



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

INFLUENCIA DE LOS AGENTES FISICOS Y
BIOLOGICOS EN LA PRODUCCION DE ALTE-
RACIONES CROMOSOMICAS EN UN GRUPO
DE INDIVIDUOS NORMALES.

T E S I S

Que para obtener el título de
QUIMICO FARMACEUTICO
BIOLOGO

p r e s e n t a :

MARIA MAGDALENA ANGELES PEREZ

23

1976



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CLAS T6.11
AGE 1976
FECHA 1976
PROC U-1 27



QUIM 01

Jurado asignado
originalmente
según el tema.

PRESIDENTE: ESTELA SANCHEZ DE JIMENEZ
V O C A L: ALVAR LORIA ACERETO
SECRETARIO: SALVADOR MARTIN SOSA
1er. SUPLENTE: FRANCISCO BOLIVAR ZAPATA
2do. SUPLENTE: LEONILA DE LA O MAESE

Sitio donde se desarrolló el tema: INSTITUCION MEXICANA DE ASISTENCIA
A LA NIÑEZ (I. M. A. N)

SUSTENTANTE:



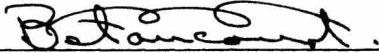
MARIA MAGDALENA ANGELES PEREZ

ASESOR:



SALVADOR MARTIN SOSA

SUPERVISOR TECNICO:



JOSE MIGUEL BETANCOURT RULE

Deseo agradecer a las siguientes personas su colaboración en la realización de este trabajo, especialmente al Dr. J. M. Betancourt por su constante y atinada guía, al Dr. Salvador Martín S. por su asesoría y a los señores profesores Dra. Estela Sánchez, al Q. Alvar Loria y a la Q. Leonila De la O.

Como un pequeño reconocimiento, dedico este trabajo a todos los que han colaborado en mi formación profesional: a mi abuelita Esperanza, a mi madre Graciela, a mis tías Rebeca y Piedad, a mi hermana Sol y a mi esposo Juan José.

Con cariño para Mayra.

CONTENIDO

INTRODUCCION.....	1
OBJETIVO.....	21
HIPOTESIS.....	21
MATERIAL Y METODO.....	24
RESULTADOS.....	31
DISCUSION.....	53
CONCLUSIONES.....	60
BIBLIOGRAFIA.....	62

INTRODUCCION

En los estudios cromosómicos llevados a cabo en numerosos laboratorios con diferentes objetivos, ya sea de tipo diagnóstico o de investigación se usan controles sanos niños o adultos. En la literatura se ha encontrado que estos individuos a pesar de ser considerados sanos presentan aberraciones cromosómicas y al comparar los porcentajes de las aberraciones cromosómicas presentes entre algunos de estos grupos se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

Por ejemplo en los estudios de Aula (1) y Nichols y cols. (2) se reportan del 3 al 5% de aberraciones cromosómicas en los adultos sanos tomados como controles y Harnden (3) por otro lado, en 19 adultos controles encuentra un promedio de 5.2% con una variación hasta de 13.3% de aberraciones cromosómicas. Estos estudios fueron hechos en poblaciones diferentes, geográficamente apartadas.

Betancourt y cols. han realizado varios estudios cromosómicos en niños desnutridos, encontrando diferencias significativas entre los controles usados para sus trabajos. Ejemplo: En los estudios cromosómicos practicados a niños con desnutrición avanzada (4), 13 adultos sanos tomados como controles presentaron aberraciones cromosómicas variando de cero a 7.1% con un promedio de 1.49% en 296 mitosis analizadas. Cuando estudiaron las alteraciones cromosómicas en niños con varicela y desnutrición avanzada (5), en los cromosomas de 20 adultos sanos usados como controles se encontró una variación de 1.4 a 6.6% de las alteraciones cromosómicas con un promedio de 1.3% en 736 células analizadas. En un estudio más (6), éste sobre efectos de

la radiación ionizante en cultivo de linfocitos de niños desnudados, en el cual se tomaron como controles a 8 niños, se obtuvo una variación de cero a 10.5% con un promedio de 5.8%.

La variabilidad de los datos reportados en la literatura acerca de las aberraciones cromosómicas que presentan personas presumiblemente sanas, así como la constante necesidad de conocer los efectos del medio ambiente en organismos sanos, han motivado un gran interés entre los investigadores por encontrar una posible relación entre dichas aberraciones cromosómicas y diferentes agentes productores de las mismas, entre los que se consideran compuestos químicos, radiaciones, infecciones virales, época del año, etc.

La afirmación anterior queda demostrada por el reporte de Littlefield y Goh (7), quienes hicieron un estudio de aberraciones cromosómicas en 10 hombres y en 21 mujeres controles durante tres años, haciéndose cultivos de linfocitos de estas personas a diferentes intervalos de tiempo. Primeramente trataron de encontrar la frecuencia y la variabilidad de las lesiones espontáneas y después de evaluar el significado biológico de las aberraciones cromosómicas encontradas. Observaron una gran variabilidad en la frecuencia y tipo de aberraciones cromosómicas, ligeramente mayor en mujeres que en hombres, sin poder llegar a relacionarlas con algún factor específico en particular, aunque en general relacionaron dichas aberraciones con la acción de agentes físicos, químicos y biológicos, así como en determinada época del año.

Para una mejor comprensión de los fenómenos que se han estudiado en el presente trabajo, se hará una breve revi---

sión de los aspectos relacionados con este tema.

Clasificación de los cromosomas humanos.- Debido a la técnica desarrollada por Moorhead y cols. (8) para la cosecha de cromosomas en mitosis, se han podido hacer numerosos estudios y por consiguiente ampliar nuestro conocimiento acerca de los mismos. Esta técnica se ha usado ampliamente para observar cromosomas humanos, llegándose a conocer todos con precisión. Los 46 cromosomas humanos tienen una longitud que varía de 1.4 a 7 micras. A grandes rasgos podemos decir que cada cromosoma está constituido por dos brazos o cromátides, dividido por una constricción primaria llamada centrómero por medio del cual el cromosoma se orienta sobre el huso en la metafase y permite que se segregue en la anafase (9). Algunos presentan constricciones secundarias, que son adelgazamientos pronunciados de las cromátides.

Los cromosomas han sido ordenados desde diferentes puntos de vista; una clasificación atiende a la posición del centrómero y se tienen:

Cromosomas metacéntricos.- El centrómero se encuentra dividiendo al cromosoma en dos brazos de igual longitud.

Cromosomas submetacéntricos.- El centrómero está colocado más cerca de un extremo y el cromosoma tiene un brazo más largo que otro.

Cromosomas acrocéntricos.- Tienen uno de sus brazos tan pequeño que es difícil de ser observado al microscopio óptico

co; generalmente estos cromosomas presentan en los brazos cortos una constricción secundaria muy pronunciada, dando lugar a dos estructuras esféricas en dichos brazos llamadas satélites.

La clasificación anterior, aunque útil, es arbitraria. Debido al auge de los estudios cromosómicos ha sido adoptada una clasificación internacional en Denver, Colorado, E. U. A. (1960) (10), en la que se acuerda lo siguiente: el término cariotipo se aplicará al arreglo sistematizado de los cromosomas de una sola célula. Los autosomas se numerarán del uno al veintidos en orden decreciente de longitud. Los cromosomas sexuales se denominarán X e Y, teniendo la mujer 22 pares de autosomas y un par de cromosomas X, con la fórmula $46/XX$, y el hombre 22 pares de autosomas, un cromosoma X y un Y con la fórmula $46/XY$. De acuerdo a su forma y tamaño se ordenarán los cromosomas en siete grupos:

Grupo A, cromosomas 1 - 3: Son cromosomas grandes con centrómero aproximadamente medio. Los tres pares son fácilmente reconocibles por el tamaño y por la posición del centrómero, siendo más submetacéntrico el par número 2.

Grupo B, cromosomas 4 - 5: Son de tamaño mediano con centrómero subterminal. El par 4 es un poco mayor que el 5.

Grupo C, cromosomas 6 - 12, además del X: Son cromosomas de tamaño mediano submetacéntricos, pero todos más pequeños que los del grupo B. El cromosoma X es muy semejante a los cromosomas más grandes del grupo, que son el par número seis. Este es el grupo que presenta mayor dificultad para la identificación.

ESQUEMA DE LOS CROMOSOMAS HUMANOS SEGUN LA
CLASIFICACION DE DENVER (1960)

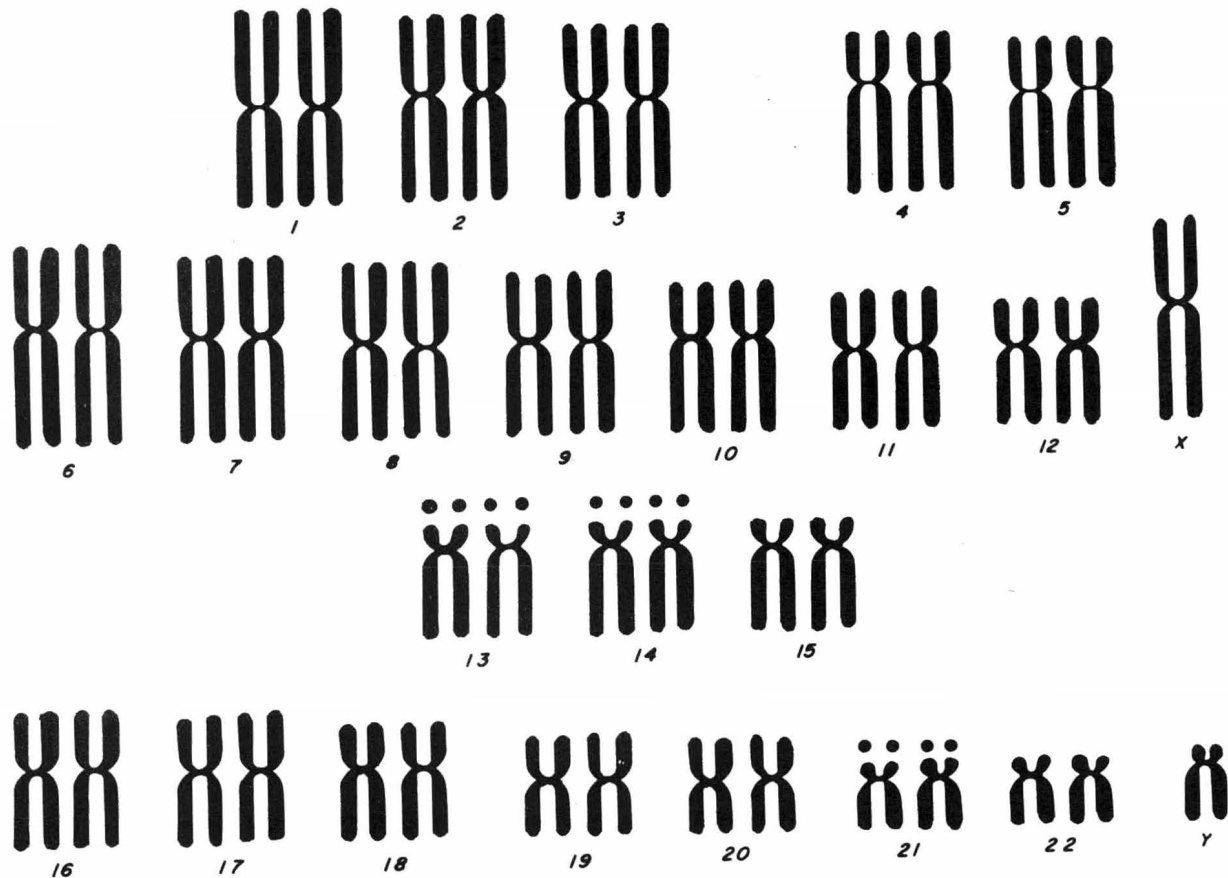


FIG. 1

Grupo D, cromosomas 13 - 15: Son los acrocéntricos más grandes; el par número 13 presenta satélites grandes, el 14 pequeños, y el 15 no los presenta.

Grupo E, cromosomas 16 - 18: Todos son cromosomas pequeños; el par 16 es metacéntrico y los pares 17 y 18 submetacéntricos, siendo el más submetacéntrico el par 18.

Grupo F, cromosomas 19 - 20: Metacéntricos más pequeños que los del grupo E.

Grupo G, cromosomas 21 - 22 e Y: Son los cromosomas acrocéntricos más pequeños; el par 21 presenta satélites y el cromosoma Y es un poco mayor en longitud que los otros dos pares.

En la figura No. 1 se encuentran representados los grupos de cromosomas anteriormente descritos.

Para 1963, debido a los avances logrados, se llevó a cabo una segunda reunión, ahora en Londres, Inglaterra, en la que se hicieron algunas modificaciones (11) a la clasificación original de Denver. Las modificaciones son las siguientes:

Grupo A: En muchas células se observa una constricción secundaria en la región proximal de los brazos del cromosoma 1.

Grupo B: Sin ninguna información que ayude a la identificación de los dos pares, se ha encontrado diferencia en la incorporación de timidina tritiada (H^3), que es más tardía en el par 5.

Grupo C: De los autosomas de este grupo cuatro fueron considerados relativamente metacéntricos y se numeran como 6, 7, 8 y 11. El cromosoma X se colocó en este grupo y se aceptó que en las mujeres normales el cromosoma X incorpora de manera característica la timidina tritiada en toda su longitud, y más tardíamente de como lo hacen los otros cromosomas del grupo.

Grupo D: Se encuentran satélites en los tres pares.

Grupo E: Con frecuencia se encuentra una constricción secundaria en la parte proximal de los brazos largos del par 16.

Grupo F: Sin información nueva.

Grupo G: Se han encontrado satélites en los pares 21 y 22; los brazos largos del cromosoma Y presentan una constricción secundaria y parecen divergir menos que los brazos de los demás cromosomas del grupo.

En la figura No. 2 se pueden observar los grupos cromosómicos anteriores.

Alteraciones cromosómicas:

Numéricas: El número cromosómico en cualquier entidad biológica es un dato importante, ya que no es difícil de comprender que está en relación directa con su estabilidad genética.

A la variación en el número cromosómico se le llama aneuploidía. Cuando un organismo adquiere un cromosoma supermu-

ESQUEMA DE LOS CROMOSOMAS HUMANOS SEGUN LA CLASIFICACION
DE LONDRES (1963)

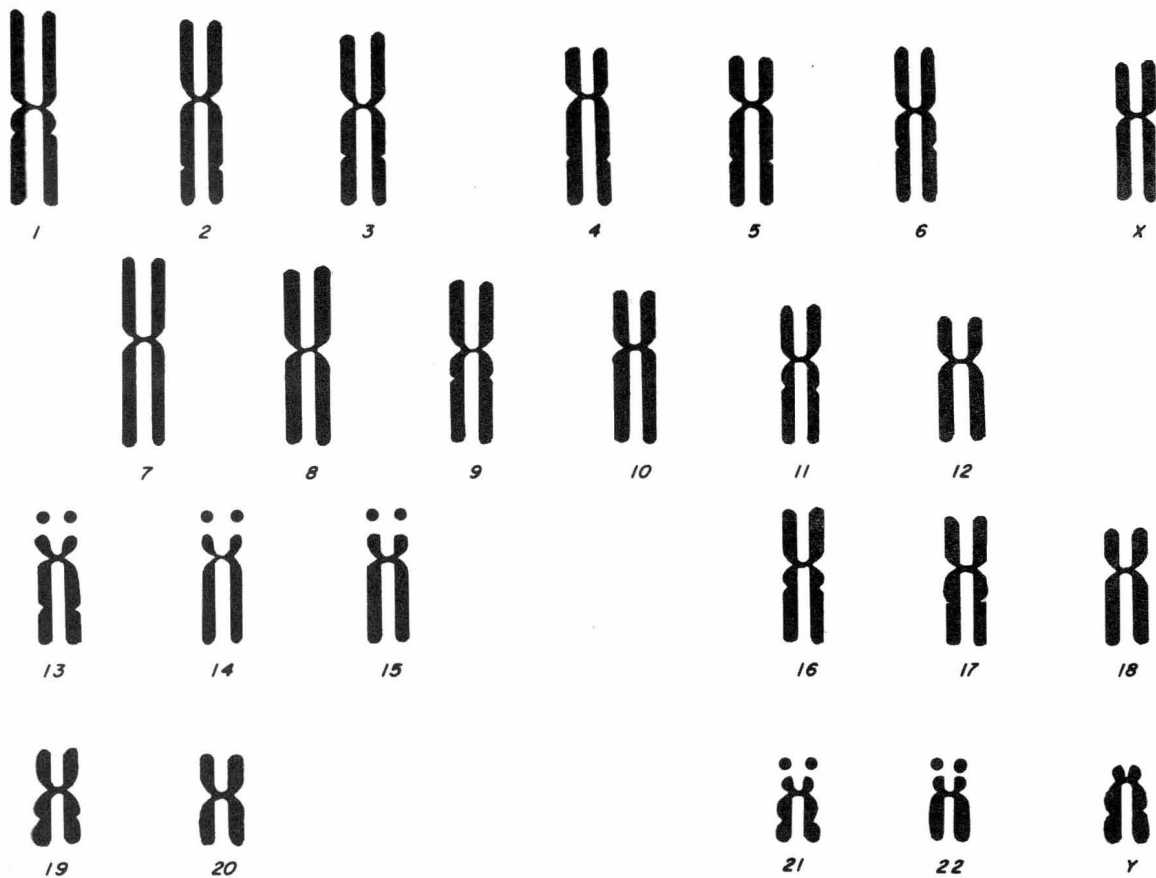


FIG. 2

merario se designa como $2n + 1$ y la pérdida correspondiente sería $2n - 1$, donde $2n$ es igual al número diploide normal. Una explicación de este fenómeno es la no disyunción, la cual implica una falla en la separación de dos cromosomas homólogos durante la anafase, por lo que ambos cromosomas del par van al mismo polo de la célula y pasan juntos a una de las células hijas. Estas alteraciones pueden presentarse tanto en los autosomas como en los cromosomas sexuales (11).

Estructurales: En general puede decirse que las lesiones provocadas en los cromosomas son de dos tipos, cromosómicas si las dos cromátides son dañadas y cromatídicas si el daño alcanza a una cromátide.

El principal factor que determina el tipo de lesión es la etapa del ciclo celular en la cual se produce el daño. Si el cromosoma está en la fase G_1 del ciclo celular, antes de que se realice la síntesis de ADN, el rompimiento se replica a lo largo de la segunda cromátide durante el período S y da como resultado una lesión cromosómica. Si el daño ocurre en el período S o en la fase G_2 , cuando el cromosoma es una doble estructura, se produce una lesión cromatídica (12).

Principales tipos de lesiones:

Lesión cromatídica.- Se presenta cuando un brazo cromosómico es lesionado, pero el fragmento no se separa ni se pierde de la secuencia del cromosoma.

Lesión cromosómica.- Es cuando la lesión se presenta

en los dos brazos del cromosoma, de la misma manera que el anterior.

Fragmento acéntrico.- Se encuentra cuando hay pérdida terminal de un brazo cromosómico.

Pérdida intersticial.- Los fragmentos acéntricos se observan como pequeños corpúsculos esféricos y el cromosoma incompleto.

Anillo acéntrico.- Se produce por el rompimiento doble de un brazo cromosómico, uniéndose los extremos de ese fragmento en forma de anillo y quedando, además, un cromosoma incompleto.

Anillo céntrico.- Se produce por lesiones en ambos brazos cromosómicos y unión de los extremos dañados; queda un anillo con un centrómero y se produce además, un fragmento acéntrico.

Translocación.- Ocurre cuando un cromosoma que se ha fragmentado, se le une un fragmento de otro, puede ocurrir entre cromosomas heterólogos.

Cromosoma dicéntrico.- Se forma por la unión de dos cromosomas que han perdido un fragmento; los extremos lesionados se unen y queda así una sola estructura con dos centrómeros. Se pueden encontrar también los fragmentos unidos.

Trirradios o tetrarradios.- Estos se producen cuando

se han lesionado tres o más cromosomas. los cuales se unen entre sí.

Los principales tipos de lesiones estructurales pueden ser observados en la figura No. 3.

Agentes productores de las alteraciones cromosómicas:

En la literatura (12) encontramos que las **alteraciones** cromosómicas anteriormente citadas, pueden ser provocadas por diferentes agentes, ya sean químicos, físicos o biológicos. En el presente trabajo se hará mayor hincapié en los dos últimos aspectos, ya que los químicos serán analizados en otra tesis.

El tipo de alteraciones cromosómicas inducidas dependerá de tres factores:

- 1.- La clase de mutágeno.
- 2.- La etapa del ciclo mitótico en la que las células son expuestas.
- 3.- El tiempo transcurrido hasta el momento de la cosecha.

Agentes químicos:

En los últimos años los compuestos químicos han alcanzado un gran interés como agentes productores de aberraciones cromosómicas, habiendo sido probados en diferentes sistemas tales como *Drosophila*, raíces de plantas superiores, bacterias y

ESQUEMA DE LAS PRINCIPALES ABERRACIONES CROMOSOMICAS QUE
PUEDEN OBSERVARSE CON EL MICROSCOPIO OPTICO.



LESION SIMPLE



LESION DOBLE



FRAGMENTO ACENTRICO



PERDIDA INTERSTICIAL



ANILLO CENTRICO



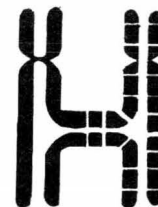
ANILLO ACENTRICO



INVERSION
PERICENTRICA



CROMOSOMA DICENTRICO



TRIRRADIOS
OTETARRADIOS

FIG. 3

hongos (12).

Los agentes químicos que presentan actividad mutagénica en humanos, usados a bajas concentraciones (mcg/ml), se encuentran en el cuadro número 1. Los más importantes desde este punto de vista son:

1.- Agentes alquilantes: La mayoría de ellos producen aberraciones cromosómicas en células de plantas o animales expuestas por corto tiempo en concentraciones menores de 10^{-6} M.

2.- Antibióticos: Se ha demostrado que "in vitro" producen aberraciones cromosómicas en niveles de mcg/ml. Los antibióticos derivados de Streptomyces se pueden dividir en tres grupos: a.- Inhibidores del ADN, como la mitomicina-C, streptonigrina y fleomicina. b.- Inhibidores de ARN, por ejemplo la actinomicina-D. c.- Inhibidores de las proteínas como la puromicina.

3.- Inhibidores del ADN y bases análogas: Aquéllos que se han estudiado con detalle como la arabinosil citosina, se ha encontrado que las aberraciones que produce son cromatídicas. A todos los compuestos de este grupo, que se encuentran en el cuadro número 1 se les ha probado su actividad mutagénica a excepción de los tres últimos que son objeto de controversia.

4.- Alcaloides y sustancias presentes en vegetales: La mayoría parecen ser inductores de aberraciones cromosómicas, aunque en el caso de la cafeína no es fácilmente demostrable su actividad mutagénica si se usan soluciones menores de 1%.

Hay otros compuestos altamente mutagénicos en sistemas no humanos y algunos de ellos se usan en clínica, por ejemplo compuestos mercúricos, hidrazinas y drogas relacionadas, hidroxilaminas.

Cuadro No. 1

Agentes químicos que han sido probados como productores de aberraciones cromosómicas en leucocitos de sangre periférica, expuestos "in vivo"^a o "in vitro"^b.

a.- Agentes alquilantes:

1. Etilaminas^b
2. Mileran^b
3. Trietilélmelanina^b
4. Mostaza nitrogenada^{ab}
5. Inmurán^{a+}
6. Piperazina^a
7. Tiotepa^{ab}
8. Ciclofosfamida^a
9. Miracil-D^b
10. Pirimetamina^b

b.- Antibióticos:

22. Mitomicina-C^b
23. Streptonigrina^b
24. Fleomicina^b
25. Streptomycina^b
26. Actinomicina-D^b
27. Puromicina

c.- Inhibidores de la síntesis del ADN y otros:

11. Deoxiadenosina^b
12. Arabinosil citosina^b
13. Tioguanina^b
14. Hidroxilamina^b
15. 5-Bromodeoxiuridina^b
16. 5-Fluordeoxiuridina^a
17. 6-Mercaptopurina^{ab}
18. 6-Azauridina^a
19. Dietilamida del ác. lisérgico^{ab}
20. Benceno^a
21. Factor plasmático^{ab}

d.- Alcaloides y sustancias presentes en vegetales:

28. Cafeína^b
29. 8-etoxi-cafeína^b
30. Teofilina^b
31. 8-hidroxiquinoleína^b

+ Estudiado sólo en células de médula ósea.

Tomado de: Evans, H. J. (12).

Agentes biológicos:

Los virus junto con las radiaciones y los productos químicos, han alcanzado últimamente gran importancia como agentes del medio ambiente capaces de producir efectos citogenéticos. La interacción virus cromosoma es de importancia potencial en la producción de mutaciones somáticas que quizá sean la clave en la muerte celular, carcinogénesis, envejecimiento, teratogénesis y en mutaciones de células somáticas y germinales (13).

Hampar y Ellison en 1961 (14), fueron los primeros en describir rupturas cromosómicas asociadas con infecciones virales, en una línea celular de hámster chino.

Los estudios "in vivo" en pacientes con síndromes víricos han incluido resultados positivos y negativos. En 1962 Nichols y cols. (15) reportaron rupturas cromosómicas en cultivos de linfocitos de pacientes con sarampión; estas observaciones en sarampión fueron confirmadas por Aula (1) y por Gripenberg (16) y además fueron observadas en pacientes con varicela, en personas después de ser vacunadas contra la fiebre amarilla y en pacientes con meningitis aséptica, parotiditis y hepatitis infecciosa. Harnden (3) y Tanzer y cols. (17) no encontraron rupturas cromosómicas en pacientes con sarampión. En el cuadro No. 2 pueden observarse los diversos tipos de virus capaces de producir lesiones cromosómicas en distintos sistemas celulares.

Las diferencias en las observaciones hechas por distintos investigadores no han sido explicadas y, según Nichols (13) quizá puedan deberse a: la presencia de un segundo virus que pudiera actuar como un agente de enlace o que produjera in-

terferencia; el tipo de mutantes virales; factores que influyan en la restitución de las rupturas. Además de lo anterior, a factores técnicos.

Se han observado tres tipos de cambios visibles al microscopio óptico, en relación con la infección viral. El primero de ellos es la lesión cromatídica. Se presenta en el estado agudo, en las primeras divisiones después de la adición del virus. Este tipo de aberración cromosómica ha sido observado tanto en sistemas "in vivo" como "in vitro", causada por virus de varicela zoster, adenovirus tipo 5, 7 y 12, SV-40, poliovirus, virus del sarcoma de Rous, papiloma de Shope, de la rubeola, de la hepatitis infecciosa, de la parotiditis, virus que producen meningitis asépticas, virus Columbia SK. En divisiones mitóticas posteriores pueden observarse rearrreglos cromosómicos.

El segundo tipo es la pulverización cromosómica, que aparece como una fragmentación severa y desespiralización del material cromosómico; se observa más comunmente en sistemas "in vitro", aunque también "in vivo". Originalmente se pensó que el material desespiralizado y fragmentado eran cromosomas en metafase, pero en recientes trabajos usando timidina tritiada (H^3) y autorradiografía, se ha observado que el material pulverizado es material cromosómico en el período de síntesis de ADN o período S. Los virus capaces de producirla son: herpes simple, varicela zoster, adenovirus tipo 12, virus de la rubeola, virus vacunal de la fiebre amarilla, virus Sendai y virus del Newcastle.

La tercera anomalía es la que incluye la alteración del huso acromático y del mecanismo mitótico. Estas alteraciones producen cambios en el número cromosómico.

Cuadro No. 2

Virus que inducen rupturas cromosómicas		
VIRUS	SISTEMA CELULAR	TIPO DE LESION
Herpes simple	Hámster chino "in vitro"	Lesión simple (l.s.)
" "	Pulmón humano "in vitro"	Pulverización, l. s.
Herpes zoster	Pulmón humano "in vitro"	Pulverización, l. s.
Adenovirus tipo 12	Hámster chino "in vitro"	Pulverización, l. s.
" " "	Leucocitos humanos "in vitro"	l.s.
SV-40	Fibroblastos humanos "in vitro"	l.s.
"	Riñón humano "in vitro"	l.s.
Polioma	Hámster chino "in vitro"	l.s.
V. del sarcoma de Rous.	Leucocitos humanos	l.s.
V. de sarampión	Leucocitos humanos "in vivo"	l.s.
" " "	Fibroblastos humanos "in vivo"	l.s.
" " "	Cultivo de tejido humano	Pulverización
V. de la fiebre amarilla	Leucocitos humanos "in vivo"	Pulverización
V. de la rubeola	Células h. diploides "in vivo"	l.s.
" " " "	Leucocitos "in vivo"	l.s.
V. de la menin. asép.	Leucocitos "in vivo"	l.s.
V. de la hep. infec.	Leucocitos "in vivo"	l.s.
" " " " "	Médula ósea "in vivo"	l.s.

Tomado de: Nichols W. W.: (13)

Posibles mecanismos en la producción de alteraciones cromosómicas inducidas por virus:

Sobre este tema se han realizado trabajos muy interesantes, pero ninguna respuesta concreta se ha dado. Algunos mecanismos para la formación de la lesión cromatídica incluyen: inhibición de la síntesis de ADN, interferencia en la síntesis de proteínas, efectos producidos por los lisosomas celulares y combinación directa del virus con el ácido nucleico. En apoyo a estos posibles mecanismos y en base a la revisión de Nichols (18), podemos presentar los siguientes datos:

La inhibición de la síntesis de ADN ha sido postulada debido a la similitud que existe entre las rupturas cromosómicas inducidas por virus y las producidas por un grupo de nucleósidos que inhiben la síntesis de ADN (19).

Se ha observado que la 5-fluordioxiuridina y la desoxiadenosina producen efectos cromosómicos en células de vegetales, morfológicamente indistinguibles de las producidas por virus. Observaciones similares fueron hechas en células de mamíferos usando arabinosilcitosina y desoxiadenosina y arabinosiladennina. En estudios confirmativos se llegó a la conclusión de que tanto los inhibidores de la síntesis de ADN como los virus producen inhibición mitótica, producen defectos después de poco tiempo de exposición y ambos tienen similitudes en la localización de las rupturas cromosómicas.

Otro mecanismo fue propuesto por Allison y Paton (20) quienes sugieren como primer evento la ruptura de las membranas lisosomales y posteriormente el daño cromosómico por las enzi--

mas hidrolíticas liberadas de los lisosomas; lo anterior se fundamentó en la inducción de rupturas cromosómicas en células de fibroblastos humanos después del tratamiento con colorantes vitales, como naranja de acridina y rojo neutro, los cuales sensibilizan a las membranas lisosomales, así que cuando se exponen a la luz visible se rompen las membranas y liberan las enzimas que contienen. Aula y Nichols (21), usando colorantes citoquímicos, encontraron resultados negativos para el mismo experimento.

Sobre el tercer punto se han realizado varios trabajos, en especial con el fin de seguir la partícula viral en una célula infectada, con la esperanza de que ésto daría la clave del mecanismo de ruptura cromosómica y especialmente para saber si es o no necesario que el ácido nucleico viral sea incorporado dentro del genoma celular para producir sus efectos. El primer trabajo a este respecto fue realizado en 1965, se usaron virus del herpes simple y células de hámster chino. Los virus usados no estaban marcados y la timidina se añadió poco tiempo antes de la fijación de las células. En los estudios realizados por Nichols y cols. (22) a este respecto, usaron adenovirus tipo 12, marcados primeramente con timidina tritiada y cultivos del linfocitos humanos, los virus se añadieron antes de la síntesis de ADN para asegurarse de que están activos; el virus se adhiere y entra a la célula pero no se replica.

El trabajo más definitivo fue el reportado por Sambrook y cols. (23); en el cual la evidencia de la unión covalente entre el ADN del virus SV-40 al ADN celular se obtuvo usando técnicas de hibridización de ácido nucleico.

De lo anterior se deduce que la multiplicación viral

no es necesaria para la inducción de anomalías cromosómicas.

En los sistemas en los que se producen pulverizaciones por virus de sarampión, Norrby y cols. (24) demostraron que es posible inducir el efecto con la fracción no infecciosa del virus que posea la actividad hemolítica. Sin embargo no hay efecto con el virus muerto por calentamiento o fracciones que contengan solamente la actividad hemaglutinante. Lo mismo obtuvieron Cantell y cols. (25) con virus Sendai, al usar partículas no infecciosas producidas por irradiaciones con UV y lograr con ellas pulverizaciones cromosómicas.

El conjunto de estudios enumerados anteriormente, sugieren que los virus son capaces de inducir las aberraciones cromosómicas por varios mecanismos.

Agentes físicos:

El primero de los agentes físicos que se conoció como productor de aberraciones cromosómicas fueron los rayos X. Todas las formas de energía radiante, incluyendo los rayos gamma de explosiones atómicas y la luz ultravioleta son potentes mutágenos y clastógenos en todos los organismos incluyendo el hombre. Se sabe que algunas vibraciones y cambios bruscos de temperatura especialmente el frío, son capaces de producir rupturas cromosómicas en todo el cuerpo incluyendo las gónadas (26).

Dentro de los agentes físicos, los de mayor importancia para el hombre son las radiaciones, sean ionizantes o no ionizantes.

Entre las radiaciones no ionizantes se encuentran las ultravioleta, las cuales transfieren su energía produciendo exitación de átomos y moléculas, cuyos electrones alcanzan niveles energéticos más altos, pero sin abandonar el átomo, por lo que también interaccionan con la materia (27).

Las radiaciones ionizantes, como los rayos X, rayos gamma y partículas alfa, se caracterizan porque al interaccionar con la materia desplazan electrones de sus órbitas, los que a su vez ionizan otros átomos.

Los rayos X son ondas electromagnéticas con longitud de onda muy corta y una frecuencia que oscila aproximadamente de 3×10^5 a 3×10^{22} ciclos por segundo. Se originan a partir de rayos catódicos que inciden en una placa metálica (anticátodo) dentro de un tubo mantenido en un vacío relativo, por medio de un gas residual. Cuando los electrones del cátodo golpean al anticátodo, ionizan muchos de los átomos de la capa superficial del metal. Al penetrar a los átomos, los electrones remueven por colisión un electrón de su nivel interior, de tal manera que el lugar vacío que dejan es ocupado por un electrón de la capa siguiente, el cual emite simultáneamente un fotón de energía al pasar al espacio vacante. Los lugares vacantes se van ocupando por electrones de los niveles subsecuentes y en esta forma un solo átomo puede emitir diferentes longitudes de onda.

Al ser expuesto un organismo a las radiaciones, se efectúan muchos cambios a diferentes niveles de su organización, además de algunos efectos sorprendentes como la profunda alteración producida por una pequeña cantidad de energía sobre los te

cidos. En algunos casos pasa mucho tiempo entre la absorción de energía y la aparición de algunos efectos, mientras que en otros los efectos se presentan con gran rapidez.

Se ha establecido que los primeros cambios que ocurren en el material biológico expuesto a las radiaciones suceden a nivel molecular, tanto en las grandes moléculas (ADN, enzimas) como en las pequeñas (ATP, coenzimas). Entre los daños moleculares que se han descrito están: 1.- Cambios en la estructura de las proteínas, debido por ejemplo a la agregación de moléculas, a la formación de nuevos grupos terminales, a la inactivación de enzimas al oxidarse los grupos SH, a la descarboxilación y a la deaminación de los aminoácidos, etc. 2.- A la disminución de la síntesis de ADN. 3.- La formación de peróxidos de ácidos grasos. 4.- También a la radiolisis del agua, con la formación de radicales libres producen numerosos cambios en las demás moléculas que constituyen la célula. Estos y muchos otros cambios moleculares se han observado después de la irradiación (28).

Las posibles fuentes de rayos X, rayos gamma y partículas alfa incluyen exposiciones ocupacionales, exposiciones accidentales y exposiciones a consecuencia de pruebas o guerras nucleares; por lo tanto forman parte de nuestro medio ambiente actual.

En cuanto a las exposiciones por causas clínicas, en un trabajo acerca de factores del medio ambiente, Evans (12) llega a la conclusión de que dosis relativamente bajas de rayos X recibidas en regiones importantes del cuerpo, pueden ser fácilmente detectadas por un aumento en la cantidad de aberraciones cromosómicas, es decir, que pequeñas cantidades de radiación

es cuyo efecto no se conoce en el individuo producen un daño genético considerable en las células somáticas.

Las exposiciones ocupacionales tienen importancia en nuestros días debido al constante uso médico que se les da; así, diversos laboratorios han encontrado aumentos significativos en la frecuencia de aberraciones en personas que periódicamente reciben pequeñas dosis de fuentes externas. En el trabajo de Evans (12) se menciona que las 36 personas estudiadas por Norman, quienes han recibido dosis acumulativas de 10 a 98 rads en un período de 7 a 16 años, con una dosis media de 1.4 rads por año, en los controles no se observaron ni anillos ni cromosomas dicéntricos en 5 784 células, pero en las 14 834 células de individuos irradiados encontraron 14 dicéntricos y 17 anillos. En otro estudio realizado por Evans (12) en 67 hombres los datos obtenidos son muy semejantes a los anteriores.

En el cuadro No. 3 se muestran los principales clastógenos físicos.

OBJETIVO

En el presente estudio se ha buscado una posible relación entre el índice individual de aberraciones cromosómicas y diferentes agentes físicos y biológicos productores de éstas, y por la posible relación en el tiempo, el estudio se realizó en seis meses consecutivos.

HIPOTESIS

La hipótesis de trabajo es que cada individuo puede

Cuadro No. 3

Clastógenos Físicos

- | | |
|--|-----------------------------|
| + Fuerza centrífuga. | +++ Cambios de temperatura. |
| + Campos electromagnéticos. | +++ Dióxido de Torio. |
| +++ Medio de cultivo irrad. | +++ Torotrast. |
| +++ Plasma irradiado. | +++ Luz ultravioleta. |
| +++ Alimentos irradiados. | + Ingravidez. |
| +++ Isótopos I^{131} P^{32} H^3 C^{14} | + Vibraciones sónicas. |
| +++ Rayos gamma. | +++ Rayos X. |
- + Clastogénico o mutagénico en microorganismos, hongos, plantas superiores, invertebrados o vertebrados excepto mamíferos.
- ++ Clastogénico en mamíferos no humanos. No probado en humanos.
- +++ Clastogénico en células humanas tanto "in vitro" como "in vivo".

Tomado de: Shaw, M. W. (26).

presentar aberraciones cromosómicas en diferente proporción, relacionadas al tipo y cantidad de agentes ambientales productores de aberraciones cromosómicas a los que está sometido voluntaria o involuntariamente en determinado momento.

MATERIAL Y METODO

El grupo de estudio se integró con 24 adultos, trece del sexo femenino y once del masculino, escogidos al azar dentro del personal de laboratorios de la Institución Mexicana de Asistencia a la Niñez (IMAN). A cada individuo se le practicó mensualmente un estudio cromosómico (cuadros No. 4 y 5) durante seis meses, comprendidos de marzo a agosto de 1974. Simultáneamente se aplicó un cuestionario cuyo contenido está orientado a tratar de descubrir los agentes físicos, químicos y biológicos a los que estaban expuestos estos individuos y que podían producir aberraciones cromosómicas (cuadro No. 6).

Contenido del cuestionario:

Agentes físicos:

1.- Exposición a radiaciones, se tomó en cuenta el tipo de radiación, la región del cuerpo que estuvo expuesta y se cuantificaron por número de placas tomadas o tiempo de exposición; asimismo se anotó cuando el individuo había estado expuesto en forma directa o cuando la exposición había sido indirecta. Entre las radiaciones que se tomaron en cuenta estuvieron: rayos X, radiaciones de isótopos (H^3 , C^{14}) y luz ultravioleta.

2.- Temperatura corporal, se registraron las elevaciones de temperatura por arriba de $38.5^{\circ} C$.

Agentes biológicos:

Se incluyeron las enfermedades de etiología viral o

bacteriana, cuantificándose solamente por presencia o ausencia de las mismas. Se clasificaron según la región del cuerpo afectada en: padecimientos de vías respiratorias que comprenden gripe, bronquitis y sinusitis; padecimientos del tracto digestivo, se incluyó exclusivamente a la diarrea; en cuanto a los padecimientos dermatológicos se incluyeron a la alergia y el rash.

A las personas del sexo femenino se les registró su fecha de menstruación más proxima al estudio cromosómico y la posibilidad de la administración de anticonceptivos, teniéndose en cuenta el tipo de éstos y su cuantificación se hizo dependiendo de la vía de administración.

Método seguido para el estudio de los cromosomas:

Obtención de sangre:

Con una jeringa estéril que contenga 0.1 ml de heparina (como anticoagulante) de tal manera que moje las paredes de la jeringa, extraer 3 ml de sangre periférica por punción venosa. Agitar suavemente la jeringa para favorecer la mezcla de la sangre con la heparina.

Cultivo de linfocitos (29):

Preparar un frasco estéril de 60 ml tipo antibiótico con la siguiente mezcla: 4 ml de medio Mc Coy (30) (GIBCO), 1 ml de suero fetal de ternera (GIBCO), 0.25 ml de fitohemaglutinina-M (GIBCO) y 0.02 ml de solución antibiótica (penicilina-streptomina, GIBCO).

Añadir 4 gotas de sangre de una persona del sexo femnino y 4 gotas de una persona del sexo masculino. Incubar por 72 horas a 37°C. Agregar 0.05 ml de una solución de colcemida (CIBA), concentración de 2 mcg/ml, e incubar durante una hora.

Cosecha de linfocitos (8):

Pasar el contenido del frasco mediante pipeta pasteur a un tubo cónico de centrifuga de 15 ml. Centrifugar durante 10 min. a 1 000 rpm. Con pipeta pasteur eliminar el sobrenadante. Adicionar agua destilada hasta un volumen de 6 ml y agitar hasta desintegrar el botón formado. Dejar en reposo a 37°C durante 15 min. y centrifugar nuevamente a 1 000 rpm, durante 10 min. Eliminar el sobrenadante con pipeta pasteur.

Fijación:

Agregar 3 ml de fijador (tres partes de alcohol metílico y una de ácido acético) recién preparado y frío, mezclar con una pipeta pasteur. Dejar en reposo durante 30 min. y centrifugar 10 min. a 1 000 rpm. Retirar el sobrenadante con pipeta pasteur, agregar 2 ml de fijador y resuspender. Centrifugar nuevamente 10 min. a 1 000 rpm. y extraer el sobrenadante, dejando solamente 0.5 ml en el fondo del tubo.

Preparación de laminillas:

Sumergir portaobjetos escrupulosamente limpios y desgrasados en agua destilada a temperatura cercana a la de congelación. Sobre el portaobjetos frío y que contenga una película de agua, se dejan caer tres gotas de una pipeta pasteur que con

tenga la suspensión preparada como se indicó anteriormente. Soplar enérgicamente y pasar sobre una llama suave.

Tinción:

Introducir las laminillas por 20 min. en la solución colorante recién preparada (4 partes de Giemsa y 36 partes de agua destilada).

Montaje:

Dejar caer una gota de resina sobre el portaobjetos, colocar un cubreobjetos y ejercer presión sobre él.

Las preparaciones obtenidas se clasificaron mediante una tabla de números aleatorios (31) para su distribución al azar y para que al hacer la revisión no se identificara a que persona del grupo pertenecían los cromosomas analizados.

Se revisaron 50 mitosis como mínimo por individuo por mes. Como las laminillas incluían mitosis de un individuo del sexo masculino y mitosis de un individuo del sexo femenino, la revisión de la pareja se concluía hasta que se completaran 50 mitosis de ambos individuos, aún cuando se hubieran revisado más de 50 mitosis pertenecientes al sexo contrario. En los dos casos de mujeres que sobraron al sembrar se mezclaron sangres de dos de los once hombres con ellas, de esta manera si por azar aparecen 50 y 50 mitosis en un conteo por pareja, al sumar el total de mitosis de hombres y de mujeres daría 650 en cada caso. La revisión se realizó en un microscopio (Carl Zeiss) con un aumento de 1 000, analizando sólo mitosis completas con cromosomas

Cuadro No. 4

Edades de los individuos del sexo femenino incluidos en el estudio y sus claves respectivas

CLAVE	NOMBRE	EDAD+
1	RMAA	25
2	MMAP	22
3	JCC	22
4	MTO	24
5	MNMS	32
6	NLPM	21
7	NGG	24
8	BBI	24
9	SAC	33
10	EME	35
11	MIIP	26
12	DLM	31
13	IAG	44

+ Edad expresada en años.

Cuadro No. 5

Edades de los individuos del sexo masculi
no incluidos en el estudio y sus claves
respectivas.

CLAVE	NOMBRE	EDAD+
14	JMBR	26
15	GLH	28
16	LCS	37
17	JTC	24
18	MJIT	22
19	AAM	28
20	LMC	23
21	FGC	22
22	ANA	29
23	MMC	26
24	COM	29

+ Edad expresada en años.

Cuadro No. 6. Cuestionario aplicado al grupo de estudio:

Nombre Sexo Fecha de nacimiento

Edad al primer cultivo

marzo abril mayo junio julio agosto

Antibióticos (tipo)
cantidad

Vitaminas (tipo)
cantidad

Acido acetil salicílico
cantidad

Calmantes (tipo)
cantidad

Estimulantes (tipo)
cantidad

Café (tazas)

Refrescos (cantidad)

Té (tazas)

Edulcorantes (tipo)
cantidad

Cigarros (número)

Bebidas alcohólicas (cantidad)

Radiaciones (tipo)
región del cuerpo y dosis

Pad. vías resp. sup.

Pad. vías resp. inf.

Alergia (frecuencia)

Diarrea (frecuencia)

Fiebre (frecuencia)

Rash (frecuencia)

Anticonceptivos (tipo)
cantidad

bien dispersos, anotando el número cromosómico y las alteraciones observadas.

RESULTADOS

En los estudios cromosómicos realizados durante este trabajo, en 144 cultivos de linfocitos fueron analizadas 8 967 mitosis, de las cuales 5 434 (60.6%) pertenecieron a las personas del sexo femenino y 3 533 (39.4%) a las del masculino (cuadro No. 7). Se analizaron 1 901 mitosis (21.2% del total) más del sexo femenino que del masculino, proporción que no se había previsto, ya que las sangres tanto de hombres como de mujeres se sembraron bajo las mismas condiciones, inclusive mezcladas en un solo cultivo y el análisis al microscopio fue realizado al azar. Para el análisis estadístico de estos datos, primero se obtuvo la desviación estándar y después por medio de la prueba de "t" de Student (31), se encontró que la diferencia entre el número de mitosis masculinas y el número de mitosis femeninas sí es significativa con $t = 33.7$; g.l. = 1; $p < 0.001$

Se planeó analizar 50 mitosis como mínimo por individuo y por mes; en 20 ocasiones, de las cuales fueron 15 del sexo masculino y 5 del femenino, se analizaron menos de 50 mitosis, en un rango de 25 a 49, lo cual se debió a la escasa proliferación de los linfocitos. El análisis se realizó al azar hasta completar 50 mitosis de un sexo como mínimo, aunque el del otro sexo haya pasado de esa cifra, por lo que en 79 análisis (57 femeninos y 22 masculinos) se registraron más de 50 mitosis por individuo; como máximo se registraron 136 mitosis del caso número 6 en el mes de mayo.

Cuadro No. 7

Total de frecuencia y tipo de aberraciones encontradas durante seis meses.

	No. total de células analizadas	No. de cél. con aberr.	No. total de aberraciones	Total de cada tipo de aberración						
				A	B	C	D	E	F	G
Mujeres	5 434	154	184	65	44	64	6	4	1	0
Hombres	3 533	70	74	30	5	34	0	1	1	3
Total	8 967	224	258	95	49	98	6	5	2	3

A= Lesión cromatídica
 B= Lesión cromosómica
 C= Fragmento
 D= Cromosoma dicéntrico

E= Trirradio y tetrarradio
 F= Translocación
 G= Endoreduplicación

El individuo que durante todo el estudio presentó mayor número de mitosis analizadas fue el caso 12 con 511 mitosis y el que presentó menor número fue el caso 24 con 261 (cuadro No. 8).

De las 8 967 mitosis analizadas en 144 casos, 224 tuvieron aberraciones cromosómicas (95 casos); de las mitosis con aberraciones 154 fueron femeninas (en 52 de 78 casos) y 70 masculinas (en 43 de 66 casos).

A lo largo del estudio se registraron todo tipo de aberraciones cromosómicas (528 en total), desde las más sencillas, en donde el daño involucra a un solo cromosoma, hasta las más complejas donde el daño afecta a dos o más cromosomas. El tipo de aberración cromosómica que se presentó con mayor frecuencia fue el fragmento, 37.98% de las aberraciones encontradas, y todos los individuos la presentaron en mayor o menor proporción; el caso 10 presentó 9 fragmentos, en contraste con los casos 4, 12, 16 y 21 que sólo presentaron un fragmento. La lesión ("deletion") cromatídica se encontró en un porcentaje muy semejante (36.82%), distribuyéndose en toda la población estudiada. La translocación se registró más esporádicamente (0.77%). Aunque con muy baja incidencia, se registraron también trirradios y tetrarradios (1.93%) (cuadro No. 8). Algunos de los tipos de aberraciones mencionados se ilustran en la figura No. 4.

Todos los individuos del estudio presentaron un número cromosómico de 46, a excepción del caso 22 que en el 7% de las células analizadas presentó un número cromosómico de 47 con la fórmula 47/XYX. En los cuadros No. 10 y No. 11 pueden observarse el número de mitosis analizadas y de aberraciones que presentaron cada uno de los individuos durante los seis meses de estudio.

Cuadro No. 8. Tipo y frecuencia total de aberraciones cromosómicas por individuo durante seis meses:

caso	No. de mitosis analizadas	No. de mitosis con aberraciones	A	B	C	D	E	F	G	total de ab.
1	466	19	14	2	8	2	1			27
2	348	9	1	4	3	1				9
3	380	30	10	19	3		2			34
4	426	3	1	1	1		1			4
5	205	15	8	2	6			1		17
6	435	12	7	2	6	1				16
7	402	9	2	2	6					10
8	481	15	6	5	3	2				16
9	479	6	4		2					6
10	388	10	2	2	9					13
11	348	12	3	5	8					16
12	511	3	3		1					4
13	325	11	4		8					12
14	353	7	3		4					7
15	317	8	2	2	4					8
16	294	4	2	1	1					4
17	378	7	4		3				1	8
18	359	8	4	1	3					8
19	265	7	6		2					8
20	342	8	2		5			1		8
21	318	4	3		1					4
22	368	7			6		1		1	8
23	276	6	2		4				1	7
24	261	4	2	1	1					4

A= Lesión cromatídica
 B= Lesión cromosómica
 C= Fragmento
 D= Dicéntrico

E= Trirradio y tetrarradio
 F= Translocación
 G= Endorreduplicación

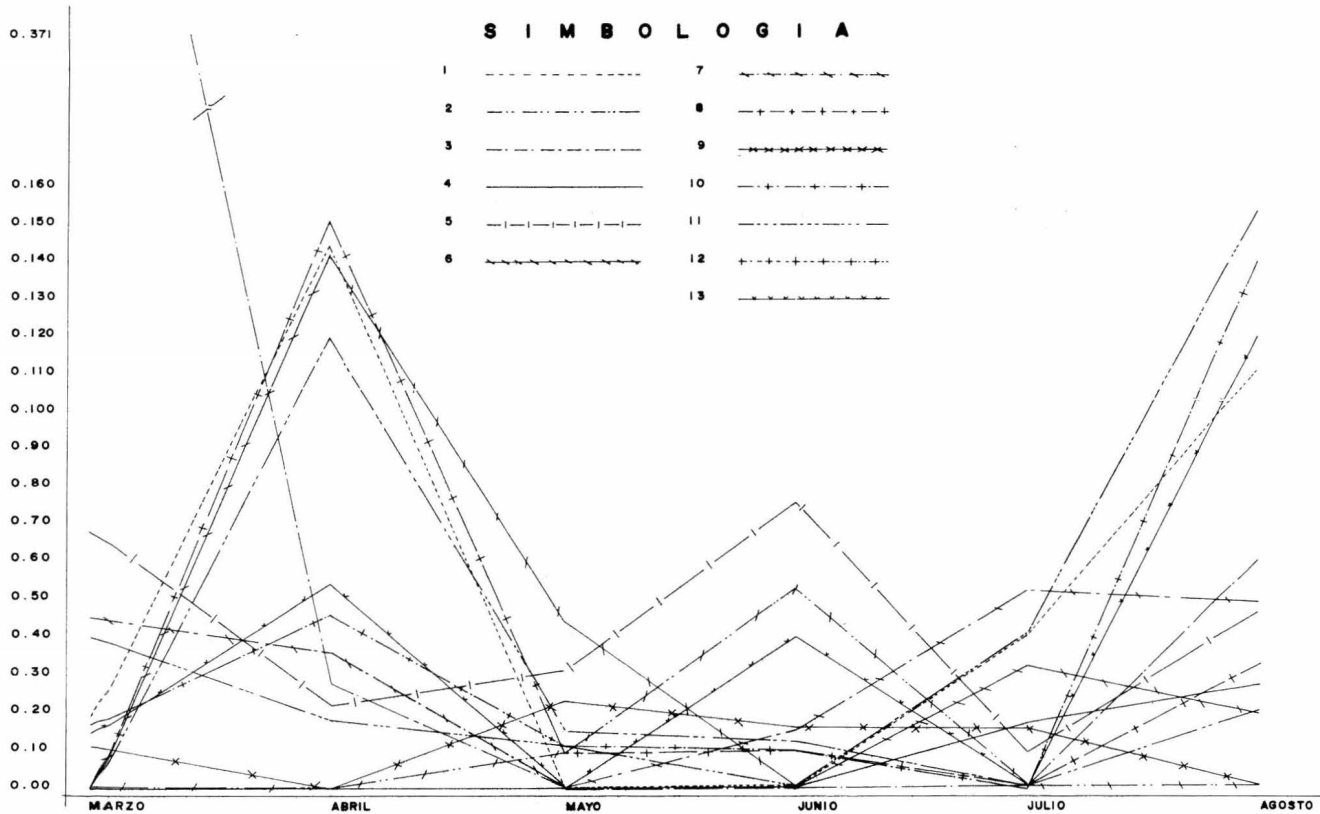
En conjunto puede decirse que las mitosis femeninas presentaron mayor número de aberraciones, 184, comparándose con 74 encontradas en las mitosis masculinas. No se observó diferencia en el tipo de aberración cromosómica presentada, y éstas se distribuyeron indistintamente tanto en los individuos del sexo masculino como en los del femenino.

Al elaborarse un cuadro con la proporción de aberraciones cromosómicas presentes en cada uno de los individuos del estudio, a lo largo de los seis meses (cuadro No. 9), se puede observar que se presentó desde un máximo de 0.371, caso 3 en el mes de marzo, hasta un mínimo de cero en varios casos en todos los meses. Los 24 individuos presentaron proporciones que tuvieron amplia variabilidad dentro del rango mencionado. Aunque en algunos casos durante cuatro meses consecutivos presentaron cero en su proporción de aberraciones (casos 4 y 24), en ninguno de los individuos se observó un aumento o decremento constante.

Durante los seis meses, de los 144 casos, 24 presentaron una proporción de aberraciones cromosómicas dentro de los límites de 0.05 a 0.371; 71 de ellos alcanzaron una cifra dentro de un rango de 0.001 a 0.05 y 49 no presentaron aberraciones.

Las gráficas 1 y 2 indican que la proporción de aberraciones varía en todos los individuos durante todos los meses con valores extremos, de muy altos a valores mínimos o viceversa; un ejemplo es el caso número 7, que en el mes de marzo presentó 0.045 en su nivel de aberraciones, descendió a cero en el mes de mayo, alcanzó su máximo en el mes de julio y volvió a descender en agosto, con un valor de 0.049.

DISTRIBUCION DE LA PROPORCION DE ABERRACIONES CROMOSOMICAS
DEL SEXO FEMENINO DURANTE SEIS MESES.

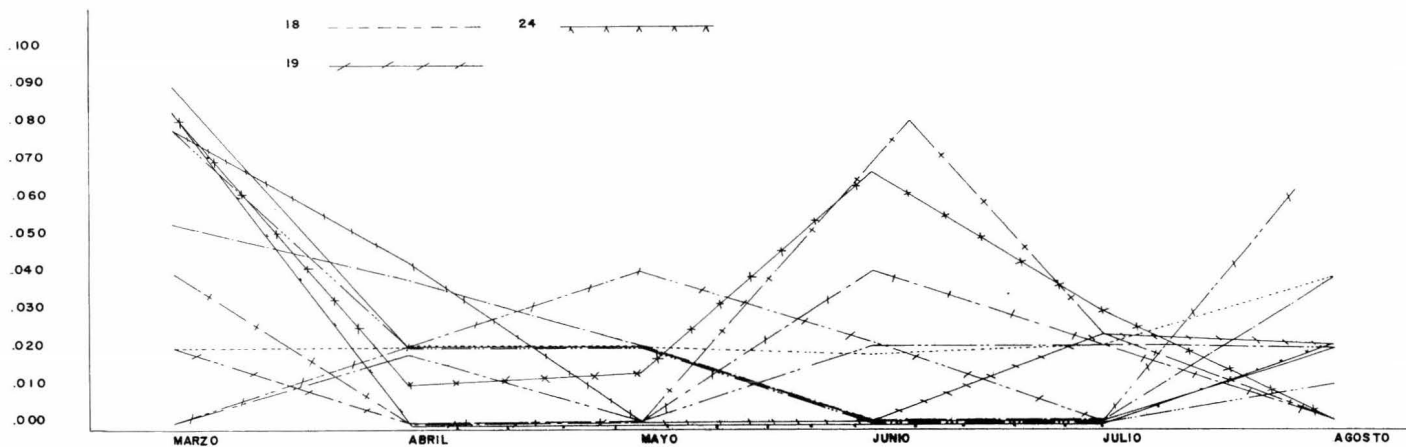


G r a f i c a N o . 1

DISTRIBUCION DE LA PROPORCION DE ABERRACIONES CROMOSOMICAS
DEL SEXO MASCULINO, DURANTE SEIS MESES

S I M B O L O G I A

14	—————	20	———+———
15	———	21	———/———/———
16	———	22	———x———x———x———
17	———	23	———/———/———/———/———
18	———	24	———x———x———x———x———x———
19	———		



GRAFICA No. 2

Cuadro No. 9

Proporción de aberraciones cromosómicas por individuo, por mes, durante seis meses.

caso	marzo	abril	mayo	junio	julio	agosto
1	.018	.144	0	0	.040	.111
2	0	.120	.015	.012	0	.020
3	.371	.028	0	0	0	.060
4	0	0	0	0	.017	.027
5	.068	.022	.031	.076	.009	.046
6	0	.142	.044	0	.032	.019
7	.045	.036	0	.015	.052	.049
8	0	.151	.009	.010	0	.032
9	.011	0	.023	.016	.016	0
10	.017	.046	.011	.010	0	.140
11	.040	.018	.012	0	.040	.153
12	0	0	.009	.053	0	0
13	.015	.054	0	.040	0	.120
14	.090	.020	.020	0	0	.019
15	.053	.038	.020	0	0	.038
16	0	.018	0	.020	.020	.019
17	.078	.020	.020	0	0	.010
18	.020	.020	.020	.017	.020	.038
19	.078	.043	0	0	.023	.020
20	.040	0	0	.080	.023	0
21	.020	0	0	.040	.020	0
22	.083	.010	.013	.066	.029	0
23	0	.020	.040	.021	0	.061
24	.083	0	0	0	0	.020

Cuadro No. 10

Número de mitosis analizadas y aberraciones encontradas en los individuos del sexo femenino, durante seis meses.

caso	marzo		abril		mayo		junio		julio		agosto	
1	55	1	104	15	84	0	92	0	50	2	81	9
2	50	0	50	6	66	1	82	1	50	0	50	1
3	78	29	70	2	50	0	50	0	82	0	50	3
4	65	0	68	0	26	0	80	0	114	2	73	2
5	102	7	87	2	63	2	26	2	102	1	65	3
6	55	0	70	10	136	3	61	0	62	2	51	1
7	88	4	55	2	75	0	65	1	38	2	81	4
8	81	0	79	12	101	1	94	1	34	0	92	3
9	85	1	52	0	85	2	119	2	60	1	78	0
10	56	1	64	3	88	1	94	1	36	0	50	7
11	50	2	53	1	80	1	50	0	50	2	65	10
12	106	0	70	0	110	1	56	3	92	0	77	0
13	65	1	55	3	55	0	50	2	50	0	50	6

La columna de la izquierda representa el número de mitosis analizadas y la columna de la derecha el número de aberraciones encontradas.

Cuadro No. 11

Número de mitosis analizadas y aberraciones encontradas en los individuos del sexo masculino, durante seis meses.

caso	marzo		abril		mayo		junio		julio		agosto	
14	46	4	50	1	50	1	50	0	108	0	51	1
15	56	3	52	2	50	1	57	0	50	0	52	2
16	50	0	55	1	40	0	50	1	48	1	51	1
17	51	4	50	1	97	2	40	0	40	0	100	1
18	100	2	50	1	50	1	57	1	50	1	52	2
19	51	4	46	2	50	0	25	0	43	1	50	1
20	50	2	50	0	50	0	50	4	84	2	58	0
21	50	1	50	0	50	0	50	2	50	1	68	0
22	48	4	100	1	73	1	61	1	34	1	52	0
23	50	0	50	0	50	2	46	1	31	0	49	3
24	36	3	50	0	25	0	50	0	50	0	50	1

La columna de la izquierda representa el número de mitosis analizadas y la columna de la derecha el número de aberraciones encontradas.

Durante los meses de abril y agosto, según se observa en las gráficas 1 y 2, hay una elevación global en la proporción de aberraciones para los casos femenino respecto de los masculinos.

La prueba estadística usada para comparar la proporción de aberraciones presentes en las personas del sexo femenino y la proporción de aberraciones observadas en las personas del sexo masculino, en cada uno de los meses de estudio, fue la de χ^2 de proporciones (32) (cuadro No. 12).

Para los meses de marzo, mayo, junio y julio se obtuvo una χ^2 no significativa, lo que indica que no hubo diferencia entre la proporción de aberraciones presentes en las mujeres y la proporción de aberraciones de los hombres, durante cada uno de dichos meses.

El análisis estadístico de la proporción de aberraciones cromosómicas para la misma comparación, en el mes de abril dió una $\chi^2 = 18.7$ con una $p < 0.005$, por lo que sí hay diferencia significativa entre la proporción de aberraciones para cada sexo. Para el mes de agosto, al aplicar la misma prueba se obtuvo una $\chi^2 = 13.8$ con una $p < 0.005$. Por lo tanto también hay diferencia entre la proporción de aberraciones masculinas y la proporción de los casos femeninos.

Al graficar el número de individuos que presentaron un determinado promedio en la proporción de aberraciones durante los seis meses, en un intervalo que abarca de cero a 0.080, se pudo ver que la distribución se acerca a la normal. Cuando

Cuadro No. 12

Comparación de la proporción de aberraciones cromosómicas por sexo, por mes, mediante la prueba de χ^2 para proporciones.

mes	χ^2	grados de libertad.	p
marzo	0.284	1	> 0.05
abril	18.683	1	< 0.005+
mayo	0.136	1	> 0.05
junio	0.406	1	> 0.05
julio	0.258	1	> 0.05
agosto	13.833	1	< 0.005+

+ diferencia estadísticamente significativa.

$$\chi^2 = \frac{1}{pq} \left[n_1(p_1 - p)^2 + n_2(p_2 - p)^2 \right]$$

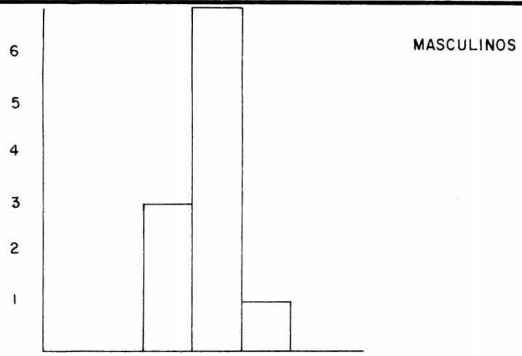
donde:

p= proporción total

q= 1-p

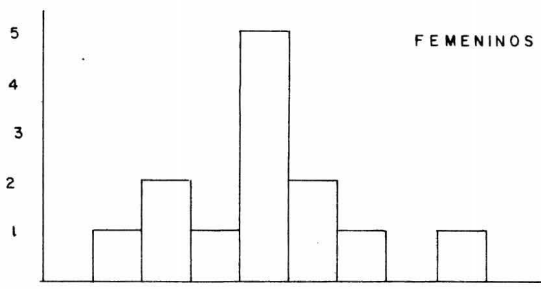
n_1 y p_1 = muestra y proporción de 1

n_2 y p_2 = muestra y proporción de 2

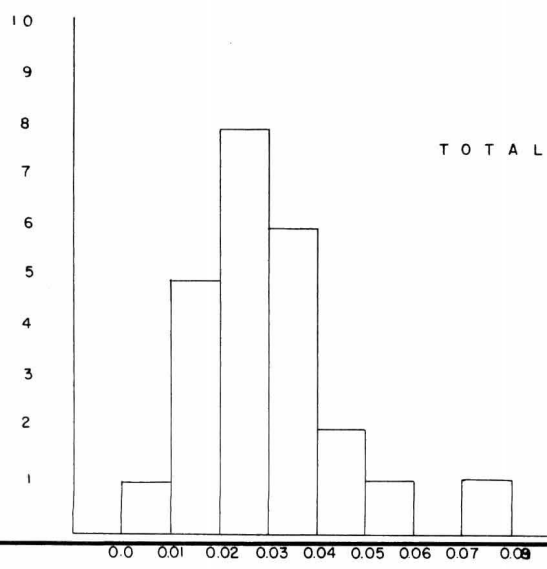


GRAFICA No. 3

Promedio de la producción de aberraciones por individuo durante los seis meses del estudio.



Nº de Individuos



Promedio de aberraciones cromosomicas en seis meses

0.0 0.01 0.02 0.03 0.04 0.05 0.06 0.07 0.08 0.09

la distribución anterior se separó por sexos se observó que el grupo femenino tuvo una variación más amplia, de cero a 0.080, mientras que en el grupo masculino se redujo de 0.020 a 0.040 (gráfica No. 3).

Al establecer una comparación entre los agentes físicos y biológicos a los que estuvieron expuestos cada uno de los individuos del estudio con la proporción de aberraciones cromosómicas presentes mes a mes, se observa que:

En marzo: cinco individuos sufrieron elevación de la temperatura, y en tres de ellos la proporción de aberraciones fue de cero, pero dos sí presentaron aberraciones. Durante este mes, dos individuos del sexo femenino estuvieron expuestos a la radiación tipo X en forma directa: al caso número 2 se le tomaron dos placas bucales con fines diagnósticos y presentó cero en su nivel de aberraciones; el caso número 3 se le tomó catastro torácico y registró 0.371 en su nivel de aberraciones, que representó el valor más alto obtenido durante el estudio.

En cuanto a los agentes biológicos registrados, tres individuos sufrieron padecimientos de vías respiratorias sin asociación con otro padecimiento, y su nivel de aberraciones fue de cero a 0.017; cuatro individuos además de tener alteraciones de vías respiratorias sufrieron otros padecimientos, ya sea dermatológico o del tracto digestivo, y su nivel de aberraciones fue desde cero hasta 0.090, así que se observó una elevación respecto del rango anterior (cuadro No. 13).

En abril: respecto a los agentes físicos, el caso 24 estuvo expuesto al radioisótopo C^{14} y el caso 19 en forma direc

Cuadro No. 13. Relación de la proporción de aberraciones cromosómicas y los agentes físicos y biológicos presentes en cada uno de los individuos del estudio:

marzo				abril			
caso	propor. aberr.	agente físico	agente biológ	caso	propor. aberr.	agente físico	agente biológ.
23	0	-	-	24	0	Ri T	PD TD
16	0	T	PVR	21	0	-	-
12	0	T	PVR TD	20	0	T	-
8	0	-	-	12	0	-	-
6	0	-	TD	9	0	-	TD ANT
4	0	T	-	4	0	-	-
2	0	RX	PVR TD	22	.010	-	-
9	.011	-	PVR ANT	11	.018	-	-
13	.015	-	PD	16	.018	T	PVR
10	.017	-	PVR	23	.020	-	-
1	.019	-	-	18	.020	-	-
21	.020	-	-	17	.020	-	-
18	.020	-	-	14	.020	-	PVR TD
20	.040	-	-	5	.022	-	-
11	.040	T	PVR TD	3	.028	-	-
7	.045	-	-	7	.036	-	PVR
15	.053	-	-	15	.038	-	PD
5	.068	-	-	19	.043	Rx	TD
19	.078	-	-	10	.046	-	-
17	.078	-	-	13	.054	-	PD
24	.083	-	-	2	.120	-	PD
22	.083	-	-	6	.142	-	PD
14	.090	-	PVR PD	1	.144	-	-
3	.371	RX T	-	8	.151	-	-

RX.- Rayos X exposición directa.

Rx.- Rayos X exposición indirecta.

T.- Elevación de temperatura.

Ri.- Radio isótopos.

PVR.- Padecimientos de vías resp.

TD.- Pad. del tracto digestivo.

PD.- Padecimientos dermatológicos.

ANT.- Anticonceptivos.

ta estuvo en contacto con las radiaciones tipo X; se observó diferencia en cuanto al nivel de aberraciones presentado por ambos, ya que el primero presentó cero y el segundo 0.043. Hubo tres individuos que sufrieron elevación de la temperatura, en dos de ellos asociada con infecciones, y su nivel de aberraciones estuvo en un rango de cero a 0.018. Durante este mes cinco personas sufrieron padecimientos dermatológicos, pero no se observó una relación entre sus aberraciones cromosómicas, cuyas proporciones variaron entre cero y 0.142. Tres personas tuvieron infecciones del tracto digestivo: en la primera de ellas el nivel de aberraciones fue de 0.043, en la segunda de 0.020 y en la tercera de cero, es decir no hay un valor constante; en cuanto a los padecimientos de vías respiratorias, las tres personas que los sufrieron siguieron un patrón semejante a los anteriores (cuadro No. 13).

En mayo: dos individuos del sexo masculino estuvieron en contacto con los rayos X en forma directa y sus niveles de aberraciones fueron de cero y de 0.013. Tres personas sufrieron elevación de la temperatura; dos de ellas mantuvieron en cero su nivel de aberraciones y una alcanzó un nivel de 0.020. En este mes se registró el número más elevado de personas que tuvieron infecciones del tracto digestivo (en total fueron ocho), cuatro de las cuales presentaron además padecimientos dermatológicos; en estos casos el nivel de aberraciones varió ampliamente desde cero hasta 0.031. Cinco de las personas del estudio informaron haber padecido enfermedades de vías respiratorias, y cuatro de ellas presentaron una proporción de aberraciones entre 0.020 y 0.040 (cuadro No. 14).

En junio: ninguno de los veinticuatro individuos del

Cuadro No. 14. Relación de la proporción de aberraciones cromosómicas y los agentes físicos y biológicos presentes en cada uno de los individuos del estudio:

mayo				junio			
caso	propor. aberr.	agente físico	agente biológ.	caso	propor. aberr.	agente físico	agente biológ.
24	0	T	PD TD	24	0	-	PD TD
21	0	-	-	19	0	-	-
20	0	-	PVR	17	0	-	PD
19	0	T RX	TD	15	0	-	PD
16	0	-	-	14	0	-	PVR
13	0	-	PD TD	11	0	-	-
7	0	-	-	6	0	-	-
4	0	-	-	4	0	-	-
3	0	-	-	3	0	-	PD
1	0	-	PD	1	0	-	-
12	.009	-	TD	10	.010	-	-
8	.009	-	-	8	.010	-	-
10	.011	-	TD	2	.012	-	TD
11	.012	-	-	7	.015	-	PVR
22	.013	Rx	-	9	.016	-	-
2	.015	-	PD	18	.017	-	-
18	.020	-	-	16	.020	-	-
17	.020	-	-	23	.021	-	-
15	.020	T	PVR	21	.040	-	PVR TD
14	.020	-	PVR TD	13	.040	-	PD PVR
9	.023	-	PVR	12	.053	-	PVR
5	.031	-	PD TD	22	.066	-	TD
23	.040	-	PVR	5	.076	-	-
6	.044	-	TD	20	.080	-	PVR

Rx.- Rayos X exposición indirecta.

T.- Elevación de la temperatura.

PVR.- Padecimientos de vías resp.

TD.- Pad. del tracto digest.

PD.- Padecimientos dermatológ.

estudio estuvo en contacto con algún tipo de radiación, ni sufrió elevación de la temperatura; sin embargo la proporción de aberraciones presentó un máximo en el caso 20 con 0.080, que representa el doble del máximo alcanzado en el mes anterior.

Cuando se analizaron los agentes biológicos a los que estuvieron expuestos, se encontró que se registraron todos los considerados como posibles productores de aberraciones cromosómicas. Cinco de los individuos tuvieron padecimientos dermatológicos, pero cuatro de ellos no presentaron aberraciones y el quinto (con 0.040) presentó, además, padecimientos de las vías respiratorias. Cuatro personas tuvieron infecciones del tracto digestivo, dos en combinación con otras infecciones, y no se encontró en ellas un nivel uniforme en la proporción de aberraciones. Cuatro del total de los individuos sólo sufrieron padecimientos en las vías respiratorias, y se observó un rango amplio para la proporción de aberraciones, que va desde cero hasta el máximo del mes (0.080) (cuadro No. 14).

En julio: Un hombre con fines diagnósticos, recibió radiaciones tipo X en la región torácica y registró un nivel de 0.023 en la proporción de aberraciones, mientras que otro individuo del mismo sexo estuvo expuesto indirectamente a los rayos X y no presentó aberraciones. Cinco personas sufrieron elevación de la temperatura, en todos los casos asociada ésta a diversos padecimientos, y su nivel de aberraciones varió de cero a 0.023. Los padecimientos de vías respiratorias en general, se presentaron en forma aislada, sin estar complicados con otra enfermedad; aún así, se presentó amplia variabilidad en la proporción de aberraciones en esos casos, desde cero hasta 0.052, máximo del mes. Los padecimientos del tracto digestivo fueron muy

Cuadro No. 15. Relación de la proporción de aberraciones cromosómicas y los agentes físicos y biológicos presentes en cada uno de los individuos del estudio:

julio				agosto			
caso	propor. aberr.	agente físico	agente biológ.	caso	propor. aberr.	agente físico	agente biológ.
24	0	T	PVR PD	22	0	-	TD
23	0	-	-	21	0	-	-
17	0	-	-	20	0	-	-
15	0	-	-	12	0	-	PVR
14	0	-	PVR	9	0	-	PVR ANT
13	0	Rx	PD	17	.010	-	-
12	0	-	PD	16	.019	RX	PVR
10	0	-	-	14	.019	-	PD
8	0	-	-	6	.019	-	-
3	0	-	PD	24	.020	-	PD
2	0	-	-	19	.020	T	PVR PD
5	.009	-	PVR	2	.020	-	-
9	.016	T	PVR	4	.027	T	PVR
4	.017	-	-	8	.032	-	-
21	.020	T	PVR	18	.038	T	PVR TD
18	.020	T	PVR	15	.038	-	PVR
16	.020	-	TD	5	.046	-	PD
20	.023	RX	-	7	.049	-	-
19	.023	-	-	3	.060	-	-
22	.029	-	-	23	.061	-	-
6	.032	T	TD	1	.111	-	-
1	.040	-	-	13	.120	RX	-
11	.040	-	-	10	.140	-	-
7	.052	-	PVR	11	.153	-	VA

RX.- Rayos X exposición directa.

Rx.- Rayos X exposición indirecta.

T.- Elevación de temperatura.

ANT.- Anticonceptivos.

PVR.- Padecimientos de vías resp.

TD.- Pad. del tracto digestivo.

PD.- Pad. dermatológicos.

VA.- Virus atenuados.

escasos: sólo dos individuos los presentaron, uno con 0.020 en la proporción de aberraciones y el otro con 0.052 (cuadro No. 15).

En agosto: dos individuos estuvieron expuestos a radiaciones tipo X, uno en forma directa y el otro indirectamente, pero los niveles en la proporción de aberraciones se presentaron invertidos respecto a los dos casos del mes anterior. Tres personas sufrieron elevación de la temperatura y en todos ellos se presentaron padecimientos de vías respiratorias.

Los padecimientos de tipo viral o bacteriano se presentaron en la mayoría de los individuos: siete de ellos con padecimientos de vías respiratorias, cuatro con problemas dermatológicos y dos con infecciones del tracto digestivo. Durante este mes, el caso número 11 del sexo femenino fue vacunado contra la viruela en días anteriores a la toma de muestra y presentó el valor más alto en la proporción de aberraciones del mes y uno de los más elevados del estudio (cuadro No. 15).

Al observar el conjunto de datos obtenidos durante los seis meses de estudio, primero se pensó en la posibilidad de un efecto aditivo para la producción de aberraciones en las personas que habían sufrido padecimientos de vías respiratorias y elevación de la temperatura, pero este efecto no tuvo repercusión en las doce personas que presentaron lo anterior, ya que su proporción de aberraciones varió desde cero hasta 0.040. Segundo, en una similitud en la proporción de aberraciones de las personas que habían estado expuestas en forma directa a las radiaciones tipo X, y por otro acuéllas cuya exposición había sido indirecta. No se encontró uniformidad en cada uno de los gru

pos anteriores, ya que el primer grupo presentó una proporción de aberraciones desde cero hasta 0.371 y el segundo de cero a 0.120.

Aspectos ginecológicos:

Los aspectos considerados fueron la administración de anticonceptivos y el período menstrual. Solamente una mujer, caso número 9, reportó haber hecho uso de anticonceptivos durante tres meses. En el mes de abril le fueron indicados anticonceptivos de tipo local y en los meses de marzo y agosto anticonceptivos orales. Durante los meses que usó anticonceptivos orales sufrió padecimientos de vías respiratorias, sin haber sido afectada por algún otro posible agente físico o biológico productor de aberraciones cromosómicas, y la proporción de éstas fue diferente en ambos meses: en marzo fue de 0.011 y en agosto de cero. Para abril su proporción de aberraciones fue de cero.

La diferencia obtenida en el número de mitosis entre hombres y mujeres sugirió que dicho resultado tendría relación con los cambios hormonales presentes en la mujer durante el ciclo menstrual; Ostrosky (33) al estudiar el ciclo menstrual reportó un aumento en la producción mitótica femenina en los días de ovulación.

Los casos 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11 y 12 del estudio presentaron ciclos irregulares en cuanto a la duración de los mismos, que oscilaron entre un mínimo de 19 días a un máximo de 52. Esta irregularidad se presenta con frecuencia en todas las mujeres; por ejemplo, Allen (34) no encontró un ciclo absoluta-

mente regular en 110 mujeres y 1 291 ciclos. Los casos 2 y 13 no presentaron menstruación, en el primero de ellos debido a un embarazo a partir del mes de marzo y en el segundo por haber sido histerectomizada. Sólo dos de las mujeres presentaron un ciclo más o menos regular, con una duración entre 28 y 32 días, casos 1 y 8. A estos dos últimos casos se les hizo un estudio de su ciclo menstrual, dividiendo éste en cuatro fases de acuerdo a los cambios periódicos que ocurren en el ovario y endometrio, provocados por diferentes niveles hormonales. La primera fase o período menstrual ocurre en los días 1 a 5 del ciclo; la segunda fase posmenstrual, proliferativa o preovulatoria abarca desde el final de la anterior hasta la ovulación (de los días 6 a 13 o 14 del ciclo cuando éste tiene 28), se presenta una concentración sanguínea alta de estrógenos; la tercera fase o de ovulación, a menudo ocurre en el día 15 del ciclo cuando éste tiene 28 días, pero es difícil predecirse con exactitud; la cuarta fase, premenstrual o secretora, abarca desde la ovulación hasta el comienzo de la hemorragia menstrual y hay una elevada concentración de progesterona (35).

Se determinó en qué fase de las anteriormente consideradas había sido la toma de muestra y se relacionó con el número de mitosis analizadas (cuadro No. 16). Al caso número 1, en tres meses se le tomó la muestra en la fase I y su número de mitosis varió desde 55 hasta 104; los meses restantes le fue tomada la sangre en la fase IV y se observó también un rango muy amplio en el número de mitosis, de 50 a 92. Al caso número 8, en dos meses le fue tomada la muestra dentro de la fase I, y en cuatro meses consecutivos en la fase II; durante estos cuatro meses no hubo un número constante de mitosis analizadas, variaron desde 34 hasta 101. En general no se observó un aumento o

Cuadro No. 16

Relación entre el ciclo menstrual con la proporción de aberraciones y el número de mitosis analizadas.

caso	fase I	fase II	fase III	fase IV	propor. de aberrac.	No. de mitosis
1	x				0.018	55
1	x				0.144	104
1	x				0	84
1				x	0	92
1				x	0.040	50
1				x	0.111	81
8	x				0	81
8	x				0.151	79
8		x			0.009	101
8		x			0.010	94
8		x			0	34
8		x			0.032	92
2+					0.120	50
2					0.015	66
2					0.012	82
2					0	50
2					0.020	50
13					0.015	65
13					0.054	55
13					0	55
13+					0.040	50
13					0	50
13					0.120	50

+ sangres que fueron sembradas sin mezclar.

disminución del número de mitosis en ninguna de las fases.

Los casos 2 y 13 no tuvieron menstruación durante el estudio, el primero presentó variabilidad en el número de mitosis durante todos los meses y el segundo en cinco meses presentó un número de mitosis en un rango de 50 a 65.

En la literatura se menciona la posibilidad de un aumento de aberraciones cromosómicas debido a cambios hormonales (7); de ahí que se relacionara la proporción de aberraciones cromosómicas con el ciclo menstrual (cuadro No. 16). Según los resultados en los casos 1 y 8 no hay aumento o decremento en la proporción de aberraciones en ninguna de las fases consideradas. En los casos 2 y 13 se observó también una variación muy amplia en la proporción de aberraciones; no se puede afirmar que en alguna de ellas hubiera un nivel constante a lo largo del estudio.

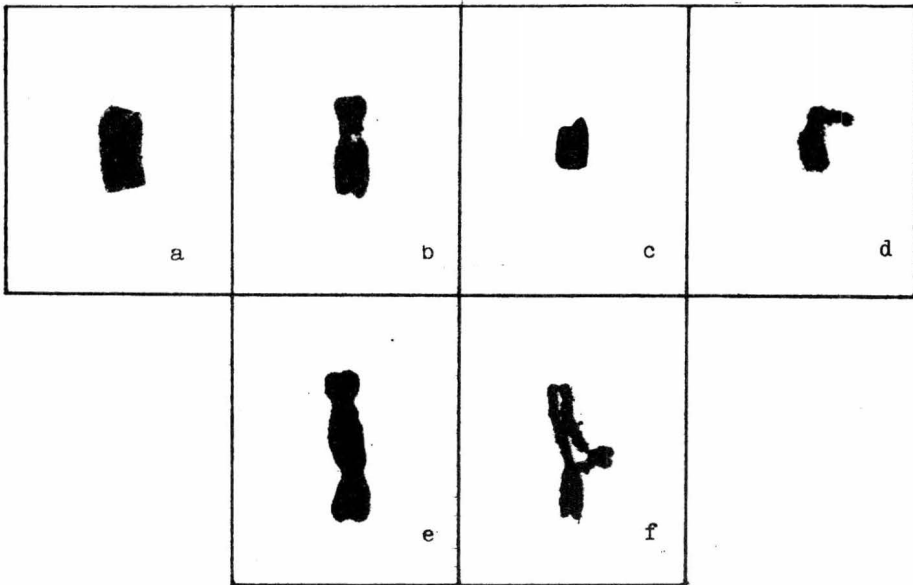


Figura No. 4 Diferentes aberraciones encontradas en el estudio.

- a.- Lesión cromatídica,
- b.- Lesión cromosómica,
- c.- Fragmento acéntrico,
- d.- Pérdida intersticial,
- e.- Cromosoma dicéntrico,
- f.- Trirradio.

DISCUSION

Aberraciones cromosómicas:

Por lo expuesto en la metodología acerca de la forma de análisis de las mitosis en ambos sexos, así como por haber obtenido un mayor número de mitosis del sexo femenino que del masculino, pudiera pensarse que esta fuera la razón por la cual se registraron mayor número de aberraciones en las mujeres, sin embargo usando proporciones de las mismas en lugar de números absolutos, se anula la posible diferencia debida al mayor número de mitosis de un sexo que del otro.

Uno de los doce hombres incluidos en el estudio, caso número 22, fue clasificado como un mosaico XYY en un 7%. En los estudios de Uchida y cols. (36) sobre la no disyunción en adultos jóvenes, se encontró un incremento cuatro veces mayor de células hipermodales inducidas por bajas dosis de radiación en los controles masculinos. Hook y Kim (37) encontraron que 4 de 337 jóvenes delincuentes, fenotípicamente normales, presentaron una fórmula cromosómica de 47/XYY; estos reportes, así como el presente caso, sugieren que se deben tomar precauciones al considerar un grupo control, ya que cierto porcentaje de personas puede cursar como falsos normales.

Desde 1960 se observa en la literatura un creciente interés por conocer las características cromosómicas de individuos sanos; por ejemplo, en los estudios de Park y Stanley (38) en 3 543 recién nacidos, cuyos propósitos fueron la identificación de anomalías en los cromosomas sexuales, el examen cromosómico se limitó a dos metafases por individuo y fueron detec

tadas en esa población 18 anormalidades. Lubs y Ruddle (39) estudiaron las variaciones cromosómicas en 4 400 recién nacidos en New Haven, Connecticut, realizando cariotipo cuantitativo y empleando procedimientos automatizados para el análisis al microscopio, y encontraron 22 recién nacidos con anormalidades tanto numéricas como estructurales. Por otro lado, los estudios cromosómicos de Lubs y Samuelson (40) en 3 720 metafases de 10 individuos sanos, fueron hechos con el fin de determinar la localización de las rupturas cromosómicas y su frecuencia en el cultivo de linfocitos, encontrando una frecuencia de aberraciones del 1 al 20%; en este estudio se hicieron consideraciones especiales para la clasificación de las aberraciones cromosómicas, por ejemplo las translocaciones, los cromosomas dicéntricos y las inversiones se consideraron como dos rompimientos. Debido a las características de los trabajos anteriores, como en el primer ejemplo, el número de mitosis analizadas no es de ninguna manera representativo de una población; en el segundo, por ser una población muy numerosa fue necesario usar métodos analíticos automatizados, que no son fácilmente comparables con otros estudios, y en el tercer ejemplo los autores hacen consideraciones en la clasificación de las aberraciones no reconocidas. En conjunto, los trabajos anteriores no fueron diseñados para evaluar las aberraciones espontáneas en poblaciones clínicamente sanas y por lo tanto es difícil establecer una comparación con el presente.

El reporte de Littlefield y Goh (7) puede servir como punto de partida para este tipo de estudios, ya que fue planeado para una población clínicamente sana. En el cuadro No. 17 se encuentran los datos obtenidos en ese estudio y el presente.

En el presente estudio se registró gran variedad de aberraciones cromosómicas, desde el fragmento, que es el tipo de aberración reportado más frecuentemente, hasta las aberraciones en las que se ven comprometidos más de dos cromosomas, que por lo general se presentan más esporádicamente.

Como se puede apreciar en los resultados (página 33), aunque se tiene un total de mitosis con aberraciones para la población, no se debe tomar un promedio, dado que en esa población hay una serie de individuos que no presentaron aberraciones en algunos meses y darles un promedio de aberraciones dentro del total sería asignarles aberraciones que no presentaron.

Ninguna de las personas mantuvo un nivel constante de aberraciones durante los seis meses de estudio, ya que inclusive un mismo individuo presentó en algunos meses un alto nivel de aberraciones, mientras que en otros no las presentó.

Se observó que las mujeres tuvieron mayor proporción de aberraciones que los hombres, dato que está de acuerdo con los estudios de Lubs y Samuelson (40) por un lado y los de Littlefield y Goh (7) por otro; la diferencia anterior fue significativa en abril y agosto.

En relación a la variabilidad observada en los resultados, Gripenberg (16) ha sugerido que la variación en la respuesta del metabolismo de los individuos y diferentes factores genéticos podrían contribuir a la diferencia en las aberraciones cromosómicas en personas expuestas a los mismos agentes.

Cuadro No. 17

Comparación de dos estudios.

	Littlefield y Goh		Presente	
	H	M	H	M
No. de cél. anal.	11 960	17 759	3 533	5 434
No. de cél con aberr.	648	1 146	70	154
Total de aberr.	705	1 257	74	184

Relación de los agentes físicos y biológicos considerados con la proporción de aberraciones:

Durante los seis meses de estudio no se pudo establecer una relación entre los agentes físicos y biológicos considerados como productores de aberraciones y la proporción de éstas, ya que personas que estuvieron expuestas a un mismo agente productor de aberraciones tuvieron diferentes respuestas. Se presentaron tres casos típicos: 1.- Personas que presentaron aberraciones y estuvieron expuestas a un mismo agente. 2.- Personas que presentaron aberraciones sin haber estado expuestas a dicho agente. 3.- Personas que no presentaron aberraciones y estuvieron expuestas al agente considerado; por ejemplo, el caso número 3 que en marzo recibió radiaciones tipo X presentó 0.371 en su nivel de aberraciones, y el caso 2 también expuesto a rayos X, no las presentó.

No se observó que algún agente específico produjera un nivel de aberraciones dentro de un rango determinado; por ejemplo, en el mes de junio cuatro personas sólo sufrieron padecimientos de tipo respiratorio y su nivel de aberraciones varió desde cero hasta 0.080.

Se consideró la posibilidad de un efecto aditivo entre los agentes registrados para la producción de aberraciones, en especial entre la temperatura corporal y los padecimientos de vías respiratorias, sin encontrarse que dicho efecto haya tenido repercusión en las aberraciones presentadas.

Considerando los puntos tratados anteriormente, Lubs

y Samuelson (40) así como Littlefield y Goh (7) están de acuerdo en que no todos los casos que presentan aberraciones pueden correlacionarse con algún agente productor de las mismas, por lo que se piensa en una "posible susceptibilidad particular de cada individuo al agente o agentes a los que está expuesto".

Al comparar los resultados de los estudios sobre aberraciones cromosómicas en linfocitos de niños con desnutrición calórico-proteica severa, llevados a cabo por Armendares y Salamanca (41) por un lado y por Betancourt y cols (4) por otro, se observó diferencia en los resultados. Armendares y Salamanca en contraron que los niños desnutridos presentan aberraciones cromosómicas con frecuencia significativamente mayor que los adultos controles, variando desde un mínimo de 5.5% a un máximo de 23%. Betancourt y cols, al realizar un estudio para confirmar el anterior, reafirman los resultados de Armendares y Salamanca en el sentido de que los niños desnutridos presentan aberraciones en cantidad mayor que los controles; sin embargo, las cifras de este grupo de desnutridos variaron de 1.6 a 12%.

En los controles usados por Betancourt en diferentes trabajos sobre desnutrición (4, 5, 6), las proporciones de aberraciones fueron diferentes en cada estudio. Por ejemplo en el estudio anterior los 13 adultos controles variaron de 2.9 a 7.1% (4); en el estudio de alteraciones cromosómicas en niños con varicela y desnutrición avanzada (5), las aberraciones cromosómicas de los 20 adultos controles variaron de 1.4 a 6.6%, y en otro estudio sobre efectos de la radiación ionizante en cultivo de linfocitos (6), los 8 niños controles variaron de cero a 10.5%, es decir, aún en un mismo laboratorio se observa variabilidad en los resultados.

En base a los resultados obtenidos en este estudio, en el que la dispersión de los datos fue la característica relevante, y por la variabilidad de aberraciones cromosómicas que también se han observado en otros trabajos en niños desnutridos, puede decirse que tal variación se deba, a una susceptibilidad particular de cada individuo a la producción de aberraciones cromosómicas.

La variabilidad en los resultados obtenidos en los estudios sobre virus y su capacidad para producir aberraciones cromosómicas (16, 17), así como la duda que existe sobre si las radiaciones tipo X en pequeñas dosis (milirads), son capaces de producir aberraciones apoyan la sugerencia anterior.

Aspectos ginecológicos:

La mayoría de los autores están de acuerdo en que los anticonceptivos no son causa de aberraciones cromosómicas. Timson (42), tanto "in vivo" como "in vitro", no encontró anomalías estructurales ni numéricas al probar un medicamento anticonceptivo; aunque en el grupo del presente estudio la muestra con anticonceptivos fue muy pequeña (una persona) para poder hacer una afirmación, los datos observados son semejantes a los mencionados anteriormente.

Cuando se observó que entre el número de mitosis femeninas y masculinas existía una diferencia estadísticamente significativa, y que al graficar el promedio de aberraciones cromosómicas de hombres y mujeres los datos de éstas tienden a dispersarse más a lo largo de la curva y que los de los hombres se

concentran en un intervalo menor, se pensó en la posibilidad de una influencia del ciclo menstrual debida a diferentes niveles hormonales para ambos fenómenos. En la literatura se encuentran pocos datos al respecto; Ostrosky (33) reportó haber encontrado un aumento de mitosis durante la ovulación, pero los datos del presente estudio no se asemejan a los de este autor; la diferencia quizá se deba a consideraciones de tipo técnico y por lo tanto se sugieren futuros estudios con el fin de establecer relaciones válidas. La dispersión de los promedios de aberraciones en las muestras de mujeres a lo largo de la curva quizá se justifique con las irregularidades que presentan las mujeres en los ciclos menstruales.

CONCLUSIONES

La variabilidad en la proporción de aberraciones, de diferentes individuos en un mes, así como del mismo individuo durante seis meses, fue la característica relevante del estudio.

Dado que la diferencia que se presentó durante dos meses en la proporción de aberraciones entre hombres y mujeres no se pudo relacionar con ningún factor físico o biológico, se postula que quizá se haya debido a algún factor físico o biológico no considerado en este estudio o que exista una susceptibilidad propia de cada individuo a los agentes productores de las aberraciones cromosómicas.

Aunque no se haya encontrado una explicación lógica al hallazgo de un mayor número de mitosis y de aberraciones cro

mosómicas en el caso de mujeres, debe tenerse en cuenta ese hecho para seleccionar controles y para el planteamiento de nuevas investigaciones a este respecto.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Aula, P.: Chromosome breaks in leukocytes of chickenpox patients. *Hereditas* 49: 451, 1963.
- 2.- Nichols, W. W., Levan, A., Hall, B., y Ostergen, C.: Measles associated chromosome breakage. Preliminary communication. *Hereditas* 48: 367, 1962.
- 3.- Harnden, D. G.: Cytogenetic studies on patients with virus infections and subjects vaccinated against yellow fever. *Amer. J. Hum. Genet.* 16: 204, 1964.
- 4.- Betancourt, M., de la Roca, J. M., Sáenz, M. E., Díaz, R., y Cravioto, J.: Chromosome aberrations in protein-calorie malnutrition. *Lancet* 1: 168, 1974.
- 5.- Betancourt, M., de la Roca, J. M., Sáenz, M. E., Díaz, R., y Cravioto, J. Alteraciones cromosómicas en niños con varicela y desnutrición avanzada. *Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.)* 29: 267, 1972.
- 6.- Betancourt, M., de la Roca, J. M., Cravioto, J., y Tovar, V. Efectos de la radiación ionizante sobre cultivo de linfocitos de niños desnutridos. *Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.)* 30: 899, 1973.
- 7.- Littlefield, L. G., y Goh, K. O. Cytogenetic studies in control men and women. *Cytogenetic cell genet.* 12: 17, 1973.
- 8.- Moorhead, P. S., Nowell, P. C., Mellman, W. J., Battips, D. M., y Hungerford, D. J. Chromosome preparations of leukocytes cultured from peripheral blood. *Exptl. Cell. Res.* 20: 613, 1960.
- 9.- Swanson, C. P., Merz, P., Young, W. J.: *Citogenética*. Ed. UTEHA. México, 1968.

- 10.- Denver Study Group: A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. Denver, Colorado.
Addendum I: Acta Genet. 10: 322, 1960.
- 11.- The London Conference on the normal human karyotype.
Ann. Hum. Genet. 27: 295, 1964.
- 12.- Evans, H. J.: Population cytogenetics and environmental factors, pág. 191. En: Human Population Cytogenetics, editado por Jacobs, Price y Law. Williams and Wilkins, Baltimore, 1970.
- 13.- Nichols, W. W.: Interactions between viruses and chromosomes, vol. 15, pág. 732. En Handbook of Molecular Cytology, editado por A. Lima de Faria. North Holland Pub. Co. Amsterdam, London, 1969.
- 14.- Hampar, B., y Ellison, S. A.: Chromosomal aberrations induced by animal virus. Nature 192: 145, 1961.
- 15.- Nichols, W. W., Levan, A., Hall, B., y Ostergren, G.: Measles associated chromosome breakage. Preliminary Communication. Hereditas 48: 367, 1962.
- 16.- Gripenberg, U.: Chromosome studies in some virus infections. Hereditas 54: 1. 1965.
- 17.- Tanzer, J., Stoitchkov, Y., Harel, P., y Boiron, M.: Chromosomal abnormalities in measles. Lancet 2: 1070, 1963.
- 18.- Nichols, W. W.: Virus-induced chromosome abnormalities. Ann. Rev. of Microbiology 24: 479, 1970.
- 19.- Nichols, W. W.: Comparison of chemically-induced and virus-induced chromosome aberrations. Federation Proceedings 28: 1794, 1969.
- 20.- Allison, A. C., Paton, G. R. Chromosome damage in human diploid cells following activation of lysosomal enzymes.

Nature 207: 1170, 1965.

- 21.- Aula P., Nichols, W. W.: Lysosomes and virus induced chromosome breakage. Ciatdo en: (18).
- 22.- Nichols, W. W., Peluse, M., Goodheart, C., Mc Allister, R., Bradt, C. Autoradiographic studies on nuclei and chromosomes of cultured leukocytes after infection with tritium labeled adenovirus type 12.
Citado en: (18).
- 23.- Sambrook, J., Westphal, H., Srinivasan, P. R., Dulbecco, R.
Citado en (18).
- 24.- Norrby, E., Levan, A., Nichols, W. W.: Citado en (18).
- 25.- Cantell, K., Saksela, E., Aula, P.: Citado en: (18).
- 26.- Shaw, M. W.: Human chromosome damage by chemical agents.
Ann. Rev. Med. 21: 409, 1970.
- 27.- Palomino, G. P.: Efectos de la temperatura sobre las aberraciones cromosómicas inducidas por las radiaciones ionizantes en Vicia faba. Tesis profesional, Fac. de Ciencias, U. N. A. M. 1967.
- 28.- González, G. P. Efectos producidos por los rayos X en los tejidos de Dugesia dorotocephala. Tesis profesional, Fac. de Ciencias, U. N. A. M. 1969.
- 29.- Arakaki, D. T., y Sparks, R. S.: Microtechnic for culturing leukocytes from whole blood. Cytogenetics, 2: 57, 1963.
- 30.- Catálogo de Grand Island Biological Company, 3175 Staley ROAD, Grand Island, New York 14072. pág. 21, 1972-1973.
- 31.- Spiegel, M. R.: Teoría y Problemas de Estadística. Ed. Mc. Graw-Hill. México, 1970.

- 32.- Fleiss, J. L.: Statistical Methods for Rates and Proportions.
John Wiley and sons, New York, 1973.
- 33.- Ostrosky, M. P.: Reacción de linfocitos humanos en cultivo.
Efecto del ciclo estral en la producción de mitosis.
Tesis profesional, Fac. de Ciencias, U. N. A. M.
1972.
- 34.- Allen: Citado en: Tratado de Ginecología. Editorial Nacional
4a. edición. México, 1949.
- 35.- Parker, A. C.: Anatomía y Fisiología. Nueva Editorial
Interamericana. 7a. edición. México, 1970.
- 36.- Uchida, I. A., Lee, V., y Byrnes E. M. Chromosome aberrations
induced "in vitro" by low doses of radiation:
Nondisjunction in lymphocytes of young adults.
Am. J. Hum. Genet. 27: 419, 1975.
- 37.- Hook, E. B., y Kim, D. S.: Prevalence of XYY and XXY karyotypes
in 337 nonretarded young offenders.
New Engl. J. Med. 283: 410, 1970.
- 38.- Park, S. G., Stanley, W.: Chromosome studies of normal
newborn infants, pág. 143. En: Human Population
Cytogenetics, editado por Jacobs, Price y Law.
Williams and Wilkins, Baltimore, 1970.
- 39.- Lubs, H. A., Ruddle, F. H.: Aplicaciones of quantitative
karyotypy to chromosome variation in 4 400
consecutive newborns, pág. 119. En: Human Population
Cytogenetics, editado por Jacobs, Price y Law.
Williams and Wilkins, Baltimore, 1970.
- 40.- Lubs, H. A., y Samuelson, J.: Chromosome abnormalities in
lymphocytes from normal human subjects.
Cytogenetics 6: 402, 1967.

- 41.- Armendares, S., y Salamanca, F.: Chromosome abnormalities in severe protein-calorie malnutrition.
Nature 232: 771, 1971.
- 42.- Timson, J.: Chromosome and an oral contraceptive (lindiol 2.5). J. Reprod. Fertil. 19: 581, 1969.