

Efectos Médicos de la Contaminación Interna por Uranio Dr. Asaf Durakovic. Coronel médico del ejército USA Experto en contaminación radiactiva.

Departamento de Medicina Nuclear, Facultad de Medicina de la Universidad Georgetown, Washington D. C., USA.

Resumen:

El propósito de este trabajo es presentar un resumen de las rutas metabólicas de los compuestos y los isótopos del uranio, las consecuencias médicas de la intoxicación por uranio, y una evaluación de las alternativas terapéuticas en los casos de contaminación interna por uranio. La toxicidad química del uranio está descrita desde hace más de dos siglos. Tanto los estudios en animales como en humanos son concluyentes en lo que respecta a la nefrotoxicidad y los efectos adversos metabólicos de los compuestos de uranio. La toxicidad por radiación de los isótopos de uranio se conoce desde el comienzo de la era nuclear, así como las consecuencias mutagénicas y carcinogénicas de la contaminación interna por uranio. El uranio natural (U238), un emisor alfa con una vida media de 4.5×10^9 años, es una de las sustancias primordiales del universo. Se encuentra en la corteza terrestre, combinado con U235 y U234, emisores alfa, beta, y gamma con vidas medias de 7.1×10^8 y 2.5×10^5 años, respectivamente. El uranio empobrecido merece una mención especial. El legado de los residuos radiactivos, los peligros para la salud y el medio ambiente de la industria nuclear, y, más recientemente, el uso militar en el campo de batalla, hacen necesaria una nueva revisión de la toxicología del uranio empobrecido. La controversia actual sobre la toxicidad química y radiológica del uranio empobrecido utilizado en la Guerra del Golfo justifica nuevas investigaciones, tanto experimentales como clínicas, de sus efectos en la biosfera y en el organismo humano.

Palabras clave: actínidos; carcinógenos; relación dosis-respuesta; síndrome de la Guerra del Golfo; mutagénesis; mutación; desintegración nuclear; radioactividad; radiobiología; uranio.

Conceptos Generales:

El uranio es el elemento número noventa y dos del Sistema Periódico, tiene 15 isótopos, con números de masa del 227 al 240. Dos de éstos, el U235 y el U238, son considerados las sustancias primordiales del universo debido a sus vidas medias de 7.1×10^8 y 4.49×10^9 años, respectivamente. La relación relativa entre U235 y U238 es de 0.72% y 99.27 %, con la diferencia debida a la abundancia de U234 que existe en la naturaleza como uno de los productos de desintegración del U238. Cuando un núcleo de uranio alcanza un estado de excitación capaz de cruzar la barrera de fisión, experimenta un proceso de fisión nuclear, bien por interacción con neutrones, con electrones, con fotones, con mesones, o con partículas cargadas tales como deuterones y protones. Si un núcleo penetra la barrera de fisión, se produce una fisión espontánea. En cualquiera de los procesos el núcleo se divide predominantemente en dos grandes partículas de tamaño semejante, con emisión de neutrones o, menos frecuentemente, partículas alfa. En algunas ocasiones, el núcleo se divide en tres o más fragmentos de núcleos de excitación rápida con una energía cinética de 70-100 MeV. Estos núcleos emiten neutrones, partículas beta, rayos x, o rayos gamma y permanecen radioactivos incluso después de alcanzar su estado fundamental. La fisión del uranio libera una energía total de ~200 MeV (1). El uranio se puede desintegrar por fisión espontánea, aunque la fisión inducida es un modo más probable de desintegración de los isótopos del uranio. La inducción de la fisión es un factor de enorme importancia en la tecnología de los reactores nucleares y la probabilidad de que ocurra es proporcional a las secciones eficaces del reactor para los isótopos de uranio (^{233}U , ^{235}U , ^{238}U) y los neutrones térmicos (2). La energía liberada en la fisión es la suma de las energías de los fragmentos, los neutrones y los fotones de los fragmentos, y de los neutrones, los electrones, fotones, y antineutrinos emitidos por los fragmentos. Los dos fragmentos típicamente liberados por la fisión en un gran número de casos, tienen como resultado una distribución diferente de masas de los fragmentos de isótopos de uranio que interactúan por fisión térmica o con neutrones de alta energía. Los neutrones emitidos en la fisión propiamente dicha, en la de-excitación de los fragmentos, o en la desintegración

radioactiva, se denominan neutrones de escisión o neutrones retardados, respectivamente. El número de neutrones de fisión viene determinado por la energía de los neutrones incidentes (3).

El uranio es el cuarto elemento en el grupo de los actínidos ($Z=89-103$) y el primero en el grupo de los uránidos. Puede ser producido en forma metálica por varios métodos, incluyendo la reducción de óxidos de uranio, haluros y desintegración térmica de haluros de uranio. El método más común, la reducción con calcio o magnesio del metal de uranio a partir del mineral de uranio, se ha estudiado extensamente y ha sido descrita con todo detalle en numerosos textos y referencias (4). El uranio es un metal denso. Las propiedades físicas de sus tres formas alotrópicas dependen de su micro-estructura, la pureza de la muestra, y el origen metalúrgico. El uranio reacciona con la mayoría de los elementos no metálicos como un poderoso agente reductor. Las propiedades piroforéticas del uranio han sido ampliamente estudiadas (5). Puede producir ignición espontánea a temperatura ambiente tanto en el aire como en oxígeno o en agua. A 200-400 °C, el uranio puede inflamarse espontáneamente en una atmósfera de dióxido de carbono o de nitrógeno. La piroforicidad depende del calor producido en los microporos del metal. La oxidación del uranio puede dar lugar a una explosión. El límite inferior para la explosión de nubes de polvo de uranio es de 55 mg/L. El aluminio y el zincorium, mezclados con uranio en polvo, pueden ser pirofóricos y explosivos. Los compuestos de uranio con otros elementos metálicos han sido ampliamente estudiados con el fin de ser utilizados como combustibles nucleares. Entre ellos se incluyen el hidruro de uranio, los fluoruros (grupo IIIA), carburos, siliciuros (grupo IVA), nitruros, fosfuros y arseniuros (grupo VA), los óxidos, sulfuros, seleniuros, y telururos (el grupo VIA), fluoruros, cloruros, bromuros y yoduros (grupo VIIA), sales de uranio (carbonatos, fosfatos, haluros) con aniones poliatómicos de uranio, uranatos, y peri-uranatos. Las soluciones de uranio son relativamente estables en una atmósfera inerte. Dicha estabilidad depende de la acidez del medio y de la naturaleza química del ácido. En soluciones ácidas clorhídricas la estabilidad aumenta proporcionalmente a la concentración de ácido; sin embargo, los iones de uranio son bastante inestables en soluciones de ácidos perclórico o sulfúrico independientemente de la concentración (6).

Los iones de uranio forman complejos con ligandos orgánicos tales como el ácido etilen diamino tetraacético (EDTA), el ácido dietilen triamino pentaacético (DTA), y el ácido hexaetilen diamino tetraacético (HDTA) (7). Estos complejos son estables. Las propiedades del uranio para formar complejos en soluciones acuosas son muy conocidas. En los líquidos del organismo humano interacciona con una gran variedad de compuestos que compiten para unirse a los iones de uranio. El complejo uranio-bicarbonato es de particular importancia, dado que aumenta la solubilidad del uranio en suero. Este compuesto es bastante insoluble en agua debido a la complejidad de la unión entre los iones de uranio y el bicarbonato. Este mecanismo determina el transporte de uranio ultrafiltrable desde los lugares de contaminación hasta los tejidos y los órganos diana (8). En sangre, el complejo uranio-bicarbonato establece un equilibrio con los iones de uranio no filtrables unidos a proteínas, con un 60% de uranio-bicarbonato y un 40% de uranio-proteínas (9). En otros estudios, el 74% del uranio en sangre se encontró en el compartimento inorgánico del plasma, un 32% unido a proteínas y un 20% a hematies (10). Los complejos de sales de uranio con bicarbonato son menos estables que los complejos de sales uranosas. La reducción de uranio en el plasma es poco probable, pero las sales uranosas sí se pueden reducir en el medio intracelular (11). Los lugares de depósito de las sales uranosas (IV) son los huesos y el riñón, mientras que los iones uranilo (VI) se acumulan en hígado y el bazo antes de su redistribución a los sistemas renal y esquelético. El 60% del uranio administrado por vía intravenosa es excretado por la orina en 3 días, siendo la fase mineral del hueso el lugar principal de retención. Cada uno de los iones uranilo se une a dos iones fosfato en la superficie de los cristales óseos, liberando simultáneamente dos iones de calcio. El ion uranoso produce un efecto tóxico en las células vivas al alterar los procesos metabólicos de los carbohidratos mediante la inhibición de determinados sistemas enzimáticos, particularmente la hexoquinasa, en los lugares de formación de superficie dependientes del ATP, a través de la magnesio-hexoquinasa. El proceso de adsorción da lugar a que el sexto átomo de carbono glucosado se una con un átomo fosforilado de ATP, y a la inhibición de la re-entrada de una glucosa-6-fosfato con carga negativa a través de un punto de la superficie celular cargado negativamente. Un ion uranilo que reemplaza a un ión de magnesio enlaza la molécula de ATP a la hexoquinasa. Este complejo ATP-uranilo-hexoquinasa bloquea la liberación del fosfato a la glucosa, inhibiendo así el primer paso de su utilización metabólica con glucosa no metabolizada en el medio extracelular (12).

Se han estudiado varios mecanismos con el propósito de reducir los efectos de la contaminación por uranio. Estos incluyen:

- 1) agregar iones fosfato o polifosfato al sistema;
- 2) agregar agentes que formen complejos con uranio para eliminar el uranio unido a los grupos fosfato; y
- 3) eliminar el uranio ya depositado en los órganos diana.

Entre los agentes terapéuticos potenciales, que incluyen el bicarbonato, el citrato, el lactato y el fumarato, el bicarbonato fue el que consiguió una eliminación de iones más eficaz. Es probablemente debido a que la mayoría de los complejos, una vez metabolizados, dejan un residuo alcalino en forma de bicarbonato. Los efectos tóxicos del uranio en ratas se consiguieron reducir 12 horas después de la administración del uranio (13). La tasa de mortalidad de las ratas pretratadas con bicarbonato 2-3 días antes de la administración de uranio se redujo de un 80% a cero.

Otros agentes estudiados para la eliminación del uranio incluyen el hidroxiaspartato y el citrato (14), el catecol disulfonato (15), sales cálcicas de polifosfatos (16), y agentes quelantes. Los polifosfatos, aunque reducen la tasa de mortalidad asociada al envenenamiento por uranio, producen acidosis metabólica e hipocalcemia, lo cual hace su uso impracticable como tratamiento para la contaminación por uranio (16). Los efectos del EDTA también han demostrado ser beneficiosos, con una toxicidad de 3.8 g/kg en ratas (16). La inyección aislada es menos eficaz que múltiples inyecciones parenterales de EDTA-Ca previas a la inyección intraperitoneal de nitrato de uranio. El EDTA-Ca, no obstante, no reduce la retención de uranio una vez incorporado al hueso (17). Otros agentes quelantes usados en roedores de experimentación incluyen el ácido dietileno triamino pentaacético (DTPA), el ácido trietilo tetraamino hexaacético (TTHA), el ácido diamino dietileno tetraacético (DDETA), y el ácido etileno diamino tetraacético (EDTA), siendo el DTPA el más eficaz comparado con otros agentes quelantes (18). Algunos estudios rusos han demostrado un aumento de la eliminación del uranio in vivo con el uso del ácido diemino dietileno tetraacético (DDETA) en ratas (19).

Otros actínidos que pueden producir una contaminación significativa de la biosfera incluyen el plutonio y los elementos transplutonianos. Mientras la toxicidad del uranio se ha estudiado durante más de un siglo, el plutonio se postuló teóricamente como el elemento 94 en 1941 cuando fue aislado por Glenn Seaborg y Edwin McMillan en Berkeley, en la Universidad de California. Ningún elemento del sistema periódico atrajo tanta atención y controversia como el plutonio. Su cantidad original de 0.5 mg en marzo de 1941, ha alcanzado las decenas de miles de kilogramos en el mundo actual del arsenal nuclear estratégico y los reactores de plutonio. Aunque existen referencias al plutonio como la sustancia más tóxica conocida por el hombre (20), de lo que hay una amplia evidencia experimental es de sus propiedades carcinogénicas (21), en particular sobre el sarcoma osteogénico (22).

Otro actínido importante por sus efectos médicos es el americio, producido por la captura de neutrones por parte del Pu239 para formar Pu 241 y Am 241 mediante la división de la fracción de masa 241 a partir de una muestra de plutonio. Su vida media de 458 años, las emisiones alfa monoenergéticas de alta energía ($E=5.44-5.49$ MeV) y la emisión monoenergética gamma ($E=59.6$ KeV), así como la producción de centenares de kilogramos por año, generan un riesgo de contaminación interna (23). El depósito pulmonar, hepático y esquelético sitúan al Am241 próximo al plutonio en cuanto a la peligrosidad radiológica de los actínidos (24).

Otro actínido de interés es el torio (Th227-Th232), con efectos biológicos en el pulmón, el hígado, los huesos, y el riñón (25).

Otros elementos transplutonianos de interés incluyen el curio (elemento 96), el berkelio (elemento 97), el californio (elemento 98), el einsteinio y el fermio (elementos 99 y 100), el mendelevio (elemento 101), y el nobelio (elemento 102), así como los polémicos elementos subsiguientes de lawrencio, rutherfordio, hahnio, y futuros elementos pesados y superpesados, de momento sólo de interés teórico.

Aspectos Históricos:

Los primeros estudios realizados en la Universidad de Tübingen (Gmelin 1824) sobre los efectos biológicos del uranio indicaron que el uranio administrado por vía oral es un veneno débil, pero resulta mortal en inyección intravenosa. Este trabajo se llevó a cabo con óxido de uranio puro preparado en forma de citrato, sulfato, y cloruro de uranilo y se realizó en perros y conejos de experimentación mediante la administración por vía oral e intravenosa de sales de uranio. La administración oral de uranio en forma de sulfato (300 mg) o nitrato (900 mg) no demostró ningún síntoma inmediato, pero una dosis de 4 g de nitrato de uranilo produjo emesis en perros. El cloruro de uranio administrado por sonda gástrica (2 g) produjo la muerte en un conejo en 52 horas. El examen patomorfológico mostró cambios inflamatorios difusos de la mucosa gástrica con extravasación de leucocitos. La administración intravenosa de 600 mg de nitrato de uranilo o 180 mg de cloruro mataron un perro en un minuto, siendo los hallazgos de la autopsia coágulos sanguíneos en el ventrículo derecho y en los grandes vasos, así como un considerable derrame pericárdico. Sólo 3 de los 18 metales estudiados en el trabajo de Gmelin produjeron resultados semejantes: el bario, el paladio, y el uranio (26).

Treinta años después de la publicación del trabajo de Gmelin, Leconte describió los efectos peculiares y únicos del uranio en forma de acetato y nitrato en el sistema uropoyético. Las sales de uranio producen anuria, oliguria, y glucosuria (27) en perros, siendo la dosis de 0.6-1 g letal en conejos (27). Este trabajo confirmó también los hallazgos de Gmelin en cuanto a los cambios patológicos en el estómago, el corazón y los grandes vasos, y postuló la asfixia como la principal causa de muerte. La anuria se interpretó como el deterioro de la circulación renal, y la glucosuria como un deterioro del metabolismo de los azúcares debido a alteraciones hepáticas inducidas por el uranio. Los hallazgos de Leconte se utilizaron inmediatamente en la medicina homeopática, dirigida hacia el tratamiento de la diabetes mellitus en humanos (28). El uranio se estudió a continuación en pacientes con diabetes y disfunciones renales (29). Se observó una reducción de la polidipsia, la poliuria, y la glucosuria en >80% de casos tras la administración oral de nitrato de uranilo. Este uso continuó incluso hasta 1930, con la última preparación comercial de "vin urané" para el tratamiento de la diabetes. Las preparaciones comerciales de uranio se abandonaron debido a la patología renal asociada y los considerables efectos secundarios, que incluyen la dispepsia, la diarrea, un aumento de la excreción de ácido úrico, y un aumento de peso. Finalmente se interrumpió su uso por ser un fármaco peligroso, contraindicado en la diabetes.

La toxicidad del uranio se reconoció pronto, lo que llevó a una amplia utilización del mismo en patofisiología experimental, principalmente para producir glomerulonefritis experimental. El daño renal, tanto estructural como funcional, se limita al tercio terminal del túbulo contorneado proximal, incluso tras la administración de pequeñas dosis de sales de uranio, mientras que la glucosuria, que inicialmente se consideró una consecuencia de la lesión hepática, pareció más tarde ser de origen renal. Esto es también verdad para la hematuria, la albuminuria, los cuerpos granulares e hialinos, la azotemia, y la necrosis tubular (30). Los trabajos experimentales mostraron que la administración parenteral de uranio produce una toxicidad extrema y algunos autores lo calificaron como el más tóxico de los metales (31). También se observó que el epitelio tubular dañado mostraba una tasa considerable de regeneración celular atípica (32). Los efectos tóxicos del uranio aumentaban con la administración de calcio (33) o efedrina (34), mientras que con la administración de adrenalina los efectos tóxicos eran menos severos (35). Los estudios sobre la toxicidad renal del uranio han sido llevados a cabo desde mediados del siglo diecinueve. Durante más de 100 años, los modelos experimentales y los estudios clínicos y de anatomía patológica han demostrado la asociación entre el envenenamiento por uranio y la enfermedad de Bright crónica, desde nefromegalia con alteración tubular y glomerular hasta los pequeños riñones granulares, con un patrón funcional de poliuria, albuminuria, moldes tubulares, glucosuria, oliguria, y anuria terminal (36). Estos estudios proporcionaron una evidencia concluyente de que el uranio era uno de los venenos más peligrosos para el riñón de la categoría de las toxinas tubulares, con una acción semejante al mercurio y el cromo. Los estudios posteriores demostraron también alteraciones glomerulares (37), lo cual evidenció que la nefrotoxicidad del uranio no se limitaba únicamente al sistema tubular. Pequeñas dosis de uranio causan daño glomerular, con necrosis, coagulación, edema capsular y glomerular, obstrucción de vasos eferentes, y degeneración hialina (38). El sistema tubular dañado por uranio tenía una regeneración rápida, con la aparición de grandes núcleos, actividad meiótica, y reemplazo de las células dañadas, a la vez que proliferación del tejido conectivo. La regeneración se originaba en la porción estrecha del asa de Henle, la porción terminal del túbulo contorneado proximal y la porción superior del asa descendente. El

epitelio regenerado era tan vulnerable al uranio como el epitelio original anterior a la lesión (39). Con una exposición a dosis mayores y repetidas, el tejido renal comenzaba a mostrar resistencia a los efectos tóxicos del uranio (40). Esta resistencia se asociaba a las células atípicas del epitelio tubular regenerado (41). Sin embargo, si el proceso de reparación no se completaba y si el epitelio tubular era reparado con células tubulares no dañadas, ya no se daba la resistencia a la intoxicación subsiguiente inducida por uranio. El mecanismo exacto de esta resistencia no ha sido completamente clarificado (42). La obstrucción granular del túbulo inducida por uranio y los moldes granulares e hialinos no parecen ser consecuencia de una alteración bioquímica de la sangre, sino una alteración específica producida por uranio (43). Con respecto a las alteraciones histomorfológicas del riñón, numerosos estudios han confirmado la alteración de la función renal (44), así como cambios en la acidez y la excreción de acetona, cuerpos cetónicos, y ácidos orgánicos, en animales (45) y en trabajadores con una exposición profesional al uranio (46). Otros cambios funcionales – un aumento del peso específico de la orina, un aumento inicial y una disminución retardada de la excreción de cloro, y un patrón similar de excreción de sodio y potasio, una acidosis con alteración de la composición de la orina - han sido bien documentados como consecuencias de la intoxicación por uranio (47). Los cambios sanguíneos en la exposición al uranio también han sido bien documentados. Estos incluyen: 1) una retención aumentada del nitrógeno (48); 2) una disminución de la albúmina sérica (49) y otras proteínas; y 3) un aumento en suero de: creatinina, amoníaco, nitrógeno uréico y ácido úrico. Las concentraciones de sodio y cloruro disminuyeron, las de calcio, potasio, fosfato y magnesio no se alteraron, mientras que los lípidos y colesterol totales, así como la glucosa sanguínea, aumentaron en la intoxicación por uranio (50). Los estudios sobre los efectos del uranio en el hígado no han sido concluyentes, aunque sí hay evidencias consistentes de degeneración grasa en animales de experimentación con intoxicación crónica por uranio, con necrosis centrolobular, sinusoides dilatados y congestionados y degeneración granular, descritos como una entidad semejante a la hepatoforia (44). La excreción biliar no parece estar alterada, aunque el uranio se excreta en la bilis (51). Los efectos descritos por la intoxicación por uranio en el sistema nervioso han sido la parálisis de las patas traseras, ceguera, y una pérdida de coordinación en conejos, en la fase terminal de la intoxicación (52). Los efectos del uranio en el tejido muscular no han sido significativos, aunque en los estudios de perfusión cardíaca se observó que el uranio disminuía la contractilidad cuando se administraba como UNO₃ en solución de Ringer.

La toxicidad química del uranio se conoce desde hace 200 años y su toxicidad por radiación desde hace un siglo, con el descubrimiento de la radiactividad en 1896. Durante el proyecto Manhattan la investigación médica y básica prestó una atención especial a las propiedades tóxicas del uranio. Este era un punto decisivo para la producción y utilización de uranio en diversas formas físicas y químicas, tanto en el ejército como en proyectos industriales. La toxicidad del uranio se ha clasificado en tres grupos en función de su transportabilidad: alta, moderada, y levemente transportable. El grupo de alta transportabilidad incluye los compuestos de uranio con una vida media biológica de días, el grupo moderado de semanas a meses y el grupo levemente transportable de meses a años. La transportabilidad viene determinada por la movilidad del uranio desde el órgano diana al líquido extracelular y al torrente sanguíneo. Otras clasificaciones de la toxicidad del uranio se basan en el porcentaje de U235 presente en los materiales de uranio y en su origen dentro del reactor (54). Los materiales con >5-8% de U235 tienen un riesgo grave de nefrotoxicidad si están en forma altamente transportable, mientras que la misma tasa de U235 en una forma menos transportable no presenta el mismo peligro para el riñón ni los pulmones. Algunos materiales de uranio con menos de 5-8% de concentración de U235 pueden presentar un riesgo significativo por exposición a su radiación, incluso únicamente por irradiación externa. Esto se debe principalmente a los primeros y segundos productos de desintegración de U238: Th234 y Pa234 (UX y UX2) que son poderosos emisores beta. A altas temperaturas, tales como durante el procesamiento de uranio fundido o el impacto de un proyectil, estos isótopos pueden causar un riesgo de radiación externa al personal, cuya exposición debe ser aminorada por una ropa protectora adecuada. Los materiales con <5-8% de U235 tienen menor peligro de radiación. La monitorización medioambiental es un requisito previo esencial para la evaluación correcta del riesgo de exposición, incluyendo la concentración de uranio en el aire, la cantidad liberada a la biosfera y el residuo de material de uranio en el área del incidente, así como la toma de muestras para determinar la contaminación de superficie. También es imprescindible la monitorización del personal, incluyendo estudios biológicos, monitorización in vivo y análisis de los tejidos diana.

La exposición a los isótopos de uranio entraña un peligro tanto químico como tóxico para el organismo humano, y ha sido extensamente estudiado desde los primeros datos en mineros de uranio hasta la más reciente controversia del uranio empobrecido en la Guerra del Golfo. La inhalación de polvo radiactivo con el consiguiente riesgo de contaminación interna por U238, U234, Th230 y Ra226, ha sido bien documentada en la literatura en estudios originados en diferentes partes del mundo (55), con una referencia particular a la exposición a radón y sus productos filiales Po213, Pb214, y Po214, formados en los procesos de desintegración de radón en las minas (56). El Registro de Uranio norteamericano, financiado por el Departamento de la Energía y gestionado por la Fundación Hanford para la Salud Mediambiental, es responsable de tres grandes áreas médicas relacionadas con el uranio. Este registro, fundado hace unos 20 años, definió tres grandes áreas de registro relacionadas con el uranio: 1) la inspección de instalaciones donde se trabaje con uranio; 2) la revisión de estudios epidemiológicos; y 3) el depósito interno en humanos de uranio y sus productos de degradación (57).

El Registro Transuránico de los Estados Unidos (USTR) fue otro programa establecido en 1968 como el Registro Nacional de Plutonio. Llevó a cabo estudios de biodistribución de actínidos en humanos (58). La mayoría de los estudios recientes indican una frecuencia significativamente mayor de enfermedades malignas en trabajadores de uranio (59), con un aumento de las mutaciones en mineros subterráneos (60) y enfermedades del tejido conectivo, incluyendo lupus eritematoso (61). En un reciente estudio chino, la toxicidad del uranio en relación con la reproducción incluye aberraciones cromosómicas en las espermatogonias, lo que produce modificaciones del ADN en los espermatozoides y alteración del espermatozoide (62). Esto tiene serias implicaciones en la controversia actual del uranio empobrecido y el síndrome de la Tormenta del Desierto (63), y la relación de la enfermedad de Al Eskan (64) con la munición y las armas de uranio empobrecido.

■ Rutas Metabólicas del Uranio

Las primeras observaciones a comienzos del siglo diecinueve constataron la nefrotoxicidad del uranio, con necrosis en el túbulo contorneado proximal y un grado moderado de cambios inflamatorios y fibróticos que daban lugar a un riñón cicatricial (65). En casos de envenenamiento no mortal, el epitelio tubular dañado se regeneraba rápidamente (66), y desarrollaba tolerancia subsiguiente a dosis altas de uranio (67). El epitelio regenerado era metaplásico, diferente del epitelio normal, y el mecanismo postulado de tolerancia fue la incapacidad de los compuestos de uranio de interactuar con células tubulares renales (68). Los efectos tóxicos se observaron también en hígado (69), en sistema nervioso central (70), y en sangre (71). El hecho clave, que llevó los estudios sobre uranio al más alto nivel de atención científica, fue el estallido de la Segunda Guerra Mundial. Se produjo la mayor investigación experimental sobre cualquier tóxico realizada en tan corto período de tiempo (72), que se llevó a cabo como parte del Proyecto Manhattan. El Centro de Investigación de la Universidad de Rochester se concentró predominantemente en estudios de inhalación de polvo de uranio, mientras que diversos proyectos de investigación en la Universidad de Chicago estudiaron las rutas metabólicas del uranio y su toxicología tras ingestión o administración parenteral en varios modelos animales y en voluntarios humanos (73). Los estudios animales se llevaron a cabo tras administración oral, intravenosa, o intraperitoneal, aplicación en el ojo y la piel, y tras inhalación. Existen tres grandes rutas de contaminación interna por uranio: 1) sistema gastrointestinal; 2) piel y heridas; y 3) transferencia transalveolar por inhalación a la corriente sanguínea.

■ Absorción Gastrointestinal

La absorción gastrointestinal de isótopos de uranio es relativamente baja en el organismo humano adulto pero aún así constituye un considerable peligro biomédico a causa de su larga vida media, nefrotoxicidad, y retención en el tejido esquelético. Mientras U234 y U235 tienen un alto potencial para inducir malignización de los tejidos óseo y hematopoyético, los peligros del uranio empobrecido (UE) son predominantemente su nefrotoxicidad y su toxicidad metabólica general (102). El peligro radiológico depende del mecanismo de entrada y retención en el organismo.

Las vías de exposición oral se han estudiado desde principios del siglo veinte. Ya entonces se demostró que, aunque el uranio entra predominantemente, tanto en animales como en el organismo humano, por

vía respiratoria, también puede ingerirse, accediendo así al sistema gastrointestinal (74). En uno de los estudios se investigaron nueve compuestos de uranio en ratas, ratones, conejos, y perros. Las rutas metabólicas se investigaron también en varios diseños experimentales, con estudios de histopatología y mortalidad. Aunque la muerte tuviera lugar a diferentes intervalos de tiempo, dependiendo de la dosis de uranio, del sexo del animal, de la edad, y del estado de nutrición, todos los grupos expuestos sufrieron daño renal. La ingestión de compuestos de uranio dio como resultado una concentración más alta en riñón y en tejido esquelético en los animales alimentados con materiales solubles. En experimentos en ratas, se encontró que un contenido en la dieta de 0.5% de UO_2F_2 durante 1-2 años resultó en una retención esquelética de 60 g/kg, mientras la ingestión de uranio siguiendo un protocolo experimental semejante, tuvo como resultado la retención en hueso de 150-200 g/g en la fase mineral ósea. Estos resultados son de una importancia tremendamente significativa en el panorama del riesgo radiológico de la retención de uranio en el hueso, donde la dosis máxima permitida se consideraba 25 g/g de hueso mojado, que reproduciría una dosis aproximada de 0.45 rem (<0.5 mSv)/24 hr. Dado que los estudios se llevaron a cabo en roedores con una vida relativamente corta, estos hallazgos son de un interés considerable en toxicología humana en vista de la menor renovación de minerales óseos no intercambiables. La absorción de actínidos es más bien baja en el tracto gastrointestinal, mayor en animales de experimentación jóvenes que en los maduros, y considerablemente más bajo en forma de óxidos insolubles que de nitratos no solubles (75). Estos resultados eran consistentes en todas las especies – ratones, ratas, conejillos de Indias, perros, y cerdos. Se observó una mayor absorción del uranio ingerido con alimentos de origen animal; en asociación con la dieta vegetariana también aumentaba en comparación con la absorción en forma de solución. La absorción de uranio también aumentaba con el ayuno (76). La administración oral de uranio en humanos se ha estudiado durante unos 150 años. Se utilizó originalmente en el tratamiento de la diabetes mellitus (77). Posteriormente se usó como un estimulante del metabolismo, administrado en dosis crecientes de 30-60 mg a 1.8 g de nitrato de uranio en solución acuosa (78). La administración oral en humanos se suspendió finalmente en 1936, cuando se declaró que sus riesgos toxicológicos eran mayores que cualquiera de sus indefinidos beneficios para la salud (79). No obstante, la administración oral continuó en los trabajadores de uranio. Se les administró una dosis oral de nitrato de uranio en agua y se estudió el patrón de excreción. Se encontró una absorción menor del 1% del uranio administrado y una excreción renal del 66% de la dosis absorbida (80). Los estudios se llevaron a cabo en pacientes voluntarios hospitalizados sin historia previa de enfermedad gastrointestinal o renal. Se estudiaron las rutas metabólicas del uranio tras la administración oral de 10 mg de nitrato de uranio. Se analizó el contenido en heces y orina y se encontró que la excreción urinaria estaba en un rango entre 0.3-3.0 % de la dosis ingerida, con cerca de 30% del uranio absorbido incorporado a riñón y hueso. La distribución y retención de uranio en el medio interno, particularmente en riñón y hueso, parecen semejantes en humanos y animales de experimentación. La vía gastrointestinal de contaminación interna por uranio produce una sintomatología clínica adversa que incluye diarrea y vómitos, con la consecuente disminución de la absorción intestinal (81). La vía gastrointestinal es la menos desfavorable de las posibles vías de intoxicación por uranio.

■ Administración Intravenosa

Los estudios en animales llevados a cabo durante 150 años demuestran que la administración intravenosa de pequeñas dosis de varios microgramos por kg de compuestos de uranio tiene como resultado la eliminación urinaria del 60-80% dentro de las primeras 24 horas. Las sales hexavalentes de uranio, formando complejos con proteínas, fosfatos, citratos, o bicarbonatos, se filtran en el sistema glomerular, mientras una cantidad más pequeña, entre 10-20% es retenida en el hueso (82). En los estudios de metabolismo en humanos, se analizaron la sangre, la orina, y muestras fecales y se realizaron pruebas de función renal; las curvas de excreción indicaron una eliminación rápida de 50%

de uranio hexavalente, mientras que un 14-30% fue excretado lentamente durante días después de la administración. La toxicidad parenteral aguda se estudió con dosis mucho mayores en animales de experimentación con diferentes compuestos de uranio. El fluoruro de uranio demostró ser más tóxico que el nitrato o tetracloruro, con una dosis letal de 2 g/kg. En experimentos humanos realizados en el Massachusetts General Hospital y en el Boston Veterans Administration Hospital por el equipo del Oak Ridge Laboratory, los pacientes a quienes se administraron inyecciones intravenosas de uranio sufrieron enfermedades terminales del sistema nervioso central y casi todos entraron en coma en el momento de la inyección. La dosis intravenosa de uranio abarcaba un rango de 72-907 mg/kg. La excreción a las 24

horas era de un promedio de 56.2 %, mientras la excreción fecal era menor de 0.03 %. La mayor parte del uranio retenido se encontraba en el riñón y el hueso, con una retención mínima en otros 21 tejidos y órganos (83). El uso experimental de uranio intravenoso en humanos ha sido utilizado como una base de datos para la evaluación de una gran variedad de desórdenes óseos. Esto se debe a la verificada habilidad del ion uranilo para formar compuestos estables con grupos fosfato en los cristales del hueso, tanto en la fase de intercambio como en la no intercambiable (84).

Contaminación a través de Piel y Heridas

La contaminación interna a través de heridas y la entrada de UE en la circulación sistémica fueron descritas en la Guerra del Golfo (1991). Aunque se identificó a aquellos soldados con heridas que contenían fragmentos de uranio, no existen datos actualizados de esta población de pacientes. Sin embargo, los estudios de marcadores de carcinogénesis en ratas mostraron un significativo aumento de los niveles de uranio, de 1000 veces, seis meses después de la implantación de partículas de metralla. La alteración de la expresión oncogénica era dosis y tiempo dependiente. Estos resultados indican que el UE puede ser un factor decisivo en la inducción de enfermedades malignas en humanos. El UE induce la transformación fenotípica de la célula tumorigénica a una dosis de radiación relativamente baja (0.13 Gy), lo que indica las propiedades tanto químicas como radiotóxicas del UE en la expresión oncogénica de la célula (103).

La exposición dérmica a los compuestos solubles de uranio produce intoxicación severa y muerte, con amplia evidencia experimental de cantidades significativas de nitrato de uranilo, fluoruro, pentacloruro, trióxido, diuranato de sodio y amonio en el torrente sanguíneo tras la absorción cutánea. Los óxidos insolubles (UO₂, UO₄, U₃O₈) y el tetrafluoruro de uranio (UF₄) no parecen presentar un riesgo tóxico significativo en aplicación transdérmica. Hay una diferencia interespecies muy importante en cuanto al efecto mortal de los compuestos de uranio aplicados a través de la piel, con susceptibilidad decreciente en conejos, ratas, conejillos de Indias y ratones. No obstante, las manifestaciones toxicológicas de la contaminación transcutánea por compuestos de uranio, que incluyen alteraciones renales, pérdida de peso y muerte, son semejantes en todas las especies estudiadas. La exposición repetida a compuestos de uranio por aplicación dérmica tiene como resultado la tolerancia a dosis acumulativas, que producirían un efecto mortal en una única aplicación inicial.

Inhalación

La contaminación interna con uranio empobrecido por vía inhalatoria es la ruta más importante de entrada al líquido extracelular, a través del árbol broncoalveolar. Las partículas inhaladas de UE se absorben en el árbol bronquial superior, y a través de la superficie alveolar. Si se trata de un compuesto de uranio soluble, pasa a la circulación sistémica.

El depósito broncoalveolar de partículas radioactivas se ha estudiado activamente durante décadas (104). El peligro de radiación de las partículas radioactivas inhaladas se estudió con diferentes actínidos (105) y el modelo general de conducta metabólica en el sistema respiratorio fue formulado en 1955 por la Comisión Internacional de Protección de Radiación (ICRP), incluyendo recomendaciones de los parámetros para estudio de las rutas respiratorias de contaminación (106). El modelo experimental se revisó más tarde, haciendo énfasis en el uranio, plutonio, y sus productos de fisión (107). Según este modelo, cerca del 25% de las partículas radioactivas son depositados en el árbol bronquial, un 25% es exhalado inmediatamente, mientras que un 50% pasa a nasofaringe y es tragado, con la consiguiente absorción gastrointestinal. La absorción intestinal de UE es insignificante, lo cual sitúa a la vía respiratoria en la categoría del mayor peligro radiotoxicológico. Uno de los objetivos terapéuticos en la contaminación interna por UE debería incluir el traslado de las partículas inhaladas a vías extrapulmonares. El depósito de partículas de UE en la superficie alveolar tendrá como resultado su absorción, dependiendo de su solubilidad; aproximadamente un 10% de las partículas se deposita en los pulmones y alcanzará la circulación sistémica, el restante 15% subirá a nasofaringe por expectoración y acabará en el tracto gastrointestinal. Los compuestos solubles de uranio absorbidos desde el árbol pulmonar se depositan en hueso en pocas semanas, con una vida media biológica en pulmón de 120 días. En el caso de inhalación de óxidos de uranio la retención esperada en pulmón es considerablemente más larga, de unos 1470 días.

Se han descrito casos fatales de intoxicación por uranio por vía respiratoria en pacientes con síndrome nefrotóxico, que incluía daño glomerular y tubular, azotemia, albuminuria, y necrosis tubular. Los compuestos menos solubles no son tan rápidamente absorbidos a través del sistema respiratorio (108). El análisis compartimental, cinético, y los datos de autopsia no se han definido en animales ni en la exposición humana al uranio empobrecido. Serán necesarios estudios adicionales en animales de experimentación y datos de exposición en humanos para tener una comprensión más completa de la toxicidad del uranio empobrecido.

La fracción de UE en el aire comprende un rango de 0.9% a 70%, dependiendo de la penetración, la velocidad, y el material de que esté constituido el blanco (109). El impacto de un penetrador de 150mm libera 2.4 kg de UE en el aire. La mitad de las partículas de UE liberadas al aire durante pruebas con proyectiles de 105mm estaban en el rango respirable y eran capaces de alcanzar la porción no ciliada del árbol bronquial (110). En otros estudios, el 70% de las partículas de UE liberadas al aire tras el impacto eran menores de 7 mcm, dentro del rango respirable. Un diámetro aerodinámico equivalente (DAE) de 10 mcm se considera no respirable, 5 mcm un 25%, 3.5 mcm 50%, 2.5 mcm 75%, y 2.0 mcm 100% respirable (110). Las partículas mayores de >5 mcm y las partículas muy pequeñas, menores de <0.2 mcm no son significativas a la hora de considerar el peligro de inhalación. Las partículas comprendidas en el rango respirable se pueden retener en el pulmón, produciendo daño por irradiación local o ser depositadas en los órganos diana tras pasar al torrente circulatorio. La retención viene determinada por la concentración de partículas, su densidad, tamaño, forma, y por el patrón respiratorio de la persona expuesta. Los compuestos solubles de UE acceden rápidamente a la corriente sanguínea y ejercen principalmente un efecto tóxico en el riñón como un agente químico más que como una sustancia radiactiva. Los compuestos insolubles permanecen en los pulmones, con una vida media biológica de 120 días y representan un peligro de radiación para el tejido alveolar. Un estudio informó que el 60% de uranio insoluble se retuvo en el tejido pulmonar durante 500 días (111). El óxido de uranio se considera relativamente insoluble, mientras que el dióxido de uranio es moderadamente soluble.

Aunque la vía broncoalveolar es en si misma la ruta más importante de entrada de uranio al medio interno en el organismo humano, ha habido muy pocas exposiciones controladas del hombre a compuestos de uranio por inhalación. El tamaño de las partículas de polvo en las minas de uranio o en la industria de uranio se considera demasiado grande para alcanzar el compartimento micro- bronquiolar y alveolar del pulmón humano. Se asumió que estas partículas se depositarían en la región nasofaríngea, donde podrían ser tragadas y eliminadas por el tracto gastrointestinal (85). En plantas de uranio, el muestreo del tamaño de las partículas indicó una probabilidad de hasta 99% de que el polvo se concentrara en las vías respiratorias altas. Un experimento, denominado "ciclón miniatura", simuló la distribución de partículas de polvo de uranio entre las vías respiratorias altas y bajas. La excreción urinaria después de la exposición únicamente inhalatoria mostró un tiempo medio de eliminación rápida de unas 7 horas. El medio tiempo eliminación lenta de unas 100 horas. El tamaño medio de la partícula de polvo de uranio respirable era mucho más grande que el tamaño de una partícula de aerosol UO₃. Dado que un 85% del UO₃ que se encuentra en el árbol micro-bronquial y alveolar está en forma de UO₃, que es excretado por el riñón, se ha postulado que el uranio se moviliza desde los pulmones a la circulación sistémica; alrededor de un 60% se deposita en hueso y riñón y un 40% es excretado en orina (86). La exposición industrial al polvo de uranio incluye partículas que varían en tamaño y uniformidad. Los estudios postmortem en trabajadores de uranio proporcionaron la base de la diferenciación entre uranio soluble inhalado depositado en el hueso y uranio insoluble en el árbol traqueobronquial. La cinética de disolución por los macrófagos alveolares se estudió en el óxido de uranio retenido en el árbol de broncoalveolar (87). La toxicidad por radiación por vía respiratoria se conoce desde hace varias décadas; la toxicidad química por inhalación desde hace dos siglos. La evidencia reciente de una alta incidencia de esclerosis sistémica en los pulmones de mineros alemanes de uranio confirma además la importancia de la contaminación por vía respiratoria (88). Los informes más recientes confirman la asociación entre el ambiente de las minas de uranio y el carcinoma de células escamosas (89). Este hecho implica una reconsideración de la relación entre cáncer genético y cáncer medioambiental.

Uranio Empobrecido

El uranio empobrecido es uranio natural en el cual el contenido de U235 se reduce de 0.7% a 0.2 %. El proceso de enriquecimiento que permite el uso de uranio en reactores y armas nucleares tiene como resultado un producto secundario, parcialmente empobrecido, con un contenido de U235 de aproximadamente un tercio de su contenido original en el uranio natural. El uranio está presente en el ambiente en bajas concentraciones en todo el mundo; los depósitos más abundantes están en las rocas sedimentarias. Las áreas principales con depósitos ricos de uranio son la meseta de Colorado en Wyoming en los Estados Unidos, Blind River y Beaver Lodge en Canadá, los Montes Erz en Europa Central, los Montes Urales en Rusia, las montañas Rand en Africa del Sur, los Alpes franceses, Radium Hill en Australia y los Pirineos en España. Las minas abiertas han sido la forma preferida de obtención de uranio, pero algunos depósitos son demasiado profundos para esta forma de excavación y han necesitado la minería subterránea profunda. El contenido de uranio de la mayoría de los minerales está en un rango entre 0.1-1.0 % de U3O8. No obstante, con frecuencia se encuentra en una concentración mucho mayor, presentando para los trabajadores un grave peligro de irradiación beta e inhalación del polvo en suspensión en el ambiente de la mina. Los efectos tóxicos por inhalación dependen en gran medida del tamaño de las partículas respirables, en concreto de la porción de polvo inhalado que se deposita en la porción no ciliada del pulmón. Las partículas de 10 mcm no son respirables, mientras las partículas de 2 mcm tienen el acceso prácticamente libre al compartimento alveolar. Los aerosoles comúnmente encontrados asociados con óxido de uranio tienen más DAE que la arena del desierto de Arabia, y alrededor de un 80% se deposita en la porción alveolar de los pulmones, 10% en los ganglios linfáticos del tórax, y el resto en el árbol respiratorio superior. Esto demuestra la importancia de la vía respiratoria como puerto de entrada en la Guerra de Golfo. Los estudios del Síndrome Golfo Pérsico y la enfermedad de Al Eskan apuntan al pequeño tamaño (<1 mcm) y la uniformidad de las finas partículas de polvo del desierto árabe como factores contribuyentes en la Enfermedad de la Tormenta del Desierto.

Las estimaciones de radiación de minas de uranio en Japón, Australia, Francia, España, y México están en un rango de 0.02 a 4.0 mrem por hora, aunque en las áreas de depósitos ricos en uranio la radiación gamma puede alcanzar 20 mrem/hora (94). Los riesgos primarios de radiación al tejido pulmonar en las minas de uranio proceden del Radon-222 y sus hijas Po218, Pb214, y Po214 (95).

El uranio empobrecido, un producto secundario que resulta del enriquecimiento del uranio natural, presenta un peligro interno debido a su paso por vía parenteral al líquido extracelular y la incorporación a los órganos diana del uranio, es decir, el tejido esquelético en el caso de las sales de uranilo (VI) y el riñón para compuestos uranosos (IV). Mientras los compuestos menos solubles de uranio tienen principalmente riesgo a largo plazo de depositarse en el hueso, los compuestos más solubles son predominantemente nefrotóxicos para el túbulo contorneado proximal (96) (Tabla 1).

Tabla 1: Composición isotópica del uranio natural, enriquecido y empobrecido

Isótopo	Porcentaje de uranio		
	natural	enriquecido	empobrecido
U-238	99.2739	97.01	99.745
U-235	0.72	2.96	0.250
U-234	0.0057	0.03	0.005

El proceso de enriquecimiento aumenta el porcentaje de combustible fisionable en el centro del reactor, dejando como residuo el uranio empobrecido con un contenido reducido de U235 y U234, que no es un material fisionable. Las propiedades químicas y metálicas del uranio empobrecido (UE) son prácticamente idénticas a las del mineral natural de uranio procedente de óxidos de uranio. El uranio natural tiene una actividad específica de 6.77×10^{-7} A/g, y el uranio empobrecido 3.6×10^{-7} A/g. El contenido de isótopos de U238 en el uranio natural es 99.27 %; U235 es 0.72 %, y U234 es 0.006 %. La composición isotópica del uranio enriquecido es U238=97.01 %, U235=2.96 % y U234=0.03 %. UE contiene U238=99.75 %, U235=0.25 % y U234=0.005 %. Los tres isótopos sufren una degradación que da lugar a una cascada de compuestos residuales. Sin embargo, la mayor parte de los productos de desintegración de U238 se

eliminan en el proceso de difusión gaseosa (97). Es improbable que el radón constituya un riesgo de contaminación para el personal expuesto al impacto de penetradores de UE, aunque sea uno de los compuestos que resultan de la desintegración de U238 (98) (Tabla 2).

Tabla 2: Esquema de desintegración de U-238a

Table 2. Decay scheme of U-238^a

Nuclide	Historical name	Half-life	Major radiation energies (MeV) and intensities ^b		
			α	β	γ
²³⁸ ₉₂ U	Actinouranium	7.1x10 ⁸ yrs	4.37 (18%)		0.143 (11%)
			4.40 (57%)		0.185 (54%)
			4.58 ^c (8%)		0.204 (5%)
²³¹ ₉₀ Th	Uranium Y	25.5 h		0.140 (45%)	0.26 (2%)
				0.220 (15%)	0.084 ^c (10%)
				0.305 (40%)	
²³¹ ₉₁ Pa	Protactinium	3.25x10 ⁴ yrs	4.95 (22%)		0.027 (6%)
			5.01 (24%)		0.29 ^c (6%)
			2.02 (23%)		
²⁸⁷ ₈₉ Ac	Actinium	21.6 yrs	4.86 ^c (0.18%)	0.043 (99%)	0.070 (0.08%)
			4.95 ^c (1.2%)		
²²⁷ ₉₀ Th (98.6%)	Radioactinium	18.2 days	5.76 (21%)		0.050 (8%)
			5.98 (24%)		0.237 ^c (15%)
			6.04 (21%)		0.31 ^c (8%)
²²³ ₈₇ Fr (1.4%)	Actinium K	22 months		1.15 100%	0.050 (40%)
			5.44 (0.005%)		0.080 (13%)
²²³ ₈₈ Ra	Actinium X	11.43 days	5.61 (26%)		0.149 ^c (10%)
			5.71 (54%)		0.270 (10%)
			5.75 (9%)		0.33 ^c (6%)
²¹⁹ ₈₆ Rn	Emanation Actinon (An)	4.0 s	6.42 (8%)		0.272 (9%)
			6.55 (11%)		0.401 (5%)
			6.82 (81%)		
²¹⁶ ₈₄ Po	Actinium A	1.78 ms	2.38 (100%)	0.74 (0.23%)	
²¹¹ ₈₂ Pb (100%)	Actinium B	36.1 months		0.29 (1.4%)	0.405 (3.4%)
				0.56 (9.4%)	0.481 (1.8%)
				1.39 (87.5%)	0.832 (1.4%)
²¹⁶ ₈₅ At (0.0023%)	Astatine	0.1 ms	8.01 (100%)		
²¹¹ ₈₃ Bi	Actinium C	2.15 months	6.28 (16%)	0.60 (0.28%)	0.351 (14%)
			6.62 (84%)		
²¹¹ ₈₄ Po (0.28%)	Actinium C	0.52 s	7.45 (99%)		0.570 (0.5%)
					0.90 (0.5%)
²⁰⁷ ₈₁ Tl (99.7%)	Actinium C'	4.79 months		1.44 (99.8%)	0.897 (0.16%)
²⁰⁷ ₈₂ Pb	Actinium D	Stable			

^aSource: Browne E, Dairiki JM, Doebler RE. Table of isotopes. In: Lederer CM, Shirley VS, editors. Radiological Health Handbook, 7th ed. New York (NY): North Holland Press; 1970. p. 1456.
^bPercentages refer to percentage of disintegrations of the nuclide itself, not to original parent series.
^cComplex energy peak which would be incompletely resolved by instruments of moderately low resolving power such as scintillators.

La alta densidad de UE (19 g/cm³) le convierte en un excelente material penetrante de blindaje (99). En las Fuerzas Aereas americanas el UE se utiliza en aleación con 0.75% de titanio; la Armada con 2% de molibdeno, y el Ejército de Tierra utiliza una aleación (QUAD) que contiene 0.5% de titanio, 0.75% de molibdeno, 0.75% de zirconio, y 0.75% de niobio. El metal de UE no difiere del uranio natural en sus propiedades químicas y la contaminación interna por UE posee la misma toxicidad que el uranio natural. Se oxida a temperatura ambiente y en vapor de agua, lo que hace necesario el uso de ropa protectora de aluminio (100). La Comisión Reguladora Nuclear americana clasifica el UE como un material de origen,

regulado por normativas generales y específicas. La normativa general regula el uso y traslado de UE y fija una cantidad máxima de 15 libras cada vez y un máximo de 150 libras al año. La normativa específica se refiere a cantidades mayores de UE. Los requisitos para conceder una licencia incluyen la documentación por escrito del uso a que va a ser destinado el equipo de UE, el cumplimiento de las medidas de seguridad en cuanto a salud, medioambiente y seguridad, así como la formación del personal (101). Las consecuencias médicas de contaminación interna por UE son semejantes a las del uranio natural (rutas metabólicas, toxicología química y radiación). Los efectos de la radiación interna de UE dependen de la cantidad, el tamaño de la partícula, su solubilidad, la vía de entrada y de las rutas fisiológicas que determinan su destino metabólico. La alta órgano-especificidad del UE puede producir lesión química y por radiación de los órganos diana, fundamentalmente riñón y hueso; su excreción está determinada por la vida media biológica y por la cinética de eliminación del organismo contaminado. Como el UE es un material radioactivo con un marcado tropismo por el tejido óseo, su incorporación a los cristales de hueso no intercambiable produce una retención biológica de larga duración. El resultado es una probabilidad alta de malignización de los tejidos radiosensibles de los órganos diana, debido a su prolongada vida media y radiación de partículas (alfa y beta).

La radiación alfa del UE no es un peligro externo significativo debido a su baja penetración y la baja radiactividad específica del U238. Sin embargo, la radiación beta es el componente predominante del penetrador de UE, con la más energética de las partículas 2.29 MeV (Pa234) y una penetración máxima de 0.5 cm en el aluminio. Aproximadamente el 91% de las partículas beta proceden de Pa234 y 8% de Th234. Ambos son eficazmente protegidos por el componente metálico del UE, sin componente significativo de Bremsstrahlung. Los rayos gamma son el tipo principal de radiación, con energías fotónicas de 700 KeV a 1 MeV. La superficie de un penetrador descubierto de UE de 120 mm UE ($1R=2.58 \times 10^{-4}$ LC/el kg) produce una exposición beta de 217 ± 20.4 mR/hr, y una exposición gamma de 26 ± 2.7 mR/hr. La superficie de un metal de UE no blindado produce una exposición de 225 mR/hr, sólo 1% procedente de radiación gamma. Un penetrador phalanx descubierto produce una exposición beta de 52.2 mR/hr y una exposición gamma de 2.5 mR/hr (112). Estas tasas de exposición son semejantes a las del uranio natural. Aunque los rayos x y los gamma son siempre detectables en el ambiente inmediato que rodea la munición de UE, sus niveles son muy bajos y no constituyen un peligro de irradiación externa. El peligro principal del UE procede de la contaminación interna.

El impacto de un penetrador de uranio empobrecido expone al personal que se encuentra presente a un peligro de radiación que excede la dosis máxima permisible, con una concentración media de aerosol después del impacto de un proyectil de 120 mm que excede 47×10^{-8} Ci/mL ($1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq}$) dos minutos después de ser disparado (112). Debido al peligro de radiación, el CRN dispone unos límites para la máxima concentración aérea permisible de 7×10^{-11} Ci /mL para el UE soluble y 1×10^{-10} Ci/mL para UE insoluble con el objeto de no exceder de 15 rem en pulmón y riñón durante una vida de trabajo de 50 años (101).

Los penetradores de uranio empobrecido no representan un peligro químico significativo en forma metálica sólida. Sin embargo, pueden presentar un riesgo significativo de envenenamiento por metales pesados debido a su nefrotoxicidad, una vez alcanzado el torrente circulatorio a través de la entrada por inhalación, si las partículas son de un tamaño respirable. Los valores umbral límite (VUL) de toxicidad química del UE han sido determinados por la Administración de Sanidad y Seguridad Ocupacional (OSHA) en 0.25 mg/cm³ para el insoluble y 0.05 mg/cm³ para el uranio empobrecido soluble. Sin embargo, las concentraciones aéreas de 69-1664 mg/cm³ medidas en la vecindad de las zonas de prueba de penetradores de UE exceden tremendamente los límites de VUL. Se ha recomendado la aplicación de controles para garantizar unas condiciones radiológicas seguras. El énfasis especial en el control personal incluye dosímetro personal, protección respiratoria, ropa protectora, procedimientos normalizados de trabajo y el mantenimiento de registros. Todas las personas implicadas en el uso militar de UE deben ser controladas radiológicamente con dosímetros para la piel y la exposición corporal total, además de monitorización rutinaria pulmonar y bioquímica (orina). Todo el personal que maneje UE debe recibir formación anual sobre seguridad de radiación y peligros del UE. Diversas muestras de agua y tierra de los alrededores, así como el aire y los residuos deberían ser analizados por físicos de salud, y fielmente documentados. Estas medidas deben ser observadas tanto por el ejército como por civiles que manejen UE. Toxicidad y Radiación

Los aspectos médicos en relación con la exposición al uranio nos llevan a las minas de plata en Europa, fundamentalmente las de los montes Erz, Schneeberg y Joachimstall (Jachmov, ahora en Alemania). Mucho tiempo antes del descubrimiento de la radioactividad en 1896, durante cinco siglos se observó que los trabajadores de las minas morían de "la enfermedad de los pulmones negros". Los estudios médicos de este siglo mostraban una incidencia del 50% de cáncer de pulmón en estas áreas (113). El peligro actual de irradiación en dichos lugares se estima en unos 2.9×10^{-9} Ci. El peligro estimado en los primeros tiempos era más alto, en el rango de 1.5×10^{-8} Ci. Los datos canadienses en mineros de uranio en Newfoundland mostraban que 51 de 142 muertes de cáncer eran debidas a cáncer de pulmón en trabajadores que permanecieron 2,000 horas en las minas subterráneas. El uranio era el único elemento de riesgo oncológico identificado en ese estudio (114). Los estudios norteamericanos sobre los efectos biológicos de la exposición a uranio en las minas de Colorado mostraban que de 4,146 mineros, 509 murieron durante el periodo de observación de dieciocho años, con 386 muertes esperadas en dicha población (115). Las muertes fueron causadas predominantemente por cáncer de pulmón y enfermedad renal. Se han hallado datos semejantes en diferentes partes del mundo, tal como los estudios recientes de toxicidad reproductiva en trabajadores (62) chinos de uranio, silicosis e incidencia de cáncer de pulmón en Nuevo México (116), estudios alemanes recientes que describen cambios en el sistema inmune de los mineros de uranio (88), y de alteraciones cromosómicas y endocrinas en mineros de Namibia (117). Todos los estudios concuerdan en cuanto a las propiedades tóxicas de los compuestos de uranio para la población.

■ Toxicidad química

La toxicidad del uranio como metal pesado se ha estudiado extensamente durante dos siglos. El parámetro principal en la evaluación de su toxicidad era la mortalidad y DL50 a distintas dosis en administración única o en función del tiempo. Otros parámetros ampliamente estudiados incluyen tiempo de supervivencia, efectos sobre el crecimiento y desarrollo, la excreción de uranio en la orina, depósito en tejidos y órganos y consecuencias generales y locales para la salud. Durante el Proyecto de Manhattan, se llevaron a cabo estudios de toxicidad aguda en diversos Centros Nacionales de los Estados Unidos; la investigación más exhaustiva se realizó en la Universidad de Rochester en un modelo animal (rata) con nitrato, fluoruro y tetracloruro de uranio en administración parenteral.

La preparación adicional de UF₆ por oxidación o fluoración proporciona la base de la combinación entre UF₆ y el fluoruro de metal. El fluoruro de uranio demostró ser más tóxico que el nitrato de uranio o el tetracloruro de uranio, siendo la dosis mortal del nitrato de uranio 2 mg/kg por vía subcutánea o 0.4 mg/kg en inyección intravenosa. Los compuestos insolubles UO₂, U₃O₈, y UF₄ demostraron no ser tóxicos por vía oral en ratas, mientras otros seis compuestos solubles tenían una considerable. El nitrato de uranio tuvo un efecto más tóxico en las ratas maduras que en las recién nacidas. La toxicidad química principal se observó en el túbulo contorneado proximal del riñón. Los experimentos en perros con una administración oral de 0.2 mg/kg de UO₂F₂ soluble a 10 mg/g de UO₂ insoluble, así como 0.2 g/kg de nitrato de uranio y 0.05 g/kg de tetracloruro de uranio, demostraron cambios tubulares en la cortical del riñón con muy poca evidencia de necrosis. La patología renal fue un hallazgo común a diferentes compuestos químicos de uranio administrados por vía parenteral.

La aplicación percutánea de uranio se estudió con compuestos solubles que incluían fluoruro, nitrato, pentacloruro y trióxido de uranio, y diuranato de sodio y de americio. Todos los compuestos testados absorbieron a través de la piel al torrente sanguíneo y en dosis excesivas eran capaces de producir envenenamiento severo y muerte. Por el contrario, los compuestos insolubles de uranio, tales como los óxidos y el tetra fluoruro, no produjeron una toxicidad significativa al ser aplicados a la piel. Hay una diferencia considerable interespecie en cuanto a la toxicidad cutánea de los compuestos de uranio. Los conejos son los más sensibles seguido por las ratas, los conejillos de Indias y los ratones. Hay una diferencia de hasta cien veces la DL50 entre conejos y ratones. El órgano que sufre una mayor toxicidad es el riñón, con cambios semejantes a los observados en otros tipos de toxicidad parenteral.

La aplicación del uranio en el ojo se ha estudiado como una posible vía de entrada de uranio al medio interno del organismo vivo, dado el riesgo de exposición oftálmica de los trabajadores de uranio. La aplicación de uranio se realizó en la conjuntiva de conejos, conejillos de Indias, y ratas en forma de

peróxido de uranio, dióxido, tetrafluoruro, nitrato, fluoruro, diuranato de amonio y sodio. Se produjo una lesión local que abarcó desde la conjuntivitis a la úlcera corneal. De todos compuestos probados, las reacciones más severas se produjeron con pentacloruro seco de uranio. En un 50% de los animales se desarrolló necrosis del tejido periorbitario seguido de la muerte. El nitrato de uranio, fluoruro, y diuranato de sodio se absorbieron a través de la conjuntiva y produjeron intoxicación sistémica. El tetrafluoruro de uranio y el diuranato causaron intoxicación sistémica con muy poca irritación local.

La intoxicación química por compuestos de uranio tras exposición respiratoria se ha estudiado extensamente con el objeto de establecer unos estándares de seguridad para el control de posibles riesgos para salud relacionados con el polvo de uranio. Estos estudios experimentales de intoxicación por metales pesados a través de la vía respiratoria se han realizado de acuerdo con diferentes diseños experimentales (118).

El estudio de once compuestos de uranio en diferentes ensayos de elaborado diseño experimental, desde el proyecto Manhattan a los más recientes, sugieren que los compuestos solubles de uranio son definitivamente tóxicos, resultando con frecuencia en muerte ($0.2 \text{ m}^3/\text{m}^3$), principalmente a causa de la toxicidad pulmonar y renal. El polvo menos soluble, como UF_4 y el mineral de alto grado, produce relativamente poco daño renal, en un nivel de $2.5 \text{ mg}/\text{m}^3$. El triaóxido (U_3O_8) no produjo ninguna toxicidad sistémica. La toxicidad, la mortalidad, y el daño renal varían enormemente entre distintas especies. Los estudios de toxicidad crónica en perros, ratas, conejos, ratones, y conejillos de Indias, en los que se testó nitrato de uranio hexahidratado, hexafluoruro, dióxido de tetracloruro, y tetrafluoruro, no revelaron anomalías significativas en la administración de bajas dosis durante un año. Dos años de exposición sí produjeron lesión renal crónica. En los cinco años de seguimiento había evidencia de tumores malignos en pulmón, incluyendo adenomas y adenocarcinomas (119), en su mayor parte en los estudios en perros y monos.

■ Toxicidad de Uranio por Radiación

El uranio natural contiene 99.28% de U^{238} , 0.72% de U^{235} y 0.006% de U^{234} . La desintegración de uranio-238 produce thorio (Th^{234}), que pasa a protactinio (Pa^{234}), y a uranio-234. La vida media física del U^{238} es 4.5×10^9 años, $\text{U}^{235} = 7.1 \times 10^8$ y $\text{U}^{234} = 2.5 \times 10^5$. Los isótopos de uranio y sus productos de desintegración son emisores alfa, beta, y gamma y son fisiónables espontáneamente. El radón (Rn^{222}), emisor alfa, uno de los productos de desintegración de U^{238} , presenta un peligro considerable de inhalación en las minas de uranio. El mineral de uranio (U_3O_8) se obtiene de es obtenido de las minas, concentrado, y procesado a diuranato del americio, que es fluorado y, una vez enriquecido, puede ser utilizado como combustible en reactores y armas nucleares. El producto secundario del proceso de enriquecimiento es uranio empobrecido. Todos los pasos de la minería y procesamiento de isótopos de uranio se asocian con riesgo de radiación y contaminación interna.

En el proceso de desintegración de U^{238} , sus productos filiales Th^{234} y Pa^{234} alcanzan un equilibrio secular con su isótopo original en aproximadamente 6 meses, desintegrándose a la misma velocidad que el U^{238} . Emiten partículas alfa y beta y rayos gamma. La radiación gamma interactúa con el medio interno mediante reacciones fotoeléctricas y de Compton; puede atravesar capas de varios cientos de células, produciendo en los tejidos alteraciones inducidas por radiación. Las partículas beta de protactinio-234 ($E = 2.29 \text{ MeV}$) tienen una poderosa radiación ionizante que puede atravesar varios cientos de células. Las partículas alfa, aunque de baja penetración, presentan un alto riesgo de radiación a causa de su masa, su carga positiva, y su poderosa capacidad de ionización. Las partículas alfa pueden presentar un considerable riesgo genético o carcinogénico cuando se localizan en la vecindad de células no diferenciadas, altamente radiosensibles tales como células madre pluripotentes. Las tres formas de desintegración constituyen un riesgo biológico de contaminación interna, principalmente cuando se inhala o penetran en el organismo a través de la piel dañada o por heridas por fragmentos de proyectil.

Los productos de desecho del uranio interactúan con el medio interno por ionización directa como partículas cargadas y por interacción indirecta como radiación electromagnética, produciendo una transferencia de energía al tejido por ionización y por excitación, así como por formación de radicales libres. Los cambios estructurales en las moléculas incluyen la rotura del enlace de hidrógeno, la

desintegración molecular y la formación de enlaces cruzados. Las modificaciones estructurales de la integridad molecular dan lugar a cambios funcionales con las consiguientes alteraciones metabólicas, que puede alterar la transcripción y traducción genéticas de los códigos macromoleculares tanto del ADN como ARN. Esto sucede principalmente en el núcleo, que es el objetivo principal de los efectos letales de la radiación ionizante. Según la hipótesis de la diana, varias partículas alfa que generen una dosis de 25 cGy pueden matar la célula si se dirigen al núcleo, mientras una dosis de la misma radiación alfa tendría que ser 2-4 mil veces más alta para matar la célula si se dirige al citoplasma. Mientras tras una sola exposición a la radiación se puede producir una reparación del 97% del ADN, la exposición constante a emisores alfa depositados internamente pueden producir aberraciones cromosómicas, mutaciones o malignización celular.

Las modificaciones inducidas por radiación de compuestos de uranio están bien documentadas. El cancer de pulmón en mineros de uranio se ha asociado con la contaminación interna con productos (120) de desecho del uranio. Los datos de toxicología en animales de compuestos de uranio se han utilizado para simular la exposición medioambiental de la población humana. El perro Beagle se utilizó como un modelo apropiado de extrapolación a humanos de la toxicidad del uranio en los órganos internos (121). También se han descrito efectos sinérgicos entre la inhalación de uranio y el consumo de tabaco (122).

La relación entre fluoruro de uranilo enriquecido y el daño producido al ADN en las etapas de espermiogénesis en ratones se estudió con dosis de UO₂F₂ de 6mg/kg administrado por vía parenteral (123). Se encontró alteración en la mitosis. Recientemente se ha descrito la toxicidad genética del nitrato de uranilo que tiene un potencial efecto teratogénico en las etapas fetales del ratón (124). Los efectos carcinogénicos de la radiación ionizante se han descrito recientemente en un estudio que demostró un aumento del cancer de piel no-melanoma entre mineros de uranio (125). En un estudio alemán reciente de trabajadores de uranio, se han descrito estadios broncopulmonares precancerosos, lo cual implica al uranio como uno de los agentes profesionales de carcinogénesis (126).

La susceptibilidad de padecer cáncer de la población expuesta al uranio, evaluado por el polimorfismo genético y ensayos de reactivación del huésped en un fenotipo mutador, indican que el uranio puede ser uno de los mutágenos que producen reparación alterada del ADN (127). Estos resultados acentúan la necesidad de estudios epidemiológicos adicionales para entender mejor el riesgo de radiación en la incidencia de cancer en la industria nuclear, específicamente en las minas de uranio (128).

Los criterios de protección radiactiva se han establecido para limitar la exposición personal y de la población general al uranio, y hacen referencia a la dosis trimestral y anual que recibe el trabajador. Los principios de protección radiactiva incluyen la exposición acumulativa a lo largo de la vida y promedios de límites trimestrales y anuales, generalmente expresados en Ci (Sv)/año. La tasa de dosis tolerable, 0.05 rem/24 h, que corresponde a una retención de uranio de 24 g/g de tejido, depende de múltiples parámetros constantes y dinámicos, lo cual da lugar a amplias fluctuaciones de los límites de dosis. La finalidad de la protección radiológica es controlar y limitar los efectos radiotoxicológicos retardados del uranio tales como necrosis del tejido, acortamiento de la supervivencia, alteración de la homeostasis y cancer. Aunque las exposiciones individuales son frecuentemente bajas, la radiación corpuscular específica de órgano y la larga vida media tanto física como biológica hacen del uranio un peligro radiológico carente de umbral en el medio

interno del organismo contaminado. A pesar de la extensa literatura existente sobre los niveles máximos permitidos, los criterios de protección, los estándares profesionales, los elaborados métodos para establecer límites cuando el objetivo es la toxicidad radiológica, el uranio continúa siendo un peligro químico y radiológico tanto para la biosfera como para el organismo humano inadecuadamente conocido. La relevancia de este hecho es cada día mayor debido al control menos estricto que se realiza en la industria del uranio y, últimamente, en la guerra moderna. Se ha postulado la asociación del uranio empobrecido con mutagénesis, carcinogénesis, y enfermedades del sistema inmune en humanos, en las medidas de radioactividad medioambiental por UE en los Estados Unidos. Aunque los niveles de contaminación de superficie de las instalaciones de uranio están reguladas estrictamente, con un nivel máximo permisible de 35 pCi/g, los niveles de contaminación de superficie encontrados en muestras de terreno tras la prueba de penetradores de UE excedían rutinariamente la dosis máxima permisible. La

toxicidad por radiación de UE se debe considerar un aspecto inherente al riesgo de exposición a UE. La concentración máxima permisible en el aire, 7×10^{-11} Ci /mL no se excedían en el ambiente controlado de alcance de proyectiles de UE. El cumplimiento de las normas de descontaminación es una operación cara y que consume bastante tiempo. Descontaminar las instalaciones de una fábrica de penetradores de UE requiere 40 mil horas-hombre y los cuesta cerca 4 millones de dólares USA (129). En un estudio, el penetrador de 60-75 g de peso medio de UE produjo una actividad de 8.6×10^{-9} Ci/mL en el aire (129). Sin embargo, otros ejemplos demuestran un incumplimiento de los límites de radioactividad, tal como la National Lead Industry Plant , en Colonie, Nueva York, que excedió en 150 Ci los límites de radioactividad del estado de Nueva York para la liberación de UE en un mes. 150 Ci corresponden a 387 g de metal de UE, que se pueden equiparar a los 272 g de UE de un proyectil común de 30 mm (130). El tamaño de una partícula respirable de UE (dióxido de uranio) es de 10 μ m de diámetro. Se estima que en la Guerra del Golfo se depositaron 300 toneladas de UE en el campo de batalla. De tres a seis millones de gramos de partículas de aerosol de UE pasaron al aire aunque 1-2% de este UE se quemara. Existe un peligro de radioactividad como resultado de la inhalación de productos de desecho de U238. Un miligramo de UE engendra unos mil millones de partículas alfa y beta por año, que, junto con los radionúclidos de emisión gamma de la progenie de U238 (Th234, Pa234), constituyen un peligro de radiación interna.

La realidad del legado de los residuos de UE y su utilización en la reciente guerra táctica justifican los estudios detallados con respecto a su efecto en la biosfera y la población humana.

■ Tratamiento de la Contaminación por Uranio

El objetivo principal del tratamiento de pacientes con depósitos internos de uranio debe ser prevenir la absorción desde el lugar de entrada y eliminar el uranio de la corriente sanguínea o los órganos diana. Independientemente de cuáles vayan a ser las alternativas terapéuticas utilizadas, es de vital importancia iniciar el tratamiento rápidamente tras la exposición. Este debe consistir en la prevención y reducción de la absorción de uranio desde la vía de entrada, el tratamiento con agentes que eliminen los compuestos de uranio de los lugares de depósito inicial, y una terapia que favorezca la excreción por vía gastrointestinal, renal, o a través del tracto respiratorio. Finalmente, la intervención médica en la contaminación interna por uranio incluye el uso de agentes químicos que unen iones inorgánicos a complejos no ionizados y facilitan su excreción urinaria cuando están presentes en forma soluble.

Aunque la absorción gastrointestinal de uranio es baja, es de máxima importancia reducir su paso a la circulación sistémica y el depósito en los órganos diana. Existen varios métodos para disminuir la absorción intestinal de uranio y otros actínidos y favorecer su eliminación. Entre éstos se incluye el uso de agentes eméticos, el lavado gástrico, agentes de intercambio iónico, antiácidos que contengan sales de aluminio, sulfato de bario, fitato de sodio, y sales de ácido glucónico y manurónico.

El lavado gástrico es muy útil en el tratamiento o rápidamente tras la ingestión. Se realiza mediante la colocación de un tubo nasogástrico en el estómago; a continuación se lava varias veces con agua o suero salino fisiológico por presión negativa, hasta que la aspiración esté libre del contaminante. Este procedimiento requiere una formación médica apropiada para lograr el lavado total del contenido gástrico y prevenir la aspiración del líquido contaminado al sistema respiratorio.

El uso de eméticos es complementario del lavado gástrico, aunque se puede realizar como un procedimiento independiente. Este método se utiliza sólo después de una evaluación diagnóstica muy cuidadosa del paciente contaminado. Está claramente contraindicado en pacientes en estado de confusión o shock, y después de la ingestión de petróleo y otras sustancias corrosivas. Los usos más comunes de eméticos incluyen la administración subcutánea de apomorfina o preparaciones orales de ipecacuana. Estas intervenciones requieren la correcta comprensión clínica del procedimiento. El método más común es la administración de un emético una vez que el paciente bebe 250 mL de agua. La apomorfina actúa principalmente estimulando el centro del vómito en el área postrema. Se usa en una dosis única de 5-10mg por vía subcutánea, mientras las preparaciones de ipecacuana se pueden administrar en varias dosis hasta que se induzca el vómito. Ambos fármacos están fácilmente disponibles. Los efectos secundarios incluyen náuseas, debilidad, taquipnea, taquicardia e hipotensión. No suelen requerir un tratamiento clínico especial y pueden ser manejados con tratamiento sintomático.

El uso de laxantes es un enfoque terapéutico común para reducir la contaminación interna. Los agentes purgantes se pueden administrar de distintas formas, como agentes que actúan liberando ácido linoléico, estimulando la peristalsis del intestino delgado. El uso continuado de laxantes inhibe la absorción de actínidos debido a la formación de sales insolubles. Su acción hipertónica produce la extracción de agua de la mucosa intestinal y la eliminación catártica del contenido intestinal. Se requiere una evaluación clínica y la comprensión detallada del tipo y cantidad de contaminante antes del tratamiento laxante. El uso de laxantes está contraindicado en caso de abdomen agudo o dolor no diagnosticado en el estómago. Los numerosos efectos secundarios incluyen taquipnea, disnea, taquiarritmias, irritación intestinal, exantema, y síncope, que requieren atención médica profesional.

El tratamiento de pacientes contaminados por inhalación de compuestos de uranio incluye el uso de agentes terapéuticos que disminuyan la viscosidad de mucosa de endobronquial. El uso de sustancias mucolíticas, que actúan sobre los mucopolisacáridos y nucleoproteínas del árbol respiratorio, favorece la eliminación de actínidos por expectoración. No obstante, el uso de estas sustancias, tales como la dornasa pancreática, triton, Tween-90, y F-68 no ha demostrado ser muy satisfactorio en la práctica.

La movilización de uranio y otros actínidos de la estructura ósea por medio de la parathormona (PTH) se estudió en varios modelos experimentales pero este método no ofrece una alternativa práctica para disminuir la carga de contaminación de uranio del organismo. Los actínidos no son controlados por los mecanismos homeostáticos. Los radioisótopos de la serie de tierras alcalinas pueden ser eliminados del hueso por resorción inducida por PTH, junto con el uranio unido a los cristales óseos. Este proceso de desmineralización del hueso ha demostrado ser un mecanismo de reducción de la retención de uranio. Sin embargo, no tiene ningún valor práctico en el tratamiento de la contaminación interna. Esto es aplicable a todos los actínidos (131), ya estén unidos al mineral (uranio) o a sialoproteínas (plutonio, que se acumula en la superficie endosteal del hueso).

El tratamiento de la contaminación interna por uranio con agentes formadores de complejos se basa en la habilidad de un ligando para formar complejos de anillos no ionizados con iones inorgánicos, que son a continuación eliminados por el riñón. Este tratamiento se tiene que instituir tan pronto como sea posible, antes de que el uranio se incorpore a los órganos diana. Estas sustancias no son útiles para la unión a actínidos sólidamente incorporados a la célula debido a sus propiedades hidrofílicas. Las investigaciones actuales se concentran en la síntesis de agentes quelantes lipofílicos, capaces de alcanzar los radionúclidos celulares y facilitar su excreción por el riñón. Entre los numerosos agentes formadores de complejos testados en ensayos clínicos, sólo unos cuantos tienen una aplicación práctica en el tratamiento de la contaminación por uranio.

El ácido etilen diamino tetraacético (EDTA) se ha usado en experimentos en animales y en la medicina humana para el tratamiento de intoxicaciones por sustancias inorgánicas. Ha demostrado ser útil y eficaz en el tratamiento de la intoxicación por plomo, zinc, cobre, cromo, manganeso, y níquel y en la contaminación con elementos transurano (132). El EDTA se administra por vía intravenosa en infusión al 5% de glucosa en agua o suero salino fisiológico. Es esencial evaluar la función del riñón antes de comenzar el tratamiento porque su uso está contraindicado en pacientes con enfermedad renal. El Na-EDTA se utiliza en dosis de 50 mg/el kg. La cantidad total no debe exceder los 300 mg durante 6 días de tratamiento. No se administra por vía oral ni intramuscular. El uso parenteral de Na-EDTA puede dar lugar a hipocalcemia. El uso de Ca-EDTA a la dosis terapéutica de 15-30 mg/kg no tiene efecto hipocalcémico.

El ácido dietilen triamin pentaacético (DTPA) es un agente quelante de la serie del poliaminocarboxilato, que, en uso parenteral, se une a muchos radionúclidos polivalentes de metales pesados. Forma complejos muy estables, que son solubles en agua y son excretados por el riñón. La FDA norteamericana (Food and Drug Administration) aprueba el uso de sales de calcio y zinc de DTPA en caso de contaminación humana con elementos transurano. El Ca-DTPA es eficaz en el tratamiento de la contaminación por actínidos (133). La eficacia terapéutica de ambos, Ca-DTPA y Zn-DTPA depende de la forma y solubilidad químicas de los elementos transurano. Ambos agentes son útiles en la eliminación de sales solubles de uranio, tales como nitratos o cloruros, pero tienen una eficacia más bien baja en compuestos poco solubles tales como los óxidos (134). Ambos son utilizados mediante inyección intravenosa, infusión intravenosa, inyección intramuscular, o mediante inhalación en forma de aerosol. El modo de administración depende

de las circunstancias de la intoxicación por uranio, de su forma química, y de la vía de contaminación. El Ca-DTPA es más eficaz que Zn-DTPA si se utiliza precozmente tras la contaminación (135), pero no difieren en eficacia si se administran en intervalos posteriores de tiempo. La terapia con DTPA se ha asociado con una pérdida de elementos traza, pero se trata de un proceso reversible, sin que de momento se haya demostrado un efecto perjudicial en el organismo. La inyección de 1 g de Ca-DTPA por semana en el tratamiento a largo plazo no produjo efectos tóxicos en pacientes contaminados con actínidos (136). Por contraste, una infusión constante de Ca-DTPA sí causó efectos tóxicos severos en animales experimentales, que acabaron en muerte después de varios días (137). La toxicidad de Zn-DTPA demostró ser 30 menor que la del Ca-DTPA en uso fraccionado, no produjo pérdida de micro-elementos no demostró efectos teratogénicos (138). En el tratamiento precoz de descontaminación por elementos transurano en humanos, Ca-DTPA constituye el tratamiento de elección, mientras que en la planificación de un tratamiento a largo plazo, se usa preferentemente Zn-DTPA a causa de su menor efecto en los metales traza. Se utiliza también en pacientes con enfermedad renal, actividad disminuída de la médula osea, y en el embarazo, donde Ca-DTPA está contraindicado.

Otros agentes usados en la contaminación interna con actínidos incluyen la desferoxamina (DFOA), que demostró ser eficaz por vía oral, intramuscular, y en administración intravenosa. Su efecto terapéutico aumenta cuando se usa junto con DTPA, pero se tiene que usar con precaución a causa de los efectos secundarios, que incluyen exantema, taquicardia, e hipotensión (139). El biscoxi-Imetilaminoadietil eter (BAETA) es otro agente que ha demostrado ser efectivo en la contaminación por elementos trasurano, pero menos que el DTPA. Desde el punto de vista de eliminación de los radionúclidos más peligrosos de la serie transurano, el DTPA es el más eficaz, incluso que otros agentes más recientemente estudiados, como las catecolaminas tetraméricas sulfonadas (LICAM-C y LICAM-S), que se han demostrado eficaces en el tratamiento de la contaminación. Sin embargo, su uso se ha visto limitado a causa de la toxicidad (140).

Ha habido numerosas tentativas de producir a un agente quelante lipofílico que permitiera un mejor acceso al medio intracelular a través de las capas grasas de la membrana de la celular. Entre los compuestos de esta categoría, un agente lipofílico Puchel, producido en Harwell, Inglaterra, se vio que era más efectivo que DTPA en administración por vía inhalatoria (141), con mejores efectos terapéuticos cuando se utilizaban en combinación.

Los estudios recientes de liposomas como posibles agentes de elección en la contaminación interna con actínidos se concentraron en localizaciones específicas tales como el sistema reticuloendotelial (142). Además de los estudios recientes de catecolaminas sintéticas (143), se han aislado también quelantes naturales de cultivos de diferentes microorganismos, por ejemplo de *Pseudomona aeruginosa* (144). Los estudios recientes de catecolate multidentado y ligandos de hidroxipiridinonato para en la quelación in vivo de iones uranilo solubles parecen prometedores a causa de su baja toxicidad, eficacia, y el coste razonable (145). Los agentes quelantes análogos de siderofor (compuestos LIHOPO) han supuesto recientemente un avance muy significativo en el tratamiento precoz de la contaminación por uranio (146).

Resumen

Las consecuencias médicas y medioambientales de la contaminación por compuestos de uranio constituyen un requisito tanto moral como legal para controlar la exposición al uranio en niveles por debajo de los causantes de muerte o alteraciones patológicas, tanto por su acción inmediata como a largo plazo. El aumento en la utilización de compuestos de uranio en la industria, y más recientemente en la guerra, en forma de uranio empobrecido, hace necesaria una mirada adicional a los complejos aspectos biomédicos de la contaminación interna por uranio y sus consecuencias toxicológicas, tanto como un peligroso metal pesado como por su peligro radiológico. Mientras que teóricamente es posible reducir la contaminación de uranio a un nivel tan bajo como razonablemente factible, la evidencia del creciente paso de uranio a la biosfera, debido al uso industrial y militar, requiere un conocimiento profundo de las propiedades físicas, químicas y toxicológicas del uranio. En el momento actual en que los niveles van aumentando, dicho conocimiento es fundamental para facilitar una protección frente a lesiones somáticas y genéticas. El objetivo de esta revisión es proporcionar unavisión de conjunto de las propiedades físicas, químicas y toxicológicas del uranio como un verdadero contaminante del medioambiente y del organismo

humano. El posible papel de la profesión médica en este campo interdisciplinar requiere el conocimiento de las consecuencias médicas y medioambientales de la contaminación por uranio, que en la actualidad va mucho más allá del mero interés teórico de la toxicología convencional.

■ Agradecimientos

El autor desea expresar su agradecimiento a Sharon W. Graham por su ayuda inapreciable en la preparación de este manuscrito.

■ Referencias:

- 1) Gindler JE, Huisenga JR. Nuclear fission. In: Yaffe L, editor. Nuclear chemistry: vol. 2, New York, London: Academic Press; 1968. p. 1-183.
- 2) Schmorak MR. Nuclear data sheets. Nuclear data. vol. B4, No. 6. Berkeley (CA): University of California; 1960.
- 3) Skarswag K, Bergheim K. Energy and angular distribution of prompt neutrons from slow neutron fission of U-235. Nuclear Physics 1963;45:72-97.
- 4) Cordfunke EHP. The chemistry of uranium. Amsterdam-New York-London: Elsevier Publishers; 1969.
- 5) Wilkinson WD. Uranium metallurgy. Vol. 1: Uranium process metallurgy, New York-London: Interscience Publ; 1962.
- 6) Sato A. Studies of the behavior of trivalent uranium in an aqueous solution. 1. Its reUection and stability in various acid solutions. Bulletin of the Chemical Society of Japan 1967;40:2107-10.
- 7) Nemodruk AA, Palei PN. A photometric study of the interaction of tetravalent uranium with arsenazo-3. Zhournal Analiticheskoi Kimii (Journal of Analytical Chemistry, USSR) 1963;18:416-20.
- 8) Pitts RF, Lotspeich WD. The renal excretion and reabsorption of bicarbonate. Fed Proc 1946;5:182-97.
- 9) Hodge HC. Mechanisms of uranium poisoning. Proceedings of International conference for peaceful uses of atomic energy; 1955; Geneva, Switzerland. New York: United Nations; 1956;13:229-32, P/73.
- 10) Chernyaev II. Complex compounds of uranium. Moscow: Izdatelstvo „Nauka“; 1964. New York: Daniel Devy and Co. Inc; 1966.
- 11) Voegtlin C, Hodge HC. Pharmacology and toxicología of uranium compounds. Vol. 1 and 2. New York, Toronto, London: McGraw Hill; 1949.
- 12) Hodge HC, Maynard EA, Downs WL. Antidotal action of polyphosphates in uranium poisoning. J Pharmacol Exp Ther 1951;101:17-8.
- 13) Neuman WF, Flemming RW, Dounce AL, Carlson AB, O'Leary J, Mulryan. The distribution and excretion of injected uranium. J Biol Chem 1948;175:705-9.
- 14) Rajan KS, Martell AE. Equilibrium studies of uranilo complexes. Interaction of uranilo ion with citric acid. Inorganic Chemistry 1964;26:1927-44.
- 15) Lusky LM, Braun HA. Sodium catechol disulphonate protection in experimental uranium-nitrated poisoning. Fed Proc 1950;9:297-9.

- 16) Dagimanjian R, Maynard EA, Hodge HC. The effect of calcium disodium ethylene diamine tetraacetate on uranium poisoning in rats. *JPharmacol Exp Ther* 1956;117:20-8.
- 17) Catsch A. Die wirkung einiger chelatbildner auf die akute toxicitat von uranilonitrat. *Klin Wochenschrift* 1959;37:657-60.
- 18) Catsch A. Radioactive metal mobilization in medicine. Springfield (IL): C.C. Thomas Publishing Co; 1964.
- 19) Ivannikov AJ. Physicochemical approaches to the selection of organic compounds designed to eliminate radioactive substances from the organism. Washington DC: Atomic Energy Commission; 1966. tr. 6944, p. 581-91. (Translated from: Razbitnaya LM, Smolin DD, Razum-ovskiy NO, Torchinskaya OL, editors. *Raspredelenye i biologicheskoye deistviye radioaktivnih izotopov*. Moscow: Atomizdat; 1966. p. 462-70.)
- 20) Stannard JN. Biomedical aspects of plutonium (discovery, development, projections). In: Hodge HC, Stannard JN, Hursh JB, editors. *Uranium-plutonium-transplutonic elements*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1973. p. 308-688.
- 21) Rosenthal MW, Lindenbaum A. Osteosarcomas as related to tissue distribution of monomeric and polymeric plutonium in mice. In: Mays CW, Jee WSS, Lloyd RD, Stover BJ, Dougherty JH, Taylor GN, editors. *Delayed effects of bone-seeking radionuclides*. Salt Lake City (UT): University of Utah Press; 1969. p. 371-84.
- 22) Stevens W, Bruenger EW, Stover BJ. In-vivo studies on the interactions of Pu-IV with blood constituents. *Radiat Res* 1968;33:400-500.
- 23) Cohen N, Wrenn ME. Metabólico characteristics of ²⁴¹Am in the aUElt baboon. *Radiat Res* 1973;55:129-43.
- 24) UErbin PW. Plutonium in mammals: influence of plutonium chemistry, route of administration and physiological status of the animals on initial distribution and long term metabolism. *Health Physics* 1975;29:495-510.
- 25) Naryani PS, Wrenn E. Tracers and methods for determining thorium and uranium in biological samples. In: Wrenn ME, editor. *Actinides in man and animals*. Salt Lake City (Ut): RD Press; 1981. p. 53-68.
- 26) Gmelin CG. Versuche über die wirkungen des bartis strontians, chroms, molybdäns, wolframs, tellurs, titans osmiums, platins, iridiums, rhodiums, paladiums, nikels, kobalts, urans, ceriums, eisens und mangans auf den tierishen organismus. *Journal für Chemie und Physik (Halle)* 1825;43:110-5.
- 27) LeConte C. Résumé des experiences sur l'azotate d'uranium. *Compte renUEs des seances de la societe de biologie et des filiales (Paris)* 1853;5:171-3.
- 28) Bradford FS. Case from practice. *North American Homeopathy Journal* 1860;8:502-3.
- 29) Hughes R. On the nature and treatment of diabetes. *British Journal of Homeopathy* 1866;24:253-69.
- 30) Luessentrop AJ, Gallimore JC, Sweet WH, Struxness EG, Robinson J. The toxicidad in man of hexavalent uranium following intravenosa administration. *American Journal of Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine* 1958;79:83-100.
- 31) Kobert R. *Lehrbuch der intoxicationen*. Vol. 2. Stuttgart: Ferdinand Enke Publishing Co; 1906, 321-3.

- 32) Autenrith W, Warren WH. Laboratory manual for the detection of poisons and powerful drugs. 6th American ed. Philadelphia (PA): Blakiston's Son & Co; 1928.
- 33) Dünner L. Über des Wesen der experimentellen, ausschwemmungs nephritis nach uranvergiftung. Zeitschrift für klinische Medizin 1914-1915;81: 355-76.
- 34) Sachs I. Die Wirkung des Ephedrins auf den Ablauf der Urannephritis. Archiv des exerimentellen pathologische Anatomie 1922;238:325-58.
- 35) Hess L, Wiesel J. Über die Wirkung von adrenalin bei akuten experimentellen nephropathien. Wien Klin Wochenschr 1914;81:355-9.
- 36) Chittenden RH, Lambert A. Untersuchungen über die physiologische wirkung der uransalze. Zeitschrift für Biologie 1889;25:513-32.
- 37) Aschoff L. The pathogenesis of the contracted kidney. Arch Intern Med 1913;12:723-38.
- 38) Baehr G. Über experimentelle glomeruloephritis. Beitrage zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 1912;55:545-74.
- 39) MacNider W, De B. The functional and pathological response of the kidney in dogs subjected to a second subcutánea injection of uranium nitrate. J Exp Med 1929;49:411-34.
- 40) UErakoviaë A. Internal contamination with radionuclides. In: Conklin JJ, Walker RI, editors. Military radiobiology. Orlando, Toronto: Academic Press, Inc; 1987. p. 241-2.
- 41) Watanabe CK. A comparative study of the rate of excretion of the nitrogenous waste proUEcts to their blood concentration in experimental uranium nephritis. J Urol 1917;1:485-94.
- 42) Donnelly GL, Holman RL. The stimulating influence of sodium citrate on cellular regeneration and repaid in the kidney injured by uranium nitrate. J Pharmacol Exp Ther 1942;75:11-7.
- 43) Nuzum IR, Rothschild LL. Experimental serum nephritis. Arch Intern Med 1923;31:894-904.
- 44) Traissac FJ. Les lesions UE foie dans l'intoxication experimentelle UE lapin par nitrate d'uran. Comptes renUEs des seances de la societe de biologie et des filiales (Paris) 1933;112:875-6.
- 45) Deveze R. L'aminoaciUErie et l'ammoniurie au cours de la nephrite uranique aiuque chez le chien, lapin et le rat. Comptes renUEs des seances de la societe de biologie et des filiales (Paris) 1934;117:1113-4.
- 46) De Laet M, Meurice C. Etude sur la pathologie profesionelle de l"uranium. Ingénier chimiste (Brussels) 1925;9:257-62.
- 47) Brull L. Reversibilitié de l'acidose de la néphrite aigna au nitrate d'urane. Comptes renUEs des seances de la societe de biologie et des filiales (Paris) 1935;118:811-2.
- 48) Brull L, Fanielle G. Etude experientale de la nephrite uranique. Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie 1932;42:1-38.
- 49) Larson HW. Xylose tolerance of rabbits with uranium nephritis. J Lab Clin Med 1923;22:117-25.
- 50) Hodge HC. Mechanism of uranium poisoning. Archives of Industrial Health 1956;14:43-7.

- 51) Karsner HT, Reiman SP, Brooks SC. Studies on uranium poisoning, the toxicidad of certain water-soluble salts of uranium. *Journal of Medical Research* 1919; 39: 157-61.
- 52) Verne J. Lesions histologiques des centres nerveux superieures chez le lapins soumis a l'intoxication chronique part l'urane. *Annales d'anatomie pathologique* 1931; 8: 757-8.
- 53) Zwaardemaker H. On physiological radioactivity. *J Physiol* 1919-1920; 53: 273-89.
- 54) Ford MR. Comments on intake guides for various isotopes or isotopic mixtures of uranium. Oak Ridge (TN): Union Carbide Corporation; 1964.
- 55) Fusamura N, Misawa H. Measurements of radioactive gas and UEst as well as the investigation of their prevention in Japanese uranium mines. In: International Atomic Energy Agency. Radiation health and safety in mining and milling of nuclear materials. Vienna: IAEA; 1964: p. 391-9.
- 56) Raabe OG, Wrenn MDE. Analyses of radon daughter activities by weighted least squares. *Health Phys* 1969; 17: 598-604.
- 57) Marks S. An introUEction to the US Uranium Registry. In: Wren ME, editor. Actinides in man and animals. Salt Lake City (UT): University of Utah Press; 1981. p. 273-80.
- 58) Breitenstein BD. The US Transuranium Registry. In: Wrenn ME, editor. Actinides in man and animals. Salt Lake City, (UT): University of Utah Press; 1981. p. 269-72.
- 59) Zaire R, Griffin CS, Simpson PJ, Papworth DG, Savage JR, Armstrong S, et al. Analysis of lymphocytes from uranium mine workers in Namibia for chromosomal damage using fluorescence in situ hybridization. *Mutat Res* 1996; 371: 109-17.
- 60) Shanahan EM, Peterson D, Roxby D, Quintana J, Morely AA, Woodward A. Mutation rates at the glycophorin A and HPRT loci in uranium miners exposed to radon progeny. *J Occup Environ Med (England)* 1966; 53: 429-32.
- 61) Conrad K, Mehlhorn J, Luthre K, Dorner T, Frank KH. Systemic lupus erythematosus after heavy exposure to quarz UEst in uranium mines: clinical and serological characteristics. *Lupus* 1996; 5: 62-7.
- 62) Zhu SP, Hu QY, Lun MY. Studies on reproUEctive toxicidad of enriched uranium [abstract]. *Chun Hoa Yu Fang (China)* 1944; 28: 19.
- 63) Doucet I. Desert storm syndrome: sick soldiers and dead children. *Med War* 1994; 10: 83-4.
- 64) Korenyi-Both AL, Juncer DJ. Al-Eskan disease: Persian Gulf syndrome. *Milit Med* 1997; 162: 1-13.
- 65) Suzuki T. Zur Morphologie der Niereseekretion unter physiolyischen and pathologischen Bedingungen. Jena: G Fischer; 1912.
- 66) Oliver J. The histogenesis of chronic uranium nephritis with especial reference to epithelial regeneration. *J Exp Med* 1915; 21: 425-51.
- 67) Hunter VC. Experimental studies of resistance of the rabbit renal epithelium to uranilo nitrate. *Ann Intern Med* 1928; 1: 747-89.
- 68) Jamenbaum A. Toxicología of uranium. New York, Toronto, London: McGraw Hill; 1951.

- 69) Garnier M, Marke J. L'intoxication chronique par le nitrate d'urane en injection quotidienne chez le lapin. *Comptes rendUEs des seances de la societe de biologie et des filiales (Paris)* 1921;107:938-40.
- 70) Verne J. Lesions histologiques des centres nerveaux superieurs chez les lapins soumis a l'intoxication chronique par l'urane. *Anales des anatomie et pathologie* 1931;8:757-8.
- 71) Jackson DE. On the pharmacological action of uranium. *Am J Physiol* 1910;26:381-95.
- 72) Voegtlin C, Hodge HC. *Pharmacology and toxicología of uranium compounds*. New York, Toronto, London: McGraw Hill; 1949.
- 73) Aub JC, Evans RD, Hempelman LH, Martland HS. The late effects of internally deposited radioactive materials in man. *Medicine (Baltimore)* 1952;31:221-329.
- 74) Karsner HT, Reiman SP. Studies on uranium poisoning, the toxicidad of certain water-insoluble salts of uranium. *Journal of Medical Research* 1918;39: 157-61.
- 75) Sullivan MF. Actinide absorption from the gastrointestinal tract. In: Wrenn ME. *Actinides in man and animals*. Salt Lake City, (UT): University of Utah Press; 1981 p. 311-36.
- 76) Harrison JD, Stather JW, Smith H, Stradling GN. The influence of environmental factors on the gastrointestinal absorption of plutonium and americium. In: Wrenn ME. *Actinides in man and animals*. Salt Lake City (UT): University of Utah Press; 1981. p. 323-36.
- 77) West S. Further observations on treatment of diabetes mellitus by uranium nitrate. *BMJ* 1896;11:729-30.
- 78) UEncan E. The treatment of diabetes mellitus by nitrate of uranium. *BMJ* 1897;11:1044-7.
- 79) Sollman T. *A manual of pharmacology*. London: W.B. Saunders & Co; 1936.
- 80) Butterworth A. The significance and value of uranium in urine analysis. *Transactions of the Association Industrial Medical Officers* 1955;5: 36-43.
- 81) Tracey BL, Quinn JM, Lahey J, Gilman AP, Mancuso K, Yagminas AP, et al. *Health Phys* 1992;62:65-9.
- 82) Voegtlin C, Hodge HC. *Pharmacology and toxicología of uranium compounds*. Vol. 3-4. New York; McGraw Hill: 1953.
- 83) Luesenhop AJ, Gallimore JC, Sweete WH, Struxness EG, Robinson J. The toxicidad in man of hexavalent uranium, following intravenosa administration. *AJR Am J Roentgenol* 1958;79:83-100.
- 84) Terepka AR, Toribara TY, Neuman WF. Skeletal retention of uranium in man. *Proceedings of the 46th meeting of the Endocrinology Society*, 1964; San Fransisco.
- 85) Harris WB. The experimental clearance of uranium UEst from the human body. In: Davies CN, editor. *Inhaled particles and vapours*. London: Pergamon Press; 1961. p. 209-17.
- 86) Morrow PE, Gibb FR, Beiter HD. Inhalación studies of uranium trióxido. *Health Phys* 1972;23:273-80.
- 87) Poncy JL, Metivier H, Dhilly M, Verry M, Masse R. In vitro dissolution of uranium oxide by baboon alveolar macrophages. *Environ Health Perspect* 1992;97:127-9.

- 88) Baur X, Rihs HP, Altmeyer P, Degens P, Conrad K, Mehlhorn H, et al. Systemic sclerosis in German uranium miners under special consideration of antibody subsets and HLA Class II alleles. *Respiration* 1996;63:368-74.
- 89) Crowell RE, Gilliland FD, Temes RT, Harms HJ, Neft RE, Heaphy E, et al. Detection of trisomy 7 in nonmalignant individuals at risk from lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:631-6.
- 90) Lyman GH. Risk factors for cancer. *Prim Care* 1992;19:465-7.
- 91) Morris KJ, Khanna P, Batchelo AL. Long term clearance of inhaled UO₂ particles from the pulmonary region of the rat. *Health Phys* 1990;58:477-9.
- 92) Uehamel F, Belayhque M, Pradel J. Organization of radiological control in uranium mines in France. In: International Atomic Energy Agency. *Radiological health and safety in mining and milling of nuclear materials*. Vol. 1. Vienna: IAEA;1964. p. 59-63.
- 93) Breslin AJ, George AC, Weinstein MS. Investigation of radiological characteristics of uranium mine atmospheres. Washington DC: United States Atomic Energy Commission, HASL-220; 1969.
- 94) Karajovic D, Kilibarda M, Panov D, Djuric D, Medjedovic M, Raicevic P, et al. Uranium in the urine of miners exposed to uranium compounds. In: International Atomic Energy Agency *Radiological health and safety in mining and milling of nuclear materials*. Vol 2. Vienna: IAEA; 1964; p. 443-50.
- 95) Booker DV, Chamberlain AC, Newton D, Stoff ANB. Distribution of radioactive lead following inhalation and injection. *Br J Radiol* 1969;42:457-61.
- 96) Mishima J, Parkhurst MA, Scherpelz RI, Hadlock DE. Potential behavior of depleted uranium penetrators under shipping and bulk storage accident conditions. Richland (WA): Battelle Pacific Northwest Laboratory; February 1985. Publication PNL-5415, UC-41.
- 97) Hanson WC. Ecological considerations of depleted uranium munitions. Los Alamos (NM): Los Alamos Scientific Laboratory; 1974 June. Publication LA-5559 UC-11.
- 98) Bartlett WT, Gilchrist RL, Endres GWR, Baer JL. Radiation characteristics and exposure rate measurements from cartridge 105-MM. APFSDS-T. Richland (WA): Battelle Pacific Northwest Lab; 1979. Publication PNL-2947.
- 99) Haseltine SD, Sileo L. Response of American black ducks to dietary uranium: a proposed substitute for lead shot. *Journal of Wildlife Management* 1983;47:1124-7.
- 100) Egert CM. Aluminum ion plating for corrosion protection of uranium. Oak Ridge (TN): Martin Marietta Energy Systems; 1985. Rev. 1. Y-DV-404.
- 101) Code of Federal Regulations CFR-10, Chapter 1. Washington DC: Nuclear Regulatory Commission (NRC); 1990.
- 102) Hursh JB, Neuman NF, Toribara T, Wilson H, Waterhouse C. Oral ingestion of uranium by man. *Health Phys* 1969;17:619-21.
- 103) Miller AC, Whittaker T, McBride S, Hogan J, Benson K, Siu H. Biomarkers for carcinogenesis: oncogenic activation by depleted uranium in vivo. *Proc Amer Assoc For Cancer Research* 1997;38:462
- 104) Abrams R, Seibert HC, Petts AM, Forker LL, Greenberg D, Postel S, Lohr W. Metabolism of inhaled plutonium in rats [abstract]. *Health Phys* 1959;2:172-4.

- 105) Scott KL, Axelrod DJ, Crowley J, Hamilton JG. Deposition and rate of plutonium, uranium and their fission products inhaled as aerosols in rats and man. *Archives of Pathology* 1949;48:31-54.
- 106) Recommendations of International Commission on Radiological Protection. *Brit J Radiol* 1955; Supplement 6: 1-91.
- 107) Langham WH. Determination of internally deposited radioactive isotopes from excretion analysis. *American Industrial Hygiene Association Journal* 1956;17:305-11.
- 108) West CM, Scott LM. Uranium cases showing long chest burden retention. *Health Phys* 1969;17: 781-91.
- 109) Chambers DR, Markland RA, Clary MK, Bowman RL. Aerosolization characteristics of hard impact testing of depleted uranium penetrators. Aberdeen (MD): Aberdeen Proving Grounds, US Army Armament Research and Development Command, Ballistic Res Lab. 1982. Publication ARBRL-TR-02435.
- 110) Mercer TT. Definitions of respirable activity. In: McCormick W, editor. *Aerosol technology and hazard evaluation*. New York: Academic Press; 1973.
- 111) Ensminger DA, Bucci SA. Procedures to calculate radiological and toxicological exposures from airborne releases of depleted uranium. Washington DC: The Analytical Science Corporation; 1980. Publication TR-3135.
- 112) Olenik C. The health physics concerns of a typical indoor depleted uranium (UE) firing range [MS Thesis]. Washington DC: Georgetown University; 1990.
- 113) Evans RD, Goodman C. Determination of the thoron content of air and its bearing on lung cancer hazards in inUestry. *J InUestr Hyg* 1940;22:89-96.
- 114) DeVillers AJ, Windish JP. Lung cancer in a fluorspar mining community. I. Radiation, UEst and mortality experience. *Br J InUestr Med* 1964;21:94-9.
- 115) Lundin FE, Wagoner JK, Archer VE. Radon daughter exposures and respiratory cancer, quantitative and temporal aspects. Washington DC: National Institute for Occupational Safety and Health and National Institute of Environmental Health Service; 1971. Joint monograph No. 1.
- 116) Bigu J. Theoretical considerations regarding the migration of ^{222}Rn and ^{220}Rn from uranium and thorium bearing underground environments. *Health Phys* 1994;67:60-4.
- 117) Zaire R, Notter M, Riedel W, Thiel E. Unexpected rates of chromosomal instabilities and alterations of hormone levels in namibian uranium miners. *Radiat Res* 1997;147:579-82.
- 118) Leach LJ, Maynard EA, Hodge HC, Scott JK, Yuile CL, Sylvester GE, Wilson HB. A five year inhalational study with natural uranium dioxide (UO_2) UEst. I. Retention and biologic effects in the monkey, dog and rat. *Health Phys* 1970;18:599-61.
- 119) Nonlux WS. Primary pulmonary neoplasms in domestic animals. *Southwestern Veterinary Journal* 1952;6:131-4.
- 120) Samet JM, Hornung RW. Review of radon and cancer risk. *Risk Anal* 1990;19:65-9.
- 121) Singh NP, Wrenn, ME. Is the beagle dog an appropriate experimental animal for extrapolating data to humans on organ distribution patterns of U, Th and Pu. *Health Phys* 1989;57:91-7.

- 122) Saccomano G, Huth GC, Auerbach O, Kuschner M. Relationship of radioactive radon daughters and cigarette smoking in the genesis of lung cancer in uranium miners. *Cancer* 1988;62:1402-7.
- 123) Hu QY, Zhu SP. Detection of DNA damage in sperminogenic stages of mice treated with enriched uranium fluoride by alkaline elution. *Radiat Environ Biophys* 1990;29:161-7.
- 124) Lin RH, Wu LJ, Lee CH, Lin Shiau SY. Cytogenetic toxicity of uranium nitrate in Chinese hamster ovary cells. *Mutat Res* 1993;319:197-9.
- 125) Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, Stukel TA, Weiss JE, Baron JA, et al. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1848-51.
- 126) Baur X, Marczyński B, Rozynek P, Voss B. Bronchopulmonary precancerous conditions and tumors. *Pneumologie* 1994;48:825-34.
- 127) Au WW, Wilkinson GS, Tynning SK, Legator MS, Al Zein R, Hallberg L, et al. Monitoring populations for DNA repair deficiency and for cancer susceptibility. *Environ Health Perspect* 1996;104 Suppl 3:579-82.
- 128) Lambert BE. The adequacy of current occupational standards for protecting the health of nuclear workers. *Occup Med* 1991;6:725-7.
- 129) Cole LW, Prewett SV, Bonifacio A. Challenges in decontamination of a depleted uranium manufacturing facility. Washington DC: Waste Management Symposium, 1989. Cited from: Olenik CJ. The health physics concerns of a typical indoor depleted uranium (UE) firing range [MS thesis]. Washington DC: Georgetown University; 1990. p. 68-9.
- 130) Dietz LA. CHEM-434-LAD: Investigation of excess alpha activity observed in recent air filter collections and other environmental samples [Unclassified Technical Report]. Schenectady (NY): Knolls Atomic Power Laboratory; 1980 January.
- 131) Uerakovic A, Hollins JG, Storr MC. The influence of age and sex on the metabolism of americium by rats. *Health Phys* 1973;24:541-7.
- 132) Hammond PB, Beliles RP. Metals. In: Casarett LJ, Uell J, editors. *Toxicología. The basic science of poisons*. 2nd ed. New York: MacMillan Publishing Company; 1980. p. 409-67.
- 133) Rosen LC, Gur D, Pan SI, Wals N. Long term removal of Am-241 using Ca-DTPA. *Health Phys* 1989;39:101-6.
- 134) Catsch A. *Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides*. Vienna: International Atomic Energy Agency; 1976.
- 135) Lloyd RD, Taylor GN, Boseman JJ, Mays CW, Atherton DR. Further comparison of Ca-DTPA and Zn-DTPA for removal of ²⁴¹Am from beagles. *Health Phys* 1979;35:858-62.
- 136) Balou JE. Preliminary evaluation of several chelating agents for plutonium removal. *Health Phys* 1962;8:731-6.
- 137) Taylor GN, Mays CW. Fatal injury induced by Ca-DTPA in dogs. *Health Phys* 1979;35:858-60.
- 138) Lushbaugh CC, Washburn LC. FDA-IND Approval for Zn-DTPA, new clinical agent for decorporation therapy of actinides. *Health Phys* 1979;36:471-2.
- 139) Volf V, Seidel A, Takada K. Comparative effectiveness of Ca-DTPA, desferrioxamine and their combination in removing transuranium elements from rats. *Health Phys* 1977;32:155-7.

140) UErbin PW, Jeung N, Jones ES, Weiti FL, Raymond KN. Removal of Pu (IV) and Am (III) from mice by LICAMS. Radiat Res 1981;87:387-91.

141) Stradling GN, Stather JN, Ham SE, Sumner SA. The use of puchel and DTPA for removing Pu-239 from the lungs of hamsters. Health Phys 1981;41:387-91.

142) Yatvin MB, Lelkes PI. Clinical prospects for liposomes. Med Phys 1982;9:149-75.

143) Bergeron RJ, Kline SJ. Catecholamide H-shaped ligands as actinide chelators. Radiochem Acta 1984;35:135-42.

144) Vanderbergh PA, Gonzales CF, Wright EM, Kunka BS. Iron-chelating compounds produced by soil pseudomonas: correlation with fungal growth inhibition. Appl Environ Microbiol 1983;46:128-34.

145) UErbin PW, Kullgren B, Xu J, Raymond KN. New agents for in vivo chelation of uranium (VI): efficacy and toxicidad in mice of multidentate catecholate and hydroxypyridinonate ligands. Health Phys 1997;72:865-79.

146) Henge-Napoli MH, Archimbaud M, Ansoborlo E, Metivier H, Gourmelon P. Efficacy of 3, 4, 3-LIHOPO for reUEcing the retention of uranium in rats after acute administration. Internat J Radiat Biol 1995;68:389-93.

✉Correspondencia:

Asaf Durakoviæ
Department of Radiology and Nuclear Medicine
Georgetown University School of Medicine
3430 Connecticut Avenue
Washington, DC 20008, USA
ASAF@compuserve.com

Efectos Médicos de la Contaminación Interna por Uranio
Asaf Durakoviæ
Departamento de Medicina Nuclear, Facultad de Medicina de la Universidad Georgetown, Washington D. C., USA.

© 1997 Croatian Medical Journal.
Marzo 1999 (Volumen 40, Número 1)

✉Otros boletines armas contra las guerras en los que hemos publicado o citado trabajos del UMRC :

113. Pruebas de Isótopos del uranio en civiles de Bagdad y Basora tras la Operación Libertad Iraqu.
Uranium Medical Research Center. UMRC.

72- Datos Básicos sobre el Uranio. Uranio Empobrecido (UE). La Radiación y el Cuerpo Humano. El uranio y las armas. Uranium Medical Research Center. UMRC.

65 - Armas de uranio "empobrecido" mitos y realidades. Centro de Investigaciones Médicas sobre el Uranio (UMRC)

57 Concentraciones y Concientes de los Isótopos de Uranio en la Fracción-Fina del Terreno Superficial de Bagdad y Basra Recolectado tras la Operación Libertad Iraqu. UMRC

55 La Concentración y Cociente de los Isótopos de Uranio en Orina de Civiles de la Región de Bibi Mahro tras las Recientes Operaciones Militares en la Zona Este de Afganistán. Coronel A. Durakovic , A. Gerdes , R. Parrish , I. Zimmerman , S. Gresham.

47 Los españoles que serán enviados próximamente a Afganistán no saben lo que les espera. Declaraciones del Coronel Dr. Asaf Durakovic, médico experto en radiactividad del Pentágono sobre la contaminación radiactiva. El Pentágono admite que el uranio empobrecido no lo es. Existen pruebas de la utilización de nuevas armas de destrucción masiva en Afganistán. Testimonios de las víctimas de la guerra de Afganistán y contactos para ayudar. Algunas cosas que no dicen los manuales de área (Iraq, Afganistán) del ejército español. Alfredo Embid. Asociación de Medicinas Complementarias.

37 La contaminación radiactiva encontrada en soldados norteamericanos, de retorno de Samawah, sur de Iraq, ha sido portada del New York Daily News, el 3 de Marzo de 2004, y ha originado otros artículos en Democracy Now!. La investigación se ha desarrollado en varios artículos que resumimos y de los que os damos sus enlaces al final. Alfredo Embid.

30 Centro de Investigaciones Médicas sobre el Uranio (UMRC). Contaminación por Uranio en Iraq. Petición urgente en nombre de la gente de Iraq.

17 Un informe del UMCR revela más datos sobre la contaminación radiactiva en Afganistán y abre el debate de si se utilizaron armas nucleares.

Contactos :

WEB: <http://www.umrc.net/>

Canada & International
Uranium Medical Research Centre
476 Parliament St., Suite 302
Toronto, Ontario, Canada M4X 1P2

United States
Uranium Medical Research Centre
3430 Connecticut Avenue - 11854
Washington, DC, USA 20008

Teléfono: (001) 416-465-1341
Fax: (001) 416-465-5961