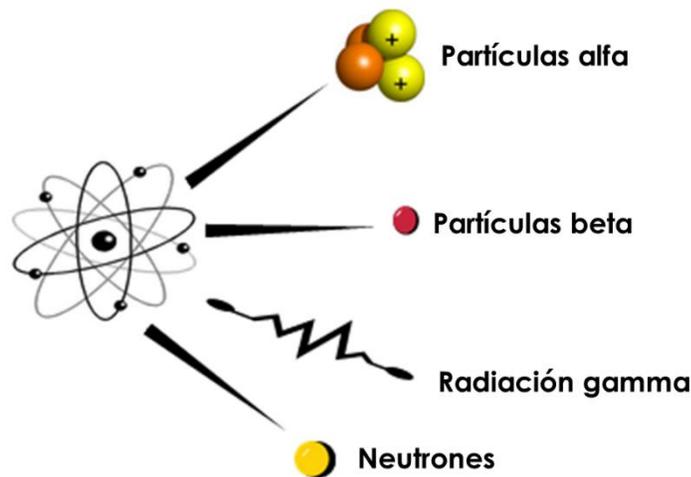


Figura 5 Tipos de radiación ionizante de origen natural. Modificado de Nias, 1998.

Unidades empleadas en Radiaciones (para mayor detalle ver el apéndice I):

- **Actividad (Bequerels, Bq):** Se define como la emisión de material radioactivo y equivale a una desintegración nuclear por segundo (d/s).
- **Exposición (Roentgen, R):** Se define como el número de cargas generadas por la radiación en un cm^3 de aire; equivale a $2.58 \cdot 10^{-4}$ C/Kg.
- **Dosis Absorbida (Gray, Gy):** Es la energía depositada por la radiación por unidad de masa del material. Equivale a la absorción de un Joule por kilogramo de material irradiado.
- **Dosis Equivalente Humano (Sievert, Sv):** Es la energía depositada por la radiación en el tejido, considerando el tipo de radiación (α , β o γ) y la radiosensibilidad del órgano en el cual se encuentra el tejido.
- **Razón o Tasa de Dosis (D/t):** Las unidades de dosis absorbida y dosis equivalente expresan la cantidad total de radiación recibida, pero también se puede conocer la rapidez (razón o tasa) a la cual se recibe la dosis. Para conocerla se divide la dosis recibida entre el intervalo de tiempo correspondiente. La dosis total recibida es igual a la razón de dosis multiplicada por el tiempo de exposición.

Radiación electromagnética

Este tipo de radiación es una forma de energía que exhibe un comportamiento de onda conforme viaja por el espacio; tiene tanto componentes eléctricos como magnéticos que se mantienen en un rango fijo de intensidad y se clasifican dependiendo de la frecuencia de su onda (Fig. 6) esto es el espectro electromagnético (Hricak et al., 2013).

Cuando este tipo de radiación interactúa se modifica su frecuencia al interactuar con los átomos; por ejemplo las ondas de radio, las microondas y la radiación infrarroja generan vibraciones generando calor al ser absorbidas (Kitchin, 2013).

La energía de este tipo de radiaciones se calcula mediante la fórmula: $E=h \cdot \lambda$ Donde λ equivale a la frecuencia o longitud de onda, E es la energía y h es la constante de Planck.

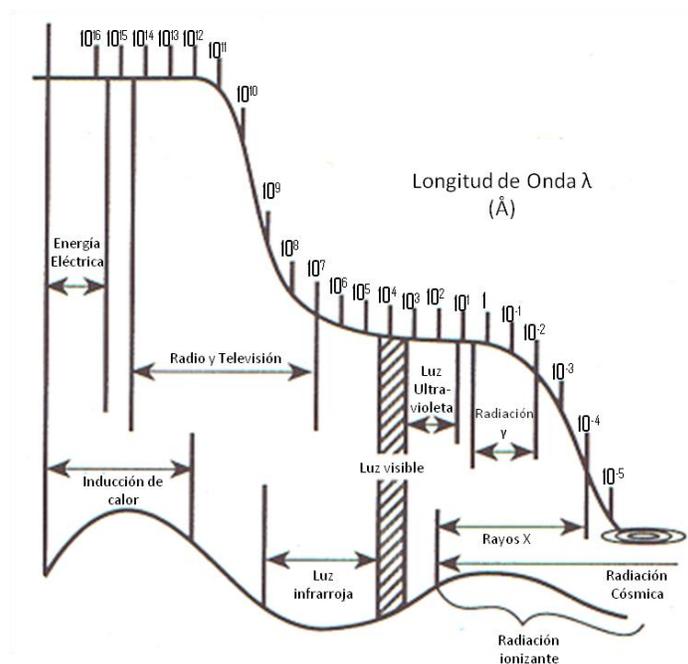


Figura 6 Espectro electromagnético. Tomado de Nias, 1998.

En la radiación electromagnética en el rango de luz visible los fotones tienen la energía suficiente para cambiar la estructura de los enlaces de ciertas moléculas (células de la retina) además de ser un componente esencial de la vida ya que dona energía suficiente para algunos procesos biológicos (fotosíntesis) (De la Rosa, 2005; Kitchin, 2013; Liebel et al., 2012).

La luz ultravioleta (UV), los rayos X, la radiación γ y la radiación cósmica son radiaciones ionizantes que provocan fotoionización y es de tipo indirecta; mientras que los rayos X en general se generan de manera artificial por el humano; la luz UV, la radiación γ y cósmica son parte del ambiente que nos rodea (Kitchin, 2013).

Radiación ambiental

Desde el principio de la formación de la Tierra, han existido radiaciones ionizantes que han interactuado con la materia y los organismos vivos. Dentro de este ambiente se han desarrollado las células, sistemas complejos sometidos a los procesos de evolución, dando como resultado una diversidad de especies como el *Homo sapiens* (Espinosa et al., 2008).

La radiación ambiental incluye: la Radiación Cósmica, que proviene del espacio y viaja hacia la Tierra; la radiación que procede de la propia Tierra, por su contenido de Uranio, Torio, Potasio, etc.; y la radiación que emiten los seres vivos (Carbono, Potasio) (Espinosa, 2006).

- Radiaciones naturales

Gran parte de estas radiaciones provienen de las rocas ígneas y sedimentarias que contienen radionúclidos primordiales (i. e. Th^{232} , U^{238} y U^{235}), los cuales estuvieron presentes durante la formación de la Tierra, también en estas rocas se encuentran los productos de decaimiento de estos radionúclidos (Tabla 2.1), siendo el Uranio y el Torio los que más contribuyen a dicha emisión (Allison, 2006; Wahl, 2010).

Tabla 1 Series de decaimiento de los radionúclidos primordiales. Modificado de UNSCEAR, 2008a.

Elemento	Isotopo	Vida Media	Modo de decaimiento
Series U ²³⁸			
Uranio	U ²³⁸	4.47x10 ⁹ a	α γ
Torio	Th ²³⁴	24.1 d	β γ
Protactinio	Pa ²³⁴	1.17 m	β γ
Uranio	U ²³⁴	2.45x10 ⁵ a	α γ
Torio	Th ²³⁰	7.54x10 ⁴ a	α γ
Radio	Ra ²²⁶	1600 a	α γ
Radón	Rn ²²²	3.824 a	α γ
Polonio	Po ²¹⁴	3.05 m	α β γ
Plomo	Pb ²¹⁴	26.8 m	β γ
Bismuto	Bi ²¹⁴	19.9 m	α β γ
Polonio	Po ²¹⁴	164 μs	α γ
Plomo	Pb ²¹⁰	22.3 a	β γ
Bismuto	Bi ²¹⁰	5.013 d	β γ
Polonio	Po ²¹⁰	138.4 d	α γ
Plomo	Pb ²⁰⁶	Estable	
Series Th ²³²			
Torio	Th ²³²	1.405x10 ¹⁰ a	α γ
Radio	Ra ²²⁸	5.75 a	β γ
Actinio	Ac ²²⁸	6.15 h	β γ
Torio	Th ²²⁸	1.912 a	α γ
Radio	Ra ²²⁴	3.66 d	α γ
Radón	Rn ²²⁰	55.6 s	α γ
Polonio	Po ²¹⁶	0.145 s	α γ
Plomo	Pb ²¹²	10.64 h	β γ
Bismuto	Bi ²¹²	60.55 m	α β γ
Polonio	Po ²¹²	0.299 μs	α γ
Talio	Tl ²⁰⁸	3.053 m	β γ
Plomo	Pb ²⁰⁸	Estable	
Series U ²³⁵			
Uranio	U ²³⁵	7.038x10 ⁸ a	α γ
Torio	Th ²³¹	25.52 h	β γ
Protactinio	Pa ²³¹	32760 a	α γ
Actinio	Ac ²²⁷	21.77 a	α β γ
Torio	Th ²²⁷	18.72 d	α γ
Francio	Fr ²²³	21.8 m	β γ
Radio	Ra ²²³	11.44 d	α γ
Radón	Rn ²¹⁹	3.96 s	α γ
Polonio	Po ²¹⁵	1.781 ms	α γ
Plomo	Pb ²¹¹	36.1 m	β γ
Bismuto	Bi ²¹¹	2.14 m	α β γ
Talio	Tl ²⁰⁷	4.77 m	β γ
Plomo	Pb ²⁰⁷	Estable	

Existe una migración hacia el suelo, el agua y el aire de estos radionúclidos causada por la erosión (Draganic et al., 1989; Wahl, 2010); pero sobre todo debido a los procesos de decaimiento

radioactivo permitiéndose la disociación del radionúclido hijo del material fuente generando una transferencia al ambiente (UNSCEAR, 2008b).

De esta transferencia al ambiente, el Radón 222 es uno de los elementos más importantes. Es un gas inerte que se difunde a través de los suelos; los efectos de este gas en las minas era conocido, pero fue hasta 1970 cuando se puso atención en las altas exposiciones dentro de edificios, sobre todo en aquellos que no cuentan con la ventilación necesaria; como se puede observar en la Fig. 7 es la fuente de radiación natural a la que se encuentra más expuesto el ser humano (UNSCEAR, 2008b).

Las concentraciones de Radón en exteriores están afectadas por las tasas de exhalación en el área, temperatura, vientos y precipitación, en cambio, en interiores las concentraciones varían considerablemente tanto espacial como temporalmente dependiendo de la posición de paredes y suelos, la hora del día y la temporada (UNSCEAR, 2008b). Actualmente se le considera como una problema de salud pública en algunos países debido a que aumenta la incidencia de cáncer pulmonar debido a los productos de decaimiento del Radón (Espinosa y Gammage, 2011).

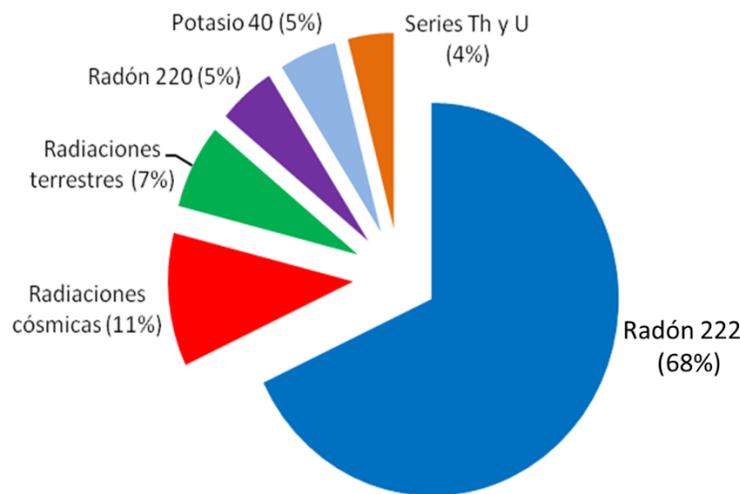


Figura 7 Distribución de porcentaje entre fuentes naturales de radiación. Modificada de NCRP, 2009.

Como parte de las radiaciones terrestres se encuentran los materiales con los cuales los edificios son construidos ya que muchos de ellos al provenir de la corteza terrestre (ladrillos, granito, cemento) contienen radionúclidos que emiten radiaciones y que contribuyen a la cantidad de radiaciones que anualmente reciben los seres vivos; por lo que la evaluación de estos materiales de construcción es importante y se debe considerar para la edificación de casas, edificios, etc. (Kerur et al., 2013).

Otra fuente de radioactividad natural son los rayos cósmicos, que reaccionan con los átomos y moléculas que conforman la atmósfera y que producen aproximadamente 20 radionúclidos conocidos como radionúclidos cosmogénicos (Tabla 2) (Draganic et al., 1989).

Los rayos cósmicos que inciden son un compuesto nucleónico, formado por protones, neutrones y electrones; el campo magnético de la Tierra reduce la intensidad de estos rayos que al interactuar con las partículas de la atmósfera producen los radionúclidos antes mencionados (Tabla 2) además de otras partículas (protones, neutrones y piones) que generan una cascada conforme pierden energía y masa; por ejemplo, los piones decaen en protones de alta energía que producen

electrones de alta energía, que a su vez generan fotones y así los piones decaen a muones (UNSCEAR, 2008b).

Tabla 2 Radionúclidos más comunes producidos por la reacción de rayos cósmicos y los constituyentes de la atmosfera. Modificado de Draganic et al., 1989.

<u>Radionúclido</u>	<u>Vida media</u>
H ³ (tritio)	12.3 años
Be ¹⁰	1.6x10 ⁶ años
C ¹⁴	5730 años
Al ²⁶	7.2x10 ⁵ años
Si ³²	104 años
Cl ³⁶	3.01x10 ⁵ años
Ar ³⁹	269
S ³⁵	0.24 años

A nivel del suelo, el componente dominante son los muones mientras que a grandes alturas (e. g. en aeronaves) son los neutrones, es decir, las partículas generadas por los rayos cósmicos se encuentran distribuidas dependiendo de la altitud (Fig. 8) (UNSCEAR, 2008b).

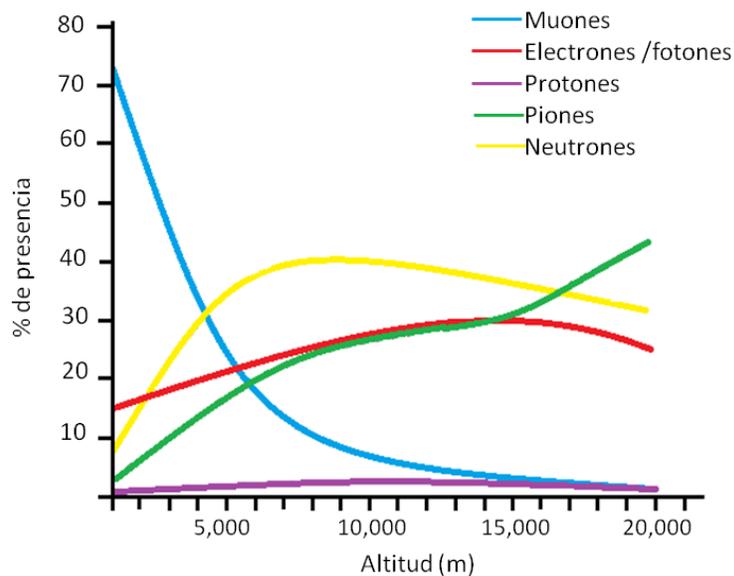


Figura 8 Componentes y distribución de la radiación generada por rayos cósmicos. Modificada de UNSCEAR 2008a.

En el núcleo del Sol se generan neutrinos que llegan a la Tierra, de los cuales el ser humano recibe 5,000,000 por cm² de piel por segundo (Bahcall, 1969).

Finalmente, pequeñas trazas de materiales radioactivos naturales se encuentran dentro del cuerpo humano causadas por la inhalación o ingestión; estos radionúclidos son utilizados y desechados por el cuerpo, pero en algunos casos se pueden concentrar en tejidos (Tabla 3) (Allison, 2006; Wahl, 2010).

Los principales componentes de la exposición por inhalación son el Radón y sus productos de decaimiento, así como el U y el Th y sus respectivos hijos debido a la resuspensión de las partículas del suelo; en el caso de la ingestión, los radionúclidos varían dependiendo de la zona y los alimentos, por ejemplo el Po^{210} está presente en los mariscos mientras que los alimentos provenientes de animales (e. g. lácteos) dependen de la alimentación del animal (Allison, 2006; UNSCEAR, 2008b).

Tabla 3 Radionúclidos endógenos en adultos. Modificado de Luckey, 1991.

<u>Radionúclido</u>	<u>Tejido/Órgano</u>	<u>Radionúclido</u>	<u>Tejido/Órgano</u>
H ³	Todos	Pb ²¹⁰	Huesos, Ganglios Linfáticos
Be ⁷	Tejido Blando	Rn ²²⁰	Pulmones, Tejido Graso
C ¹⁴	Todos	Rn ²²²	Pulmones, Tejido Graso
K ⁴⁰	Intracelular	Ra ²²⁶	Hueso
Kr ⁸⁵	Tejido Graso	Ra ²²⁸	Hueso
Rb ⁸⁷	Intracelular	Th ²³⁰	Huesos, Tejido Blando
Sr ⁹⁰	Hueso	Th ²³²	Huesos, Tejido Blando
Cs ¹³⁷	Intracelular	U ²³⁸	Hueso, Riñón, Pulmones, Piel
Po ²¹⁰	Hueso	U ²³⁵	Pulmones, Hueso

Uno de los radionúclidos más importantes dentro del cuerpo humano es el K^{40} , que representa una pequeña fracción (0.012%) del potasio total en el planeta y éste es lo suficientemente abundante para que exista una cantidad considerable de K^{40} en el ambiente, el cuerpo humano contiene en promedio 0.14 kilogramos de potasio natural por lo que el K^{40} es el radionúclido predominante dentro del cuerpo humano (Draganic et al., 1989).

En algunas zonas del mundo existen altos niveles de radiación natural debido a las altas concentraciones de radionúclidos en sus suelos, en donde las dosis son mayores a 2 R/y y sin embargo no es raro encontrar personas habitando en dichas áreas por más de una generación, estas personas son de gran interés para conocer los efectos del aumento más allá de las exposiciones ambientales (Sohrabi, 2013).

Estas áreas de altos niveles de radiación natural son (tomando en cuenta que el promedio en el resto del planeta es de 0.2-0.25 R anuales):

- Poços de Caldas, Araxa y Tapira en Brasil en donde la dosis anual es de 1.2 R.
- Yangjiang en China con una dosis anual de 0.64 R.
- Kerala en la India donde el rango de dosis anual es de 0.45 R a 7 R.
- Ramsar en Irán cuyo rango de dosis anual es de 0.06 R – 13.1 R.

- Radiaciones artificiales

Además de la radiación natural, los humanos se encuentran expuestos a otras fuentes que ellos mismos generan y con el avance en la medicina, esta se ha vuelto una de las fuentes de radiación artificial más importantes (Fig. 9) volviéndose casi el 50% de la exposición de radiaciones de fondo y por lo tanto aumentando el promedio de exposición total por persona al año (NCRP, 2009). La exposición a radiación médica es siempre voluntaria y generalmente se acepta que aporta más beneficios que riesgos, estas exposiciones involucran una porción del cuerpo o todo el cuerpo (UNSCEAR, 2008a).

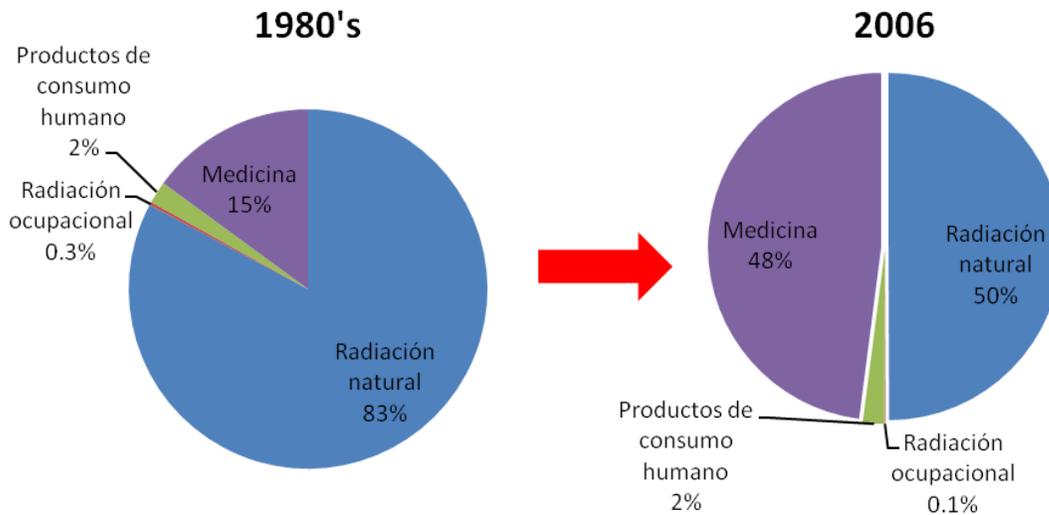


Figura 9 Comparación de la proporción de exposición entre 1980 y 2006. Modificado de NCRP, 2009.

Los procedimientos que incluyen el uso de radiaciones ionizantes son los diagnósticos con rayos X (tomografías computarizadas, fluoroscopias), la medicina nuclear (la cual involucra la administración de un isotopo radioactivo al paciente, el cual se distribuirá de acuerdo a características físicas o químicas) y la radioterapia (en la cual se usan grandes dosis de radiación enfocadas en las áreas de interés) (Fig. 10) (Allison, 2006; UNSCEAR, 2008a).

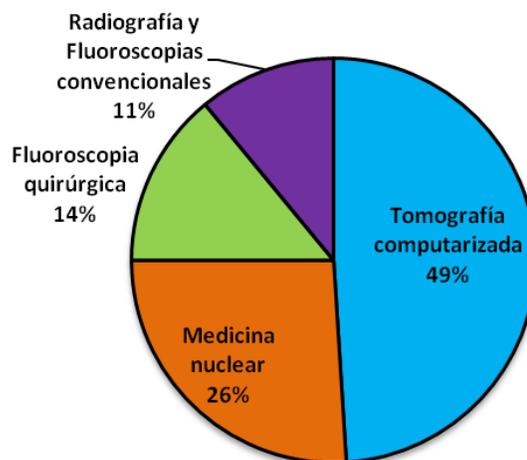


Figura 10 Comparación de la proporción de exposición por procedimientos médicos. Modificado de NCRP, 2009.

La exposición médica es una de las fuentes más grandes de exposición artificial, y continua aumentando, actualmente se efectúan cerca de 3.6 billones de procedimientos con radiación anualmente; con dos tercios de estos procedimientos efectuados en países desarrollados (UNSCEAR, 2008a).

Otro tipo de radiaciones artificiales se generaron debido a las pruebas de armas nucleares llevadas a cabo de 1945 a 1980, estas pruebas se realizaron en diversas locaciones, sobre y bajo la superficie terrestre; dependiendo de la zona los desechos se depositaron local, regional o globalmente, un ejemplo de ellos es el Zr^{95} y el Ce^{144} que se depositan localmente, mientras que el Sr^{90} , el Cs^{137} y el I^{131} lo hacen de manera regional (UNSCEAR, 2000).

Así mismo la generación de energía eléctrica por medio de energía nuclear ha aumentado constantemente desde 1956 y se cree que a partir del 2000 este tipo de energía suministra el 17% de la electricidad a nivel mundial; para esto se requiere la extracción y molienda del uranio, la fabricación de los elementos del combustible, la producción de la energía, el almacenamiento o reprocesamiento del combustible radiado y por último el almacenamiento y la eliminación de los desechos radioactivos (UNSCEAR, 2000).

También se incluye dentro de la categoría de radiaciones artificiales la radiación liberada por los accidentes nucleares, tales como Chernobyl (1986), Tokaimura (1999), Fukushima (2011) etc., se consideran dos categorías: aquellos relacionados con programas de armamento nuclear y aquellos que no están relacionados con armamento nuclear (Tabla 4) (UNSCEAR, 2000, 2008c).

Tabla 4 Número de accidentes nucleares de 1945-2007. Modificado de UNSCEAR, 2008c.

Tipo de Accidente	1945-1965	1966-1986	1987-2007
En instalaciones nucleares	19	12	4
Industriales	2	50	28
De fuentes abandonadas	3	15	16
Académicos/Investigación	2	16	4
Médicos	Desconocido	18	14

Aunada a todo esto, la exposición también ocurre en diversas ocupaciones ya que fuentes artificiales de radiación son utilizadas en industrias, investigaciones o universidades; en algunos casos la exposición a fuentes naturales puede aumentar, como en la minería o la aviación por los sitios en donde se lleva a cabo (Fig. 11) (Espinosa et al., 2009; Wrixon et al., 2004).

La menor fuente de exposición proviene de los productos de consumo humano, como relojes, alarmas de humo, cigarrillos, etc. y algunas actividades como los viajes aéreos comerciales (Fig. 12) y no representan una dosis significativa que sea de preocupación para la salud (Allison, 2006).

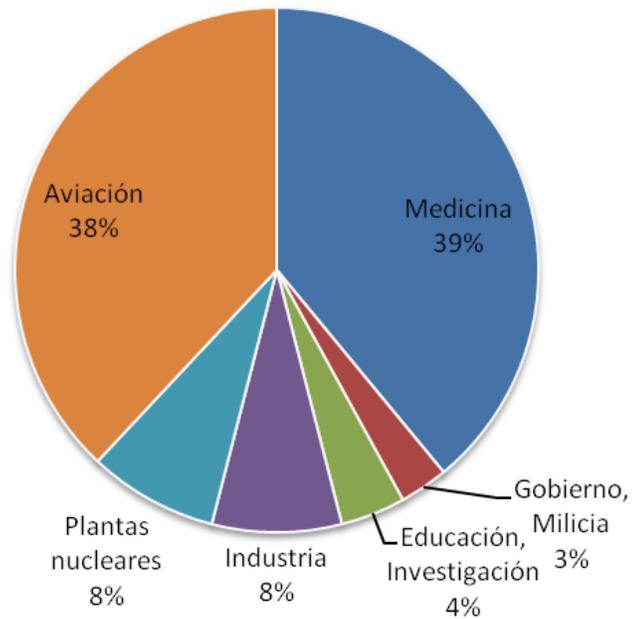


Figura 11 Porcentaje de exposición ocupacional. Modificado de NCRP, 2009.

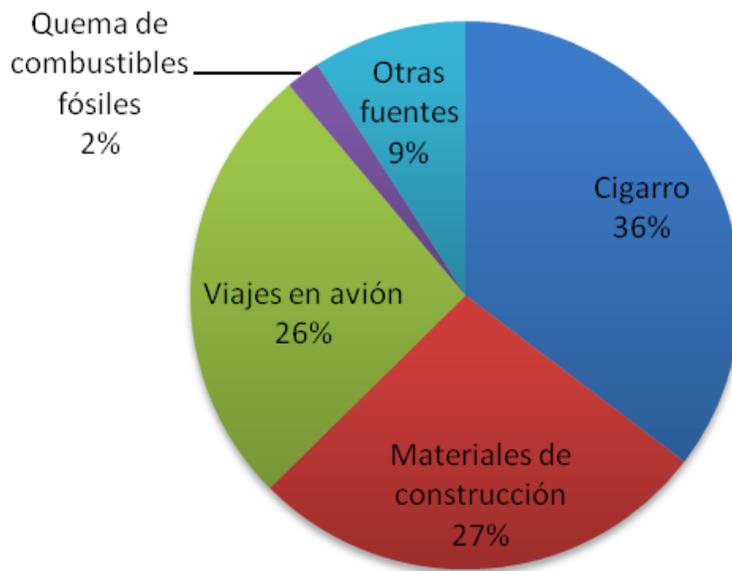


Figura 12 Exposición a la radiación por productos de consumo humano y actividades. Modificado de NCRP, 2009.

Efectos biológicos de la Radicación Ionizante

Como ya se mencionó, la radiación ionizante pierde energía mediante la formación de iones, y aunque existen sensibilidades individuales los efectos generales de la exposición de cuerpo completo se pueden describir, estas pueden causar desde la muerte hasta efectos inocuos (Tabla 5) (Harley, 2005; Luckey, 1991).

Tabla 5 Efectos de la radiación a diversas dosis. Tomado de Espinosa, 2013.

Efectos somáticos	<i>Exposición (R)</i>	<i>Característica</i>	<i>Efectos en humanos</i>
	5,000	Cuerpo entero (Exposición letal)	Muerte instantánea
	< 1,000	Cuerpo entero (Exposición Letal)	Muerte no instantánea (3-6 meses), riesgo de infecciones letales
	500	Exposición Letal media	Muerte en el 50% de los casos
	20 – 100	Tratamientos médicos (Exposición puntual)	Utilizado para tratamiento de cáncer
	10	Dosificada, en accidentes	Efectos inmediatos
Efectos estocásticos o hereditarios	<i>Exposición (R/y)</i>	<i>Característica</i>	<i>Efectos en humanos</i>
	5	Límite para POE I	Sin evidencia directa de daños a la salud
	3	Límite para POE II	
	0.5	Límite no POE	
	0.3	Límite público en general	
	0.2 – 0.25	Recibido por el público en general (Radiación ambiental en el planeta Tierra)	

Los estándares de máxima exposición (Tabla 6) han sido sugeridos por diversas agencias, tales como la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP), el Consejo Nacional de Medidas Protección en Radiación (NCRP), la Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación (ICRU) y el Comité Científico sobre los Efectos de la Radiación Atómica de las Naciones Unidas (UNSCEAR); estas agencias se limitan a realizar recomendaciones, a partir de las cuales los gobiernos pueden generar leyes de protección (Noz y Maguire, 1985).

Tabla 6 Recomendaciones de los límites de exposición de la ICRP.

Población	Límites de exposición
Trabajadores Ocupacionalmente Expuestos	Una exposición equivalente a 5.35 R/y Una exposición profunda total de los órganos (a excepción del cristalino) de 53.5 R/y Una exposición en el cristalino de 16 R/y Una exposición superficial de cuerpo completo (piel) de 53.5 R/y
Mujeres embarazadas ocupacionalmente expuestas	No pueden recibir una exposición mayor a 0.53 R durante todo el periodo de gestación
Menores	Es recomendable que las personas menores de 18 años no reciban una exposición mayor a 0.53 R al año
Público en general	Se recomienda que solo estén expuestos a 0.1 R al año de parte de la industria nuclear, adicionando 0.32 R de las fuentes naturales y 0.053 R de fuentes no naturales

La radiación una vez que ha penetrado en el cuerpo puede tener una acción directa cuando la inactivación de la molécula es inducida ya que la energía es absorbida directamente por ésta, o

puede ser indirecta cuando los productos reactivos generados de la energía (Radicales libres) son los causantes de la inactivación (Harley, 2005; Kudryashov, 2008).

Las características generales de los efectos biológicos de las radiaciones de acuerdo a Vivallo, Villanueva y Sanhueza en 2010 son las siguientes:

- Aleatoriedad: La interacción de la radiación con las células tiene lugar al azar; un fotón o partícula puede alcanzar una célula o no, dañarla o no y si hay daño puede suceder en el citoplasma o en el núcleo.
- Rápido depósito de energía: El depósito de energía ocurre en un tiempo muy corto, en millonésimas de segundo.
- No hay selectividad: La radiación no muestra una predilección por algún organelo o biomolécula.
- No hay especificidad dañina: las lesiones por radiación pueden ser producidas por otras causas físicas.
- Latencia: Las alteraciones no son visibles inmediatamente; pueden tardar de minutos a años en ser percibidas.

Por otro lado los efectos pueden clasificarse de dos maneras: 1) Los efectos determinísticos, estos tienen una correlación con la cantidad de radiación y se caracterizan por tener un umbral; y 2) Los efectos estocásticos, en estos casos no existe una dosis umbral demostrable y el daño se presenta como un pequeño incremento en la incidencia normal o espontánea (Núñez, 2008).

Cuando la radiación ionizante incide, las principales interacciones a nivel celular se pueden llevar a cabo en las membranas, en el citoplasma y en el núcleo. En el primer caso, se producen alteraciones de permeabilidad en la membrana lo que genera un intercambio de sustancias con el medio en cantidades mayores a las normales; la célula no muere, sin embargo no se puede llevar a cabo la división (Rickards y Camaras, 1995).

Si la interacción se lleva a cabo en el citoplasma tiene como resultado la generación de estrés oxidante debido a la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS); esto incluye la inducción de radicales hidroxilo ($\text{OH}\cdot$), radicales superóxido (O_2^-), radicales orgánicos (R), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) e hidroperóxidos orgánicos (ROOH) que al ser inestables pueden reaccionar con moléculas cercanas modificando su composición química y por lo tanto alterando el funcionamiento de las células o produciendo envenenamiento (Barranco, 1999; Rickards y Camaras, 1995; Szumiel, 2012).

La interacción en el núcleo puede llegar a ser la más problemática, debido a la presencia del ADN; las lesiones en el material genético pueden ser variadas, como la ruptura de una o dos cadenas de ADN, modificación de las bases, de los azúcares o de la estructura de la molécula (CIAT, 1989; Rickards y Camaras, 1995).

A nivel cromosómico se generan aberraciones y/o se impide la proliferación, en este caso algunas células crecen desmesuradamente y se vuelven poliploides pero la mayoría de las veces es necesario usar técnicas especiales para detectar el daño (duplicaciones, inversiones) (Nias, 1998).

La relación entre el daño al ADN y la respuesta de la célula (letal o no) es un problema fundamental, debido a la diferencia de sensibilidad que varía por las condiciones de la exposición, el ambiente y los factores individuales y a la modificación que se genera por el daño (Nias, 1998).

La Radiación Ionizante como Elemento “Esencial” para la Vida

Uno de los componentes del ambiente en el cual se desarrolló la vida en este planeta es la radiación, que como ya se mencionó es variada, como los rayos UV hasta la radiación α ; pero en el caso de las radiaciones ionizantes surge una pregunta que debe ser considerada ¿Es la radiación ionizante un elemento esencial para la vida?

Un elemento se considera esencial cuando un organismo no puede completar su ciclo de vida; no puede reproducirse o crece de una manera anormal; esto es obvio cuando se trata de elementos como el oxígeno sin embargo existen algunos como el Selenio, que es parte de enzimas antioxidantes, que son considerados tóxicos a altas dosis; sin embargo cuando uno de estos agentes falta en el ambiente existen efectos en los organismos como son: 1) muerte, 2) incapacidades fisiológicas, 3) crecimiento y/o desarrollo retardado, 4) aumento de enfermedades o infecciones, 5) disminución del apetito y funciones respiratorias, 6) deficiencias en el metabolismo (Luckey, 1991; Purves y Sadava, 2009)

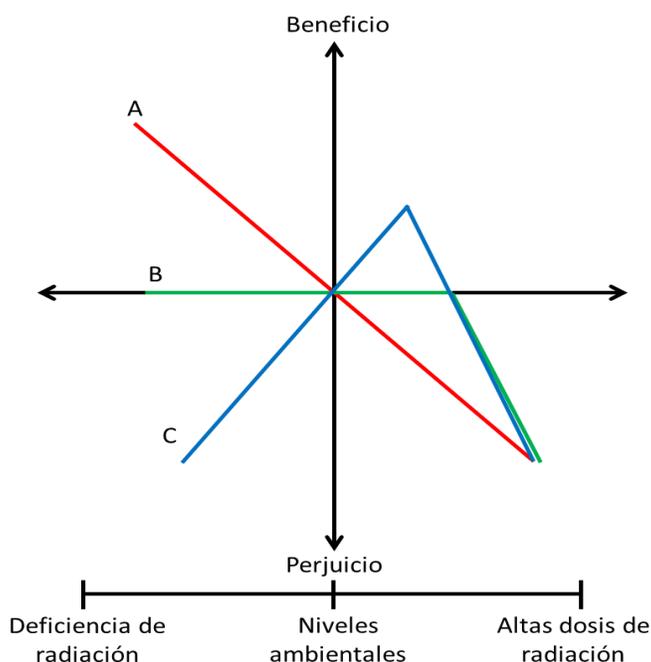


Figura 13 Propuestas de los efectos de la deficiencia de radiación en los organismos, A) Con beneficios observables en los organismos, B) Sin efectos observables, C) Efectos negativos en los organismos. Modificado de Luckey, 1991.

Se han propuesto tres posibles efectos de una reducción significativa en los niveles ambientales de radiación. En el primer caso (Fig. 13A) a menor exposición no existirá ningún riesgo de daño en los organismos e incluso existirían beneficios; en el segundo caso (Fig. 13B) se considera que no existe ningún efecto observable hasta un umbral en donde se comenzarían a observar efectos negativos y en el tercer caso (Fig. 13C) corresponde a la Hórmesis en el cual se considera la posible aparición de un síndrome por la deficiencia de radiación ocasionando daños en la salud (Luckey, 1991).

En algunos organismos los niveles de radiación por debajo de los ambientales; la latencia de las semillas disminuye al igual que su tasa de germinación, por ejemplo la viabilidad de los huevos de *Artemia sp* disminuye en un 10% y la proliferación de algunos protozoarios se ve inhibida al colocarlos en cajas de plomo (para reducir la incidencia de radiaciones ambientales) (Fig. 14) pero

se ve restaurada cuando se coloca una fuente de radiación (Th) dentro de esta caja (para suplir los niveles ambientales) (Fig. 15); al observarse estos efectos negativos desarrollados por la sub-exposición a la radiación se sugiere que ésta es un agente esencial (Luckey, 1986, 1991; Planel et al., 1987).

Es necesario que se generen datos en vertebrados para determinar los tipos de deficiencias que se generarían en el caso de que los niveles de radiación natural disminuyeran; con estos datos se podría discutir la idea de que la radiación ionizante es un agente esencial con el cual los organismos se desarrollan.

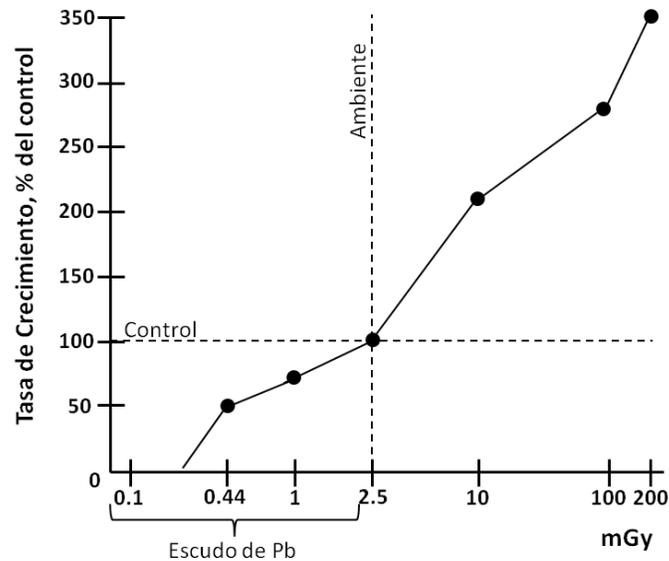


Figura 14 Efectos en la tasa de crecimiento en el protozario *Paramecium tetraurelia* en niveles sub-ambientales de radiación. Modificado de (Planel et al., 1987)

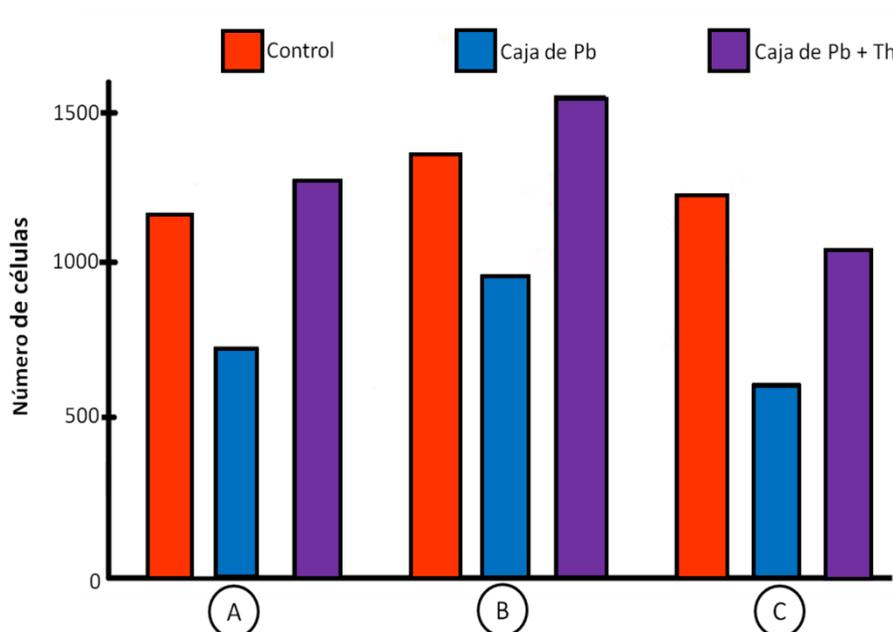


Figura 15 Efectos en *Paramecia tetraurelia* en los cuales se observa una recuperación en la proliferación celular cuando se exponen a un nivel de radiación comparable con el ambiental. Modificado de Planel et al., 1987.

Modelos de las curvas dosis-respuesta de los efectos de las bajas dosis de Radiación Ionizante

En los años 70 el Comité de Efectos Biológicos de la Radiación Ionizante (BEIR) utilizó el modelo lineal (LNT) para estimar el riesgo de daño provocado por las radiaciones ionizantes con todo ello basado en altos niveles de radiación con los resultados de los sobrevivientes de las bombas atómicas; donde se reconoce claramente cierta linealidad en los efectos (Sanders, 2010). Sin embargo, a bajas cantidades se han tenido problemas metodológicos para determinar los efectos de la radiación (Fig. 16).

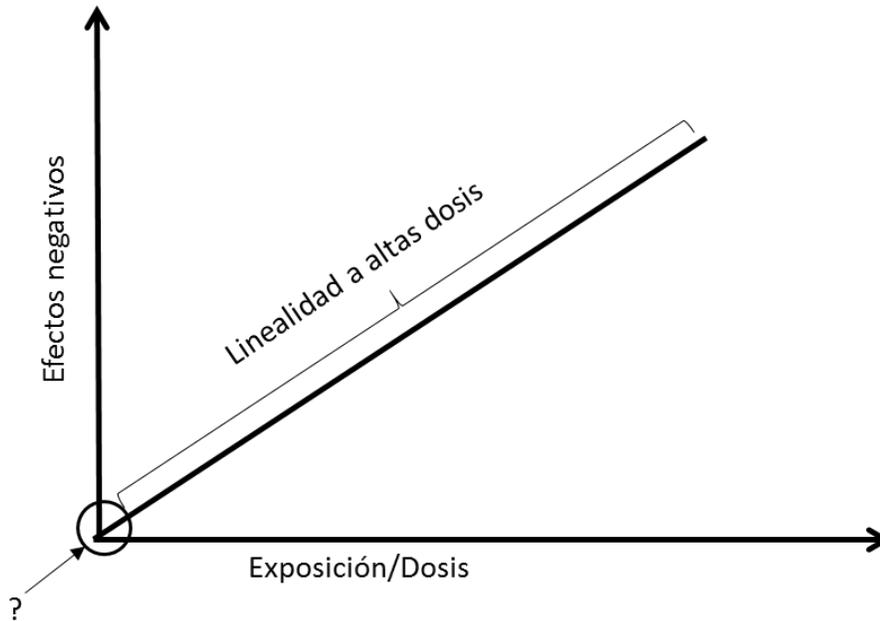


Figura 16 Curva dosis-respuesta de los efectos de la radiación de acuerdo al modelo LNT, los efectos a bajas dosis (circulo) no están bien definidos. Modificado de Espinosa, 2006.

Algunos científicos han manifestado que en esta zona los efectos podrían no comportarse de manera lineal, por lo que diversas alternativas a dicho modelo han aparecido (fig. 17) con el fin de explicar los posibles efectos en la salud (Smith et al., 2011):

- Se mantiene una relación lineal entre los efectos negativos y la dosis, es decir si la dosis aumenta, los efectos negativos serán mayores (Fig. 17A).
- No se observa ningún efecto biológico hasta que la dosis alcanza un umbral (Fig. 17B).
- Existe una disminución de los efectos negativos, teniendo efectos contrarios a los de las altas dosis (Hórmesis) (Fig. 17C).
- EL efecto negativo de las radiaciones aumenta en bajas dosis causando más daño que las altas dosis (Fig. 17D).

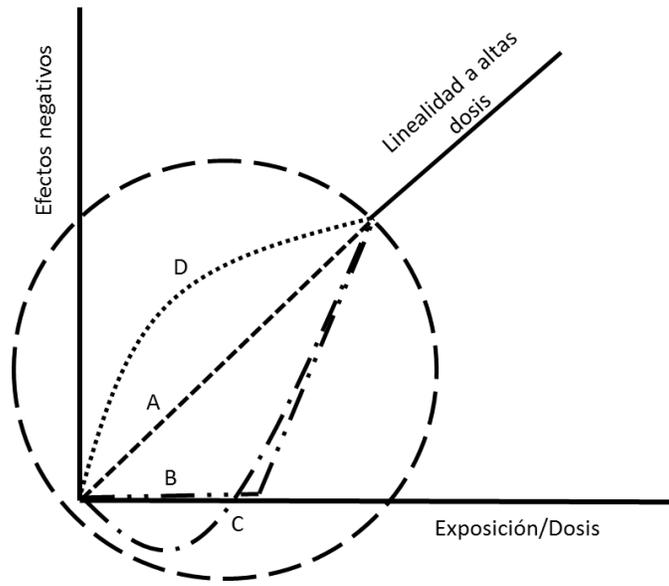


Figura 17 Modelos propuestos de cómo los efectos varían con dosis bajas. (a) Linealidad. (B) Umbral. (C) Estimulación/Beneficio. (D) Aumento. Modificado de Espinosa, 2006.

Capítulo III

Características de la Hórmesis

Curva no lineal de la Respuesta Hormética

La respuesta Hormética generalmente es considerada como bifásica y que se caracteriza por la presencia de dos etapas separadas temporalmente, presenta particularidades cuantitativas como la amplitud y/o el rango de la respuesta estimuladora (Calabrese y Baldwin, 2002).

La curva de la respuesta bifásica presenta tres componentes básicos: 1) la zona hormética, donde se observan efectos estimulantes; 2) la respuesta máxima, que generalmente no excede más del 30% o 60% de los controles y 3) el punto de equivalencia cero (ZEP), punto donde se separan los efectos biopositivos de los bionegativos (Fig. 18) (Calabrese, 2008a, 2008b; Luckey, 1991).

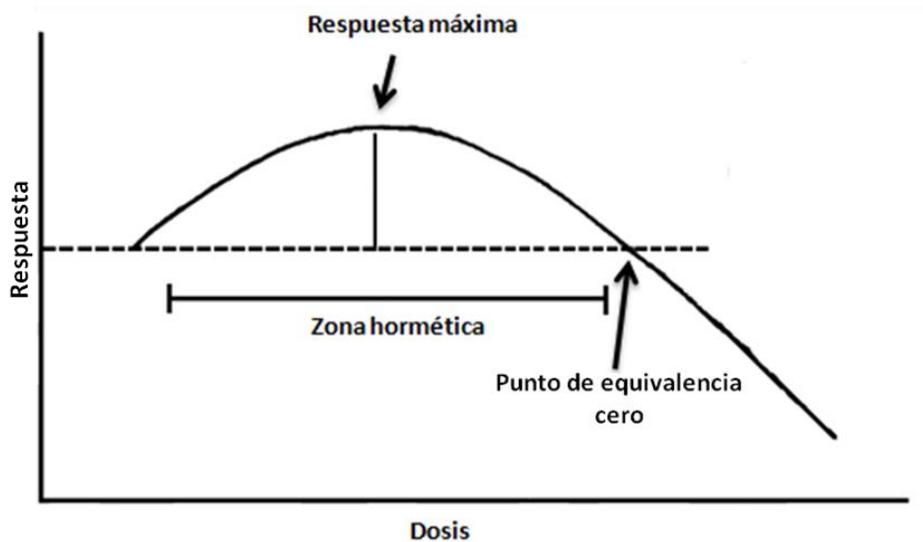


Figura 18 Componentes de la Curva de la Respuesta Bifásica Hormética. Modificado de Calabrese, 2010.

Se debe mencionar que la respuesta Hormética debe ser observada dentro de un contexto temporal ya que puede ser consecuencia de una sobrecompensación en un proceso de reparación generado por una interrupción de la homeostasis (Fig. 19); esta sobrecompensación posterior a la inducción de toxicidad o estrés a bajas cantidades generalmente condiciona al sistema biológico para que aumente su resistencia, por ejemplo las plantas que se encuentran en zonas con grandes cantidades de herbívoros tienen una sobrecompensación en su crecimiento, formación de polen, ramas o cuando se expone a roedores a bajas temperaturas se observa una curva en forma de U al sobrecompensar los mecanismos termogénicos (Avila et al., 2003; Calabrese, 2008a; Gordon, 1993; Hawkes y Sullivan, 2001; Patten, 1993). Se considera que esta sobrecompensación es la asignación de recursos para asegurarse de que la reparación ocurre pero sin malgastarlos y es por ello que la respuesta Hormética es limitada (Hacker et al., 2009).

Estas adaptaciones decaen en un tiempo de uno a treinta días, dependiendo del organismo, el tejido, la variable medida y/o el agente. Se puede entonces decir que la Hórmesis es un proceso dinámico; donde el sistema biológico no es un ente pasivo, sino que reacciona mediante procesos coordinados de reparación (Calabrese, 2008a, 2008b). La curva es similar en forma en todos los

casos, sin embargo existen diferentes sensibilidades que presenta cada especie o cada individuo lo que provoca que la curva puede desplazarse hacia los lados (Calabrese, 2008b).

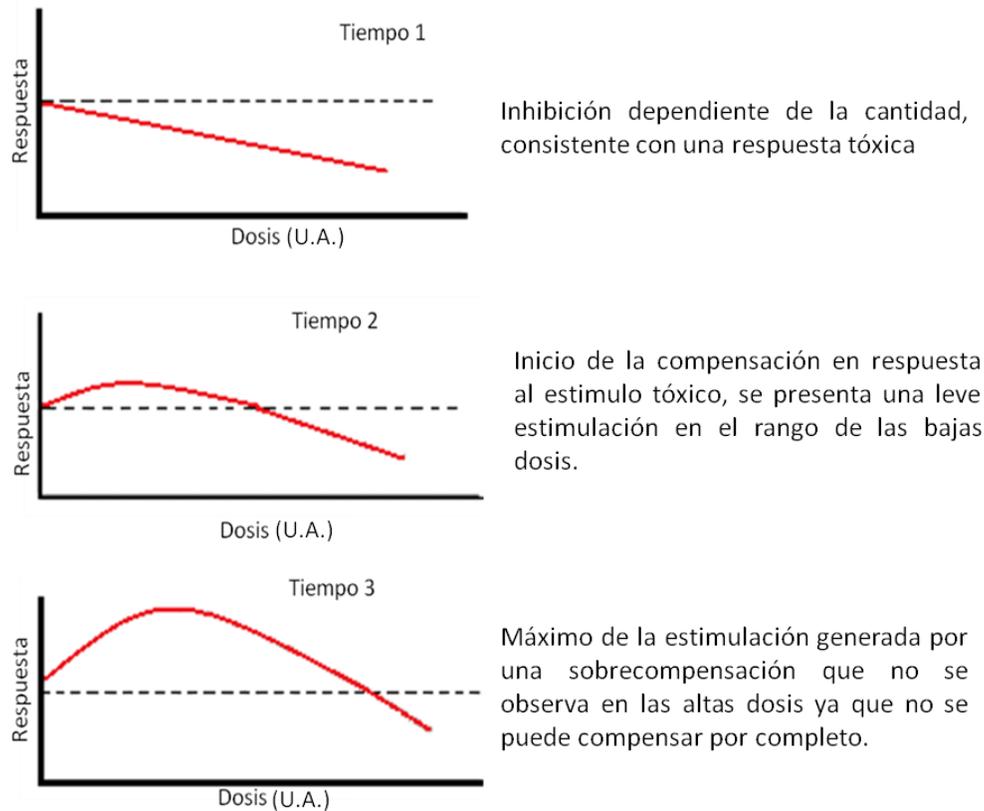


Figura 19 La Hórmesis tiene un contexto temporal en el que los efectos de la sobrecompensación se observan, iniciando con una respuesta lineal hasta que comienzan los procesos de reparación. Modificado de Calabrese et al., 2007

Mecanismos de la Hórmesis

No se conoce la existencia de un solo mecanismo general para la presencia de la respuesta Hormética ya que la complejidad de los seres vivos no permite examinar los efectos y vías que los estímulos físicos o químicos generan en el organismo (Calabrese, 2008a; Luckey, 1991).

Algunos investigadores opinan que la respuesta Hormética ocurre principalmente bajo dos escenarios de exposición. En el primero de ellos el organismo se encuentra continuamente expuesto a una dosis constante de un factor de estrés, esta exposición es lo suficientemente larga que con el tiempo la respuesta final queda registrada y el organismo alcanza un estado estable. El siguiente escenario involucra dos exposiciones subsecuentes, la primera con una dosis condicionante seguida por una dosis fija cuya respuesta final es evaluada con la primera (Zhang et al., 2009).

Una de los mecanismos intracelulares primordiales de defensa contra los factores estresantes es la respuesta de shock térmico (HS), la exposición de las células a factores de estrés como altas temperaturas, estrés oxidante, metales pesados, radiación, entre otros, inducen una respuesta que conduce a la transcripción preferencial de proteínas de shock térmico (HSPs). Estas HSPs actúan en el plegamiento, ensamblaje, localización, secreción, regulación y degradación de otras proteínas, en

Tabla 7 Efectos de la Hórmesis por radiación en ciertos parámetros biológicos (Luckey, 1991)

Parámetro	Efectos
Crecimiento y Desarrollo	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor actividad neuromuscular • Desarrollo muscular acelerado • Aumento en la capacidad cognitiva y memoria • Agudeza visual, auditiva y neuronal acrecentada
Reproducción	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución en la esterilidad • Aumento en la ovulación, implantación, número de embriones y viabilidad de los fetos • Supervivencia de los neonatos
Inmunidad	<ul style="list-style-type: none"> • Resistencia a radiaciones, toxinas e infecciones • Rápida recuperación de heridas • Formación de anticuerpos • Proliferación y diferenciación de linfocitos
Sobrevivencia	<ul style="list-style-type: none"> • Reparación de ADN y membranas • Mayor producción de enzimas • Modificaciones en el metabolismo

Dosis Horméticas

Una dosis Hormética se define como cualquier dosis en la cual se producen efectos biopositivos, en un rango entre los niveles ambientales y el ZEP, superando este se consideran niveles dañinos para el parámetro estudiado (Luckey, 1991).

Se espera que la Hórmesis por radiación ocurra en una baja LET para la cual existe un valor crítico (L_c) en cual existe una doble ruptura de la cadena de ADN (DRC), esta L_c es de 15-20 keV/ μ m (ésta genera 500 pares de iones necesarios para generar una DRC) que corresponde a protones y neutrones; en consecuencia la Hórmesis por radiación sucede probablemente tras la irradiación con partículas β o radiación γ de LET \approx 0.3 keV/ μ m o rayos X de LET \approx 3 keV/ μ m y poco probablemente con partículas α (LET \approx 100 keV/ μ m)(Okamoto, 1987).

Como ya se mencionó, el humano está expuesto en todo momento a las radiaciones naturales, la exposición anual es de 2.1 mGy; esta cantidad puede variar dependiendo de la exposición a fuentes no naturales, la Hórmesis propone que en dosis de 1.66 mGy a 7.8 mGy probablemente se estimulen funciones celulares que generen respuestas adaptativas, es posible que este rango de dosis aumente hasta 43 mGy anuales (Espinosa, 2013).

En el caso de otros organismos el rango de dosis varía dependiendo del grupo al que pertenecen, de acuerdo a los artículos citados en este trabajo las dosis consideradas horméticas en los organismos estudiados son:

- Roedores: 0.0011 Gy – 5 Gy
- Caninos: 0.006 Gy – 0.45 Gy
- Aves: 0.5 Gy – 10 Gy

- Plantas: 1 Gy – 20 Gy
- Insectos : 5 Gy – 10 Gy
- Primates no humanos: 0.6 Gy – 1.6 Gy

En cualquiera de los casos anteriores hay que tener en cuenta la etapa del desarrollo, el sexo, la edad y el tipo de exposición para que los efectos que se obtengan sean realmente horméticos y no tóxicos.

En el caso de humanos se estimó una tasa de dosis crítica (D_{CL}), debajo de la cual la Hórmesis puede ocurrir, para una exposición de por vida como en la áreas de alta radiación natural donde las personas han vivido por varias generaciones. Para este modelo se toman en cuenta dosis causantes de cáncer y procesos como recombinación y reparación de ADN, llegando a la conclusión de que la $D_{CL} \approx 1-10$ mGy/día, en cambio si los periodos de exposición son menores, la Hórmesis por radiación puede ocurrir a una tasa mayor ya que se predice que no hay límite para el valor de dosis crítica cuando esta tasa es menor a la D_{CL} (Luckey, 1991; Okamoto, 1987).

Diseño experimental Hormético

En 1991, Luckey realizó una revisión de los casos de Hórmesis que existían hasta ese momento y presentó una propuesta para diseñar experimentos y encontrar las dosis horméticas de la radiación para cada especie o modelo; del mismo modo el tipo de exposición, los controles y la edad de los organismos, siendo hasta el momento la única propuesta de su tipo.

Los principales puntos de la propuesta para el diseño experimental son:

- Se deben incluir exposiciones de cuerpo completo con dosis horméticas para determinar los efectos de niveles ambientales de radiación ionizantes.
- Se deben tomar en cuenta exposiciones menores y mayores al ZEP para establecer los límites de daño.
- Se deben utilizar organismos jóvenes con el fin de obtener información válida acerca de las tasas de crecimiento y el promedio del periodo de vida.
- Se deben tomar en cuenta una diversidad de edad y sexo en los grupos de organismos a estudiar.
- Dependiendo de la salud de los individuos será la intensidad de la respuesta Hormética.
- Los métodos de desafío para las respuestas adaptativas deben incluir: infección por patógenos potenciales e inyección de carcinógenos o células cancerosas. Estos experimentos de desafío permiten obtener resultados en poco tiempo, con una menor cantidad de organismos y un menor costo.
- Los mecanismos moleculares deben ser buscados una vez que se ha determinado los efectos fisiológicos de manera general.

- Las exposiciones deben de estar dentro del rango Hormético que incluyen aquellas entre los niveles ambientales y el ZEP, exposiciones menores a las ambientales generan una deficiencia de radiación.

Existen modelos que tienen como fin identificar la presencia de la Hórmesis como el desarrollado por Dette et al. en 2011 el cual tiene como objetivo ayudar a estimar parámetros y la dosis en el ZEP.

Capítulo IV

Evidencias de la Hórmesis

La aceptación de la Hórmesis como un fenómeno generalizado aún causa controversia entre los organismos de regulación y la comunidad científica, sin embargo en algunos países se ha aceptado (i.e. Francia, Japón y China) a causa de los múltiples estudios realizados que confirman la existencia de la Hórmesis, siendo cerca de 3,000 reportes hasta 2001 corroborándolo en distintos parámetros biológicos, los cuáles se comentaran en este capítulo (Luckey, 2006; Muckerheide, 2001).

Los resultados que comúnmente se consideran como posibles resultados horméticos por la exposición a bajas cantidades de radiación son: 1) aumento en la longevidad; 2) Aumento en el crecimiento y fertilidad; 3) reducción de la frecuencia de cáncer; aunque en los últimos años se han observado otros resultados en los organismos como el aumento en la proliferación de células en el sistema inmune y un menor riesgo de enfermedades diabéticas (Sagan, 1987).

Hórmesis por radiación en Crecimiento

El crecimiento es el aumento del tamaño celular o el número de células; puede durar toda la vida del organismo o restringirse a cierta etapa o medida; en condiciones naturales la tasa de crecimiento y las medidas aumentan de manera proporcional con la alimentación y el potencial genético (Gonzalez y Raisman, 2006; Luckey, 1991).

Las bases de los estudios de los efectos de las radiaciones ionizantes en el crecimiento iniciaron con G. Atkinson en 1898 quien observó que las bajas cantidades de rayos X estimulaban el crecimiento bacteriano; pero actualmente pocos son los estudios realizado en este tema ya que no es el objetivo primario de los experimentos (Luckey, 1991).

Lorenz et al., en 1954, realizaron experimentos en ratones, cobayos y conejos a los cuales expusieron a radiación gamma diaria por ocho horas a partir de un mes de edad hasta su muerte; encontrando que en los ratones expuestos a 1.1 R y 2.3 R total aumentaron rápidamente de peso a diferencia de los controles, lo mismo sucedió con los cobayos expuestos a 1.1 R total y a los conejos expuestos a 4.6 R total.

Posteriormente en 1964, Eugaster realizó estudios en los habitantes de la isla Niue en el Pacífico Sur, isla en la cual la composición de los suelos genera una radiación natural de hasta diez veces más a la presente en otros sitios del planeta, allí se encontró que el promedio de estatura era de 2 metros, siendo superior a la esperada comparada con sitios similares con respecto a la población pero con menor exposición a radiaciones (Auckland, 1962; Luckey, 1991; Richmond-Rex et al., 2001).

De la misma manera las bajas cantidades de radiación como gamma o neutrones e incluso partículas alfas mostraron un aumento en la tasa de crecimiento en ratas y ratones como lo reportaron Finkel en 1953, Bustad et al. en 1965 y Ely et al. en 1967; también se encontró un rápido crecimiento en exposiciones agudas (Shebaita et al., 1979) y en la F_1 después de la exposición de los padres (Cahill et al., 1975).

El aumento de peso también es uno de los parámetros del crecimiento; donde el efecto se observó en ratones (Fig. 21) en los cuales llegó a ser hasta 50% mayor que en los controles por lo que se propuso que la exposición a bajas cantidades de radiación imitan los efectos de la alimentación

extra, ya que los radicales libres podrían alterar las señales neuroendócrinas que determinan el peso corporal (Totter, 1985; Zirkle, 1954).

Una prueba reciente fue hecha en 2004 por Vaiserman et al. Huevos de moscas de la fruta (*Drosophila melanogaster*) de la línea *Oregon-R* fueron irradiados; en aquellos expuestos a 1 Gy a una tasa de 0.5 Gy/min el peso y tamaño de la generación F₁ era considerablemente mayor en comparación con la F₁ de los controles, se debe mencionar también que estas moscas poseían una mayor resistencia a factores de estrés como la falta de alimento y shock térmico.

De la misma manera los ratones expuestos crónicamente a bajas cantidades de radiación tenían un mayor peso (40.5 ± 1.0 g) que los controles (33.7 ± 0.9 g) apreciándose también una diferencia en el pelo de los animales (Ina et al., 2005).

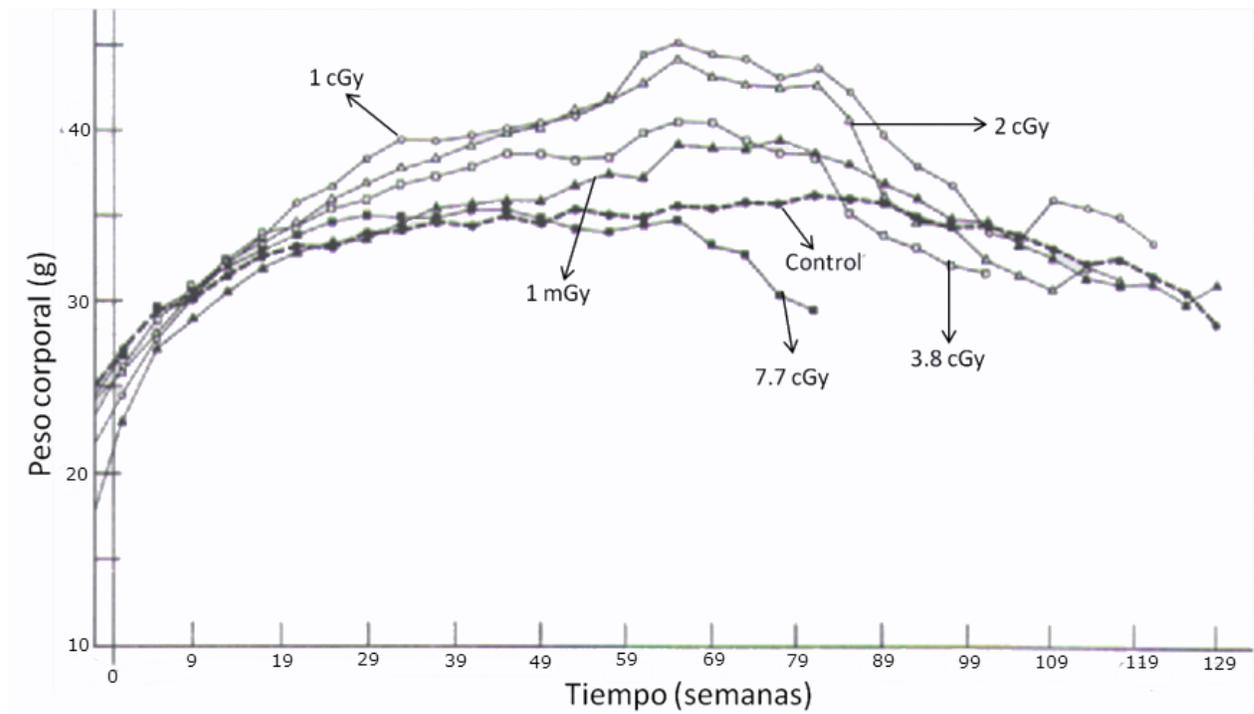


Figura 21 Curvas respuesta en el peso de ratones irradiados. Modificado de Zirkle, 1954.

La explicación del fenómeno de Hórmesis en el crecimiento propone que: el equilibrio de las formas activas o inactivas de los receptores de los factores del crecimiento se debe a la activación generada por dichos factores y la inactivación por parte de fosfatasa, el sitio activo de estas últimas contienen residuos de cisteína sensibles a las ROS y por lo tanto son fácilmente inactivadas por las especies generadas por la irradiación de la célula lo que cambia el balance causando un aumento en la activación y por lo tanto en el crecimiento (Szumiel, 2012).

En el caso de plantas se observa un efecto Hormético en el crecimiento de algunas especies a diferentes dosis (Fig. 22); esto demuestra a su vez las diferencias en la sensibilidad interespecie a las cuales hay que poner atención, así mismo se observó la temporalidad del efecto Hormético ya que en las semillas plantadas 150 días después de la radiación muestran una disminución en dicho efecto (Fig. 23) (Sheppard y Regitnig, 1987).

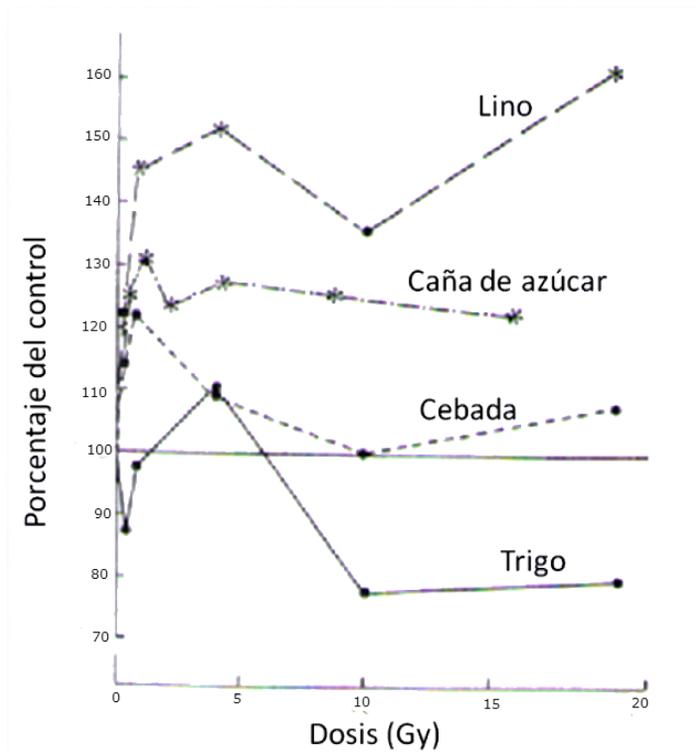


Figura 22 Curva dosis respuesta a bajas dosis de radiación en el crecimiento de semillas irradiadas.

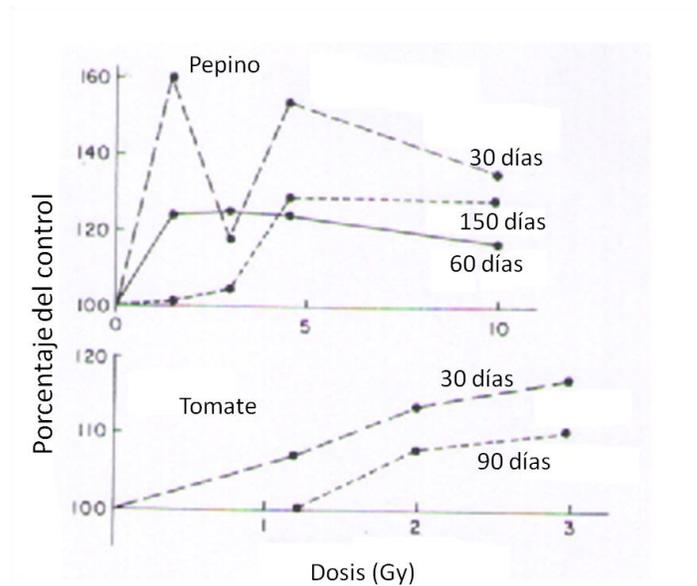


Figura 23 Disminución del efecto hormético con el paso del tiempo en el crecimiento de semillas.

En 1987 Miller y Miller realizaron una revisión de los casos de Hórmesis por radiación en plantas, encontrado hasta ese momento cerca de 200 artículos que describían efectos horméticos; a partir de ellos notaron que existía un aumento en el tamaño de las raíces, aumento de la ramificación y del número de flores y en el crecimiento en general de las plantas; mencionando que al parecer los meristemas son las zonas más sensibles que otras células.

Estas pruebas pueden verse opacadas por su antigüedad en algunos casos por lo que es necesario generar nuevos estudios que se interesen en la acción del fenómeno Hormético en el crecimiento

utilizando las nuevas tecnologías para comprobar los datos y generar nuevos de manera que se tengan determinados cuáles son los efectos de la Hórmesis en el crecimiento en qué células se produce y en qué momento del desarrollo de los organismos.

Hórmesis por radiación en Reproducción

La reproducción es un proceso por el cual se generan nuevos individuos; es el método en el cual una especie se perpetúa y es una característica compartida por todos los seres vivos; los parámetros estudiados son la fecundidad, la fertilidad o la tasa de mutaciones en las células germinales (Gilbert, 2005).

Un ejemplo importante es el aportado por Kaplan en 1959, realizando un estudio que duró treinta y tres años, esta investigadora reportó que la radiación aumentaba la función de los ovarios en el tratamiento de 800 mujeres con esterilidad con una dosis de 0.4-0.7 Gy en ovarios y 0.7 Gy en la zona donde se encuentra la pituitaria; puntualizando que ni sus hijos ni sus nietos presentaban daños genéticos, tampoco existió un aumento en la mortalidad o en la frecuencia de anomalías.

Ward y Hahn en 1967 expusieron agudamente ratas vírgenes a 2.5 Gy y a 5 Gy en total con rayos X, de 4 a 30 días después fueron apareadas y en el día 20 de gestación fueron examinadas para conocer el número de fetos, reabsorciones y ovulación; en ambos casos se observó una superovulación y superimplantación cuando el apareamiento se llevó a cabo dentro de los primeros 16 días post-irradiación, posteriores a ellos no se observaban diferencias.

En vertebrados se observa un aumento en la fertilidad y en la producción y sobrevivencia de embriones de espermatozoides irradiados planteándose que este efecto es persistente en diversas generaciones celulares y, en este caso, permanece por lo menos en la primera mitad del desarrollo del embrión (Newcombe, 1973).

En *D. melanogaster*, la exposición de huevos a radón aumenta la viabilidad de los mismos en dosis de 0.03 a 3.18 mGy totales (Fig. 24), con lo cual se consideró que la exposición a radón actuó como un factor selectivo que provee ventajas a la células germinales viables al estimular los mecanismos de reparación celular (Pimentel et al., 2003).

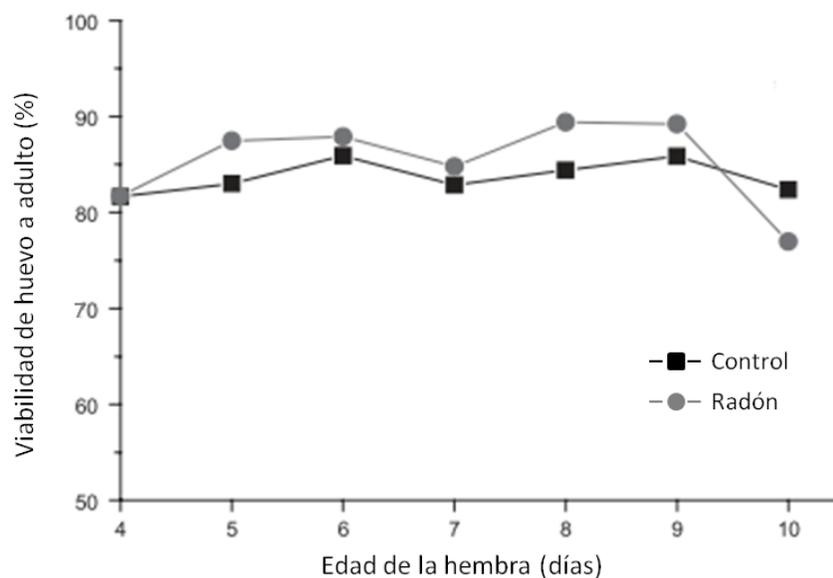


Figura 24 Efecto acumulativo de la exposición a radón. Modificado de Pimentel et al., 2003.

La tasa de mutaciones en células germinales sirve para determinar los posibles daños estocásticos generados por la radiación; por lo tanto Ogura et al. en 2009 irradiaron células germinales inmaduras en embriones de *D. melanogaster* a 22.4 mGy/h de radiación y por 1.5 minutos (500 μ Gy), 4.4 h (0.1 Gy), 44 h (1 Gy), 220 h (5 Gy) o 440 h (10 Gy) observando una respuesta bifásica ya que mientras que a 500 μ Gy existía una reducción en la frecuencia de mutaciones, a 10 Gy la frecuencia aumentaba considerablemente en comparación con los controles (Fig.25).

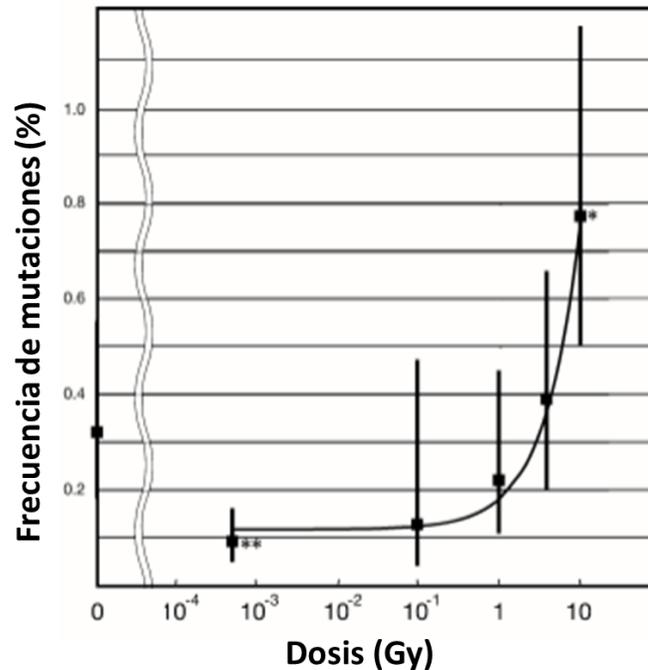


Figura 25 Respuesta bifásica de la viabilidad de huevos de *D. melanogaster* expuestos a diversas dosis. Modificado de Ogura et al., 2009.

Aun cuando se tienen datos de que hay efecto Horméticos de la radiación en la reproducción y desarrollo de los nuevos individuos, se debe tomar en cuenta que es un parámetro muy delicado al que hay que ponerle atención ya que se deben evitar posibles mutaciones o alteraciones en los individuos en desarrollo para evitar posibles efectos teratogénicos o daños en las células germinales que se reflejen en la descendencia ya que estos tipos de tejido son muy sensibles en general.

Hórmesis por radiación en el Sistema Inmune

Las funciones inmunes que se estimulan, resultado de la Hórmesis por radiación, incluyen la resistencia, generación de proteínas, proliferación de células inmunes, aumento en la actividad citotóxica, etc. Lo cual puede traducirse en una disminución de la incidencia de tumores e infecciones aun cuando la mayoría de los cambios que se describen son temporales.

El sistema inmune es el conjunto de células y moléculas que actúan de manera conjunta y ordenada, de ésta manera protegen al organismo de ataques externos (microorganismos, xenobióticos) o internos (degeneración celular por envejecimiento); los órganos principales son la médula ósea, el timo, el bazo, la bursa y los ganglios linfáticos; que contienen y/o producen diversos tipos celulares (células dendríticas, macrófagos, linfocitos, etc.) y por lo tanto sus productos (anticuerpos, lisozimas, opsoninas) (Luckey, 1991; Rojas, 2004). La estimulación por bajas cantidades de radiación se manifiesta en varios parámetros inmunes, tras una radiación de cuerpo completo (Tabla 8).

Tabla 8 Parámetros inmunes estimulados tras una exposición a bajas cantidades de radiación a cuerpo completo en ratones llevados a cabo por Liu desde 1987. Modificado de Liu, 2007.

Parámetro inmune	Dosis (mGy)	Tasa (mGy/min)	Cambio (%)	Parámetro inmune	Dosis (mGy)	Tasa (mGy/min)	Cambio (%)
Actividad de NK	75 500	12.5 510	+19 +45	Secreción de Interleucina 2	75	12.5	+33
Actividad de macrófagos	75	12.5	+52	Secreción de Interleucina 10	75	12.5	-61
Actividad citolítica de Linfocitos T	75	12.5	+40	Secreción de Interleucina 12	75	12.5	+32
Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos	75	12.5	+31	Secreción de Interleucina 18	75	12.5	+90
Células formadoras de placa/anticuerpos	75 65 100	12.5 15 (μGy/min) 12.5	+74 +16 +50	Secreción de Factor de necrosis tumoral α	75	12.5	+358
Proliferación de células T	77 106 75 75	12.7 12.7 12.5 12.5	+101 +101 +130 +142	Secreción de Interleucina 18	785	12.5	+72

Se ha documentado que las funciones inmunes están asociadas a la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS), existiendo sistemas antioxidantes endógenos, como el glutatión que además es parte importante de diversos procesos biológicos como la síntesis de ADN y proteínas. El glutatión modula la presentación de antígenos a los linfocitos y su proliferación, así como la de otras células del sistema inmune; la cantidad de esta molécula aumenta (Fig. 26 A) después de dos a seis horas de que se irradió (0.5 Gy) a ratones lo cual en consecuencia aumenta la actividad de las células naturales asesinas (NK) (fig. 26 B) y la cantidad de anticuerpos y linfocitos generados por el bazo (Kojima et al., 2004).

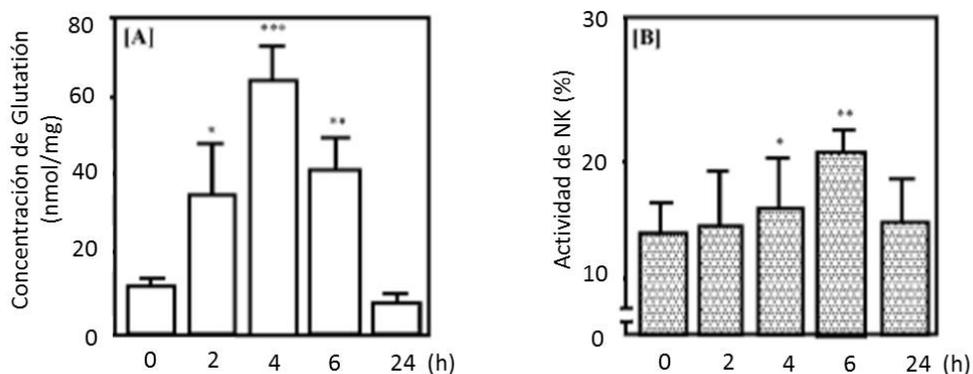


Figura 26 Efecto de la irradiación en ratones en: A) los niveles de glutatión en el bazo en 24 hrs; B) la actividad de las NK. Modificado de Kojima et al., 2004.

No sólo se ve un aumento en la proliferación celular en bazo, también en la médula ósea con una dosis de 0.5 Gy, 48 hrs después de la irradiación existe un aumento en la producción de células y la generación de resistencia a dosis mayores y dañinas de radiación (Fig. 27), con estos datos se propone realizar una pre-terapia para pacientes que deben ser tratados con radioterapias o quimioterapias y que generan una disminución en la función hematopoyética (Wang y Cai, 2000).

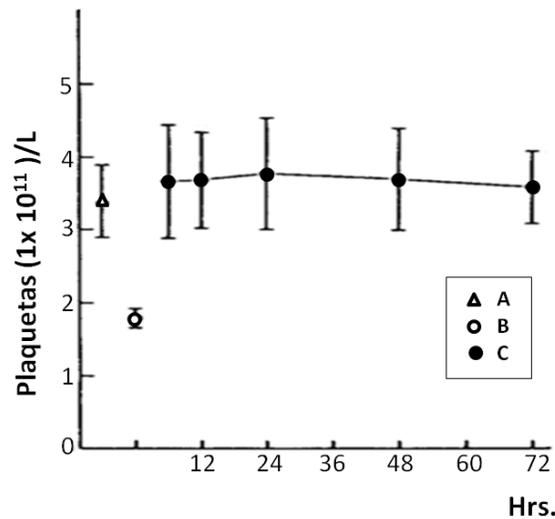


Figura 27 Resistencia de plaquetas de 12 a 72 hrs posteriores a la irradiación reto. A) Control. B) Dosis reto (6 Gy). C) Pre-irradiación (0.5 Gy) + Radiación Reto. Modificada de Wang y Cai, 2000.

En el timo se encuentran los precursores de los linfocitos T, conocidos como timocitos; en el 2000 Chen et al. expusieron a rayos X (75 mGy) a ratones para posteriormente recolectar el timo y el bazo y aislar las células; además de encontrar un aumento en la proliferación de timocitos y de células del bazo notaron una diferencia entre las proteínas expresadas en las células del control y los organismos expuestos, siendo notable la presencia de una proteína que nombraron RIP10 la cuál demostraron tiene un papel en la regulación de la proliferación celular y en la reducción de la apoptosis espontánea (Chen et al., 2000).

Las células dendríticas son células presentadoras de antígenos a los Linfocitos T induciendo su activación además de participar en el desarrollo de tolerancia y activación de NK's, estas células irradiadas a 0.02, 0.05 y 0.1 Gy aumentan su actividad vista como la proliferación de Linfocitos T por la inducción de citocinas Th1 con la consecuente activación de macrófagos y NK mientras que a concentraciones mayores se ve una inhibición de las células dendríticas y por lo tanto de los linfocitos T (Shigematsu et al., 2007).

La respuesta Th1 genera la producción de Interferón γ (IFN- γ) que a su vez activa a los macrófagos e inhibe la replicación viral, es decir que la respuesta Th1 genera una inmunidad mediada por células, esta respuesta se ve aumentada también con dosis de 0.5 Gy, la cual aumenta la cantidad de IFN- γ y la actividad citotóxica de NK y de linfocitos citotóxicos (Hayase et al., 2008).

Por otra parte, la red inmune se ve activada por las bajas cantidades de radiación administradas de manera crónica y aguda, aumentando la cantidad de células T CD4+, T CD8+ y la expresión de la molécula CD8 en medula ósea, timo, bazo, ganglios linfáticos y sangre periférica; siendo hasta 30% más que las de los controles (Fig. 28); así mismo existe una disminución en las células causantes de enfermedades auto-inmunes como las células B CD40+ y las células B CD3+ (Fig. 27) (Ina y Sakai, 2004, 2005).

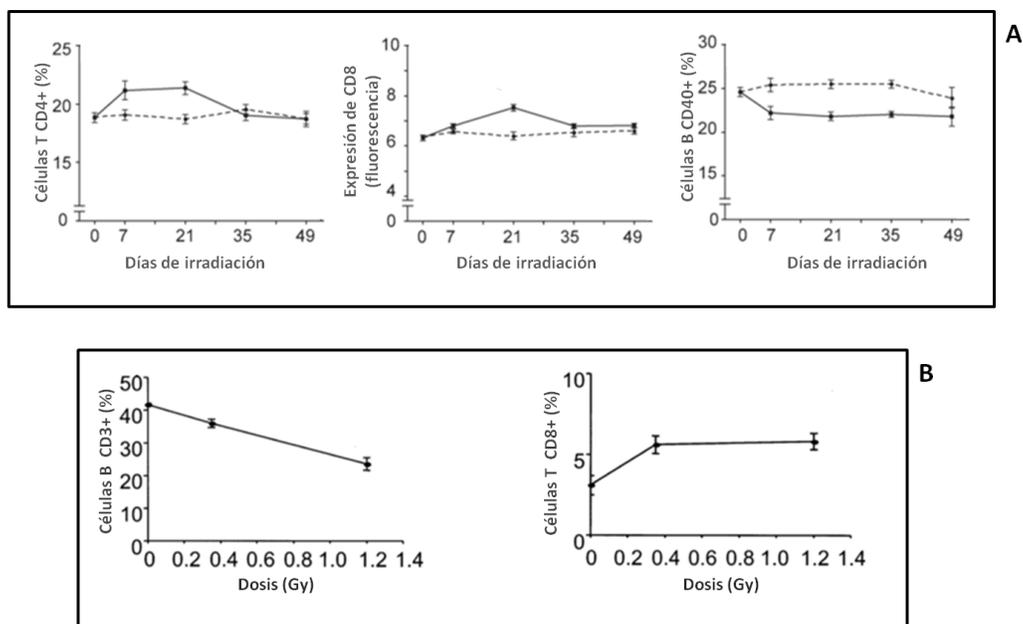


Figura 28 Modificación de la red inmune con una baja cantidad de radiación. A) Efecto de la exposición crónica en las células inmunes, la línea punteada representa a los controles. B) Efecto de la exposición aguda. Modificado de Ina y Sakai, 2004 y 2005.

En las poblaciones que viven en áreas con un alto nivel de radiación natural como Ramsar, al norte de Irán; se observa un aumento en las inmunoglobulinas IgE a comparación de las poblaciones control (Tabla 9) y una posible estimulación de la respuesta Th2 lo cual implica una generación de anticuerpos así como el aumento de las células T CD4+ (Ghiassi-Nejad et al., 2004).

Tabla 9 Aumento de las inmunoglobulinas de acuerdo a un estudio epidemiológico en un área con radiación natural alta. Modificado de Ghiassi-Nejad et al., 2004.

	IgM (mg)	IgG (mg)	IgA (mg)	IgE (mg)
Áreas con alto nivel de Radiación	136	1326	265	112
Áreas control	129	1107	255	72
Rango normal	80-320	70-2100	100-430	<100

Así mismo cuando ratones con problemas de enfermedades autoinmunes son irradiados, se ve una mejora en los síntomas como linfadenopatías, esplenomegalia o proteinuria así como la remisión de algunas enfermedades a causa de la disminución de células T CD4- CD8- que se encuentran acumuladas en el bazo (Ina y Sakai, 2004; Ootsuyama et al., 2003).

Se ha propuesto que la renovación y mantenimiento de las células del sistema inmune se debe a que los mecanismos homeostáticos deben mantener un balance entre las tasa de proliferación y la tasa de pérdida celular, si este balance se ve perturbado por un estrés continuo (radiación ionizante) los tejidos que renuevan las células se adaptan a este manteniendo la homeostasis a dicho nivel de estrés; se considera que estas tasas están en un nivel estable cuando la tasa de proliferación es igual a la de muerte (Fabrikant, 1971, 1987; Lamerton y Lord, 1964).

Los estudios de Hormesis en el campo del sistema inmune se desarrollan lentamente, debido a la compleja red de las moléculas y células que lo componen; los estudios sugieren que tanto la

inmunidad humoral como la celular se ven estimuladas; sin embargo es necesario realizar estudios tanto *in vitro* como *in vivo* en diferentes etapas del organismos. Se espera que se puedan conocer los mecanismos moleculares que conllevan a estos cambios ya que son un factor importante para la Hórmesis por radiación.

Hórmesis por radiación y prevención de Cáncer

Uno de los aspectos más temidos de la radiación es la inducción de cáncer después de cinco o treinta años posteriores a la irradiación; el cáncer se define como el crecimiento incontrolado de células, que pueden llegar a ser capaces de invadir otros tejidos (Luckey, 1991; NCI, 2013).

De acuerdo al modelo lineal utilizado por las agencias de regulación, las bajas cantidades de radiación tienen la capacidad de generar rupturas de la doble hélice en el ADN, y que cada una de estas rupturas tiene la capacidad de transformar la célula y por lo tanto desarrollar cáncer; sin embargo la generación de cáncer por una sola ionización causando daño en el ADN no está apoyada por los estudios científicos (Sanders, 2010).

En algunas localidades de Ramsar, en el norte de Irán, la población está expuesta anualmente a 10.2 mGy/año a causa de las altas concentraciones de radón; de acuerdo a los científicos de la zona no hay un aumento en la incidencia de cáncer; al contrario los registros indican que en la localidad donde la cantidad de radón es normal existe una mayor mortalidad por cáncer de pulmón a diferencia de aquella con la mayor concentración de radón (Mortazavi et al., 2006, 2005).

En la India, en el cinturón costero de Karunagappally la dosis anual promedio es de 4.5 mGy/año, pero en algunas zonas puede ser hasta de 70 mGy/año, sin embargo la incidencia de cáncer es menor que en las zonas control consistente con los registros médicos de 1987 donde el riesgo de cáncer era menor en esta zona (Nambi y Soman, 1987; Sohrabi, 2013).

En otras zonas con altos niveles de radiación ambiental como Poços de Caldas, Araxa y Tapira en Brasil y Yangjiang en China no se han encontrado datos significativos que demuestren un aumento en la incidencia o mortalidad por cáncer a causa de los altos niveles de radiación, mostrando que estos niveles no tienen un efecto en la inducción de translocaciones o aberraciones cromosómicas en linfocitos al compararlas con las áreas control; es decir no se ha logrado probar el efecto carcinógeno de las zonas con altos niveles de radiación ambiental (Nair et al., 2009; Sohrabi, 2013).

Una de las maneras más utilizadas para determinar si un agente, en este caso la radiación, genera inestabilidad genética y por lo tanto aumenta la posibilidad de desarrollar cáncer es la formación de micronúcleos (MN) en linfocitos de sangre periférica; cuando se realiza esta prueba con bajas cantidades de radiación γ , la presencia de MN es menor que la de los controles a dosis de 10 mGy, observándose claramente una curva bifásica (Fig. 29).

En el caso de la población de Ramsar, se ha observado que su exposición genera una respuesta adaptativa que disminuye la cantidad de aberraciones cromosómicas en linfocitos cuando son irradiadas con cantidades mayores y dañinas (Mortazavi et al., 2005; Rithidech y Scott, 2008; Zalacain et al., 2005). Lo mismo sucede en poblaciones de ranas que habitan áreas con una cantidad de radiación ionizante superior a la natural corroborando que la exposición continua a cantidades ligeramente mayores a las naturales mejora los mecanismos de defensa naturales (Audette-Stuart et al., 2011).

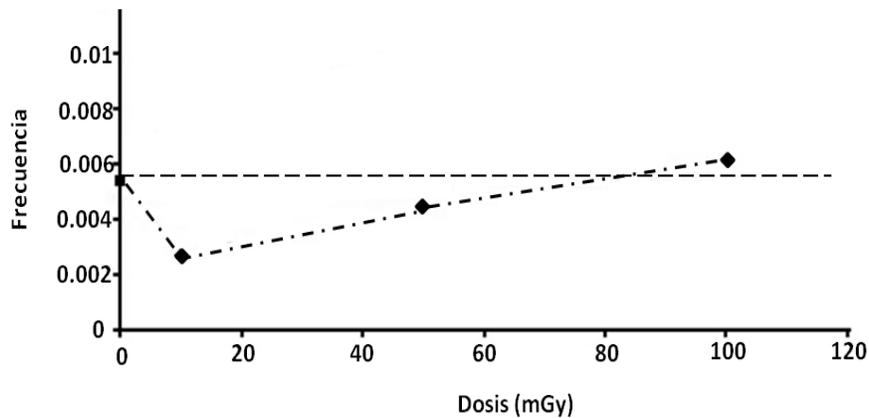


Figura 29 Curva dosis respuesta de la frecuencia de MN en linfocitos tras la exposición a radiación γ ; se puede observar una respuesta bifásica. Modificado de Rithidech y Scott, 2008.

Todas las células tienen cierta capacidad de reparar los daños en el material genético lo que de otra manera alteraría las funciones celulares conllevando a diferentes escenarios (apoptosis, carcinogénesis); cuando las células presentan una respuesta radio-adaptativa generada por bajas cantidades de radiación se inducen genes relacionados con la reparación del ADN y la modulación del gen p53; se ha demostrado que la pre-irradiación genera una respuesta adaptativa que disminuye las deleciones en los cromosomas de linfocitos generadas por la radiación de partículas α del radón, esta reacción se observa con mayor intensidad si se esperan más de 11 horas para fijar las células (Tabla 10) (Luckey, 1991; Tapio y Jacob, 2007; Wolff et al., 1993).

Tabla 10 Deleciones cromosómicas inducidas en linfocitos humanos por partículas α de Radón tras la exposición a una baja cantidad de rayos X (2cGy). Modificada de Wolff et al., 1993.

Tratamiento	Tiempo esperado para fijar	Numero de deleciones	
		Observadas	Esperadas
Ninguno	-	4	-
Rayos X, 2 cGy	-	10	-
Radón, 16.4 cGy	8	138	-
Rayos X + Radón, 15.3 cGy	8	72	138.8
Radón, 16.4 cGy	11	263	-
Rayos X + Radón, 15.3 cGy	11	182	255.4
Radón, 16.4 cGy	14	445	-
Rayos X + Radón, 15.3 cGy	14	218	425.2

De la misma manera, se ha observado que hay un retraso en el tiempo de aparición de células tumorales con dosis de 10 y 100 mGy en ratones que generan linfomas y osteosarcomas de manera natural y espontánea (Fig. 30); estos tipos de tumores disminuyen en su frecuencia cuando comienzan a aparecer a diferencia de los ratones no irradiados; en los umbrales mayores de dichas dosis puede suceder que no exista una disminución de los tumores pero eso no implica un aumento a la frecuencia en la que se producen de manera natural en los controles por lo que se podría inferir que la exposición a bajas cantidades de radiación no implica un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer (Lacoste-Collin et al., 2007; Mitchel et al., 2004, 2003)

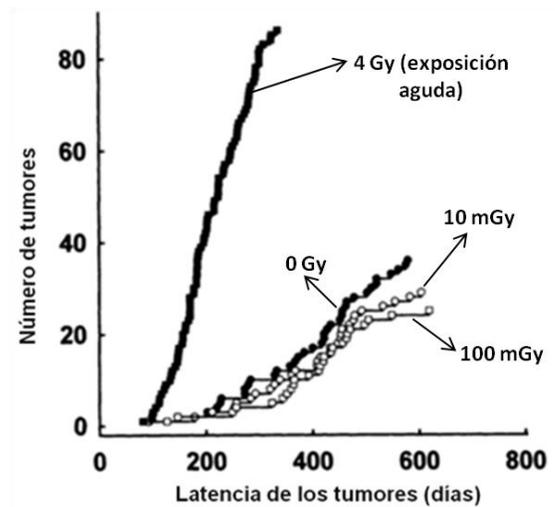


Figura 30 Latencia de la presencia de tumores en ratones no irradiados e irradiados con diferentes dosis. Modificado de Mitchel et al., 2003.

Por ejemplo; la continua irradiación de bajas cantidades es ineficiente para generar tumores e incluso generar la muerte aun cuando la dosis acumulada sea igual o mayor a la dosis letal; en el caso de exposiciones agudas, la inducción de tumores se ve suprimida cerca de un 30% en ratones (Ina et al., 2005).

Por otro lado, se sabe que las células tumorales son sensibles a las radiaciones, es por ello que se utiliza radioterapia en algunos casos; en el caso de las bajas cantidades de radiación, las células tumorales no generan una respuesta adaptativa de ningún tipo tanto *in vitro* como *in vivo* y tampoco permite una proliferación celular, a diferencia de células normales; en cambio cuando estas células tumorales pre-radiadas con bajas cantidades fueron irradiadas posteriormente con una cantidad dañina, se observó una mayor inhibición tumoral que si no hubiese existido la pre-irradiación (Jiang et al., 2008).

Se dice que la gran mayoría de los efectos anti-cancerígenos de las bajas cantidades de radiaciones se debe a los cambios que se generan en el sistema inmune (Fig. 31) como los que se mencionaron en la sección anterior (Farooque et al., 2011).

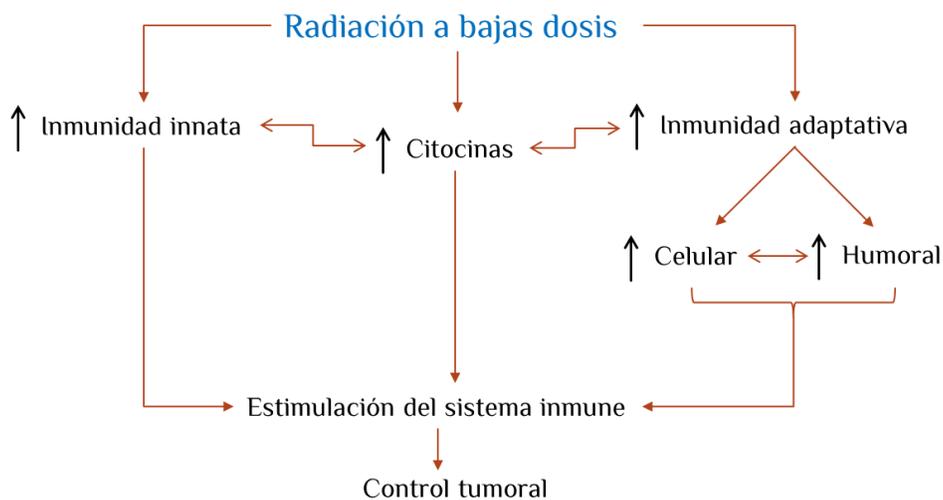


Figura 31 Modulación del sistema inmune por bajas cantidades de radiación para el control de células tumorales. Modificado de Farooque et al., 2011.

La estimulación del sistema inmune aumenta la generación de las actividades citotóxicas de las células naturales asesinas, macrófagos y linfocitos T citotóxicos que destruyen las células anormales, por otro lado se generan sustancias como el óxido nítrico que actúa como agente oxidante y citotóxico; también se expresan proteínas como FAS L y el Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α) que inducen apoptosis en células anormales; este TNF- α combinado con el IFN- γ de la respuesta Th1 aumenta aún más la apoptosis en las células tumorales a causa de un efecto de sinergia (Hernández, 1996; Janiak et al., 2006)

La Hórmesis en la radiación para prevenir el cáncer es uno de los temas más importantes a tratar ya que es una de las enfermedades que causa la mayoría de las muertes en el mundo; si bien es cierto que grandes cantidades de radiación generan cáncer se ha propuesto que las bajas cantidades reducen la incidencia y por lo tanto la mortalidad. Uno de los ejemplos más importantes son las poblaciones expuestas a altos niveles de radiación natural; con estos datos se ha sugerido que un ligero aumento en las cantidades a las cuales las poblaciones están expuestas no aumentaría el riesgo de desarrollar cáncer y a su vez disminuirlo (Mortazavi et al., 2005).

Hórmesis por radiación y aumento en la longevidad

El envejecimiento es el conjunto de modificaciones morfológicas y fisiológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos, que supone una disminución de la capacidad de adaptación de los órganos, así como de la capacidad de respuesta a los agentes nocivos.

Cuando un individuo es irradiado se induce la autofagia, la cual es un proceso que elimina proteínas de vida larga y organelos dañados por lo que se previenen o reducen las consecuencias de los procesos de envejecimiento (Fig. 32) de esta forma también se aumenta de manera considerable la longevidad de los organismos (Caratero et al., 1998; Castro, 2012; Ina y Sakai, 2004; Shin et al., 2010; Szumiel, 2012).

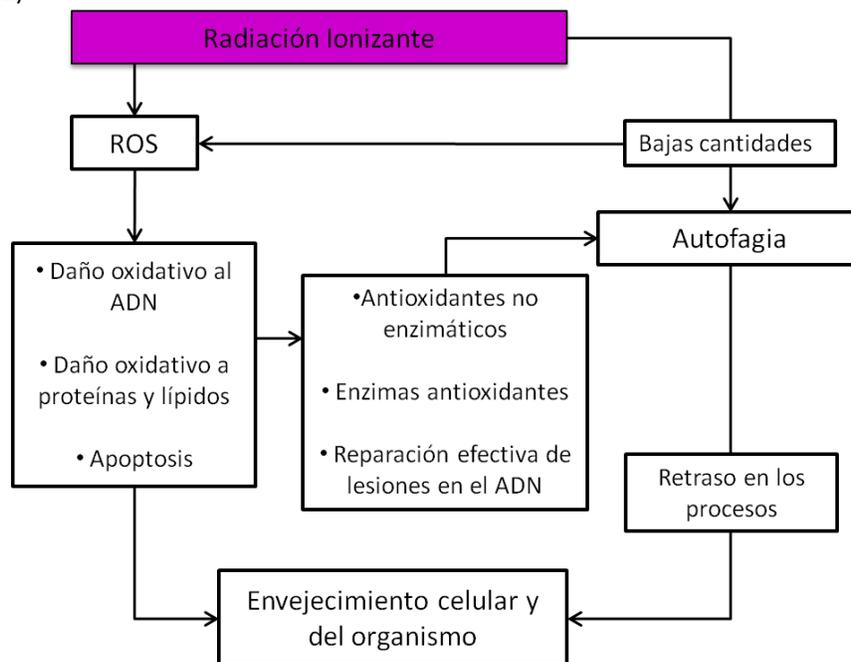


Figura 32 Efecto de la Radiación ionizante tras generar ROS. La inducción de enzimas antioxidantes y de la autofagia previene y retrasa los procesos de envejecimiento. Modificado de Szumiel, 2012.

En ratones y cobayos la longevidad aumenta ligeramente (Tabla 11) ya que en continua irradiación con bajas dosis los procesos de reparación y el daño continuo se mantienen en balance, generando una sobrecompensación en tejidos o células inmunes, generando un aumento en las células de defensa que atacan células anormales, viejas o infecciones posiblemente letales (Congdon, 1987; Lorenz et al., 1954).

Tabla 11 Promedio de longevidad en ratones irradiados y no irradiados. Modificado de Congdon, 1987.

Dosis diaria (Gy)	Número de animales	Promedio de sobrevivencia (días)
0	110 machos	683.5 ± 14.3
0	116 hembras	802.9 ± 16.1
1	111 machos	783.1 ± 14
1	120 hembras	820.3 ± 17.6

Hórmesis por radiación en otros aspectos

Por otro lado las bajas cantidades de radiación también modifican las conductas de los ratones disminuyendo la agresividad generada por el aislamiento mientras que las altas cantidades no generan estos cambios ya que en dosis de 5 ó 15 cGy el uso y generación de serotonina es mucho más rápido que en los controles (Miyachi et al., 1994).

En el caso de la diabetes se han hecho estudios que indican que las bajas cantidades de radiación reducen la incidencia de diabetes en ratones propensos y retrasa la hiperglucemia en ratones diabéticos no obesos y aunque los mecanismos aún no son claros pero se cree que podría deberse a la inducción de antioxidantes pancreáticos que previenen el daño oxidante en las células β y la modulación inmunológica que mantiene las funciones del páncreas; por otro lado, las radiaciones también se pueden utilizar de manera terapéutica en las lesiones y daños que son consecuencias de la diabetes por su acción antioxidante, la inmuno-modulación, la proliferación celular y la mejora en la microcirculación en el área afectada (Wang et al., 2005; Zhang et al., 2011).

Implicaciones evolutivas de la Hórmesis

La Hórmesis se refiere a la estimulación del desempeño de los organismos a la exposición a bajas cantidades de agentes que son dañinos o tóxicos a grandes cantidades; no hay duda de que la Hórmesis ocurre en un amplio rango de grupos taxonómicos (i.e. de bacterias a mamíferos) en diversos atributos; pero ¿es posible verla desde un punto evolutivo?

Los patrones evolutivos se presentan debido a la adecuación biológica que da ventajas relativas asociadas a los diferentes genotipos; esta adecuación se puede definir como la habilidad de un individuo de heredar copias de sus genes, por lo tanto integra aspectos como la supervivencia y la reproducción; el máximo de la adecuación ocurre cuando los niveles de estrés son relativamente bajos implicando un costo energético bajo; por estas razones es importante que las consecuencias de la Hórmesis en la adaptación de los organismos se consideren (Forbes, 2000; Parsons, 2001).

La Hórmesis es parte de una respuesta generalizada que apareció tempranamente en los organismos expuestos al estrés ambiental en el cual la radiación natural es un componente; es una adaptación evolutiva predominantemente derivada de las adecuaciones que incluyen una eficiencia

metabólica en respuesta a la interacción entre los recursos disponibles y los diferentes tipos de estrés (Mitchel, 2006; Parsons, 2001, 2002).

Forbes en el 2000 proporciona tres hipótesis acerca de cómo los efectos horméticos en los organismos pueden afectar en la adaptación de los organismos y por lo tanto en su evolución:

1. **La Hórmesis puede generar una mala adaptación y por lo tanto disminuir la adecuación.** Los cambios ambientales pueden alterar la asignación de recursos en los procesos metabólicos del organismo y con el aumento en ciertos procesos se espera una obvia disminución en otros, el cambio en los patrones de asignación puede tener consecuencias positivas o negativas para la adecuación del organismo.
2. **La Hórmesis no tiene una correlación con la adecuación pero sí con atributos que son adaptativos.** Es posible que los genes que codifiquen para la Hórmesis sean neutrales y que sean seleccionados por su unión a genes adaptativos; sin embargo existen pocos estudios en el tema además si fueran neutrales no se esperaría la reproducibilidad que tiene esta respuesta en todos los grupos taxonómicos.
3. **La Hórmesis aumenta la adecuación y por lo tanto los genes asociados a ésta son seleccionados.** Se espera que exista una evolución en la adaptación al estrés y por lo tanto las adaptaciones que mantengan la adecuación en un amplio rango de condiciones serán seleccionadas siempre y cuando estos procesos no disminuyan la asignación de recursos en la reproducción y la sobrevivencia. Por otro lado existe la teoría de la asimilación genética por la cual los fenotipos inducidos por el ambiente se fijan genéticamente y permiten aumentar la adaptación de la progenie (Pigliucci y Murren, 2003).

Se puede pensar entonces que la Hórmesis puede ser una adaptación evolutiva que actúa de manera que la adecuación se mantenga en un ambiente cambiante y que posiblemente sea una característica en ciertos atributos biológicos que fue y es seleccionada para aumentar la adaptación de los organismos y por tanto su adecuación.

Discusión y Conclusión

A lo largo de los años se han establecido los efectos generados por las altas dosis de radiación en los organismos, respaldados por el uso del modelo lineal (LNT) y regulados por las recomendaciones de las agencias de protección. Sin embargo se ha aceptado la existencia de datos contrarios a los utilizados para establecer los reglamentos, en este caso el Comité Científico de las Naciones Unidas de los efectos de la Radiación Atómica (UNSCEAR) menciona que se debe fomentar el estudio en esta área para contribuir a mejorar el conocimiento del riesgo y concuerda desarrollar nuevos modelos de riesgo tan pronto como nuevos datos estén disponibles (UNSCEAR, 2012).

De acuerdo a Kuhn si se tiene suficiente evidencia que entra en conflicto con el paradigma convencional en este caso el modelo LNT, se debe tomar en cuenta un nuevo paradigma (Hórmesis) que explique de mejor manera los datos disponibles aunque esto se vea asociado con un proceso de cambio brusco entre los interesados (Kuhn, 1970).

La Hórmesis por radiación se ha estudiado y observado en todos los grupos taxonómicos y en diversos parámetros encontrando efectos contrarios a los de las altas dosis cuando se utilizan bajas cantidades de radiación. La contraposición de los datos se resume en la Tabla 12.

Tabla 12 Comparación entre los efectos de las altas dosis de radiación y aquellos generados por las bajas dosis.

Parámetro	Altas dosis (>2 Gy)	Bajas dosis (< 1Gy)
Crecimiento, Desarrollo y Reproducción	Malformaciones, poco desarrollo físico y sexual, musculo cardíaco poco desarrollado, gastrosquisis, mosaicismo (Carls y Schiestl, 1999; Neel, 1998; Shima y Shimada, 2001; Stewart, 1989; Streffer, 2002; UNSCEAR, 2006a, 2006b).	Desarrollo muscular acelerado, mayor actividad neuromuscular, disminución en la esterilidad, aumento de la ovulación e implantación (Luckey, 1991).
Sistema Inmune	Disminución en la proliferación de leucocitos y linfocitos, disminución del tejido hematopoyético, baja producción de IL10, IL12, IL1, IL2 e IFN- γ y baja actividad de macrófagos y células naturales asesinas (Ganova et al., 1994; Ibuki y Goto, 1999; Nothdurft et al., 1995; Seed, 1996; Seed et al., 2002; UNSCEAR, 2006c)	Resistencia a radiación, infecciones y tóxicos, formación de anticuerpos, proliferación de leucocitos y linfocitos, secreción de IL2, IL10, IL12, IL18 y TNF- α y aumento en la actividad de macrófagos y células naturales asesinas (Liu, 2007; Luckey, 1991).
Cáncer	Aumento en el riesgo de desarrollar cáncer oesofageal, de colon, de pulmón, de hueso, de piel no melanoma, de mama, de ovario, de vejiga, en el sistema nervioso central, de tiroides y leucemia (UNSCEAR, 2006d).	Disminución de las células tumorales y latencia de tumores (Luckey, 1991).

La radiación ionizante puede ser considerada como un elemento esencial que se encuentra en el ambiente ya que ha estado presente desde la formación de la Tierra y los organismos se han desarrollado en su presencia, a su vez es posible que se hayan desarrollado mecanismos para

aprovechar la energía que se desprende de estas radiaciones y a su vez obtener defensas de los daños causados por la misma y se ha propuesto que una de las cuales es la Hórmesis. Sin embargo es difícil ligarlo a una fuerza evolutiva, debido a la temporalidad del efecto pero se ha propuesto que aumenta la adecuación y que es un ejemplo de la selección natural en donde los organismos muestran una respuesta Hormética y esta tiende a mantenerse evolucionando a una máxima eficiencia metabólica en hábitats con diferentes tipos de estrés (M. Mattson, 2010; Parsons, 2001).

EL fenómeno de la Hórmesis es interesante ya que se relaciona con los procesos de reparación de los organismos que reaccionan no solo ante estímulos fuertes e indiscutiblemente perjudiciales sino que, tomando en cuenta los datos de los estudios que presentan una respuesta Hormética, se disparan con pequeños estímulos y se relacionan con una sobrecompensación de recursos (proteínas, factores de transcripción, enzimas, etc.) con el fin de asegurar la reparación, muchas de estas proteínas son multifuncionales y pueden ser enzimas, receptores, canales, chaperonas, entre otras (Jeffery, 2003). De la misma manera, los recursos utilizados durante los procesos de reparación (por ejemplo de Shock térmico y de ubiquitinación) tienen otras funciones en los procesos celulares y del organismo (Shang y Taylor, 2011; Verbeke et al., 2001) lo cual tiene sentido si se compara con las respuestas Horméticas, ya que al existir una cantidad mayor a la necesaria para la reparación los recursos sobrantes podrían generar una respuesta o cascada de señalización en otros parámetros.

De la misma manera, las especies reactivas de oxígeno (ROS) podrían actuar, ya que intervienen en la fagocitosis, reacciones de desintoxicación realizadas por el citocromo P-450 y la apoptosis y los bajos niveles de radiación aumentan la cantidad de ROS a niveles supra-basales (Lehnert y Iyer, 2002; Salganik, 2001).

Pero a pesar de todos estos datos y argumentos a favor de la Hórmesis, no se le debe tomar como la panacea para algunos problemas de salud pública como el cáncer ni como la única opción como modelo de dosis-respuesta, los datos deben ser estudiados cuidadosamente para saber a cuál modelo se ajustan y, sobretodo, a que especie u organismo corresponde, ya que los procesos de reparación son diferentes en cada uno y por lo tanto la intensidad de la respuesta Hormética en el caso de presentarse.

En conclusión la propuesta de que no todas las cantidades de radiaciones ionizantes son dañinas, y que de hecho la exposición de cuerpo completo a bajas cantidades aumenta las funciones fisiológicas, tiene suficientes datos y evidencias para que se utilice como una alternativa en ciertas terapias, datos toxicológicos que no se adaptan a un modelo Linear o Umbral y de esta manera mejorar las regulaciones en lo que a irradiaciones se refiere.

Con estos datos se puede sugerir el comienzo de un nuevo campo de estudio con un objetivo claro: tratar de entender los efectos positivos de las bajas dosis, sus mecanismos, su incidencia y la magnitud de la respuesta, siendo recomendable repetir ciertos experimentos realizados hace más de medio siglo, ya que gracias a las nuevas tecnologías podría ser posible obtener explicaciones más concisas y que se relacionen con las respuestas de los organismos.

Al dar a conocer los fundamentos y las evidencias se intenta promover el estudio en esta área y finalmente establecer el papel de las bajas dosis en las funciones de los organismos, y que dejan en el aire algunas preguntas que podrían ser resueltas por medio de estas investigaciones:

- ¿Son las Radiaciones Ionizantes esenciales para la vida en la Tierra?
- ¿Son las Radiaciones Ambientales un factor en la evolución de las especies?

Apéndice I: Unidades de Radiación

Cuando las radiaciones ionizantes inciden sobre un material ceden energía pero no es visible por lo tanto es necesario definir magnitudes y unidades que permitan caracterizar de manera cuantitativa la radiación.

La dosimetría tiene por objeto el cálculo de la energía que las radiaciones depositan en un material por unidad de masa de este.

- **Actividad:** Es el número de núcleos que desaparecen por unidad de tiempo. En principio, se adoptó como unidad la actividad de 1 gramo de radio, equivalente a 3.7×10^{10} desintegraciones por segundo y que recibió el nombre de curio (Ci). La unidad actual es el becquerel (Bq), que equivale a un núcleo desintegrado por segundo.

$$1 \text{ Bq} = 2.7 \times 10^{-11} \text{ Ci}$$

- **Exposición:** Es el valor absoluto de la carga total de los iones producidos en aire. La unidad clásica de la exposición es el Roentgen (R), pero en el sistema internacional se utiliza el coulomb/kilogramo (C/kg).

$$1 \text{ R} = 258 \text{ } \mu\text{C/kg}$$

$$1 \text{ R} = 1.61 \times 10^{12} \text{ pares de iones/g de aire}$$

- **Dosis Absorbida (D_A):** Mide la energía depositada por la radiación por unidad de masa del material. La unidad clásica es el rad ("radiation absorbed dose"), la unidad del sistema internacional es el Gray (Gy).

$$1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad}$$

- **Razón (Tasa) de Dosis (D/t):** Las unidades de dosis absorbida y dosis equivalente expresan la cantidad total de radiación recibida. La razón o tasa de dosis es la velocidad a que se absorbe la energía por unida de masa y se expresa en las unidades de dosis/tiempo.

Una misma dosis de diferentes tipos de radiación produce diferente efectos biológicos por lo que se utiliza la Efectividad Biológica Relativa (RBE por sus siglas en ingles) y el Factor de Calidad (Q).

La RBE es la proporción entre una dosis absorbida de rayos X o radiación y de una energía específica y una dosis absorbida cualquier otra radiación ionizante para general el mismo efecto biológico. Por ejemplo, si una dosis absorbida de 0.1 Gy de neutrones genera el mismo daño que 1 Gy de rayos y de cierta energía entonces:

$$\text{RBE} = \frac{1 \text{ Gy}}{0.1 \text{ Gy}} = 10$$

Esto implica que los neutrones son diez veces más dañinos que la radiación γ .

El factor de Calidad representa el valor máximo del EBR para un tipo determinado de radiación, generalmente es una aproximación a hecha por la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) (Tabla A.1), siendo a las partículas cargadas a las que se les asigna un valor mayor ya que el este depende de la distribución de la energía absorbida en el tejido.

Tabla 13 Factor de Calidad para varios tipos de radiación recomendados por la ICRP

Tipo de radiación	Factor de Calidad (Q)
Rayos X o γ	1
Partículas β	1
Neutrones y protones de energía desconocida	10
Partículas con carga simple de energía desconocida con una masa mayor a 1 Da	10
Partículas α	20
Partículas con carga múltiple o desconocida de energía desconocida	20

- **Dosis Equivalente humano (H):** Es una cantidad usualmente utilizada para expresar el impacto biológico de la radiación en personas que reciben exposiciones ocupacionales o ambientales.

$$H = D_A \cdot Q \cdot \text{Otros factores modificantes (N)}$$

Si la D_A se mide en rad, entonces la H se expresara en rem (radiation equivalent man); en cambio si la D_A es medida en Gy, entonces la H se expresa en Sievert (Sv).

$$1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$$

- **Dosis equivalente efectiva (H_E):** Se utiliza como un indicador cuantitativo de la probabilidad de que pueda ocurrir un efecto estocástico; se calcula a partir del modelo LNT. Este tipo de medición toma en cuenta los órganos y las áreas específicas del cuerpo que fueron expuestas ya que no todas las zonas son igualmente sensibles a los efectos. Para determinarla cada tejido y órgano tienen asignado un factor preponderante (W_T) (Tabla A.2) que simplemente es multiplicado por la dosis equivalente; si más de un área fue expuesta entonces la dosis efectiva total es la suma de cada una por zona expuesta. Las unidades de la dosis equivalente efectiva son las mismas que las de dosis equivalente.

Tabla 14 Factores preponderantes asignados a los tejidos.

Tejido	Factor preponderante	Tejido	Factor preponderante
Gónadas	0.25	Tiroides	0.03
Glándulas mamarias	0.15	Hueso	0.03
Médula ósea	0.12	Resto del cuerpo	0.30
Pulmón	0.12	Total	1

- **Dosis equivalente colectiva (S):** Representa una cuantificación de la dosis recibida por la población. Se calcula multiplicando el número total de individuos de un grupo en la población o en la población por la dosis equivalente media individual. Se expresa en persona-Sievert (p-Sv).

Glosario

Aberración cromosómica: Alteración en la forma o número de los cromosomas.

Adaptación: Proceso fisiológico o rasgo morfológico o del comportamiento de un organismo que ha evolucionado durante un período de tal manera que incrementa sus expectativas a largo plazo para reproducirse con éxito.

Adecuación: Concepto que describe la capacidad de reproducirse de un individuo con cierto genotipo y heredar dicho genotipo en la generación siguiente.

ADN: Ácido Desoxirribonucleico, contiene las instrucciones genéticas de los procesos llevados a cabo por la célula para el desarrollo y funcionamiento de los organismos.

Afinidad: Atracción o fuerza de enlace entre un agonista y su receptor.

Agonista: Sustancia que es capaz de unirse a un receptor celular y activarlo o desactivarlo con el fin de provocar una respuesta en la célula.

ALARA: Tan baja como razonablemente sea alcanzable por sus siglas en inglés (As Low As Reasonably Achievable).

Anticuerpo: Proteína específica utilizada para identificar y neutralizar elementos extraños.

Antígeno: Sustancia (proteínas o polisacáridos generalmente) que desencadena la producción de anticuerpos.

ARN: Ácido Ribonucleico, es la molécula que dirige las etapas intermedias de la síntesis proteica.

Bionegativo: Respuesta por debajo de los valores control, inhibición de una función fisiológica.

Biopositivo: Respuesta mayor a los valores control, estimulación de una función fisiológica.

Cáncer: Enfermedad caracterizada por la proliferación celular incontrolable que invaden tejidos locales o que pueden transferirse a otros.

Carcinogénico: Agente que induce el desarrollo de cáncer.

Célula asesina natural: Tipo de linfocitos cuya función está relacionada con la destrucción de células infectadas o que puedan ser cancerígenas, destruyen las otras células a través del ataque a su membrana plasmática causando lisis.

Células B: Linfocitos de los cuales depende la inmunidad mediada por anticuerpos que son producidos por estas células.

Citocina: Proteínas que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares.

Citotóxico: Agente o célula con la capacidad de causar la muerte celular.

Crecimiento: Aumento irreversible de tamaño que experimenta un organismo por la proliferación celular.

Desarrollo: Progresión de estados vitales desde la fecundación hasta la senescencia.

Diabetes: Conjunto de trastornos metabólicos, se caracterizan por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre.

Dosis absorbida: Energía absorbida por una unidad de masa, más específicamente un tejido o ser vivo. Se expresa en Grays (Gy).

Dosis equivalente: Magnitud física que describe el efecto relativo de los distintos tipos de radiaciones ionizantes sobre los diferentes tejidos vivos. Su unidad de medida es el sievert.

Efecto determinístico: Efectos que se relacionan con la dosis, es decir, si se ha depositado una dosis equivalente suficientemente alta, aparecerán cierto tipo de efectos.

Efecto estocástico: Son efectos que pueden aparecer, pero no lo hacen necesariamente. Lo más que se puede decir es que existe una cierta probabilidad de que estos efectos se produzcan.

eV (electronvoltio): Unidad de energía que representa la energía cinética que adquiere un electrón cuando es acelerado por una diferencia de potencial de 1 voltio. El electronvoltio resulta una unidad muy pequeña, por lo que son de uso frecuente múltiplos como el kiloelectronvoltio (keV) o megaelectronvoltio (MeV).

Elemento esencial: Serie de agentes químicos o físicos que se consideran esenciales para la vida o para la subsistencia de organismos determinados.

Envejecimiento: Conjunto de modificaciones morfológicas y fisiológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos, supone una disminución de la capacidad de adaptación en cada uno de los órganos, aparatos y sistemas.

Esplenocito: Célula inmune que se encuentra en el bazo.

Esplenomegalia: Agrandamiento patológico del bazo más allá de sus dimensiones normales.

Exposición Aguda: Se da cuando se tiene contacto con una sustancia o agente por un periodo breve de tiempo.

Exposición Crónica: Contacto con una sustancia o agente que se produce durante un período largo de tiempo.

Farmacología: Ciencia que estudia el origen, las propiedades, la presentación, los efectos, la absorción, la distribución, la biotransformación y la excreción así como el uso terapéutico de las sustancias químicas que interactúan con los organismos vivos.

Fecundidad: Abundancia de la reproducción biológica, es medida por el número de gametos o semillas.

Fenotipo: Expresión del genotipo en función de un determinado ambiente. Los rasgos fenotípicos son tanto físicos como conductuales.

Fertilidad: Capacidad de un organismo para producir o sustentar una progenie numerosa.

Genotipo: Información genética que posee un individuo, este determina las características de cada organismo.

Grupo taxonómico: Grupo de organismos relacionados, a los que se buscan las propiedades que los diferencian de los demás organismos, y a los que se ubica en una categoría taxonómica de un sistema de clasificación.

Hematopoyesis: Proceso por el cual se genera nuevas células sanguíneas.

Homeopatía: Tipo de medicina alternativa caracterizada por el uso de preparados altamente diluidos que pretenden crear los mismos síntomas que sufre el paciente. Su premisa es “lo similar se cura con lo similar”.

Homeostasis: Es la propiedad de un sistema biológico para regular su ambiente interno, tiende a mantener una condición estable y relativamente constante de sus propiedades.

Inmunoglobulinas: (Ver Anticuerpo)

Interferón: Proteínas producidas por el sistema inmune, reciben su nombre debido a su capacidad para interferir en la replicación de los virus en las células hospedadoras. Activan células inmunes, como los macrófagos y las células asesinas naturales.

Interleucina: Proteínas sintetizadas por los leucocitos, su principal función es regular la activación, diferenciación o proliferación de las células del sistema inmune, la secreción de anticuerpos, etc.

LET: Transferencia de energía lineal por sus siglas en inglés. Es la cantidad de energía que se deposita en la materia cuando interacciona con las radiaciones ionizantes. Las radiaciones con baja LET provocan ligera ionización mientras que las radiaciones con alta LET provocan ionización densa.

Leucocito: También llamados glóbulos blancos, son células involucradas en la defensa contra enfermedades infecciosas y xenobióticos.

Linfadenopatía: Trastorno inespecífico de los ganglios linfáticos.

Linfocito: Células circulantes del sistema inmune que reaccionan frente a materiales extraños, principalmente están encargadas de la inmunidad específica o adquirida.

Linfocitos cooperadores (Th): Linfocitos que activan otras células o las cascadas de respuestas inmunes.

Lisozimas: Enzima que daña las células bacterianas catalizando la hidrólisis de las uniones de la pared celular bacteriana.

Macrófago: Tipo de Linfocito que viaja a través de los tejidos, la sangre y la linfa. Tiene como función fagocitar restos celulares o patógenos.

Meristemo: Tejido vegetal cuyas células están poco diferenciadas que se dividen activamente y dan lugar a los demás tejidos vegetales.

Metabolismo: Conjunto de reacciones bioquímicas y procesos físico-químicos que ocurren en una célula, gracias a ellos se realizan las diversas actividades de las células.

Muones: Partícula elemental masiva que pertenece a la segunda generación de leptones.

Opsoninas: Moléculas coadyuvantes de la fagocitosis.

Parámetro: Variable que modifica el resultado de los experimentos. Dato que se considera en el estudio o análisis.

Partícula α : Tipo de radiación que se compone de átomos de helio que son expulsados del núcleo de un elemento en desintegración.

Partículas β : Electrones expulsados del núcleo de un elemento en desintegración.

Piones: Partícula subatómica inestable.

POE: Personal ocupacionalmente expuesto. Personas que por su ocupación se encuentran expuestas a fuentes de radiación no natural.

Proteinuria: Presencia de proteína en la orina en cuantía superior a 300 mg en la orina de 24 horas.

Radiación ambiental: Radiación ubicua a la cual la población generalmente está expuesta; puede ser natural o no.

Radiación artificial: Radiación generada por la actividad humana como la medicina.

Radiación ionizante: Radiaciones con energía suficiente para ionizar la materia, extrayendo los electrones de sus estados ligados al átomo.

Radiación natural: Radiación proveniente de la corteza terrestre debido a la desintegración de los elementos, a los rayos cósmicos o a la radiación propia de los organismos.

Radiación no ionizante: Radiación que no es capaz de arrancar electrones de la materia que irradia, produciendo, como mucho, excitaciones electrónicas.

Radiación γ : Radiación ionizante electromagnética producida por elementos radioactivos.

Radioactividad: Liberación de radiación ionizante por parte de un átomo o núcleo.

Radiobiología: Ciencia que estudia los fenómenos que se producen en los seres vivos tras la absorción de energía procedente de las radiaciones ionizantes.

Radionúclido: Forma radioactiva de un elemento. Los radionúclidos se pueden presentar en la naturaleza o producir en el laboratorio.

Radiorresistencia: Capacidad de sobrevivir y prosperar en ecosistemas con niveles muy altos de radiaciones ionizantes.

Receptor: Estructura de un ser vivo que detecta diferentes estímulos del medio y los transmite.

Respuesta bifásica: Respuesta en dos etapas separadas temporalmente.

Respuesta celular: Respuesta inmune mediada por linfocitos T, se induce la destrucción del microorganismo en los fagocitos o de las células infectadas.

Respuesta humoral: Principal mecanismo de defensa contra los microorganismos extracelulares y sus toxinas, en el cual, los componentes del sistema inmunitario que atacan a los antígenos son los anticuerpos.

ROS: s Especies reactivas de oxígeno por sus siglas en inglés. Son iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos, generalmente son moléculas muy pequeñas altamente reactivas debido a la presencia de una capa de electrones de valencia no apareada. Cuando sus niveles aumentan en gran manera generan daños significativos a las estructuras celulares.

Sensibilidad individual: Describe las diferencias en los tipos de respuestas a las sustancias o agentes entre cada individuo, por lo tanto la respuesta a la exposición difiere en gran medida.

Sistema inmune: Conjunto de estructuras y procesos biológicos en el interior de un organismo que le protege contra enfermedades identificando y matando células patógenas y cancerosas.

T CD4+: Linfocitos T maduros que expresan su proteína de superficie CD4.

T CD8+: Linfocitos T citotóxicos, presentan un receptor de membrana CD8.

Timocito: Linfocitos T en desarrollo (inmaduros) que se hallan en la corteza del timo.

Toxicología: Ciencia que identifica, estudia y describe, la dosis, la naturaleza, la incidencia, la severidad, la reversibilidad y, generalmente, los mecanismos de los efectos tóxicos que producen los xenobióticos que dañan el organismo.

Tumor: Alteración de los tejidos que produzca un aumento de volumen.

Vida media: Tiempo en el que un elemento radioactivo disminuye su actividad a la mitad.

Xenobiótico: Compuestos cuya estructura química en la naturaleza es poco frecuente o inexistente debido a que son compuestos sintetizados por el hombre.

ZEP: Punto de equivalencia cero por sus siglas en inglés. En el modelo hormético separa los efectos biopositivos de los bionegativos.

Bibliografía

- Allison, W. (2006). *Fundamental Physics for Probing and Imaging* (p. 334). Nueva York: Oxford University Press.
- Auckland, N. (1962). Tropical Island Highly Radioactive. *Quebec Chronicle Telegraph*, p. 14. Quebec. Consultado en <http://news.google.com/newspapers?nid=957ydat=19620815yid=lr4NAAAIBAJsjsid=01YDAAAIBAJsjsid=1547,2378615>
- Audette-Stuart, M., Kim, S. B., McMullin, D., Festarini, A., Yankovich, T. L., Carr, J., y Mulpuru, S. (2011). Adaptive response in frogs chronically exposed to low doses of ionizing radiation in the environment. *Journal of environmental radioactivity*, 102(6), 566–573.
- Avila, G., Leist, L., y Stephenson, A. (2003). Effects of the Spatial Pattern of Leaf Damage on Growth and Reproduction: Nodes and Branches. *British Ecological Society*, 91(5), 867–879.
- Bahcall, J. (1969). Neutrinos from the Sun. *Scientific American*, 221(1), 28–37.
- Barranco, F. (Ed.). (1999). *Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos* (p. 1592). Granada: Alhulia.
- Beiser, A. (1963). *Concepts of Modern Physics* (p. 357). Tokio: McGraw Hill - Kogakusha Company.
- BostonBiochem. (2013). Ubiquitin Proteasome Pathway. Consultado el 15 de Noviembre, 2013, en <http://web.archive.org/web/20080330210016/http://www.bostonbiochem.com/upp.php>
- Bustad, L., Gates, N., Ross, A., y Carlson, L. (1965). Effects of Prolonged Low-Level irradiation of mice. *Radiation Research*, 25(2), 318–330.
- Cahill, D., Wright, J., Godbold, J., Ward, J., Laskey, J., y Tompkins, E. (1975). Neoplastic and lifespan effects of chronic exposure to tritium. II Rats exposed In Utero. *Journal of National Cancer Institute*, 53(5), 1165–1169.
- Calabrese, E. (2002). Hormesis: changing view of the dose-response, a personal account of the history and current status. *Mutation research*, 511(3), 181–9.
- Calabrese, E. (2008a). Hormesis: why it is important to toxicology and toxicologists. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27(7), 1451–1474.
- Calabrese, E. (2008b). Hormesis and medicine. *British journal of clinical pharmacology*, 66(5), 594–617.
- Calabrese, E. (2010). Hormesis: Once Marginalized, Evidence Now Supports Hormesis as the Most Fundamental Dose Response. En M. Mattson y E. Calabrese (Eds.), *Hormesis, A Revolution in Biology, Toxicology and Medicine* (p. 213). Nueva York: Humana Press.

- Calabrese, E., Bachmann, K. a, Bailer, a J., Bolger, P. M., Borak, J., Cai, L., Cedergreen, N., Cherian, G., Chiueh, C., Claekson, T., Cook, R., Diamond, D., Doolittle, D., Dorato, M., Duke, S., Feinendegen, L., Gardner, D., Hart, R., Hastings, K., Hayes, A., Hoffmann, G., Ives, J., Jaworowski, Z., Johnson, T., Jonas, W., Kaminski, N., Keller, J., Klaunig, J., Knudsen, T., Kozumbo, W., Lettieri, T., Liu, S., Maisseu, A., Maynard, K., Masoro, E., McClellan, R., Mehendale, H., Mothersill, C., Newlin, D., Nigg, H., Oehme, F., Phalen, R., Philbert, M., Rattan, S., Riviere, J., Rodricks, J., Sapolsky, R., Sinclair, D., Scott, B., Seymour, C., Smith-Sonneborn, J., Snow, E., Spear, L., Stevenson, D., Thomas, Y., Tubiana, M., Williams, G., y Mattson, M. (2007). Biological stress response terminology: Integrating the concepts of adaptive response and preconditioning stress within a hormetic dose-response framework. *Toxicology and applied pharmacology*, 222(1), 122–128.
- Calabrese, E., y Baldwin, L. (1998). Hormesis as a biological hypothesis. *Environmental health perspectives*, 106 Suppl(February), 357–362.
- Calabrese, E., y Baldwin, L. (2000). Tales of two similar hypotheses: the rise and fall of chemical and radiation hormesis. *Human y Experimental Toxicology*, 19(1), 85–97.
- Calabrese, E., y Baldwin, L. (2002). Defining hormesis. *Human y Experimental Toxicology*, 21(2), 91–97.
- Calabrese, E., y Mattson, M. (2011). Hormesis provides a generalized quantitative estimate of biological plasticity. *Journal of cell communication and signaling*, 5(1), 25–38.
- Caratero, A., Courtade, M., Bonnet, L., Planel, H., y Caratero, C. (1998). Effect of a continuous gamma irradiation at a very low dose on the life span of mice. *Gerontology*, 44(5), 272–276.
- Carls, N., y Schiestl, R. H. (1999). Effect of ionizing radiation on transgenerational appearance of p(un) reversions in mice. *Carcinogenesis*, 20(12), 2351–4.
- Castro, S. (2012). La autofagia en el proceso de envejecimiento. En N. Torres (Ed.), *Aspectos Moleculares del Envejecimiento* (pp. 101–110). Distrito Federal: Instituto de Geriatria.
- Chen, S., Cai, L., Meng, Q., Xu, S., Wan, H., y Liu, S. (2000). Low-dose whole-body irradiation (LD-WBI) changes protein expression of mouse thymocytes: effect of a LD-WBI-enhanced protein RIP10 on cell proliferation and spontaneous or radiation-induced thymocyte apoptosis. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 55(1), 97–106.
- CIAT. (1989). *Personal sanitario : Información y capacitación sobre emergencias nucleares*. (2a ed., p. 235). Madrid: Dirección General de Protección Civil.
- Congdon, C. (1987). A review of certain low-level ionizing radiation studies in mice and guinea pigs. *Health physics*, 52(5), 593–597.
- De la Rosa, M. (2005). *La luz en Biología: Aplicaciones de interés industrial y agrícola* (p. 108). Sevilla: Universidad de Sevilla.
- Detle, H., Pepelyshev, A., y Wong, W. (2011). Optimal Experimental Design Strategies for Detecting Hormesis. *Risk Analysis*, 31(12), 1949–1960.

- Draganic, I., Draganic, Z., y Adloff, J. (1989). *Radiation and Radioactivity on Earth and Beyond* (p. 347). Florida: CRC Press, Inc.
- Eaton, D., y Gilbert, S. (2008). Principles of Toxicology. En C. Klaassen (Ed.), *Toxicology. The Basic Science of Potions* (7a ed., p. 1309). Nueva York: McGraw Hill.
- Ely, J., Ross, M., Metcla, R., Inda, F., Barnett, T., y Casarett, G. (1967). Clinical, Pathological and Hematological effects of chronic Neutron Radiation. In N. Blair (Ed.), *Biological Effects of External Radiation*. Nueva York: Hafner.
- EPA. (2012). Radiation: Non-Ionizing and Ionizing. *U.S. Environmental Protection Agency*. Consultado el 1 de Mayo, 2013, en <http://www.epa.gov/radiation/understand/index.html>
- Espinosa, G. (2006). Radiación de Fondo. In *V Escuela Mexicana de Física Nuclear* (p. 470). Distrito Federal: Sociedad Mexicana de Física.
- Espinosa, G. (2013). *Curso de Técnicas de Radioisotopos*. Distrito Federal: Facultad de Ciencias, UNAM.
- Espinosa, G., y Gammage, R. (2011). An Indoor Radon Survey in Three Different Climate Regions in Mexico, and the Influence of Climate in the Obtained Values. *Journal of Environmental Protection*, 2(9), 1143–1148.
- Espinosa, G., Golzarri, J., Angeles, A., y Griffith, R. (2009). Nationwide survey of radon levels in indoor workplaces in Mexico using Nuclear Track Methodology. *Radiation Measurements*, 44(9-10), 1051–1054.
- Espinosa, G., Golzarri, J., Bogard, J., Gaso, I., Ponciano, G., Mena, M., y Segovia, N. (2008). Indoor radon measurements in Mexico City. *Radiation Measurements*, 43, S431–S434.
- Eugaster, J. (1964). Subradiation experiments concernig the concept of natural radiation background. *Aerospace Medical Journal*, 35(524).
- Fabrikant, J. (1971). The Kinetics of Cellular Proliferation in normal and malignant tissues: a review of methodology and the analysis of cell population kinetics in human tissues. *The American of Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine*, 111(4), 700–711.
- Fabrikant, J. (1987). Adaptation of cell renewal systems under continuous irradiation. *Health physics*, 52(5), 561–570.
- Farooque, A., Mathur, R., Narayan, A., Verma, A., Kaul, V., Bhatt, A., Adhikari, J., Afrin, F., Singh, S., y Dwarakanath, B. (2011). Low-dose radiation therapy of cancer: role of immune enhancement. *Expert review of anticancer therapy*, 11(5), 791–802.
- Finkel, M. (1953). Relative biological effectiveness of radium and other alpha emitters in CF No. 1 female mice. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 83(3), 494–498.
- Forbes, V. E. (2000). Is hormesis an evolutionary expectation? *Functional Ecology*, 14(1), 12–24.

- Ganova, L., Slivak, N., y Olevinskaia, Z. (1994). Disorders of immunologic response in mice under prolonged radiation effects and possibilities of their correction with alpha-interferon. *Radiation Biology Radioecology*, 34(3), 402–406.
- Ghiassi-Nejad, M., Zakeri, F., Assaei, R., y Kariminia, A. (2004). Long-term immune and cytogenetic effects of high level natural radiation on Ramsar inhabitants in Iran. *Journal of environmental radioactivity*, 74(1-3), 107–116.
- Gilbert, S. (2005). *Biología del Desarrollo* (7a ed., p. 882). Distrito Federal: Médica Panamericana.
- Gonzalez, A., y Raisman, J. (2006). Seres Vivos. *Hipertextos del Área de Biología*. Consultado el 27 de Junio, 2013, en <http://www.biologia.edu.ar/introduccion/3intro.htm>
- Gordon, C. (1993). *Temperature Regulation in Laboratory Rodents* (Cambridge ., p. 276). Nueva York.
- Hacker, M., Bachmann, K., y Messer, W. (2009). *Pharmacology: Principles and Practice* (p. 608). California: Academic Press.
- Harley, N. (2005). Efectos Tóxicos de la Radiación y de las Sustancias Radiactivas. En C. Klaassen y J. Watkins (Eds.), *Fundamentos de Toxicología* (p. 365). Distrito Federal: McGraw Hill.
- Hawkes, C., y Sullivan, J. (2001). The Impact of Herbivory on Plants in Different Resource Conditions: A Meta-Analysis. *Ecological Society of America*, 82(7), 2045–2058.
- Hayase, H., Ohshima, Y., Takahashi, M., y Kojima, S. (2008). The enhancement of Th1 immunity and the suppression of tumour growth by low-dose γ -radiation. *International Journal of Low Radiation*, 5(4), 2008.
- Henschler, D. (2006). The origin of hormesis: historical background and driving forces. *Human y Experimental Toxicology*, 25(7), 347–351.
- Hernández, N. (1996). Nitric oxide. free radical with anti and pro-tumoral effect. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología (México)*, 42(1), 31–36.
- Hricak, H., Akin, O., y Vargas, A. (2013). Electromagnetic radiation. En L. Brady y T. Yaeger (Eds.), *Enciclopedia of Radiation Oncology* (p. 986). Filadelfia: Springer.
- Ibuki, Y., y Goto, R. (1999). Contribution of inflammatory cytokine release to activation of resident peritoneal macrophages after in vivo low-dose gamma-irradiation. *Journal of radiation research*, 40(3), 253–262.
- Ina, Y., y Sakai, K. (2004). Prolongation of life span associated with immunological modification by chronic low-dose-rate irradiation in MRL-lpr/lpr mice. *Radiation research*, 161(2), 168–173.
- Ina, Y., y Sakai, K. (2005). Activation of immunological network by chronic low-dose-rate irradiation in wild-type mouse strains: analysis of immune cell populations and surface molecules. *International journal of radiation biology*, 81(10), 721–729.

- Ina, Y., Tanooka, H., Yamada, T., y Sakai, K. (2005). Suppression of thymic lymphoma induction by life-long low-dose-rate irradiation accompanied by immune activation in C57BL/6 mice. *Radiation research*, 163(2), 153–158.
- Janiak, M., Wrembel-Wargocka, J., Cheda, A., Nowosielska, E., Lisiak, E., y Bilski, M. (2006). Modulation of anti-tumour functions of NK cells and macrophages after single low-level exposures of mice to X-rays. *International Journal of Legal Medicine*, 3(2/3), 178–191.
- Jeffery, C. (2003). Moonlighting proteins: old proteins learning new tricks. *Trends in genetics*, 19(8), 415–417.
- Jiang, H., Li, W., Li, X., Cai, L., y Wang, G. (2008). Low-Dose Radiation Induces Adaptive Response in Normal Cells, but not in Tumor Cells: In vitro and in vivo Studies. *Journal of Radiation Research*, 49(3), 219–230.
- Kaplan, I. (1959). Genetic effects in children and grandchildren of women treated for infertility and sterility by radiation therapy. *Radiology*, 72(4).
- Kerur, B. R., Rajeshwari, T., Siddanna, R., y Kumar, A. S. (2013). Implication and hazard of radiation level in the building materials. *Acta Geophysica*, 61(4), 1046–1056.
- Kitchin, C. (2013). *Telescopes and Techniques* (3rd ed., p. 255). Londres: Springer.
- Kojima, S., Nakayama, K., y Ishida, H. (2004). Low dose gamma-rays activate immune functions via induction of glutathione and delay tumor growth. *Journal of radiation research*, 45(1), 33–39.
- Kudryashov, Y. (2008). *Radiation Biophysics* (p. 327). Nueva York: Nova Publishers.
- Kuhn, T. (1970). *The structure of Scientific Revolutions* (2a ed., p. 210). Chicago: University of Chicago Press.
- Lacoste-Collin, L., Jozan, S., Cances-Lawers, V., Pipy, B., Gasset, G., y Caratero-Saïdi, M. (2007). Effect of Continuous Irradiation with a Very Low Dose of Gamma Rays on Life Span and the Immune System in SJL Mice Prone to B-Cell Lymphoma. *Radiation Research*, 168(6), 725–732.
- Lamerton, L., y Lord, B. (1964). Studies of Cell Proliferation Under Continuous Irradiation. *National Cancer Institute monograph*, 14(1), 185–198.
- Lehnert, B., y Iyer, R. (2002). Exposure to low-level chemicals and ionizing radiation: reactive oxygen species and cellular pathways. *Human y Experimental Toxicology*, 21(2), 65–69.
- Liebel, F., Kaur, S., Ruvolo, E., Kollias, N., y Southall, M. (2012). Irradiation of skin with visible light induces reactive oxygen species and matrix-degrading enzymes. *The Journal of investigative dermatology*, 132(7), 1901–1907.
- Liu, S. (2007). Cancer control related to stimulation of immunity by low-dose radiation. *Dose-response : a publication of International Hormesis Society*, 5(1), 39–47.

- Lorenz, E., Jacobson, L., Heston, W., Shimkin, M., Eschenbrenner, A., Deringer, M., Doniger, J. y Schweistal, R. (1954). Effects of long-continued total body gamma irradiation on mice, Guinea pigs and rabbits. III Effects on lifespan, weight, blood picture and carcinogenesis and role of intensity radiation. En R. Zirkle (Ed.), *Biological Effects of External X and Gamma Radiation, Vol. I*. Nueva York: McGraw Hill.
- Lovell, D. P. (2000). Dose – response and threshold-mediated mechanisms in mutagenesis : statistical models and study design. *Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 464(1), 87–95.
- Luckey, T. (1986). Ionizing radiation promotes protozoan reproduction. *Radiation research*, 108(2), 215–21.
- Luckey, T. (1991). *Radiation Hormesis* (p. 306). Florida: CRC Press.
- Luckey, T. (1999). Nurture With Ionizing Radiation : A Provocative Hypothesis. *Nutrition and Cancer*, 34(1), 1–11.
- Luckey, T. (2006). Radiation hormesis: the good, the bad, and the ugly. *Dose-response : a publication of International Hormesis Society*, 4(3), 169–190.
- Lutz, W. K., y Lutz, R. W. (2009). Statistical model to estimate a threshold dose and its confidence limits for the analysis of sublinear dose – response relationships , exemplified for mutagenicity data. *Mutation Research*, 678(1), 118–122.
- Macklis, R. M., y Beresford, B. (1991). Radiation hormesis. *Journal of Nuclear Medicine*, 32(2), 350–359.
- Mattson, M. (2010). The Fundamental Role of Hormesis in Evolution. En M. Mattson y E. Calabrese (Eds.), *Hormesis, A Revolution in Biology, Toxicology and Medicine* (pp. 57–68). Nueva York: Springer.
- Mattson, M. (2008). Hormesis Defined. *Ageing Research Reviews*, 7(1), 1–7.
- Mattson, M., y Calabrese, E. (2010). Hormesis: What It Is and Why It Matters. En M. Mattson y E. Calabrese (Eds.), *Hormesis, A Revolution in Biology, Toxicology and Medicine* (p. 213). Nueva York: Humana Press.
- Miller, M., y Miller, W. (1987). Radiation hormesis in plants. *Health physics*, 52(5), 607–616.
- Mitchel, R. (2006). Low doses of radiation are protective in vitro and in vivo: evolutionary origins. *Dose-response*, 4(2), 75–90.
- Mitchel, R., Jackson, J., y Carlisle, S. (2004). Upper Dose Thresholds for Radiation-Induced Adaptive Response against Cancer in High-Dose- Exposed, Cancer-Prone, Radiation-Sensitive Trp53 Heterozygous Mice. *Radiation Research*, 162(1), 20–30.

- Mitchel, R., Jackson, J., Morrison, D., y Carlisle, S. (2003). Low Doses of Radiation Increase the Latency of Spontaneous Lymphomas and Spinal Osteosarcomas in Cancer-Prone, Radiation-Sensitive Trp53 Heterozygous Mice. *Radiation Research*, 159(3), 320–327.
- Miyachi, Y., Kasai, H., Ohyama, H., y Yamada, T. (1994). Changes of aggressive behavior and brain serotonin turnover after very low-dose X-irradiation of mice. *Neuroscience Letters*, 175, 92–94.
- Morimoto, R. (1998). Regulation of the heat shock transcriptional response: cross talk between a family of heat shock factors, molecular chaperones, and negative regulators. *Genes y Development*, 12(24), 3788–3796.
- Mortazavi, S., Ghiassi-Nejad, M., Karam, P., Ikushima, T., Niroomand-Rad, A., y Cameron, J. (2006). Cancer incidence in areas with elevated levels of natural radiation. *International Journal of Low Radiation*, 2(1/2), 20–27.
- Mortazavi, S., Ghiassi-Nejad, M., y Rezaiean, M. (2005). Cancer risk due to exposure to high levels of natural radon in the inhabitants of Ramsar, Iran. *International Congress Series*, 1276, 436–437.
- Mortazavi, S., Ikushima, T., y Mozdarani, H. (1999). An Introduction to Radiation Hormesis. Consultado el 27 de Agosto, 1999, en <http://www.angelfire.com/mo/radioadaptive/inthorm.html>
- Moya, J., Phillips, L., Schuda, L., Wood, P., Diaz, A., Lee, R., Clickner, R., Jeffries, R., Adjei, N., Blood, P., Chapman, K., Castro, R. y Mahaffey, K. (2013). *Exposure Factors Handbook* (p. 1436). EPA.
- Muckerheide, J. (Ed.). (2001). *Low-Level Radiation Health Effects: a Compilation of Data and Programs*. Massachusetts: RSH, Inc.
- Nair, R., Rajan, B., Akiba, S., Jayalekshmi, P., Nair, M., Gangadharan, P., Koga, T., Morishima, H., Nakamura, S. y Sugahara, T. (2009). Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karanagappally cohort study. *Health physics*, 96(1), 55–66.
- Nambi, K., y Soman, S. (1987). Environmental radiation and cancer in India. *Health physics*, 52(5), 653–657.
- NCI. (2013). Defining Cancer. *National Cancer Institute*. Consultado el 17 de Julio, 2013, en <http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>
- NCRP. (2009). *Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States (NCRP Report No. 160)*. Bethesda.
- Neel, J. V. (1998). Reappraisal of studies concerning the genetic effects of the radiation of humans, mice, and Drosophila. *Environmental and molecular mutagenesis*, 31(1), 4–10.
- Newcombe, H. B. (1973). “Benefit” and “harm” from exposure of vertebrate sperm to low doses of ionizing radiation. *Health physics*, 25(2), 105–7.

- Nias, A. (1998). *An Introduction to Radiobiology* (2a ed., p. 384). Chichester: John Wiley y Sons.
- Nothdurft, W., Fliedner, T., Fritz, T., y Seed, T. (1995). Response of hemopoiesis in dogs to continuous low dose rate total body irradiation. *Stem cells*, 13(Supl 1), 261–267.
- Noz, M., y Maguire, G. (1985). *Radiation Protection in the Radiologic and Health Sciences* (2a ed., p. 277). Filadelfia: Lea y Febiger.
- Núñez, M. (2008). *Efectos biológicos de las radiaciones*. Montevideo: Escuela Universitaria de Tecnología Médica.
- Observatory, H. K. (2012). Basic dosimetric quantities. *Hong Kong Government*. Consultado el 27 de Mayo, 2013, en http://www.hko.gov.hk/education/dbcp/rad_protect/eng/r3_1.htm#
- Ogura, K., Magae, J., Kawakami, Y., y Koana, T. (2009). Reduction in Mutation Frequency by Very Low-Dose Gamma Irradiation of *Drosophila melanogaster* Germ Cells, 171(1), 1–8.
- Okamoto, K. (1987). Critical values of Linear Energy Transfer, Dose Rates and Doses for Radiation Hormesis. *Health Physics*, 52(5), 671–674.
- Ootsuyama, A., Okazaki, R., y Norimura, T. (2003). Effect of extended exposure to low-dose radiation on autoimmune diseases of immunologically suppressed MRL/MpTn-gld/gld mice. *Journal of radiation research*, 44(3), 243–7.
- Parsons, P. A. (2001). The Hormetic Zone : An Ecological and Evolutionary Perspective Based upon Habitat Characteristics and Fitness Selection. *The Quarterly Review of Biology*, 76(4), 459–467.
- Parsons, P. A. (2002). Radiation Hormesis: Challenging LNT Theory Via Ecological and Evolutionary Considerations. *Health Physics*, 82(4), 513–516.
- Patten, D. (1993). Herbivore Optimization and Overcompensation : Does Native Herbivory on Western Rangelands support these Theories? *Ecological Society of America*, 3(1), 35–36.
- Pigliucci, M., y Murren, C. (2003). Genetic assimilation and a possible evolutionary paradox: can macroevolution sometimes be so fast as to pass us by? *Evolution; international journal of organic evolution*, 57(7), 1455–64.
- Pimentel, E., Tavera, L., Cruces, M., Balcázar, M., y De la Rosa, M. E. (2003). Low radon-dose effect on fecundity and egg-to-adult viability of *Drosophila*. *Radiation Measurements*, 36(1-6), 511–516.
- Planel, H., Soleilhavoup, J., Tixador, R., Richoille, G., Conter, A., Croute, F., Caratero, C. y Gaubin, Y. (1987). Influence on cell proliferation of background radiation or exposure to very low, chronic gamma radiation. *Health Physics*, 52(5), 571–8.
- Purves, W., y Sadava, D. (2009). *Life: The Science of Biology* (8va ed., p. 1251). Distrito Federal: Médica Panamericana.

- Richmond-Rex, P., Cooper, T., y Nemaia, J. (2001). *National Biodiversity Strategy And Action Plan Of Niue* (p. 69). Niue: Government of Niue.
- Rickards, J., y Camaras, R. (1995). *Las Radiaciones II. El Manejo de la Radiaciones Nucleares. La Ciencia para todos*. Distrito Federal: Fondo de Cultura Económica.
- Rithidech, K., y Scott, B. (2008). Evidence for radiation hormesis after in vitro exposure of human lymphocytes to low doses of ionizing radiation. *Dose-response : a publication of International Hormesis Society*, 6(3), 252–271.
- Rojas, W. (2004). *Inmunología* (13va ed., p. 473). Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas.
- Sagan, L. (1987). What is hormesis and why haven't we heard about it before? *Health physics*, 52(5), 521–525.
- Salem, H., y Katz, S. (2006). *Inhalation Toxicology* (2a ed., p. 1056). Florida: CRC Press.
- Salganik, R. I. (2001). The benefits and hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population. *Journal of the American College of Nutrition*, 20(Supl. 5), 464–475.
- Sanders, C. (2010). *Radiation Hormesis and the Linear-No-Threshold Assumption* (p. 217). Berlin: Springer-Verlag.
- Seed, T. (1996). Hematopoietic tissue repair under chronic low daily dose irradiation. *Advances in space research : the official journal of the Committee on Space Research (COSPAR)*, 18(1-2), 65–70.
- Seed, T., Inal, C., Dobson, M., Ghose, S., Hilyard, E., Tolle, D., y Fritz, T. (2002). Accommodative responses to chronic irradiation: effects of dose, dose rate, and pharmacological response modifiers. *Military medicine*, 167(Suppl 2), 82–86.
- Shang, F., y Taylor, A. (2011). Ubiquitin-proteasome pathway and cellular responses to oxidative stress. *Free Radical Biology y Medicine*, 51(1), 5–16.
- Shebaita, M., Kamar, G., y Ezzat, I. (1979). Egg weight and gamma rays efect. 1. Embryonic stage and chick mortality. *Archive Gefluegelkd*, 43.
- Sheppard, S., y Regitnig, P. (1987). Factors controlling the hormesis response in irradiated seed. *Health physics*, 52(5), 599–605.
- Shigematsu, A., Adachi, Y., Koike-Kiryama, N., Suzuki, Y., Iwasaki, M., Koike, Y., Nakano, K., Mukaide, H., Imamura, M. y Ikehara, S. (2007). Effects of Low-dose Irradiation on Enhancement of Immunity by Dendritic Cells. *Journal of Radiation Research*, 48(1), 51–55.
- Shima, A., y Shimada, A. (2001). The medaka as a model for studying germ-cell mutagenesis and genomic instability. *Marine biotechnology*, 3(Supl 1), 162–167.

- Shin, S., Kang, Y., y Kim, H. (2010). Life span and thymic lymphoma incidence in high- and low-dose-rate irradiated AKR/J mice and commonly expressed genes. *Radiation research*, 174(3), 341–6.
- Smith, G., Grof, Y., Navarrette, A., y Guilmette, R. (2011). Exploring biological effects of low level radiation from the other side of background. *Health Physics*, 100(3), 263–265.
- Sohrabi, M. (2013). World high background natural radiation areas: Need to protect public from radiation exposure. *Radiation Measurements*, 50, 166–171.
- Southam, C. (2002). “Hormesis”: The origin of the term. *International Dose-Response Society*. Consultado el 18 de Febrero, 2013, en <http://www.dose-response.org/low-dose/scientists/southam.htm>
- Spellman, F., y Stoudt, M. (2013). *The Handbook of Environmental Health* (p. 424). Plymouth: Rowman y Littlefield.
- Sprawls, P. (1993). *Physical Principles of Medical Imaging. The Physical Principles of Medical Imaging* (2nd ed., p. 656). Michigan: Aspen Publishers.
- Stewart, J. (1989). Normal tissue tolerance to irradiation of the cardiovascular system. *Frontiers of radiation therapy and oncology*, 23, 302–309.
- Streffer, C. (2002). Genetic predisposition and Genomic instability in pre-implantation mouse embryos. En E. Comission (Ed.), *Effects of in Utero exposure to ionising radiation during the early phases of pregnancy* (pp. 4–16). Luxemburgo.
- Szabadi, E. (1977). A model of two functionally antagonistic receptor populations activated by the same agonist. *Journal of theoretical biology*, 69(1), 101–12.
- Szumiel, I. (2012). Radiation hormesis: Autophagy and other cellular mechanisms. *International Journal of Radiation Biology*, 88(9), 619–628.
- Tanikawa, J., Ichikawa-Iwata, E., Kanei-Ishii, C., Nakai, A., Matsuzawa, S., Reed, J. C., y Ishii, S. (2000). p53 suppresses the c-Myb-induced activation of heat shock transcription factor 3. *The Journal of biological chemistry*, 275(20), 15578–15585.
- Tapio, S., y Jacob, V. (2007). Radioadaptive response revisited. *Radiation and Environmental Biophysics*, 46(1), 1–12.
- Thorne, P. (2008). Occupational Toxicology. En C. Klaassen (Ed.), *Toxicology. The Basic Science of Potions* (7a ed., p. 1309). Nueva York: McGraw Hill.
- Totter, J. R. (1985). Food restriction, ionizing radiation, and natural selection. *Mechanisms of ageing and development*, 30(3), 261–71.
- UNSCEAR. (2000). Exposures to the public from man-made sources of radiation (Annex C). En *Sources and effects of Ionizing Radiation* (pp. 153–291). Nueva York: United Nations Environment Programme.

- UNSCEAR. (2006a). Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases following radiation exposure (Annex B). En *Effects of ionizing radiation (Vol. I)* (pp. 325–383). Nueva York: United Nations Environment Programme.
- UNSCEAR. (2006b). Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation (Annex C). En *Effects of ionizing radiation (Vol. II)* (pp. 5–79). Nueva York: United Nations Environment Programme.
- UNSCEAR. (2006c). Effects of ionizing radiation on the immune system (Annex D). En *Effects of ionizing radiation (Vol. II)* (pp. 87–195). Nueva York: United Nations Environment Programme.
- UNSCEAR. (2006d). Epidemiological studies of radiation and cancer (Annex A). En *Effects of ionizing radiation (Vol. I)* (pp. 19–322). Nueva York: United Nations Environment Programme.
- UNSCEAR. (2008a). Medical Radiation Exposures (Annex A). En *Sources and Effects of Ionizing Radiation (Vol. I)* (Vol. I, pp. 23–220). Nueva York: United Nations Environment Programme.
- UNSCEAR. (2008b). Exposures from natural radiation sources (Annex B). En *Sources and Effects of Ionizing Radiation* (pp. 84–141). Nueva York: United Nations Environment Programme.
- UNSCEAR. (2008c). Radiation Exposure in Accidents (Annex C). En *Sources and Effects of Ionizing Radiation (Vol. II)* (Vol. II, pp. 1–43). Nueva York: United Nations Environment Programme.
- UNSCEAR. (2012). *Biological mechanisms of radiation actions at low doses* (p. 35). Nueva York.
- Vaiserman, A. (2010). Radiation hormesis: historical perspective and implications for low-dose cancer risk assessment. *Dose-response*, 8(2), 172–191.
- Vaiserman, A., Koshel, N., Mechova, L., y Voitenko, V. (2004). Cross-life stage and cross-generational effects of gamma irradiations at the egg stage on *Drosophila melanogaster* life histories. *Biogerontology*, 5(5), 327–37.
- Van Wyngaarden, K., y Pauwels, E. (1995). Hormesis : Are Low Doses of Ionizing Radiation Harmful or Beneficial? *European Journal of Nuclear Medicine*, 22(5), 481–486.
- Verbeke, P., Fonager, J., Clark, B., y Rattan, S. (2001). Heat Shock Response and Ageing: Mechanisms and Applications. *Cell Biology International*, 25(9), 845–857.
- Vivallo, L., Villanueva, L., y Sanhueza, S. (2010). *Efectos de la Radiación Ionizante en el Ser Humano* (p. 38).
- Wahl, L. (2010). *Environmental Radiation. Health Physics* (pp. 1–6). Virginia.
- Wang, G., y Cai, L. (2000). Induction of cell-proliferation hormesis and cell-survival adaptive response in mouse hematopoietic cells by whole-body low-dose radiation. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 53(2), 369–376.
- Wang, G., Li, X., Sakai, K., y Cai, L. (2005). Low-dose Radiation and it's clinical implications: diabetes. *BELLE Newsletter*, 13(2), 12–21.

- Ward, F., y Hahn, E. (1967). Latent Effects of Prefertilization X-Irradiation on the Reproductive Performance of the Female Rat. *Radiation Research*, 32(1), 125–130.
- Wolff, S. (1992). Is Radiation All Bad ? The Search for Adaptation. *Radiation Research Society*, 131(2), 117–123.
- Wolff, S., Afzal, V., Jostes, R. F., y Wiencke, J. K. (1993). Indications of repair of radon-induced chromosome damage in human lymphocytes: an adaptive response induced by low doses of X-rays. *Environmental Health Perspectives Supplements*, 101(Supl 3), 73–77.
- Wrixon, A., Barraclough, I., y Clark, M. (2004). *Radiation, People and the Enviroment*. (J. Ford, Ed.) (p. 80). Austria: International Atomic Energy Agency.
- Zalacain, M., Sierrasesúmaga, L., y Patiño, A. (2005). El ensayo de micronúcleos como medida de inestabilidad genética inducida por agentes genotóxicos. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 28(2), 227–236.
- Zhang, C., Jin, S., Guo, W., Li, C., Li, X., Rane, M., ... Cai, L. (2011). Attenuation of diabetes-induced cardiac inflammation and pathological remodeling by low-dose radiation. *Radiation research*, 175(3), 307–321.
- Zhang, Q., Pi, J., Woods, C. G., y Andersen, M. E. (2009). Phase I to II cross-induction of xenobiotic metabolizing enzymes : A feedforward control mechanism for potential hormetic responses. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 237(3), 345–356.
- Zirkle, R. (1954). *Biological effects of external X and Gamma radiation* (p. 530). Nueva York: McGraw Hill.