

# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química



## EFECTO DE LOS FACTORES AMBIENTALES (QUÍMICOS) PRODUCTORES DE ABERRA- CIONES CROMOSÓMICAS SOBRE UNA POBLACION NORMAL

82

### T E S I S

Que para obtener el título de  
**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**  
p r e s e n t a :  
**JULIETA CASTILLO CADENA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

L.A.S. Tesit  
AÑO 1976  
FECHA 1976  
FOLIO 11-83



JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE: ANGELA SOTELO LOPEZ  
VOCAL: SALVADOR MARTIN SOSA  
SECRETARIO: ALVAR LORIA ACERETO  
1er. SUPLENTE: FRANCISCO BOLIVAR ZAPATA  
2do. SUPLENTE: LEONILA DE LA O MAESE

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

HOSPITAL DEL NIÑO IMAN

NOMBRE DEL SUSTENTANTE:

JULIETA CASTILLO CADENA

NOMBRE DEL ASESOR DEL TEMA:

DR. SALVADOR MARTIN SOSA

NOMBRE DEL SUPERVISOR TECNICO:

DR. MIGUEL BETANCOURT RULE

CON GRAN ADMIRACION Y CARIÑO PARA

AQUELLOS QUE ME DIERON EL SER Y -

LA DICHA DE COMPARTIRLO CON ELLOS

MIS PADRES

A MIS HERMANAS

ISA, YANIS Y EVA

A MIS HERMANOS

TOÑO Y HECTOR

A MIS PARIENTES Y AMIGOS.

MI SINCERO AGRADECIMIENTO:

A LOS DOCTORES SALVADOR MARTIN SOSA Y JOSEMIGUEL  
BETANCOURT Y A LOS Q.F.B. ALVAR LORIA Y ANGELA -  
SOTELO POR EL ASESORAMIENTO Y AYUDA QUE ME BRIN-  
DARON EN LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

AL PERSONAL DEL LABORATORIO DE GENETICA DE LA --  
IMAN POR LAS FACILIDADES QUE ME DIERON PARA SU -  
ELABORACION.

A LOS COMPAÑEROS QUE AMABLEMENTE ME AYUDARON EN  
LA ILUSTRACION DEL MISMO.

# C O N T E N I D O

Página

I	INTRODUCCION	
	1.- Antecedentes . . . . .	1
	2.- Cromosomas y su Clasificación . . .	7
	3.- Anormalidades cromosómicas . , . . .	22
	4.- Factores ambientales productores de las aberraciones cromosómicas. . . . .	28
II	MATERIAL Y METODOS . . . . .	42
III	RESULTADOS . . . . .	53
IV	DISCUSION . . . . .	85
V	CONCLUSIONES . . . . .	97
VI	BIBLIOGRAFIA . . . . .	98

## I.- I N T R O D U C C I O N

En la literatura científica existen numerosos reportes de estudios citogenéticos encaminados a probar el -- efecto mutagénico de una multitud de agentes de diferente -- naturaleza, esto es, físicos, químicos y biológicos, de tal suerte que en la actualidad se conoce muy bien el efecto de substancias tales como los antibióticos, los análogos de -- los ácidos nucleicos, ciertos virus, las radiaciones ioni--zantes, y muchos más (63). Todos estos estudios se han he--cho en comparación con grupos de individuos normales, pero han surgido discrepancias en algunos casos, cuando se ha realizado el mismo estudio en otro laboratorio, y aún más, re--pitiéndose el mismo estudio en el propio laboratorio en di--ferentes épocas.

### 1.- Antecedentes.

La replicación y buen funcionamiento del ADN es--tá íntimamente relacionado con la cantidad de proteínas presentés; por lo tanto, en el caso de un aporte deficiente de proteínas cabría esperar un incremento en el número de abe--rraciones cromosómicas. En 1971 Armendares y Salamanca (4) realizaron un trabajo para probar si la desnutrición severa en niños causa "per se" un incremento en las alteraciones -- cromosómicas. Estudiaron en forma longitudinal los cromo

mas de los linfocitos de 10 niños con desnutrición proteico calórica avanzada y compararon los resultados obtenidos con un grupo control de adultos normales, encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre las alteraciones en los cromosomas de los pacientes desnutridos y de los testigos (12.1% en los desnutridos contra 2.2% de los testigos).

Betancourt y col. (7) analizaron los cromosomas obtenidos de linfocitos de niños con desnutrición de tercer grado, usando como controles adultos sanos, y obtuvieron los siguientes resultados: Todos los niños con desnutrición presentaron aberraciones en un porcentaje de 1.6% a 12%, mientras que sólo cuatro de los adultos controles presentaron aberraciones cromosómicas con un porcentaje entre 2.9% y 7.1%. El análisis estadístico reveló diferencia significativa entre los niños desnutridos y los adultos sanos, tal y como lo habían reportado anteriormente Armendares y col., pero el porcentaje de aberraciones fue menor.

En 1972 Betancourt y col. (8) reportaron los resultados obtenidos al estudiar el efecto de un virus como productor de aberraciones cromosómicas en linfocitos de niños desnutridos. Estudiaron dos grupos de niños afectados con varicela, uno de los cuales tenía un estado nutricional satisfactorio, mientras que el otro padecía desnutrición de tercer grado. Ambos grupos tenían como controles adultos -

normales. El porcentaje promedio de aberraciones cromosómicas encontrado en los niños con varicela fue significativamente mayor que el observado en los adultos sanos, siendo éste de 1.4% a 6.6%, que es muy inferior al reportado por Armendares y Salamanca, sin que hubiera diferencia entre los niños eutróficos y los desnutridos.

Khouri y Mc Laren (40) realizaron en Beirut un estudio citogenético de 17 niños con desnutrición proteico-calórica para verificar si la deficiencia de proteínas causaba un mayor aumento de aberraciones cromosómicas, en contraste con un estado nutricional satisfactorio. Dichos investigadores reportaron una frecuencia de 0 a 4% de aberraciones en el grupo control contra 24% de los niños desnutridos. A pesar de esta diferencia, no les fue posible afirmar que la desnutrición "per se" fuera la causante de un incremento en las aberraciones cromosómicas, debido a que la población de su grupo de estudio había estado expuesta a una serie de factores externos tales como radiaciones, infecciones virales y la administración de ciertos antibióticos.

Todos estos trabajos parecen coincidir en que el grupo control de adultos normales presenta siempre un porcentaje menor de aberraciones cromosómicas que los grupos de niños que padecen desnutrición o varicela, aunque los porcentajes obtenidos para cada uno de los grupos controles difieren bastante entre sí.

En un intento más encaminado a probar si la desnutrición es un factor que provoque una mayor susceptibilidad para producir alteraciones cromosómicas, Betancourt y col. (9) usaron radiaciones ionizantes como agente mutagénico en linfocitos de niños desnutridos y en un grupo control de niños bien nutridos, observando que la diferencia entre los promedios de aberraciones de niños desnutridos y sanos no fué estadísticamente significativa. En los cultivos irradiados se observó que al ir incrementando la dosis de radiación fue aumentando el número de linfocitos que presentaban aberraciones cromosómicas. En contra de lo esperado, en los cultivos de linfocitos de los niños desnutridos se observó un menor número de casos sin aberraciones tanto en el grupo control de radiación como en el de una dosis de 50 rads, que en los cultivos de los niños sanos.

Sadasivan y Raghuram (60) en la India en 1973 reportaron los datos obtenidos al estudiar una población de ratas a las cuales se les indujo cierto grado de desnutrición para comprobar si la desnutrición "per se" causa aberraciones cromosómicas o si son los factores ambientales -- los que han influido en los resultados encontrados en otros laboratorios; encontrando un porcentaje de  $3 \pm 1.36$  en las ratas desnutridas, siendo el tipo de aberraciones rupturas, lesiones y gaps.

Posteriormente en 1974, son otra vez Betancourt

y su grupo (10) quienes reportan los resultados obtenidos al utilizar radiaciones beta en linfocitos de niños desnutridos y en un grupo de adultos sanos como control. En este trabajo emplearon timidina tritiada ( $^3\text{H}$ ) como fuente de radiación; siendo dos grupos de trabajo: 1.- Leucocitos de niños desnutridos y de niños sanos sin timidina; 2.- Leucocitos de niños desnutridos y de niños sanos con timidina, concluyendo que no hay diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de aberraciones cromosómicas encontradas en los leucocitos de los niños desnutridos y de los testigos.

Resumiendo los resultados de todos estos trabajos, se observa claramente que existe una gran variabilidad de datos, esto es, que la frecuencia de aparición de aberraciones cromosómicas en los grupos control varía de un estudio a otro.

Esta variabilidad tan grande de unos reportes a otros permite formular las siguientes preguntas:

- ¿ ES POSIBLE TOMAR COMO GRUPO CONTROL PARA UN ESTUDIO CITOGENETICO UNA POBLACION AL AZAR CON FENOTIPO NORMAL?
- ¿ PUEDE CONFIARSE EN LOS DATOS OBTENIDOS EN DICHA POBLACION?
- ¿ CUALES SERIAN LAS CONDICIONES REQUERIDAS PARA EL GRUPO CONTROL?
- ¿ LOS FACTORES AMBIENTALES SON CAPACES DE MODIFICAR LOS RESULTADOS CITOGENETICOS EN DICHA POBLACION?

¿ DEPENDEN LOS RESULTADOS DE LA METODOLOGIA  
UTILIZADA EN CADA LABORATORIO? SI ES ASI,  
¿ EN QUE PROPORCION?

El objeto de la presente investigación es tratar de encontrar respuestas a estas interrogantes, relacionando la aparición y frecuencia de aberraciones cromosómicas con los factores ambientales a los que está expuesto un sujeto normalmente, como lo han empezado a estudiar Littlefield y Goh (48), quienes en un estudio realizado en 21 mujeres y 10 hombres normales, a los que durante tres años se les hicieron cultivos de linfocitos a diferentes intervalos de tiempo, han encontrado un aumento general de las aberraciones cromosómicas en cierta época del año, sin poder precisar las causas de estas diferencias. Encontraron además una gran variabilidad en la frecuencia de aberraciones, ligeramente mayor en las mujeres que en los hombres, sin poder relacionar dichas aberraciones con algún factor particular, aunque en dos casos fue posible asociar el aumento de aberraciones con antecedentes de empleo de radiaciones ionizantes.

Antes de entrar de lleno en el tema que nos ocupa, es conveniente hacer mención de algunas consideraciones generales sobre el material empleado para nuestros propósitos, en este caso cromosomas humanos: de la clasificación y producción de aberraciones, así como los factores ambientales (físicos, químicos y biológicos) que se considera son -

productores de tales aberraciones ya sea in vivo o in vitro.

## 2.- Cromosomas y su Clasificación.

Los cromosomas (69) son agrupaciones lineales de factores genéticos llamados genes que controlan las propiedades hereditarias de todas las células; el gen puede alterar el carácter de una célula de una manera muy característica. En las bacterias y algunos virus existe evidencia de que el principal componente químico es el ADN, y los cromosomas de los organismos superiores contienen aproximadamente 50% de proteína. La mayor parte de esta proteína pertenece a una clase de proteínas llamadas histonas, las cuales tienen una naturaleza básica y se cree que neutralizan parte de la carga negativa de las moléculas de ADN. La función primordial de las histonas es todavía un misterio, pero cada vez se sospecha con mayor fundamento que esencialmente tienen funciones inhibitoras; cuando un gen no es funcional tiende a estar combinado con histonas.

La característica más importante del ADN es que generalmente está constituido por dos delgadas cadenas poliméricas muy largas, entrelazadas entre sí en forma de una doble hélice regular. El diámetro de la hélice es de cerca de  $20 \text{ \AA}$  y cada cadena efectúa un giro completo cada  $34 \text{ \AA}$ . Cada una de estas cadenas es un polinucleotido, en la cual el carbohidrato de cada nucleotido está ligado al del nucleotido adyacente mediante un grupo fosfato. Existen cuatro nucleótidos principales, cada uno de los cuales contiene un

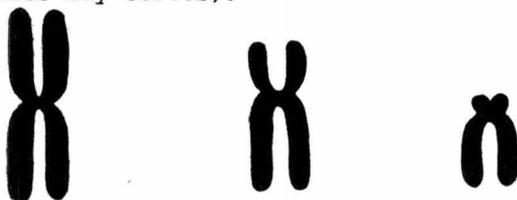
residuo de desoxirribosa, un grupo fosfato y una base púrica o pirimídica. Hay dos pirimidinas, timina (T) y citosina (C), y dos purinas, adenina (A) y guanina (G). El enlace de los grupos carbohidrato y fosfato en la cadena polinucleótida, implica siempre los mismos grupos químicos. En -- contraste, la ordenación de los residuos de purina y pirimidina a lo largo de la cadena es extremadamente irregular y varía de una molécula a otra. Las bases púricas y pirimídicas son moléculas planas, relativamente insolubles en agua, que tienden a amontonarse sobre sí mismas perpendicularmente a la dirección del eje helicoidal.

Las dos cadenas se hallan unidas entre sí mediante puentes de hidrógeno entre los pares de las bases. La -- adenina se aparea siempre con la timina y la guanina con la citosina. Una consecuencia estereoquímica de la formación de pares de bases A...T y G...C es que las cadenas de polinucleótidos están orientados en direcciones opuestas.

Los átomos de nitrógeno unidos a los anillos de purina y pirimidina se encuentran generalmente en la forma amino ( $\text{NH}_2$ ); los átomos de oxígeno unidos a los átomos de C-6 de la guanina y la timina tienen normalmente la forma ceto ( $\text{C=O}$ ).

Los cromosomas en la especie humana son 46, cada uno de los cuales está formado por dos cromátides unidas en un punto, el centrómero (3). La posición del centrómero di

vide a los cromosomas en metracéntricos (con dos brazos de longitud semejante); submetracéntricos (con el centrómero - desplazado hacia uno de los extremos); y acrocéntricos (el centrómero está colocado muy cerca de uno de los extremos, lo que hace que el cromosoma quede dividido en brazos largos y brazos muy cortos).



En Denver en 1960 se clasificaron en 22 pares de autosomas y 2 sexocromosomas, y se agruparon en 7 clases; A, B, C+X, D, E, F, y G+Y, en los que se incluyen los sexocromosomas X en el grupo C, y Y en el G. Los parámetros utilizados como criterios de clasificación fueron: a) la longitud de los brazos; b) su longitud total y el tamaño proporcional de los brazos; y c) el índice centromérico (longitud del brazo corto/longitud total).

Algunos autores proponen la identificación de los cromosomas por medio de otras características entre las que se mencionan: el grado de contracción relativa de uno de los cromosomas, las constricciones secundarias, los satélites, ciertas características del cromosoma Y y, en ciertas circunstancias, un aspecto particular del cromosoma X en la mujer. Otro procedimiento para resolver la identificación de los cromosomas es el de la autoradiografía, que

se basa en la incorporación, a diferentes tiempos, de timidina tritiada por los distintos cromosomas.

Tomando en consideración todos estos factores, se pueden resumir las características del material cromosómico humano de la siguiente manera:

#### GRUPO A

Autosomas 1-3.- Cromosomas grandes, metacéntricos. En uno de los brazos del cromosoma 1 a menudo puede observarse una constricción secundaria cerca del centrómero, - la cual sirve para distinguir los dos brazos del cromosoma 1.

#### GRUPO B

Autosomas 4-5.- Cromosomas de tamaño mediano, -- submetacéntricos. Difíciles de distinguir, por lo que se -- propone que su definición se base exclusivamente en los pa--trones auto-radiográficos. El cromosoma 4 como un todo, termina mucho más tarde la síntesis de ADN en comparación con - el 5, y en éste los brazos cortos terminan la síntesis de -- ADN más tarde que el resto del cromosoma (3).

#### GRUPO C

Autosomas 6-12 y por lo menos un sexocromosoma X. Cromosomas de tamaño mediano, submetacéntricos; es el grupo que presenta mayor dificultad para la identificación de cada cromosoma. El más fácil de analizar es el 9 que generalmente presenta una constricción secundaria. Una vez que se han reconocido ambos cromosomas 9, pueden ser usados para sepa--rar el 12, que tiene los brazos cortos más pequeños del --

Grupo C. Mediante estudios auto-radiográficos es fácilmente identificable uno de los cromosomas X, ya que sintetiza tardíamente el ADN.

#### GRUPO D

Autosomas 13-15.- Cromosomas de tamaño mediano, acrocéntricos; se han identificado por medio de la auto-radiografía. El cromosoma D<sub>1</sub> es, en promedio, el que más tardíamente duplica el ADN de los cromosomas del Grupo D, pero la región del centrómero se marca muy tempranamente.

#### GRUPO E

Autosomas 16-18.- Cromosomas pequeños; el cromosoma 16 es muy fácil de identificar porque tiene una constricción secundaria en el brazo largo cerca del centrómero. Los pares 17 y 18 son muy semejantes. Para identificar el cromosoma 18, Yunis y col. (citado en 3) han hecho uso de la propiedad que tiene de duplicar el ADN tardíamente.

#### GRUPO F

Autosomas 19-20.- Cromosomas pequeños, metacéntricos. Los dos pares son tan similares que es imposible diferenciarlos por su tamaño y por la posición del centrómero.

#### GRUPO G

Autosomas 21-22 y sexocromosoma Y.- Cromosomas acrocéntricos de gran polimorfismo, tan frecuente y marcado entre los cromosomas 21 y 22, que los miembros de los dos -

pares sólo pueden ser identificados por el método autoradiográfico. El tamaño total del cromosoma Y es mayor que el de los otros cromosomas del grupo G; no tiene satélites y sus cromátides tienden a permanecer asociadas en toda su longitud. La Fig. 1 representa un esquema de la morfología de los cromosomas según esta clasificación.

### 3.- Anormalidades Cromosómicas.

#### Origen del cromosoma anormal. (20)

Al romperse un cromosoma, los dos fragmentos pueden reunirse después o bien permanecer permanentemente separados. Si ellos se reúnen en su posición original, no hay efectos posteriores en las propiedades genéticas de los cromosomas, pero la separación permanente permite importantes consecuencias genéticas. Los cromosomas poseen sólo una región específica, el centrómero, que controla sus movimientos en el huso mitótico o meiótico, y por lo tanto sólo uno de los fragmentos poseerá el centrómero, y el otro al carecer de éste no será distribuido por el huso a las células hijas por la vía normal, sino que se perderá en el núcleo y será degradado en el citoplasma. (Fig. No. 2) La pérdida de los genes localizados en el fragmento afectará el desarrollo normal y un nuevo fenotipo puede aparecer.

El destino del fragmento cromosómico que conserva el centrómero es variable. En algunas ocasiones estos fragmentos se comportan como un cromosoma normal. (Fig. No. 2-A) En otras circunstancias el fragmento es reduplicado

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

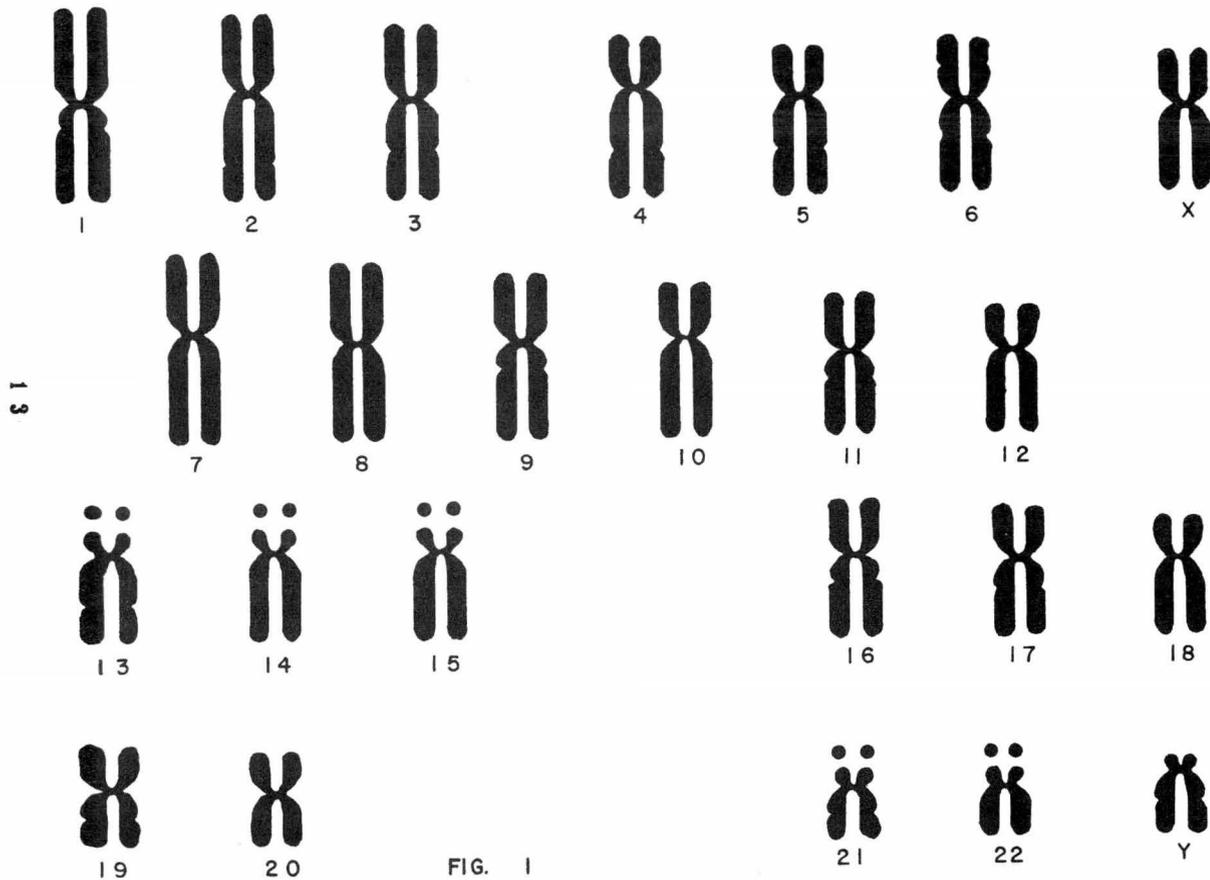


FIG. 1

formando dos fragmentos con ruptura terminal, y estas terminales se unen formando un largo cromosoma compuesto por dos centrómeros llamados dicéntricos (Fig. No. 2-B; tales cromosomas no son estables, ya que los centrómeros pueden ir a polos opuestos del huso, resultando un cromosoma alargado que vuelve a romperse en el mismo punto. Cada fragmento -- creado es incorporado a núcleos hijos diferentes. Uno de los fragmentos puede contener una cierta sección doble que el otro perdió completamente. (Fig. No. 2-B). En la siguiente división del núcleo, el mismo ciclo se repite: fusión de la ruptura terminal de los cromosomas hermanos, formación de un puente entre los polos de cada huso, y un nuevo rompimiento en el mismo punto. La repetición del ciclo "ruptura fusión-puente-ruptura" permite la formación de nuevos genotipos en las células involucradas, genotipos que son nuevos no porque posean diferentes alelos, sino por la cantidad de éstos, habiendo perdido algunos y ganado otros en cantidad múltiple.

Los cromosomas pueden romperse bajo el efecto de una variedad de agentes externos. Ellos pueden romperse en más de un lugar, o más de un cromosoma puede ser roto en el mismo núcleo.

Si ocurren dos rupturas en el mismo cromosoma, los fragmentos producidos son un fragmento terminal y una pieza intermedia. (Fig. No. 3), los cuales pueden reunirse en el mismo punto sin consecuencias futuras, o pueden reu-

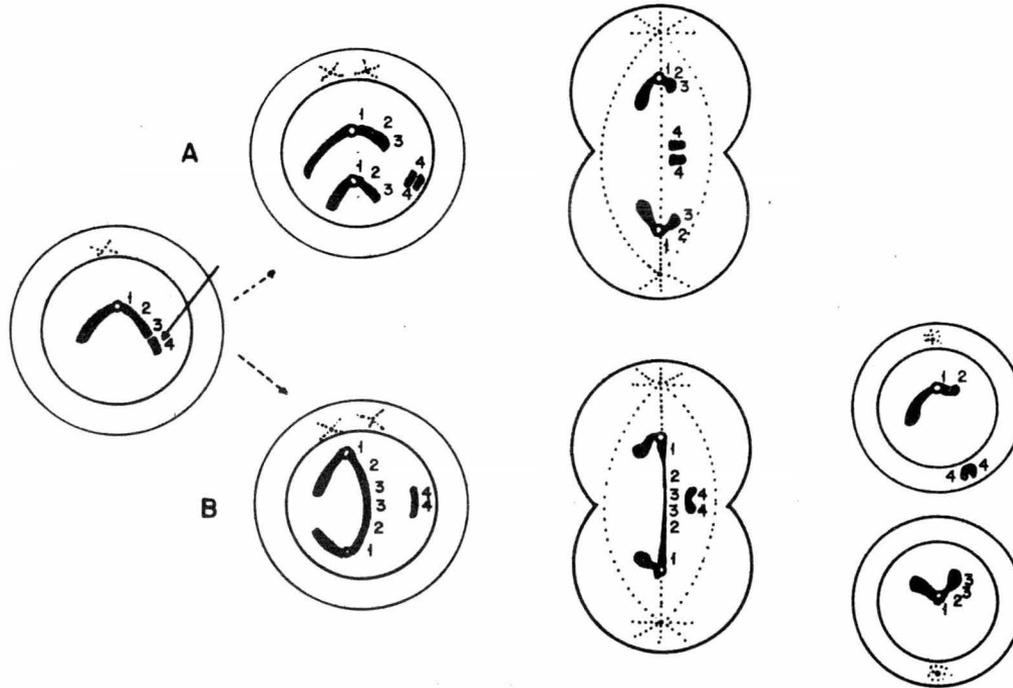


FIG. 2

## ESTADOS ALTERNATIVOS DEL ROMPIMIENTO CROMOSOMICO.

- A).- Los fragmentos con el centrómero son distribuidos a polos opuestos por el huso mitótico.
- B).- Unión de los fragmentos con centrómero por la parte terminal y formación de un cromosoma dicéntrico.

nirse con la pieza intermedia invertida. Este nuevo cromosoma que sufrió una inversión tiene completo el material genético, y se comporta normalmente en divisiones mitóticas - posteriores.

Como una tercera alternativa, el fragmento final y la pieza terminal pueden reunirse, perdiendo el segmento intermedio; este segmento sin centrómero se pierde, algunas veces después de haber formado un anillo cromosómico por fusión de los dos extremos. El otro cromosoma reunido, no -- obstante haber perdido una sección media, se comportará normalmente en divisiones futuras. Así se crea un nuevo genotipo transmisible, sin los alelos localizados en la sección media.

Hay dos diferentes clases de inversión, diferen--ciadas por la posición del punto de ruptura original en relación con el centrómero. Si ambos puntos de ruptura están situados en el mismo brazo del cromosoma, se produce una inversión paracéntrica, en cuyo caso los rearrreglos no pueden apreciarse al microscopio. (Fig. No. 3-B y C). Si los dos puntos de ruptura están situados en diferentes lados del -- centrómero, resultando una inversión pericéntrica, usualmente cambia la longitud relativa de los dos brazos del cromosoma y esto es aparente al microscopio. (Fig. No. 3-C y G).

En mitosis de células heterocigotas una inversión se comporta normalmente ya que cada cromosoma replica su secuencia específica. En meiosis, sin embargo, una inversión

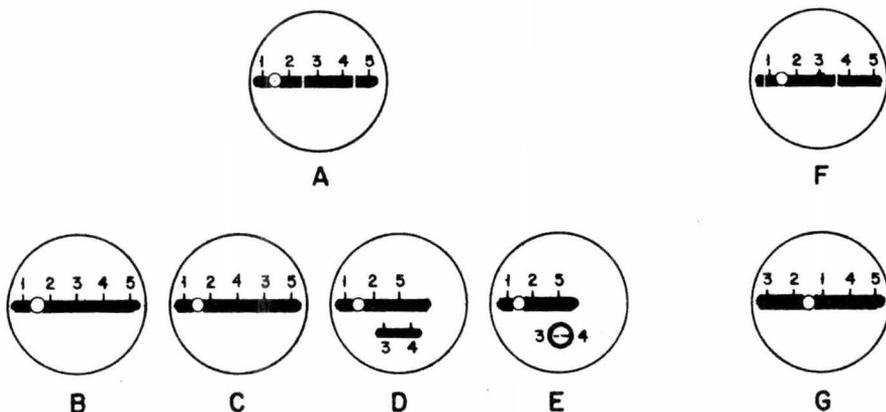


FIG. 3

### ROMPIMIENTOS CROMOSOMICOS

- A).- Dos rompimientos en los brazos largos del cromosoma.
- B).- Reunión de los fragmentos en el orden original.
- C).- Reunión de los fragmentos con el fragmento intermedio invertido.  
(inversion paracéntrica).
- D).- Reunión de los fragmentos terminales, perdiendo la porción intermedia.
- E).- Formación de un anillo acéntrico.
- F).- Dos rompimientos en diferentes brazos del cromosoma.
- G).- Reunión de los fragmentos dando una inversión pericéntrica.

de células heterocigotas puede iniciar procesos anormales. Dos cromosomas homólogos, uno de los cuales contiene una inversión paracéntrica, se duplican normalmente en meiosis, - mientras no ocurra el entrecruzamiento en la sección invertida (Fig. No. 4). Cada gameto resultante de este tipo de - meiosis tiene un cromosoma completo del par de alelos considerado. Por otro lado, un entrecruzamiento en la sección - invertida da por resultado un cromosoma con dos centrómeros y un fragmento sin centrómero (Fig. No. 4-B). El cromosoma dicéntrico forma un puente en la primera división meiótica y puede iniciar un ciclo de ruptura-fusión-puente. El fragmento acéntrico es eliminado. Los gametos resultantes no -- son balanceados y por lo tanto, después de la fertilización, se produce el desarrollo incompleto del embrión. Los heterocigotos para una inversión pericéntrica pueden formar --- otros tipos de cromosomas anormales como consecuencia del - entrecruzamiento en la sección invertida: cromosomas con -- centrómero único deficientes en algunos genes y duplicados en otros.

Si el rompimiento ocurre en dos cromosomas separados, pueden resultar más genotipos diferentes (Fig. Núm. -- 5-A). Si dos cromosomas homólogos se rompen en lugares diferentes, la reunión de los cuatro fragmentos puede permitir la formación de un cromosoma con dos centrómeros y un fragmento sin él (Fig. No. 5-B). De tal combinación de cromosomas rotos puede resultar un ciclo rompimiento-fusión-puen-

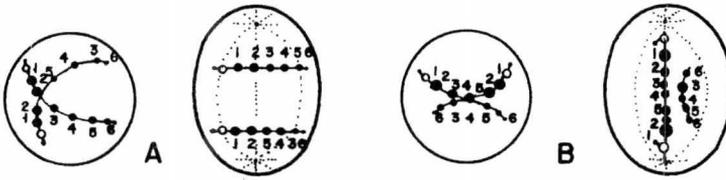


FIG. 4

PRODUCCION DE GAMETOS BALANCEADOS Y NO BALANCEADOS DURANTE LA MEOSIS EN HETEROCIGOTOS CON UNA INVERSION PARACENTRICAS.

- A)- Balanceados.
- B)- No balanceados.

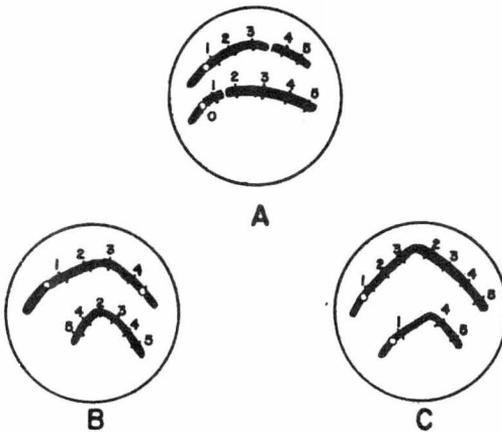


FIG. 5

- A)- Rompimiento doble en dos sitios diferentes, en dos cromosomas homólogos.
- B)- Unión de los fragmentos con centrómero y los otros dos sin centrómero.
- C)- Unión de cada fragmento con centrómero con uno sin centrómero

te-rompimiento, similar al ya mencionado. O bien, de la --  
reunión de los fragmentos puede resultar un intercambio de  
partes no iguales y la creación de dos nuevos cromosomas es  
tables, uno sin una sección intermedia y el otro con esta -  
sección duplicada (Fig. No. 5-C). Todas las células que --  
contienen ambos cromosomas retienen el número normal de to-  
dos los alelos, pero cuando los dos cromosomas se segregan  
en diferentes gametos, durante la meiosis, estos gametos po  
seen una deficiencia o una duplicación y producirán cigotos  
con nuevo fenotipo.

De la ruptura de dos cromosomas no homólogos pue-  
de resultar una traslocación recíproca (Fig. No. 6), y una  
célula conteniendo ambos cromosomas retiene el número nor--  
mal de alelos. En meiosis, sin embargo, puede suceder que -  
las dos traslocaciones cromosómicas vayan juntas a polos --  
opuestos, o una traslocación cromosómica y un cromosoma nor  
mal van a un polo y la otra traslocación cromosómica y el -  
otro cromosoma normal al otro polo. En el primer caso, se -  
forman dos gametos con complemento genético normal; en el -  
segundo caso, ambos gametos tienen una sección duplicada, di  
ferente en los dos, y también han perdido una sección.

Con más de dos rupturas la variedad de posibles -  
recombinaciones se incrementa pero las recombinaciones no -  
son esencialmente diferentes. Básicamente, el comportamien-  
to de las rupturas cromosómicas es controlado por dos propie  
dades: 1) Usualmente un cromosoma roto tiende a unirse con

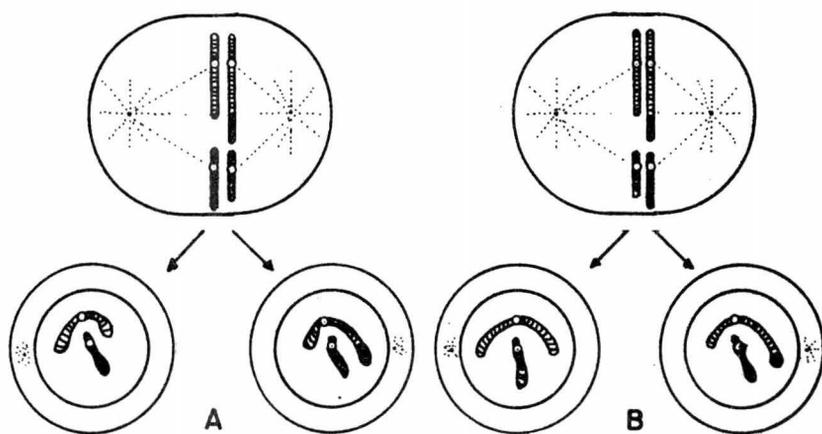


FIG. 6

**DOS ROMPIMIENTOS EN DOS CROMOSOMAS NO HOMOLOGOS  
Y REUNION DE LOS FRAGMENTOS TERMINALES INTERCAMBIADOS  
(TRASLOCACION)**

**A-B- Meiosis en una translocación heterocigótica.**

**A- Formación de gametos balanceados.**

**B- Formación de gametos no balanceados, que pierden una sección cromosómica y duplican otra.**

otro cromosoma roto, con una cromátide hermana o con parte de un cromosoma diferente, el cual puede ser homólogo o no homólogo; y 2) Si un cromosoma tiene un sólo centrómero, -- que es lo normal, sus cromosomas hijos serán distribuidos normalmente en la mitosis o en la meiosis.

### Formas Básicas de Aberraciones Cromosómicas.

Evans (24) clasifica las anomalías cromosómicas en dos clases: aquéllas que resultan de alteraciones en el número de los cromosomas y aquéllas que resultan de los cambios estructurales dentro y entre los cromosomas.

#### Alteraciones numéricas (5)

Este tipo de alteraciones puede ser dividido en dos grupos: aneuploidías y poliploidías.

#### Aneuploidías.

Se caracterizan por presentar un número irregular de cromosomas. El número de cromosomas encontrados no es exactamente múltiplo del sistema básico y los cromosomas individuales pueden faltar o estar en exceso en un número múltiple. Los vocablos hipoploidía e hiperploidía se refieren a la pérdida o ganancia de uno o más cromosomas respectivamente.

#### Poliploidías.

El complemento cromosómico es múltiplo del número haploide y mayor del número diploide. Este tipo de aberración puede ser producida cuando la división nuclear ocurre

sin simultánea división del citoplasma. Se conocen tres diferentes mecanismos para la producción de poliploidías:

1.- Duplicación C-mitótica.- Proviene de un mal funcionamiento del huso y es semejante al paro mitótico por -- colchicina.

2.- Endomitosis.- El huso aparentemente no es involucrado y la replicación de cada cromosoma se verifica dentro de la membrana nuclear.

3.- Endorreduplicación.- Es otro tipo de replicación cromatídica intranuclear que tiene lugar cuando el cromosoma está desespirilizado. Como el cromosoma se contrae du--rante la profase subsecuente, se forman diplocromosomas, -- cuadruplecromosomas, etc., cada centrómero trae una carga - de 4 a 8 cromátides, respectivamente. Una de las caracte--rísticas de la endorreduplicación es que su producto puede ser reorganizado sólo durante una subsecuente división celular.

#### Alteraciones estructurales (5).

La estructura del cromosoma puede ser alterada -- por varios mecanismos, algunos de los cuales pueden ser --- apreciados al microscopio óptico:

Traslocación.- Se presenta cuando ocurren dos -- rompimientos en diferente lugar en dos cromosomas no homólogos, los cuales intercambian sus porciones terminales. En traslocaciones recíprocas, dos cromosomas son involucrados en un cambio mutuo de los fragmentos formados (Fig. No. 3).

El nuevo cromosoma traslocado sobrevive y funciona sólo si posee un centrómero. La fusión céntrica es un tipo específico de traslocación recíproca, la cual involucra cromosomas acrocéntricos no homólogos. El rompimiento ocurre cerca del centrómero en los brazos cortos de un cromosoma y en los largos del otro, con intercambio mutuo de los fragmentos. Uno de los cromosomas será muy pequeño y generalmente degradado en la siguiente división.

El tipo de traslocación que involucra tres rupturas es llamado transposición. Ocurren dos rompimientos en un cromosoma y uno en otro no homólogo, la pieza intermedia es insertada en el segundo cromosoma y seguida de reunión.

#### Lesión Cromatídica.

Ocurre un rompimiento en una cromátide, pero el fragmento no se separa ni se pierde la secuencia del cromosoma. (Fig. No. 7).

#### Lesión cromosómica.

El rompimiento se presenta en las dos cromátides, el fragmento permanece junto al cromosoma y sin perder la secuencia del mismo. (Fig. No. 7).

#### Delesión.

Se dice que un cromosoma ha sido delesionado si pierde una porción de su material genético. En delesión terminal, una porción del final del cromosoma es perdida, observándose frecuentemente un cromosoma más pequeño y un fragmento acéntrico. La delesión intercalar o intersti---

cial resulta cuando un cromosoma es roto en dos sitios, los cuales se reunen dejando fuera la porción intermedia (Fig. 7).

#### • Inversión.

Cuando existen dos rupturas en un cromosoma, la parte intermedia puede ser reunida en su lugar original, pero en orden inverso. Por un momento, si nosotros damos números a las varias regiones de un cromosoma de 1 a 5 (Fig. No. 3) puede ocurrir una ruptura entre 2 y 3 y entre 4 y 5. Las partes 3-4 vienen separadas y luego son reunidas en orden inverso, produciendo un cromosoma 1-2-4-3-5. Este tipo de aberración cromosómica es llamada inversión. La inversión paracéntrica es confinada a un solo brazo del cromosoma, mientras que la inversión pericéntrica involucra ambos cambios e incluye el centrómero. (Fig. No. 7).

#### Duplicación.

La porción fragmentada de un cromosoma puede unirse a otro miembro del complemento regular o permanecer como un fragmento. Si un fragmento 3-4 es unido a un cromosoma homólogo que tiene las regiones 1-2-3-4-5-6, el nuevo cromosoma será duplicado para los genes localizados en la región 3-4 y obtendremos un cromosoma 1-2-3-4-3-4-5-6 (Fig. 4-B). En duplicación inversa el fragmento unido tiene una porción inversa 1-2-3-4-4-3-5-6.

### Formación de Isocromosomas.

Por división transversal del cromosoma en el centrómero, se forman dos cromosomas que difieren uno del otro, cada uno compuesto de dos brazos de igual longitud, los cuales son genéticamente idénticos. Este tipo de cromosoma -- aberrante es llamado isocromosoma.

#### Anillo Céntrico.

Cuando dos rompimientos ocurren en un mismo cromosoma, uno en cada brazo, los extremos del cromosoma pueden reunirse, formando un cromosoma en anillo con centrómero y un fragmento sin éste. (Fig. No. 7).

#### Anillo Acéntrico.

Se produce con el rompimiento doble de un brazo del cromosoma, uniéndose los extremos del fragmento sin centrómero formando un anillo y un cromosoma incompleto. (Fig. No. 7).

#### Cromosoma Dicéntrico.

Se forma por la unión de dos fragmentos con centrómero, quedando como una sola estructura con dos centrómeros. Los fragmentos sin centrómero se unen y son posteriormente perdidos en la siguiente división celular. (Fig. No. 7).

#### Trirradios y Tetrarradios.

Se producen al romperse en una cromátide dos o más cromosomas, uniéndose por el punto de ruptura la cromátide de un cromosoma con la de otro (intercambio cromatídico).

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

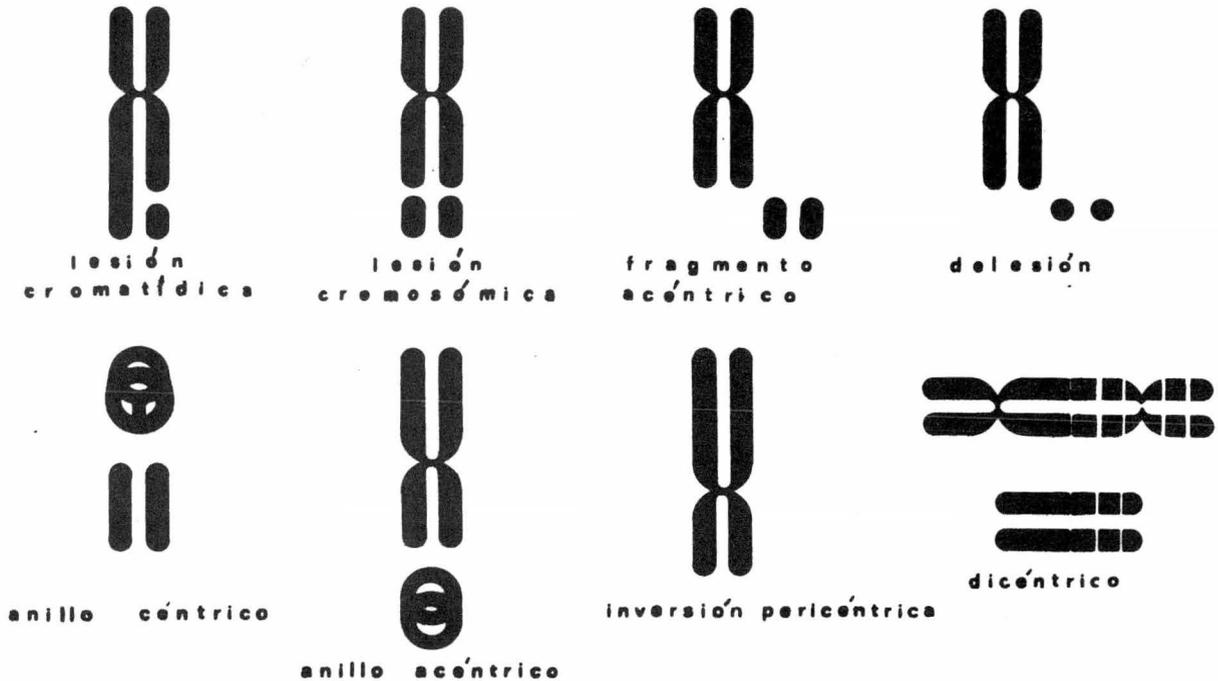


FIG. 7

co). (Fig. No. 7).

#### 4.- Factores Ambientales Productores de Aberraciones Cromosómicas.

Shaw (64) en 1970 hizo una extensa revisión de todos los factores físicos, químicos y biológicos que se sabe son productores de aberraciones cromosómicas, introduciendo el término "clastógeno" para denominar a todos los agentes que rompen los cromosomas, ya que etimológicamente "clast" significa fractura, ruptura o fragmento y "genos" engendrar, por lo tanto clastógeno será el que engendra fractura, ruptura o fragmento.

Dentro de los clastógenos físicos se encuentran las radiaciones, las cuales incluyen rayos X y luz ultravioleta, cambios de temperatura, campos magnéticos, ondas sonoras, etc. Algunos virus y protozoarios son ejemplos de clastógenos biológicos. Los clastógenos químicos y su relación con la producción de aberraciones cromosómicas son el punto principal a discutir en la presente investigación, ya que los físicos y biológicos serán analizados en forma independiente.

En la actualidad se conocen cerca de 200 clastógenos químicos, de los cuales se mencionarán con mayor énfasis los que tienen acción sobre células humanas. Han sido divididos por Shaw en 12 grupos, sobre la base de sus relaciones químicas y de su funcionamiento.

- 1) Compuestos análogos de los ácidos nucleicos.

Los compuestos análogos de los ácidos nucleicos - son fuertes inhibidores de la síntesis de ADN, por lo tanto se produce la replicación imperfecta de los cromosomas. Por la fuerte inhibición causada por estos compuestos, se usan extensamente en quimioterapia de cáncer y biología experimental.

Análogos de los Acidos Nucleicos que son Clastogénicos para el hombre en condiciones in vitro o in vivo.

<u>Compuesto</u>	<u>Efectos y Usos</u>
Deoxiadenosina	Bloquea la formación de precursores de ADN, a nivel del nucleósido. Inhibe la formación del difosfato deoxiribonucleósido a partir del difosfato ribonucleósido (41).
5-Bromodeoxiuridina	Impide la incorporación de timina. Incrementa la frecuencia e intensidad de la constricción secundaria de los cromosomas 1 y 9 (23, 39). Se usa como antiviral.
Citosina-arabinosa	Bloquea la formación de precursores del ADN. Inhibe la nucleósido reductasa y la DNA polimerasa, -- probablemente se incorpora al ADN. Se usa como antiviral (41).
8-Etoxicafeína	Induce la reducción de la actividad mitótica, incrementa las prometafases anormales (33).
5-Fluorodeoxiuridina	Inhibe la formación de ácido timidílico. Se usa como antiviral --- (65).
6-Mercaptopurina	Antagónico de la purina, produce aberraciones del tipo de endoreduplicación. Se usa en leucemias agudas.



ránfenicol, puromicina, estreptomycin y las tetraciclinas no se ha comprobado que sean clastógenos. El mandelato de metilamina (Mandelamina) y el ácido nalidíxico (Negran) son clastogénicos. La mandelamina ha sido probada en fibroblastos de ratón y el negran es efectivo en linfocitos humanos in vivo.

Antibióticos clastogénicos en el hombre in vitro o in vivo.

<u>Compuesto</u>	<u>Efectos y Usos</u>
Mitomycin C	Inhibe selectivamente la síntesis de ADN y degrada el ADN celular, - no afecta la síntesis de ARN o proteínas. Posee actividad antitumoral (19, 63).
Actinomycin D	Se combina con el ADN formando complejos por los cuales es intercalada entre los pares de bases de la doble hélice del ADN (58). Es un antineoplásico.
Acido Nalidíxico	Impide la replicación del ácido -- desoxiribonucleico. Es un antiséptico urinario (14).
Fleomicin	A bajas concentraciones inhibe la ADN-polimerasa, pero no la ARN-polimerasa. Es un antineoplásico --- (36).
Estreptomycin	Detiene la síntesis de proteínas, probablemente impidiendo la transferencia de amino ácidos al $ARN_t$ , - impidiendo el crecimiento de los - polipéptidos (14).
Puromycin	Impide la síntesis de proteínas e interfiere la transferencia de amino-ácidos. Actúa como un análogo - del amino-acil- $ARN_t$ .

3).- Drogas que tienen acción sobre el sistema nervioso central.

Se clasifican de acuerdo a su uso primario, aunque existen efectos de sobreposición.

Analgésicos: Acido acetil-salicílico, acetofenona y p-aminosalicilatos, son clastogénicos en plantas y en huevos de anfibios en división.

Sedantes: Escopolamina C e hidrato de cloral son clastogénicos en plantas. La escopolamina rompe cromosomas en cultivo de células HeLa.

Tranquilizantes: Clorpromazina (Thorazina) y meprobamato - (Ecuamil) son clastógenos efectivos en linfocitos humanos - in vitro, pero en pacientes que toman grandes dosis de estas drogas por largos períodos de tiempo no hay evidencia de incremento de rompimientos en sus cromosomas.

Anti-eméticos: Meclizina (Bonina), dimenhidrinato (Dramamina), talidomida y trimetobenzomida (Tigan) son clastogénicos en células de raíz de cebolla. La Talidomida es capaz de romper cromosomas de linfocitos humanos in vitro, pero - pruebas repetidas en ratón, en embrión de primate y en bebés humanos deformados por talidomida han demostrado que no incrementan los rompimientos in vivo.

Antidepresores o Excitantes: Isocarboxid (Murplan), nialamida (Niamid) y fenilzina destruyen la actividad de transformación del ADN en bacterias.

Alucinógenos: La dietilamida del ácido lisérgico (LSD), es clastogénica in vitro en linfocitos de sangre periférica.

El LSD, el ácido bromolisérgico y la mescalina son teratogénicos en rata, ratón y hamster, en un período muy temprano del embarazo. Cannabis es también teratogénico dudoso, y recientemente se ha reportado que los derivados sustituidos del tetrahidrocanabinol rompen cromosomas in vitro.

Drogas que actúan sobre el sistema nervioso central y son clastogénicas para el hombre in vitro o in vivo.

<u>Compuesto</u>	<u>Usos y Efectos</u>
Talidomida	Es un teratógeno. Hipnótico.
Clorpromacina	Actúa sobre el SNC. Se usa como --- tranquilizante y antiemético.
Meprobamato	Bloquea las neuronas. Es un sedante, relajante muscular y anticonvulsivo.
L. S. D.	Antagónico de la serotonina. Es un tranquilizante. Produce alucinaciones (18, 32).
Mescalina	Antagónico de la serotonina. Alucinógeno.
Escopolamina	Bloqueador de la acetil-colina. Se usa en la enfermedad de Parkinson -- (12).

#### 4).- Ingredientes de alimentos, aditivos y preservativos.

Los derivados de la purina, cafeína, teofilina y teobromina son clastógenos demostrados; estas sustancias se encuentran en el café, el té, el cacao y las bebidas de cola. Varios reportes han aparecido en la literatura descri-

biendo propiedades clastogénicas del ciclamato (46, 61), -- que es un edulcorante artificial usado como sustituto de la sacarosa en alimentos. La ciclohexamida es un potente clastógeno capaz de producir rupturas cromosómicas independientemente del genotipo del individuo. El nitrato de sodio -- usado como un preservativo y enriquecedor del color en embu- tidos de carne tales como salchichas, chorizo, jamón y sal- món, es convertido en ácido nitroso en el estómago, el cual es mutagénico en algunos organismos. El glutamato monosódico (MSG), que es un enriquecedor del sabor, causa daño cere- bral en ratones recién nacidos.

Sustancias utilizadas como aditivos de alimentos que son -- clastogénicos para el hombre in vitro o in vivo.

<u>Compuesto</u>	<u>Efectos y Usos</u>
Cafeína	Produce rompimientos cromatídicos y cro- mosómicos en forma linealmente depen- - - diente con la dosis. Se usa como diuré- tico (42, 57).
Teobromina	Análogo de las bases nitrogenadas. Se usa como diurético.
Teofilina	Análogo de las bases nitrogenadas. Se - usa como diurético (56).
Ciclamato	Es un edulcorante artificial. Se usa en la industria de alimentos (46).

#### 5).- Contaminantes del aire y del agua.

El esmog y el humo del tabaco son poderosos conta- minantes, pero poco se conoce de su efecto clastogénico y - mutagénico. El óxido nítrico incrementa la radiosensibili-

dad de algunas bacterias a su transformación en el estómago humano en ácido nitroso, un mutágeno comprobado. El ozono induce rápidamente rompimientos cromosómicos en cultivo de células humanas. El benzopireno, que es un producto de la combustión del tábaco, es un carcinógeno comprobado en ratones, pero no han sido demostrados sus efectos en cromosomas humanos.

El agente blanqueador clorox (hipoclorito de sodio) es altamente tóxico a las células, aún en pequeñas cantidades; pero su clastogenicidad a las concentraciones y -- tiempos probados no ha sido demostrada hasta ahora.

La cloramina T produce un pequeño pero significativo incremento en rupturas cromosómicas cuando se adiciona en concentraciones de 100 a 400 partes por millón por 24 horas. Cerca de 400 partes por millón es letal.

Contaminantes ambientales clastogénicos para el hombre in vitro o in vivo.

<u>Compuesto</u>	<u>Efectos y Usos</u>
Cloramina T	Incrementa el número de rupturas cromosómicas. Se usa como desinfectante.
Ozono	Induce aberraciones cromosómicas. Se usa como germicida (47).

6).- Insecticidas e inhibidores de plantas.

Estos agentes alquilantes son derivados sustituidos de melanina o fosforamida. Son altamente mutagénicos en virus, bacterias, hongos, drosophila y trigo, y son --

clastogénicos en cultivo de linfocitos humanos. Algunos -- son extensamente usados como drogas antileucémicas y agentes carcinostáticos en quimioterapia.

El captan, usado como fungicida en agricultura, rompe los cromosomas de células en cultivos de embrión de pulmón humano. El DDT, insecticida común, no ha demostrado ser clastogénico en las concentraciones probadas.

#### 7).- Agentes Alquilantes.

Los derivados del gas mostaza causan una variedad de aberraciones cromosómicas y mutaciones de punto en Drosophila. En esta sección serán incluidos agentes alquilantes fuertes que tienen efecto clastogénico (45).

#### 8).- Acridina y otros colorantes fotodinámicos.

La acridina y tintes afines, anaranjado de acridina y amarillo de acridina son compuestos mutagénicos en microorganismos. La quinacrina (Atebrin) es una droga antimalárica derivada de la acridina, la cual es altamente mutagénica en bacteriófagos y bacterias. La proflavina rompe cromosomas humanos de células HeLa. La acridina y el anaranjado de acridina rompen cromosomas en fibroblastos diploides humanos in vitro.

Colorantes clastogénicos para el hombre in vitro o in vivo.

<u>Compuesto</u>	<u>Efectos y Usos</u>
Acridina	Es un estimulante a altas dosis. - Se usa como antihelmíntico (61).
Anaranjado de Acridina	Es un antihelmíntico.

Insecticidas e inhibidores del crecimiento de plantas que son clastógenos para el hombre in vitro o in vivo.

<u>Compuesto</u>	<u>Efectos y Usos</u>
Azaserina	Antagónico de la glutamina. Se emplea en leucemias.
Hexametiléntetramina	Libera formol en la orina. Es un antiséptico urinario.
Tetramina	Agente alquilante. Se usa en el tratamiento de enfermedades malignas.
Trietilénfosforamida	Agente alquilante. Se usa en el tratamiento de enfermedades malignas.
Trietilénfiofosforamida	Agente citotóxico. Se usa en el tratamiento de enfermedades malignas.

Agentes alquilantes que son clastógenos para el hombre en condiciones in vitro o in vivo. (11).

<u>Compuesto</u>	<u>Efectos y Usos</u>
Ciclofosfamida	Citotóxico. Usado en procesos malignos (11).
Etilénimina	Agente alquilante. Se usa en el tratamiento de leucemia linfocítica (15, 55).
Nitrógeno de Mostaza (NH <sub>2</sub> )	Agente alquilante. Se usa como esterilizante de insectos.
Trenimón	Agente citotóxico. Se usa en el tratamiento de procesos malignos (11).

#### 9).- Compuestos Antifólicos.

Los primeros antimetabolitos que se descubrieron fueron los antagonistas del ácido fólico. Pacientes de --

cáncer tratado con aminopterina tienen incrementado el número de rompimientos cromosómicos en cultivo de linfocitos. Los exámenes directos de médula ósea de pacientes con deficiencia de folato y de vitamina B<sub>12</sub> han demostrado notables anormalidades citogenéticas.

El metrotexato (Ametopterin) es un compuesto antifólico usado en leucemias y carcinomas: causa rupturas cromosómicas en cultivo de linfocitos humanos. Su acción química consiste en competir con el ácido dehidrofólico por la enzima dehidrofolato-reductasa, actuando así directamente sobre la biosíntesis de timina(59).

Muchos compuestos antifólicos son teratogénicos - en pájaros y mamíferos y no hay duda de sus efectos congénitos en el hombre.

Compuestos antifólicos clastógenos para el hombre en condiciones in vitro o in vivo.

<u>Compuesto</u>	<u>Efectos y Usos</u>
Metrotexato	Agente alquilante. Antagónico de los análogos del ácido fólico. Inhibe la síntesis de ADN. Se usa en leucemia aguda en niños.
Aminopterina	Agente alquilante. Usado en leucemia aguda en niños.

#### 10).- Alcoholes y otros solventes orgánicos.

Tal vez el etanol debiera ser incluido en la sección de alimentos y bebidas, pero es el único solvente orgánico que puede ser así clasificado. Sus efectos mutagénicos

cos en microorganismos están bien establecidos, pero hay reportes conflictivos de su clastogenicidad para el hombre.

Bajo sospecha están otros solventes orgánicos tales como el "Thinner" de laca, fluídos limpiadores e ingredientes para pegar modelos de aviones.

Solventes orgánicos clastógenos para el hombre in vivo o in vitro.

<u>Compuesto</u>	<u>Efectos y Usos</u>
Beta-mercaptoetanol	Incrementa la poliploidía en linfocitos humanos, la endorreduplicación y las aberraciones cromosómicas (34).
Benceno	El tolueno libre se transforma en benceno. Se usa en la industria como solvente. Causa daño in vivo (66).

#### 11).- Compuestos Químicos Inorgánicos.

Los cationes divalentes  $Ca^{++}$  y  $Mg^{++}$  son importantes para la integridad de los cromosomas; si las células están creciendo en un medio deficiente en  $Ca^{++}$  y  $Mg^{++}$ , los -- cromosomas tienden a extenderse y por lo tanto son más fá--cilmente rompibles. Si el catión monovalente es adicionado en exceso, la región heterocrómica de los cromosomas es -- exagerada. El envenenamiento por plomo en niños causa un -- exceso de rupturas cromosómicas. El diarseniato sódico causa pulverización de cromosomas humanos in vitro.

Elementos inorgánicos clastógenos para el hombre in vitro o in vivo.

Compuesto

Efectos y Usos

Exceso de plomo	Interfiere en el metabolismo de las porfirinas. Se considera enfermedad profesional.
Arseniatos	Es absorbido en el tubo digestivo. Se usan para la amibiasis intestinal.

12).- Compuestos Diversos.

Los agentes antileucémicos piperazina (A-8103) y - azatioprina (Imuran) producen daño severo a los cromosomas - de células de médula ósea y de leucocitos circulantes en pa- cientes tratados con esta droga. El Beta-mercaptopiruvato - también rompe los cromosomas humanos.

La aflatoxina, producida por un hongo que se en--- cuentra en el cacahuete y otros productos agrícolas, es un - agente carcinógeno y se ha reportado ser altamente mutagénico en la prueba de dominancia letal en ratón, presumiblemente por daño continuo a células germinales masculinas.

El dimetil-sulfóxido (DMSO) es un solvente comer-- cial que tiene una capacidad extraordinaria para penetrar rá- pidamente en muchas células, llevando otras moléculas con él. Es miscible en agua y solventes orgánicos. Aunque no se sa- be que sea un clastógeno, es de importancia porque puede ser vir como vehículo para clastógenos que de otra manera no en- trarían en el tejido corporal causando efectos perjudiciales.

Compuestos diversos que son clastógenos para el hombre in vi tro o in vivo.

Compuesto

Efectos y Usos

Piperazina (A-8103)

Produce poliploidía y endorreduplicación. Se usa en el tratamiento de cáncer y como antihelmíntico -- (53).

Azatioprina (Imuran)

Antagónico de la purina, es un inmunodepresor. Se usa en el tratamiento de enfermedades de la colágena (38).

Beta-Mercaptopiruvato

Ocupa una posición central en las vías degradativas de cisteína. Está fisiológicamente en el organismo. Se usa en el tratamiento de leucemias (35).

## II.- MATERIAL Y METODO

Se analizó citogenéticamente una población de 24 individuos normales, 13 mujeres y 11 hombres seleccionados al azar del personal del Hospital del Niño IMAN durante un período de un año comprendido entre septiembre 73-agosto-74.

Las muestras de sangre periférica fueron obtenidas y analizadas mensualmente, acompañadas de un cuestionario que incluyó todos los factores ambientales físicos, químicos y biológicos a los que estuvieron expuestos diariamente y que se consideran probables productores de aberraciones cromosómicas. El Cuadro No. 1 esquematiza un cuestionario modelo, el cual era llenado por nosotros con la información obtenida en cada entrevista con cada persona incluida en el estudio. Es obvio que algunos datos pueden estar más o menos alejados de la realidad, por omisión o por error de apreciación, pero consideramos que en todos los casos se nos dió información de buena fe y que no hubo ocultación de liberada.

El fundamento del método utilizado se basa en la obtención de cromosomas de linfocitos de sangre periférica; esto se logra provocando la división del linfocito in vitro por medio de un choque antigénico (con FHA), pues se sabe que estas células permanecen normalmente en interfase G<sub>1</sub> in vivo. Suministrándoles después un antimitótico, se detienen las mitosis y se obtienen los cromosomas en metafase, - estado en el que tienen una morfología bien definida. Pos-

Nombre \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Fecha de Nacimiento \_\_\_\_\_  
Edad al primer cultivo \_\_\_\_\_

FACTORES AMBIENTALES INVESTIGADOS DURANTE CADA MES

Antibióticos (tipo y cantidad)	Bebidas alcohólicas (cantidad)
Vitaminas (tipo y cantidad)	Radiaciones (tipo, dosis y reg. del cuerpo)
Acido acetilsalicílico (cantidad)	Padec. vías resp. sup.
Calmantes (tipo y cantidad)	Padec. vías resp. inf.
Estimulantes (tipo y cantidad)	Alergia (frecuencia)
Café (núm. de tazas)	Jaquecas
Refrescos de cola (cantidad)	Diarreas
Té (núm. de tazas)	fiebre
Edulcorantes (tipo y cantidad)	Rash
Cigarros (núm.)	Anticonceptivos (tipo y cantidad)

C U A D R O No. 1

CUESTIONARIO MODELO INVESTIGADO MENSUALMENTE EN CADA UNO DE LOS INDIVIDUOS

teriormente es aplicada una solución hipotónica para eliminar todos los componentes sanguíneos y obtener sólo los núcleos de los linfocitos, los que con la adición de una solución fijadora vuelven rígida su membrana y por medio de un cambio brusco de temperatura ésta se rompe dejando en libertad a los cromosomas.

#### TECNICA DESARROLLADA

Medio de cultivo por frasco:

4 ml de medio Mc Coy 5a modificado (GIBCO)

1 ml de suero fetal de ternera (GIBCO)

0.25 ml de fitohemaglutinina M (GIBCO)

0.03 ml de antibiótico penicilina-estreptomicina  
(5000 U penicilina y 5000 mcg estreptomicina/ml  
(GIBCO)

0.03 ml de heparina sódica (1000 UI/ml ABBOTT)

Solución hipotónica:

KCL 0.075 M

Solución Fijadora:

Metanol-ácido acético en una proporción 3:1.

Tinción:

Colorante Giensa diluído: 2 ml en 38 ml de agua des  
tilada.

Siembra:

En un frasco de cultivo con medio nutritivo - se agregan 4 gotas de sangre heparinizada de un individuo - de sexo femenino y 4 gotas de uno de sexo masculino, para - eliminar variaciones que pudieran ocurrir si se manipulan - independientemente los cultivos. Se incuban a 37°C por un

período de 70 horas, al cabo de los cuales se procede a la cosecha (2).

Cosecha:

1.- Añadir a cada frasco 4 gotas de una solución de colchicina a una concentración de 4 mcg/ml, e incubar a 37°C por dos horas.

2.- Vaciar el contenido del frasco en un tubo de centrífuga y centrifugar a 1000 rpm por 10 min.

3.- Desechar el sobrenadante y agregar solución hipotónica hasta un volumen de 6 ml; incubar 15 min. a 37°C.

4.- Centrifugar a 1000 rpm por 10 min.

5.- Eliminar el sobrenadante y añadir 1 ml de solución fijadora, resuspendiendo rápidamente. Una vez homogeneizado el material, completar a un volumen de 5 ml con fijador y poner en refrigeración 30 min.

6.- Después de transcurrido este tiempo, centrifugar a 1000 rpm por 10 min., y eliminar el sobrenadante.

7.- Hacer varios lavados sucesivos con el fijador hasta obtener un sobrenadante claro, dejando 0.5 ml de fijador limpio para poder resuspender el material (52).

Preparaciones:

Se procedió a hacer las preparaciones, lo cual se logra dejando caer 3-5 gotas del material a una distancia -- aproximada de 15 cm sobre un portaobjeto previamente limpio, desengrasado y enfriado en agua destilada; se sopla para es-

parcir el material, se fija a la flama y se seca al aire. Se tiñen 10 min. en el colorante giemsa y por último se montan con resina sintética y se procede a la revisión al microscopio.

Las preparaciones fueron clasificadas previamente en forma aleatoria, de tal suerte que el analista desconocía la identidad del material que analizaba, concretándose a anotar el sexo de la célula y las aberraciones encontradas. Se revisó un mínimo de 50 mitosis por individuo en todos los casos en los que fue posible; cuando se completaban las 50 mitosis de un sexo, se siguieron analizando todas las células, independientemente del sexo, hasta completar las 50 mitosis del otro sexo, o bien hasta agotar el material. En esta forma se eliminó una posibilidad de error aleatorio por selección de células. En el caso de los dos hombres que sobraron se mezclaron con sangre de alguna de las 13 mujeres y dado que se calculó la proporción de aberraciones, el número de mitosis no altera el valor obtenido

El criterio seguido para la clasificación de las aberraciones fue el de Bartalos (5).

Los casos en los cuales se encontraron dos o más aberraciones en una sola célula se tomaron en cuenta para sacar el total de células con aberraciones y el total de las aberraciones. Todos los datos obtenidos se sometieron a un análisis estadístico: desviación estándar (30) y prueba T de Student para el número de mitosis analizadas por --

sexo,  $\chi^2$  de proporciones (26) para la diferencia entre la proporción de aberraciones entre ambos sexos.

Dentro de los agentes físicos se registraron radiaciones ionizantes y cambios de temperatura. El grupo de los agentes biológicos estuvo integrado por infecciones virales y bacterianas, sustancias hormonales y reacciones particulares de cada sujeto a un estado anímico definido.

Los agentes químicos registrados en la encuesta comprenden una gran variedad de sustancias, las que fueron agrupadas de acuerdo a su principio activo y clasificadas dentro de los grupos establecidos por Shaw (63). Se encontraron presentes sustancias representativas de los siguientes grupos: antibióticos, vitaminas, drogas que actúan sobre el sistema nervioso central, aditivos de alimentos, contaminantes ambientales y solventes orgánicos. En el cuadro No. 2 se resumen las características de dichas sustancias, así como la cantidad de principio activo contenida en una unidad del fármaco en cuestión.

Se puede apreciar claramente que el grupo de los antibióticos y el de las drogas que actúan sobre el sistema nervioso central son los que aportaron un mayor número y variedad de fármacos, encontrándose desde los más leves en su acción farmacológica y en los cuales el efecto clastogénico es aún dudoso, como son la penicilina y el ácido acetil-salicílico, hasta los más severos y en los cuales el efecto clastogénico está comprobado, por lo menos in vitro (en cé-

lulas humanas), como es el meprobamato (63).

Se registró la cantidad consumida de cada una de estas sustancias, valorándolas en unidades del sistema c. g.s.; cuando ello no fue posible, se anotó la frecuencia, - como por ejemplo: 200 gicarrros al mes.

Se estableció una forma de valoración particular para cada uno de los diferentes grupos. Así tenemos que -- las vitaminas se valoraron de acuerdo al número de cápsulas ingeridas en base al contenido de vitamina B en cada cápsula. El grupo que comprende los aditivos de alimentos, dentro de los que se encuentran el café, el té y los refrescos de cola fueron registrados en base al número de tazas ingeridas, y después calculado el volumen total, tomando como - capacidad media de una taza 200 ml. Los edulcorantes, considerados también dentro de este grupo, fueron registrados en sólo dos ocasiones y en cantidades no significativas, por lo que no se tomaron en cuenta para los resultados. El humo del tabaco, clasificado como contaminante ambiental, fue valorado de acuerdo al número de cigarrros consumidos por el individuo durante el mes. El grupo de solventes orgánicos, dentro del cual el único agente registrado fue el etanol, - se valoró en base al volumen de bebida alcohólica ingerida tomando como cantidad básica 30 ml, excepto las cervezas en las que se consideraron 200 ml como volumen medio para una cerveza. Después, tomando en cuenta el contenido de cada - una de las diferentes bebidas registradas, se calculó la -

cantidad de etanol total consumida por mes. El grupo de -- los antibióticos fue valorado de acuerdo a los mg del principio activo contenido en cada cápsula, tableta u otra forma de presentación del medicamento. El grupo de las drogas que actúan sobre el sistema nervioso central se cuantificó en mg de acuerdo al contenido de cada uno de los principios activos; así, por ejemplo, si se registraron 10 mejorales - se evaluaron como 5 g de ácido acetil-salicílico y 300 mg - de cafeína. En el caso de consumo de 2 ó más fármacos por el mismo individuo en un mismo mes, se sumaron los princi-- pios activos comunes, reportándose como un solo valor, por ejemplo: 10 aspirinas, 3 mejorales y 1 "alkaseltzer" equi-- valen a 10.320 g de ácido acetil-salicílico y 90 mg de ca-- feína.

En la segunda parte de los resultados, las rela-- ciones establecidas se hicieron agrupando los datos en forma creciente respecto a la proporción de aberraciones, inde-- pendentemente del mes en el que se obtuvieron.

CUADRO NO. 2 A

RELACION DE LOS AGENTES AMBIENTALES REGISTRADOS, PRINCIPIO ACTIVO\*  
Y CANTIDAD\* DEL MISMO CONTENIDO EN UNA UNIDAD DEL FARMACO.

	<u>NOMBRE DEL MEDICAMENTO</u>	<u>PRINCIPIO ACTIVO</u>	<u>CANTIDAD</u>
ANTIBIOTICOS	Penicilina-bencetacínica	Diamino-penicilina	1,200 000 U
	Sulfa AP	Penicilina-ampicilina	1,200 000 U
	Pemprocilina	Penicilina, procaína	1,200 000 U
	Pentrexil	D(-)alfa-amino-bencil-penicilina	250 mg
	Penicilina-procaínica	Penicilina, procaína	1,200 000 U
	Pantomicina	Eritromicina	250 mg
	Enterovioformo	Iodoclorohidroxiquinoleína	250 mg
	Emetina	Clorhidrato de emetina	40 mg
	Mandelamina	Maleato de metilamina	250 mg
	Terrabron	Terramicina, ipecacuana	20 mg
	Eritromicina	Eritromicina	500 mg
	Oxitetraciclina	Oxitetraciclina	250 mg
	Mantomicina	Eritromicina, maleato de metilamina	250 mg
	Nistatina	Nistatina	500 000 U
	Griseofulvina	<del>Griseofulvina</del>	250 mg
	Sulfadiazina	2-Sulfanil-amino-piridina	200 mg
	Sulfocetamida	Sulfocetamida	500 mg
	VITAMINAS	Unicap-T	Vit. A, D <sub>2</sub> , B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>12</sub> y sales inorg.
Obron F		Vit. A, D <sub>2</sub> , B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> y sales inorg.	17 mg
Neopanláctico		Vit. A, D <sub>2</sub> , B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> , y sales inorg.	12.005mg
Filibon		Vit. A <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , C, B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> y ác. fólico	57.000mg
Adebesin		Vit. A <sub>1</sub> , D, B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> y sales inorg.	60,000mg
Anarexol		Vit. A <sub>1</sub> , D, B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> y sales inorg.	3.45mg
Complejo B		Vit. B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub>	212.00mg

RELACION DE LOS AGENTES AMBIENTALES REGISTRADOS, PRINCIPIO ACTIVO Y CANTIDAD DEL MISMO, CONTENIDO EN UNA UNIDAD DEL FARMACO

	<u>Nombre Medicamento</u>	<u>Principio Activo</u>	<u>Cantidad</u>
DROGAS QUE	Aspirina	Acido acetilsalicílico	500 mg
ACTUAN	Desenfriol	Acido acetilsalicílico, cafeína	160 mg, 30 mg
SOBRE EL	Mejoral	Acido acetilsalicílico, cafeína	500 mg, 30 mg
S. N. C.	Cafeaspirina	Acido acetilsalicílico, cafeína	500 mg, 30 mg
	Distan	Acido acetilsalicílico, cafeína	304 mg, 16.2mg
	Alkaseltser	Acido acetilsalicílico	320 mg
	Bayaspirina	Acido Acetilsalicílico	500 mg
	Salicilamida	Pirazolidina	190 mg
	Coricidin	Salicilamida, fenacetina, clorotrimetón y cafeína	190 mg
	Dispirinas	Acido acetilsalicílico	300 mg
	Sedal Merck	Efetonina, antipirina	150 mg
	Conmel	Dipirona	500 mg
	Neomelubrina	Dipirona	500 mg
	Baralgina	Dipirona	500 mg
	Irgapina	Antipirina	500 mg
	Robaxisal	Metocarbamol, ac. acetilsalicílico	725 mg
	Afrinex	Clorhidrato de fenilefrina, Maleato de clorofeniramina, ac. acetilsalicílico	6 mg
	Benadryl	difenhidramina	11.2 mg
	Soventol	Clorhidrato de soventol, lactato de soventol	25 mg
	Severin	Aminopirina, papaverina, dipirona, avacina, codeína	300 mg
	Valium	Clordiazepóxido	5 mg
	Paxate	Clordiazepóxido	5 mg
	Pesex	Clorhidrato de fenproporex	.10 mg
	Apascil	Meprobamato	400 mg
	Buscapina	N-butilbromuro de hioscina	200 mg
	Merbental	Bentyl, decaprin y piridoxina	30 mg
ADITIVOS DE			
ALIMENTOS	Café	Cafeína	200 ml
	Té	Teofilina	200 ml
	Refrescos de cola	Teobromina	200 ml

Cuadro No. 2-C

	<u>Nombre del Compuesto</u>	<u>Principio Activo</u>	<u>Cantidad</u>
CONTAMINANTES AMBIENTALES	Humo del tabaco	Benzopireno	1 a 600 Unid.
SOLVENTES ORGANICOS		Etanol (grados)	
	Cerveza	6°	12 ml
	Sidra	41.5°	2.5 ml
	Vodka	45°	13.5 ml.
	Whisky	43°	12.9 ml
	Vino Tinto	12°	6 ml
	Mezcal	38°	11.4 ml
	Manzanilla	17°	5.1 ml
	Tequila	43°	12.9 ml
	Rompope	11°	3.3 ml
	Jerez	24°	7.2 ml
	Brandy	39°	11.7 ml
	Ron	40°	12.0 ml
	Ginebra	40°	12.0 ml
	Crema	30°	9.0 ml

\* Datos recopilados de: (13, 22, 27, 29, 37, 47 y 51).

### III.- R E S U L T A D O S

Se analizaron 8965 mitosis en total, de las cuales 5434 correspondieron al sexo femenino y 3531 al masculino, en contra de lo esperado, ya que los cultivos fueron hechos mezclando la sangre en igual proporción de individuos del sexo opuesto, y era de esperarse que al hacer el análisis al microscopio se presentaran al azar con igual frecuencia células masculinas que femeninas. El análisis estadístico reveló diferencia significativa (una  $p < 0.001$ ), entre el número de mitosis masculinas y femeninas.

Los 24 individuos estudiados presentaron un número modal de 46 cromosomas, excepto el caso 22, en el cual, de 368 mitosis analizadas, 23 presentaron 47 cromosomas, -- perteneciendo el cromosoma extra al grupo G (Y), dando un mosaico en un 6.2%.

#### NUMERO Y TIPO DE ABERRACIONES CROMOSOMICAS

Todos los individuos presentaron aberraciones cromosómicas en diferente proporción y de diferente tipo. En el Cuadro No. 3 A y B, se registra el número de mitosis analizadas y el total de aberraciones cromosómicas encontradas por individuo en forma particular durante cada mes.

Se hicieron un total de 72 cultivos durante los 6 meses, correspondiendo uno a cada pareja por mes. En 20 -- ocasiones se analizaron más de 25 mitosis pero menos de 50, perteneciendo 5 casos al sexo femenino y 15 al masculino --

distribuídos al azar en los meses de: marzo (14, 22 y 24); abril (19); mayo (4, 16 y 24); junio (5, 17, 19 y 23); julio (7, 8, 10, 16, 17, 19, 22 y 23); y agosto (23). En el resto de las ocasiones el mínimo de mitosis analizadas fue de 50 y el máximo de 136.

El mínimo total de mitosis analizadas por individuo durante los 6 meses fue de 261 (caso No. 24) y el máximo de 511 (caso No. 12) (Cuadro No. 4).

En general la frecuencia de aberraciones varió - ampliamente en cada individuo, estando ausentes en algunos meses y presentes en proporciones variables en otros meses en el mismo individuo, existiendo sólo dos casos (el 5 y - el 18) en los cuales se registraron aberraciones cromosómicas durante todo el estudio aunque en proporciones variables. Cuadro No. 3 A y B.

La proporción de aberraciones registradas comprende valores desde 0 a 0.371, dato máximo obtenido en sólo - una ocasión, en el caso 3 durante el mes de marzo, Cuadro No. 3 A y B.

Como un índice de variabilidad dentro de cada -- grupo y puesto que por el número de células analizadas de cada sexo son dos poblaciones diferentes, hicimos una gráfica detallada indicando la proporción de aberraciones por mes de cada individuo durante los 6 meses (Fig. No. 8 A y B).

Ochenta y cuatro punto seis por ciento de los --

cultivos de las mujeres y 87.8% de los hombres tuvieron una proporción de aberraciones menor de 0.06. Por otro lado, - ninguno de los cultivos del grupo masculino tuvo una proporción mayor de 0.100 en comparación con el grupo femenino, - en el cual 9 de los cultivos (11.5%) presentaron un nivel - de aberraciones por arriba de esta proporción.

En la tabla No. 4 se muestra la frecuencia de aberraciones registrada. Es fácilmente observable que en el -- grupo femenino existe un mayor número de aberraciones por - individuo, dando un máximo total de 34 ( en el caso 3), a - diferencia del grupo masculino en donde el máximo total por individuo fue de 8, presentándose en 6 casos. El mínimo total de aberraciones por individuo fue de 4, en cinco casos (4,12,16,21 y 24) que corresponden dos al sexo femenino y - tres al masculino.

En cuanto al tipo de aberraciones se observó que los fragmentos acéntricos fueron las más frecuentemente encontradas (101 en total por ambos sexos), en segundo término la lesión de cromátide (en un total de 95 por ambos sexos) y por último la lesión cromosómica (49 para ambos sexos). - Las aberraciones del tipo de dicéntricos y trirradios, aunque también estuvieron presentes, se encontraron con una -- frecuencia mucho menor. El cuadro No. 5 resume el total de cada uno de los tipos de aberraciones encontradas y en la - figura No. 9 se muestran algunos tipos de aberraciones tal y como fueron observadas al microscopio. El mayor aporte -

lo dió el sexo femenino con un total de 188, a diferencia del sexo masculino en el cual el número total de aberraciones -- fue de 74.

Se registraron 6 dicéntricos, perteneciendo todos al grupo femenino pero a diferentes mujeres, quienes los presentaron en sólo un cultivo y en diferente ocasión; se observaron 2 dicéntricos en dos casos (1 y 8), en el mismo cultivo de cada uno. Fueron registradas 6 figuras de intercambio cromatídico (trirradios y tetrarradios), 5 en el grupo femenino en diferentes individuos (1,3,4 y 8) y uno en el grupo masculino (caso 22). El caso 3 presentó 2 de estas figuras - en el cultivo correspondiente al mes de marzo. Se encontraron dos traslocaciones (casos 5 y 20) y tres células de endorreduplicación, perteneciendo estas últimas al grupo masculino pero a diferentes individuos (casos 17, 22 y 23) (cuadro No. 6).

En la Fig. No. 8 A y B, pueden apreciarse que en ningún mes hubo ausencia, disminución o elevación uniforme de la proporción de aberraciones en todos o por lo menos en la mayoría de los individuos, aunque es de observarse un aumento global en los meses de abril y agosto para el sexo femenino, y en marzo para el masculino.

Mediante la prueba estadística de  $\chi^2$  para proporciones (26) se comparó la proporción de aberraciones entre hombres y mujeres, por mes, encontrándose que en los meses de marzo, mayo, junio y julio no hay diferencia estadística-

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

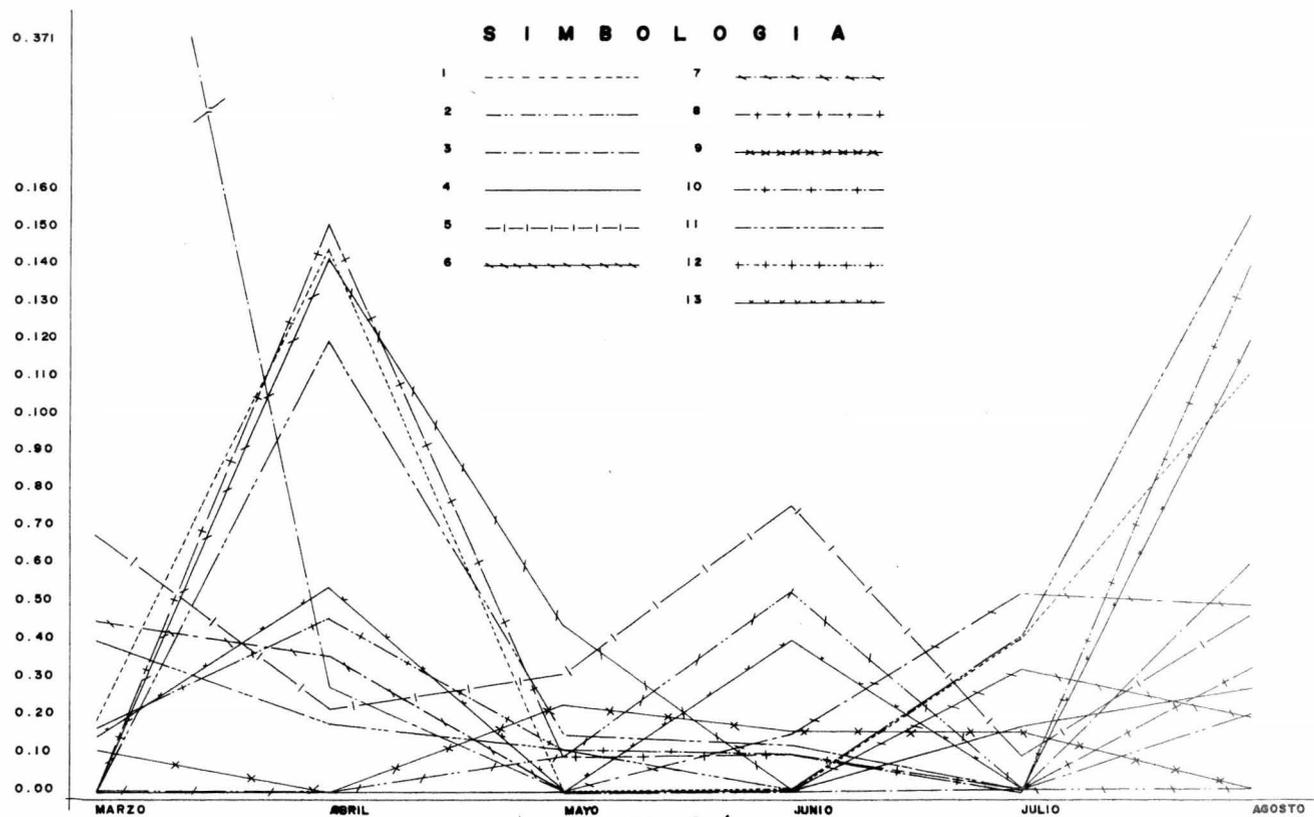


Fig No. 8-A

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 x x
17	— · · · —	23	/ / / - - / /
18	- - - - -	24	x x x x x x x
19	/ / / / /		

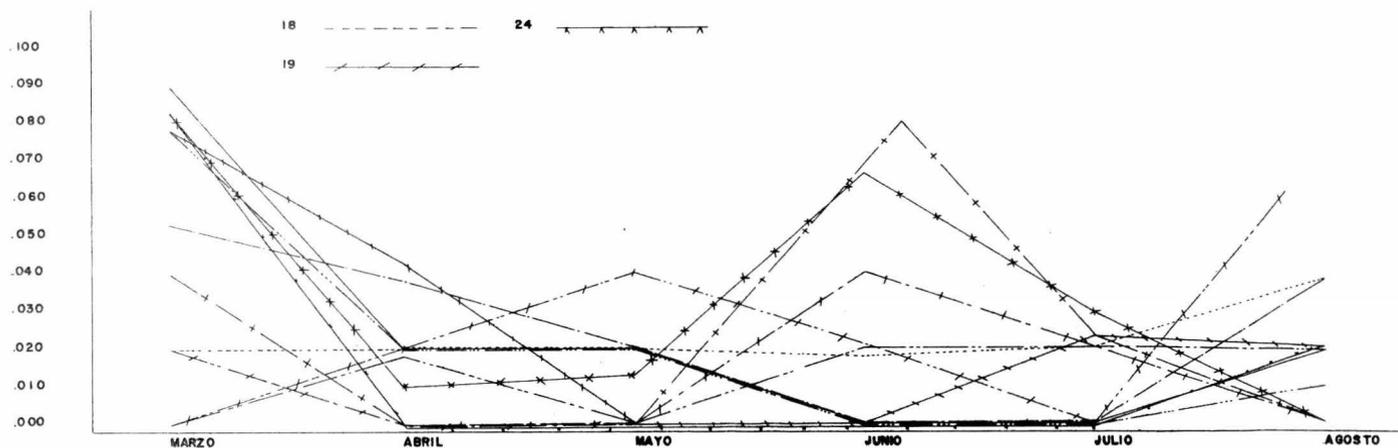


Fig No. 8-B No. 2

LESION CROMATIDICA



FRAGMENTO  
ACENTRICO

LESION CROMOSOMICA



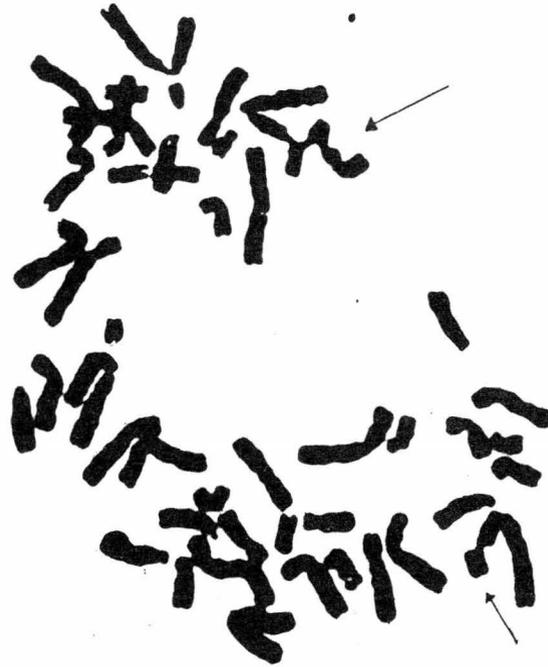
DICENTRICO



TETRARRADIO

FIG. No. 9

ALGUNOS TIPOS DE ABERRACIONES CROMOSOMICAS  
VISTAS AL MICROSCOPIO.



MITOSIS QUE MUESTRA ALGUNOS DE LOS TIPOS DE ABERRACIONES OBSERVADAS

mente significativa con una  $p > 0.05$ , y que en los meses de abril y agosto la diferencia sí es estadísticamente significativa con una  $p < 0.005$ . En el Cuadro No. 7 se resumen los resultados obtenidos.

Para ver la distribución de aberraciones cromosómicas del grupo estudiado, se calculó la proporción total de aberraciones para cada individuo en base al número total de mitosis y de aberraciones. La Fig. No. 10 muestra la curva obtenida, observándose que es mayor la variabilidad dentro del grupo femenino en comparación con el masculino y que tienen aproximadamente una distribución normal, con valores límites para el grupo femenino de 0 a 0.07 y para el grupo masculino de 0 a 0.04.

#### CORRELACION ENTRE LOS FACTORES AMBIENTALES Y LA PROPORCION DE ABERRACIONES CROMOSOMICAS.

Una vez que hemos establecido el rango dentro del cual se encuentra el nivel de aberraciones de un individuo fenotípicamente normal en la población estudiada, es necesario buscar cuál o cuáles son los agentes ambientales que en un momento dado pueden alterar dicho nivel de aberraciones.

Se registró una gran variedad de sustancias químicas, por lo cual se establecieron varios grupos de interrelación para poder analizarlas y relacionarlas con la proporción de aberraciones.

A).- Relación entre la proporción de aberraciones y sustancias registradas.

Se estableció una primera relación entre la proporción de aberraciones y la presencia de cada uno de los agentes registrados como posibles productores de aberraciones cromosómicas, agrupándose en cuatro clases de acuerdo al nivel de aberraciones:

- a) En ausencia de aberraciones.
- b) Con una proporción de aberraciones menor de 0.05.
- c) Con una proporción de aberraciones mayor de 0.05 pero menor de 0.10.
- d) Con una proporción mayor de 0.10.

Se analizó cada grupo por separado, pero no se encontró ningún indicio que pueda orientar hacia una sustancia o condición particular que incremente el número de aberraciones. En el Cuadro No. 8 se ejemplifican los casos más característicos, en los cuales puede apreciarse que existieron sustancias comunes a todos los individuos, y otras que fueron más particulares, existiendo una gran discrepancia entre la proporción de aberraciones y los agentes ambientales, como puede verse en ciertos casos extremos tales como el 9, el cual en una ocasión presentó una proporción de 0 a pesar de estar consumiendo 6 sustancias diferentes y el caso No. 3 en marzo, el cual con una cantidad moderada de cafeína (12 litros de café) y una aspirina (500 mg de ácido acetil-salicílico), dió el máximo de aberraciones registrado en el estudio (0.371).

B).- Relación entre la proporción de aberraciones con la presencia y cantidad de los factores ambientales más

No. de individuos.

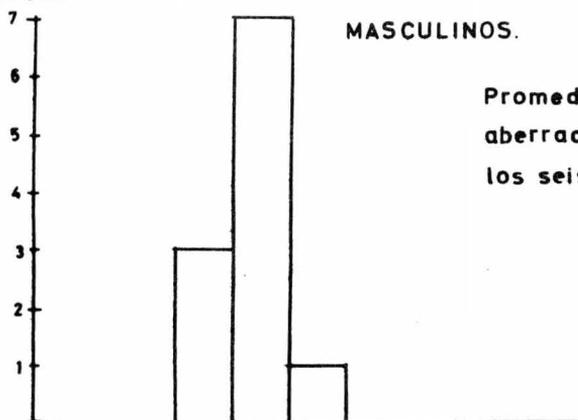
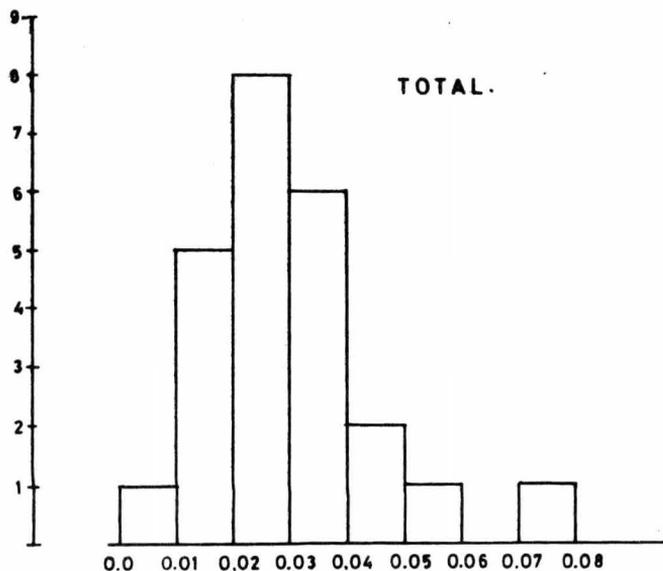
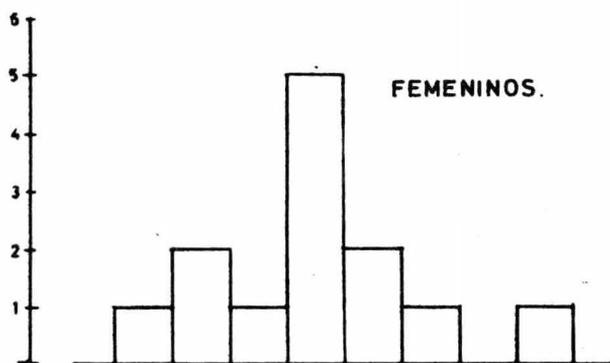


FIG. 10  
Promedio de la producción de  
aberraciones por individuo durante  
los seis meses del estudio.



PROPORCION DE ABERRACIONES

frecuentemente encontrados.

Se consideraron como sustancias comunes el café, té, cigarros, refrescos de cola, bebidas alcohólicas y aspirina, por presentarse en la mayoría de los individuos aunque - en cantidades variables; pensando entonces no en que la presencia sino más bien la cantidad de tales elementos podría - modificar el nivel de aberraciones, se seleccionaron a todos aquellos individuos que presentaron estas sustancias en uno o más meses del estudio (Cuadro No. 9 A y B). La variación en la proporción de aberraciones fue de 0 a 0.152. Con respecto a los aditivos de alimentos (cafeína, teobromina y teofilina), no se encontró ninguna relación entre éstos y la -- proporción de aberraciones. Un ejemplo claro puede verse en el caso 9, en el cual la cantidad de elementos se encuentra entre los límites máximos registrados (24 lt) y el nivel de aberraciones no se modificó en forma significativa, siendo - de 0 en abril y de 0.023 en mayo. La cantidad de etanol consumida en relación con el nivel de aberraciones tampoco se - orientó hacia la causa por la cual se elevó la proporción de aberraciones. Los casos 12, 16, 13, 19 y 22 teniendo un consumo elevado (200 a 400 ml), en relación con los otros individuos, no modificaron en forma significativa su nivel de -- aberraciones. El benzopireno, que es un gas producido por - la combustión del tabaco considerado un contaminante ambiental y de ciertas propiedades carcinogénicas, fue registrado en cantidades importantes (200 a 600 cigarros) en algunos ca

sos como el 6, 12, 16 y 17 y sin embargo la proporción de -- aberraciones obtenida no es significativamente elevada (de 0 a 0.022). Se registró en cantidades variables y en varias - ocasiones el ácido acetil-salicílico, pero no se encontró -- una relación entre éste y el nivel de aberraciones aún en -- los casos en que se consumió en cantidades considerables (10 y 15 g en el caso No. 13).

C).- Relación entre la proporción de aberraciones y los anti-  
bióticos, vitamina B y drogas que actúan sobre el --  
sistema nervioso central.

Se planteó la posibilidad de que las sustancias registradas con menor frecuencia fueran las que influyen en la producción de aberraciones. Se agruparon a los indivi-  
duos que tomaron en alguna ocasión antibióticos, de los que se encontraron algunos de fuerte acción farmacológica como - la nistatina y la griseofulvina, vitamina B y drogas que actuán sobre el sistema nervioso central dentro de las que se registraron analgésicos, estimulantes, calmantes, antihista-  
mínicos, etc., además de la aspirina que fue analizada en el punto anterior (Cuadro No. 10 A y B).

De estas drogas, al parecer algunas sí tienen una relación con la producción de aberraciones. El caso 8 pre-  
sentó un nivel de aberraciones bastante elevado (0.151), pro-  
bablemente por la ingestión de un analgésico (Sedal-Merck). El caso No. 2, con 17.4 g de metocarbamol que es un relajante muscular, dió una proporción de aberraciones de 0.120, y

el caso No. 24 con una dosis de 500 000 UI de nistatina, anti-biótico que se une a los grupos esterol de la membrana ce-lular alterando sus propiedades osmóticas, dió un nivel de -aberraciones de 0.083. En contraste, existen otros casos en los que se registraron diferentes dosis de analgésicos cuyo componente principal es la fenil-dimetil-pirazolona, presen-tando el caso 10 un incremento considerable en el nivel de -aberraciones (0.140) a una dosis (240 mg) menor que la obser-vada en el caso 9 en dos ocasiones (300 y 900 mg) y en el -- que el nivel de aberraciones es considerablemente más bajo - (0.023 y 0). En otros casos en los que hubo consumo de can-tidades considerables de una droga, no se alteró el nivel de aberraciones, por ejemplo el caso 9, con 100 mg de clorhidra-to de fenproporex que es un fuerte tranquilizante, el nivel de aberraciones fue 0; el mismo caso con 400 mg. de meprobamato que es un calmante de acción clastogénica comprobada (62) y 300 mg de clorhidrato de fenproporex el nivel de aberraciones no es elevado en comparación con los otros individuos, aun-- que para este caso representa la máxima proporción de aberra-ciones observada (0.023). El caso 13 presentó un incremento significativo en el nivel de aberraciones en sólo una oca--- sión, en la cual se registraron las mismas substancias que - en los meses anteriores, a excepción de 1.5 g de fenil-dime-til-pirazolona.

D).- Relación entre el número de factores registrados en un individuo, en un mes, con la proporción de aberracio--

nes observada.

Pensando en un posible efecto aditivo de todas -- las sustancias registradas y por el cual el número de aberraciones pudiera ser incrementado, se hizo una relación compendiando sólo aquellos casos en los cuales se registraron elementos de la mayoría de los grupos, y en contraste, aquéllos que tuvieron un mínimo de elementos.

El cuadro No. 11 muestra que el número de sustancias, la diferente acción de ellas y la cantidad variable de cada una, en un mes, por individuo, tampoco pueden relacionarse con la frecuencia de aberraciones, pues encontrándose más o menos un agente de cada uno de los grupos, o bien en ausencia del casi total de ellos, el nivel de aberraciones no se modifica.

Se observaron casos como el 1, el cual en dos ocasiones presentando las mismas sustancias y en cantidades semejantes, el nivel de aberraciones es muy diferente (0 y --- 0.111); el 3, en el cual se registraron sólo aditivos de alimentos que se consideraron anteriormente sin significancia - respecto a la producción del daño cromosómico, posee una proporción de aberraciones elevada (0.060); el caso 14 en donde con un elemento de cada uno de los grupos de sustancias establecidas y dentro de los cuales se encuentran la griseofulvina que es un antibiótico que actúa sobre el ADN compitiendo con las bases púricas, el nivel de aberraciones es de 0;

en base a éstos y otros resultados registrados en el cuadro No. 11, observamos que no existe un efecto de adición de la actividad de las diversas sustancias por medio del cual pudieran producirse las aberraciones cromosómicas.

E).- Relación de los individuos con un nivel de aberraciones superior al establecido en la curva normal y los factores ambientales.

De las relaciones antes establecidas y por medio de las cuales no nos fue posible determinar las sustancias causantes del daño crómico en forma general, se trató de encontrar por lo menos aquéllas que en forma particular determinaron un nivel de aberraciones superior al rango establecido para una población normal. Fueron 16 casos los que salieron de nuestra curva normal, 6 del sexo masculino y 10 del femenino, presentándose un caso del sexo femenino (No. 1) dos veces; en 10 de los casos no se pudo encontrar un agente ambiental que apareciera como el responsable del incremento en el nivel de aberraciones (casos 1, 6, 3, 5, 14, 17, 19, 20 y 22).

Los casos en los cuales al parecer sí hay una relación entre el nivel de aberraciones y un agente ambiental son: el caso 2, el cual muy probablemente debe el incremento de su proporción de aberraciones a la cantidad de meto--carbamol ingerida; el 13 a la presencia del clordiazepóxido, la fenil-dimetil-pirazolona y principalmente a la acción de los rayos X a la que fue expuesta; el 8 a la acción del --

"Sedal-Merck" administrado; el 10 a la cantidad de clorhidrato de fenproporex; el 11 a una condición biológica, a saber, - vacuna contra la viruela aplicada dos días antes del estudio, ya que se ha visto (54) que los virus de este tipo pueden -- producir aberraciones cromosómicas; el 24 muy probablemente lo debe a la presencia de la nistatina que es un fuerte antibiótico (Cuadro No. 12).

F).- Susceptibilidad de los individuos frente a los fármacos ambientales en relación con la producción de aberraciones cromosómicas.

Debido a la gran variabilidad de datos encontrados y la falta de relación entre los factores ambientales y el nivel de aberraciones, se compendiaron los datos de cada uno de los individuos durante los seis meses en forma cronológica y particular, relacionándolos con los factores ambientales, obteniendo de esta manera la forma en que se comportó cada individuo frente a los diversos agentes.

Los cuadros Nos. 13 A y 13 B muestran la relación establecida y ejemplifican los casos en los cuales es más notoria la diferencia entre los factores ambientales y el nivel de aberraciones, pudiéndose observar la discordancia entre unos y otros. Obsérvese en general que los casos ejemplificados, en tres o cuatro meses, no presentaron aberraciones; sin embargo; en el resto del tiempo las presentaron en una proporción variable. Se encontraron casos en los cuales aún teniendo en registro los mismos agentes, el nivel de ---

aberraciones varió de sujeto en sujeto; por ejemplo el caso 3 en el mes de marzo, en el cual se obtuvo un índice de aberraciones de 0.371, en contraste con el caso 20 en el mes de julio, cuyo nivel de aberraciones fue de 0.023 habiendo recibido los dos la misma dosis de radiación (catastro tóxico). El caso 24 es también muy ilustrativo, ya que en el mes de abril el nivel de aberraciones fue de 0 habiendo recibido radiación (exposición a  $C^{14}$  de todo el cuerpo en forma indirecta); en el mes de julio, tomando antibióticos, su nivel de aberraciones permaneció en 0 y, sin embargo, en marzo tuvo un elevado índice de aberraciones (0.083) y las condiciones eran prácticamente las mismas.

CUADRO No. 3-A PROPORCION DE ABERRACIONES CROMOSOMICAS POR INDIVIDUO-MES DURANTE EL TIEMPO DEL ESTUDIO

CASO No.	MARZO		ABRIL		MAYO	
	A	P	A	P	A	P
1	1/55	0.018	15/104	0.144	0/84	0
2	0/50	0	6/50	0.120	1/16	0.015
3	29/78	0.371	2/70	0.028	0/50	0
4	0/65	0	0/68	0	0/26	0
5	7/102	0.068	2/87	0.022	2/63	0.031
6	0/55	0	10/70	0.142	3/136	0.044
7	4/88	0.045	2/55	0.036	0/75	0
8	0/81	0	12/79	0.151	1/101	0.009
9	1/85	0.011	0/52	0	2/85	0.023
10	1/56	0.017	3/64	0.046	1/88	0.011
11	2/50	0.040	1/53	0.018	1/80	0.012
12	0/106	0	0/70	0	1/110	0.009
13	1/65	0.015	3/55	0.054	0/55	0
14	4/44	0.090	1/50	0.020	1/50	0.020
15	3/56	0.053	2/52	0.038	1/50	0.020
16	0/50	0	1/55	0.018	0/40	0
17	4/51	0.078	1/50	0.020	2/97	0.020
18	2/100	0.020	1/50	0.020	1/50	0.020
19	4/51	0.078	2/46	0.043	0/50	0
20	2/50	0.040	0/50	0	0/50	0
21	1/50	0.020	0/50	0	0/50	0
22	4/48	0.083	1/100	0.010	1/73	0.013
23	0/50	0	1/50	0.020	2/50	0.040
24	3/36	0.083	0/50	0	0/25	0

( 70 )

NOTA:

A= número de aberraciones/ total de mitosis

P= proporción de aberraciones.

CUADRO No. 3-B PROPORCION DE ABERRACIONES CROMOSOMICAS POR INDIVIDUO-MES  
DURANTE EL TIEMPO DEL ESTUDIO

CASO No.	JUNIO		JULIO		AGOSTO	
	A	P	A	P	A	P
1	0/92	0	2/50	0.040	9/81	0.111
2	1/82	0.012	0/50	0	1/50	0.020
3	0/50	0	0/82	0	3/50	0.060
4	0/80	0	2/114	0.017	2/73	0.027
5	2/26	0.076	1/102	0.009	3/65	0.046
6	0/61	0	2/62	0.032	1/51	0.019
7	1/65	0.015	2/38	0.052	4/81	0.049
8	1/94	0.010	0/34	0	3/92	0.032
9	2/119	0.016	1/60	0.016	0/78	0
10	1/94	0.010	0/36	0	7/50	0.140
11	0/50	0	2/50	0.040	10/65	0.153
12	3/56	0.053	0/92	0	0/77	0
13	2/50	0.040	0/50	0	6/50	0.120
14	0/50	0	0/108	0	1/51	0.019
15	0/57	0	0/50	0	2/52	0.038
16	1/50	0.020	1/48	0.020	1/51	0.019
17	0/40	0	0/40	0	1/100	0.010
18	1/57	0.017	1/50	0.020	2/52	0.038
19	0/25	0	1/43	0.023	1/50	0.020
20	4/50	0.080	2/84	0.023	0/58	0
21	2/50	0.040	1/50	0.020	0/68	0
22	1/61	0.066	1/34	0.029	0/52	0
23	1/46	0.021	0/31	0	3/49	0.061
24	0/50	0	0/50	0	1/50	0.020

( 71 )

NOTA:

A= número de aberraciones/total de mitosis

P= proporción de aberraciones.

CUADRO No. 4 FRECUENCIA TOTAL DE ABERRACIONES POR INDIVIDUO DURANTE SEIS MESES.

CASO No. Sexo	TOTAL DE MITOSIS	MITOSIS CON ABERRACIONES	TOTAL DE ABERRACIONES
<u>Femenino</u>			
1	466	19 (0.040)	27 (0.057)
2	348	9 (0.025)	9 (0.025)
3	380	30 (0.078)	34 (0.089)
4	426	3 (0.007)	4 (0.009)
5	445	15 (0.033)	17 (0.038)
6	435	12 (0.027)	16 (0.036)
7	402	12 (0.029)	13 (0.032)
8	481	15 (0.031)	17 (0.035)
9	479	6 (0.012)	6 (0.012)
10	388	10 (0.025)	13 (0.033)
11	348	12 (0.034)	16 (0.045)
12	511	3 (0.005)	4 (0.007)
13	325	11 (0.033)	12 (0.036)
<u>Sexo</u>			
<u>Masculino</u>			
14	353	7 (0.019)	7 (0.019)
15	317	8 (0.025)	8 (0.025)
16	294	4 (0.013)	4 (0.013)
17	378	7 (0.018)	8 (0.021)
18	359	8 (0.022)	8 (0.022)
19	265	7 (0.026)	8 (0.030)
20	342	8 (0.023)	8 (0.023)
21	318	4 (0.012)	4 (0.012)
22	368	7 (0.019)	8 (0.021)
23	276	6 (0.021)	7 (0.025)
24	261	4 (0.015)	4 (0.015)

Los números entre paréntesis representan la proporción correspondiente.

CUADRO No. 5 TOTAL DE FRECUENCIA Y TIPO DE ABERRACIONES CROMOSOMICAS ENCONTRADA DURANTE SEIS MESES.

GRUPO	TOTAL DE CELULAS ANALIZADAS.	TOTAL DE CIN ABERRACIONES.	TOTAL DE ABERRACIONES	TOTAL DE CADA UNO DE LOS TIPOS DE ABERRACIONES.						
				A	B	C	D	E	F	G
FEMENINO	5434	157 (0.028)	188 (0.034)	65 (0.011)	44 (0.008)	67 (0.012)	6 (0.001)	5 (<0.001)	1 (<0.001)	0
MASCULINO	3531	70 (0.019)	74 (0.020)	30 (0.008)	5 (0.001)	34 (0.009)	0	1 (<0.001)	1 (<0.001)	3 (<0.001)

NOTA:

A= lesión cromatídica  
 B= lesión cromosómica  
 C= fragmentos  
 D= dicéntricos

E= trirradios y tetraradidos  
 F= traslocaciones  
 G= endorreducción

Los números en paréntesis representan la proporción respectiva.

CUADRO No. 6 PROPORCION TOTAL DE CADA UNO DE LOS TIPOS DE ABERRACIONES  
POR INDIVIDUO DURANTE SEIS MESES

CASO No.	TOTAL DE ABERRACIONES	A	B	C	D	E	F	G
1	0.057	0.030	0.040	0.017	0.004	0.002	0	0
2	0.025	0.002	0.011	0.008	0.002	0	0	0
3	0.089	0.026	0.050	0.007	0	0.005	0	0
4	0.009	0.002	0.002	0.002	0	0.002	0	0
5	0.038	0.017	0.004	0.013	0	0	0.002	0
6	0.036	0.016	0.004	0.013	0.002	0	0	0
7	0.032	0.004	0.004	0.022	0	0	0	0
8	0.035	0.012	0.010	0.006	0.004	0.002	0	0
9	0.012	0.008	0	0.004	0	0	0	0
10	0.033	0.005	0.005	0.023	0	0	0	0
11	0.045	0.008	0.014	0.022	0	0	0	0
12	0.007	0.005	0	0.001	0	0	0	0
13	0.036	0.012	0	0.024	0	0	0	0
14	0.019	0.008	0	0.011	0	0	0	0
15	0.025	0.006	0.006	0.012	0	0	0	0
16	0.013	0.006	0.003	0.003	0	0	0	0
17	0.021	0.010	0	0.007	0	0	0	0.002
18	0.022	0.011	0.002	0.008	0	0	0	0
19	0.030	0.022	0	0.007	0	0	0	0
20	0.023	0.005	0	0.014	0	0	0.002	0
21	0.012	0.009	0	0.003	0	0	0	0
22	0.021	0	0	0.016	0	0.002	0	0.002
23	0.025	0.007	0	0.014	0	0	0	0.003
24	0.015	0.007	0.003	0.003	0	0	0	0

NOTA: A= lesión cromatídica  
 B= lesión cromosómica  
 C= fragmentos  
 D= dicéntricos  
 E= trirradios y tetraradios  
 F= traslocaciones  
 G= endorreduplicación.

CUADRO No. 7 COMPARACION DE LA PROPORCION DE ABERRACIONES CROMOSOMICAS  
 POR SEXO, POR MES MEDIANTE LA PRUEBA DE  $\chi^2$  PARA PROPORCIONES.

	$\chi^2$	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.

Fórmula:

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

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

Relación entre la proporción de aberraciones y los agentes ambientales.

CASO NO.	Proporción Aberraciones	Vitaminas (g)	Etanol (ml)	Humo de Tabaco	Cafeína (lt de café)	Teofilina (lt de té)	Teobromina (lt de refrescos - de cola)	Penicilina (g)	Eritromicina (g)	Griseofulvina (g)	Drogas que afectan al S.N.C.
2	0				7.5	1	3				
12	0		325.6		12	0.4	3				B=2.4g
11	0		144	15	12	0.6	12				A=8g
19	0		72	10	18		6	4			A=1g
6	0		110	410	8		0.8				A=4g C=500mg
16	0		240	500	16		0.6				A=2.5gC=150mg
17	0		192.9	300	2		5				
9	0		24		18	1.2	2.2				P=100mgF=25mg
8	0.010				12		1				
7	0.017		64.5			6					D=10mg
4	0.017				12	0.2	0.8				
14	0.020		154.8	150	12	0.4	4		10		A=1g
23	0.020	0.012	172.8	40	4		2				
15	0.038				18		2				
18	0.040	19	180	180	24		24				
21	0.040		180	80	0.4		4	2			A=640mg
11	0.040				12		1.2				
10	0.046		96	240			2				I=20mg
5	0.076		16.5	210	6		1.2				
20	0.080	2	240	150	7						
22	0.083		97.5	30	12		4				
13	0.120		171.6		2		1.2				C=10mg, A=0.5g, G=1.5g
1	0.144		200	200	6						
3	0.371				12						A=500mg

NOTA:

A= ácido acetil-salicílico  
 B= salicilamida, fenacetina  
 C= cafeína en analgésicos  
 D= clordiazepóxido  
 F= hidrocloreuro de soventol

G= dipirona  
 I= N-butilbromuro de Hioscina  
 P= pesex

CUADRO No. 8

Frecuencia de aberraciones en relación con la cantidad consumida de las sustancias comunes.

Caso No.	Proporción Aberraciones	Cafeína (en lt de café)	Teofilina (en lt de té)	Teobromina (en lt de refrescos de cola)	Etanol (ml)	Humo del tabaco	Ac. acetil-salicílico. (g)	DROGAS QUE AFECTAN AL S.N.C.
1	0.018	8	0.2		12.9	160		
5	0.022	6	1		13.8		1.48	C=30mg
5	0.068	10	1	3	15	150		
5	0.076	6		1.2	16.5	210		
6	0	6		0.2	47.5	600		
6	0.019	4		1.4	25.8	450	1	C=60mg
6	0.022	8			110	410	4	D=5mg
8	0	12		2		40	3	
8	0.009	6		1.2		8	1	
8	0.151	12			77.4	60		D=450mg
9	0	6	0.2	24	34.2		1	P=500mg, G=300mg
9	0.023	24		0.4	22.8		0.4	G=900mg
10	0.010	18		0.6	24	240		
10	0.017	7		1	126	210		
10	0.046			2	90	240	0.3	
10	0.140	8		1.2	180	230		G=240mg
12	0	12	0.4	3	325.6	300		B=2.4g
12	0	6	0.2	2	441	300		
12	0	4	0.4	2	86.2	300	1	C=60mg
12	0	4	0.8	1.6		300	2.86	C=60mg
13	0.015	2		2	441.6		10	D=10mg
13	0.016	2		1	88.5		10	
13	0.054	2	1	2	258		15	D=10mg
13	0.120	2		1.2	171.6		2	D=10mg, G=1.5g

NOTA:

B= salicilamida, fenacetina  
 C= cafeína en analgésicos  
 D= Clordiazepóxido

P=Pesex  
 G=Dipirona

Frecuencia de aberraciones en relación con la cantidad consumida de las sustancias comunes.

Caso No.	Proporción Aberraciones	Cafeína (en lt de café)	Teofilina (en lt de té)	Teobromina (en lt de refrescos)	Etanol (ml)	Humo del Tabaco	Ac. acetil-salicílico. (g)	Cafeína en analgésicos. (mg)	N-butilbromuro de Hioscina (mg)
14	0.019	12		4	72.3	150			
14	0.090	12	0.4	2.4	250		0.5		
16	0	15			240	440			190
16	0	16		1.2	240	15	2.5	150	
16	0.020	16			325.6	500	4		
17	0	18		5	37.8	150			
17	0	2		2	192.9	300			
19	0	18		4	90	60	1	60	
19	0.028	18		6	90	30	7.5		
19	0.043	18		6	360	30	2		
19	0.078	12	2	2	180		1		
20	0	6		2.4	48		3		
20	0.023	7		2.4	24	180	1		
20	0.080	7			240	150	2		
21	0.020	1		1	80.8	20			
22	0.010	1.2		2	360	35			
22	0.026	18		3	360	60			
22	0.083	12		4	97.5	30			
23	0	6		0.4	189	60			
24	0	12	0.6	12	144	15	8		

CUADRO No. 9-B

Proporción de aberraciones en relación a las sustancias registradas con menor frecuencia.

Caso No.	Proporción Aberraciones	Vitamina B	Oxitetraciclina (g)	Penicilina (UI Y g)	Eritromicina (g)	Nistatina (UI)	Ac. acetil-salicílico (g)	Salicilamida fenacetina (mg)	Clordiazepóxido (mg)	Clorhidrato de difenhidramina. Piridoxina (mg)	N-butilbromuro de Hioscina (mg)	Metocarbamol (g)
1	0.040	3.18										
2	0.012	0.03								300		
2	0.015	1.4								200		
2	0.020										800	
2	0.120											17.4
3	0	0.33										
3	0	0.66										
6	0	0.103										
6	0.032		0.27									
6	0.044						4		5			
7	0.019								10			
7	0.036	1.71										
7	0.045						0.5					
7	0.049								10			
18	0.017	0.18					1					
18	0.020	19										
18	0.020	0.06					1					
18	0.020	0.18					1.5					
18	0.020				1.2x10 <sup>6</sup>		3					
18	0.032	0.18					3					
21	0		12									
21	0	0.424					0.5	190				
21	0	0.212					1.28					
21	0.020	1.16					0.64			22.4		
21	0.040						0.64					
23	0.020	0.12										
23	0.044	0.12										
24	0		24				1.5					
24	0				24							
24	0.083					5x10 <sup>5</sup>	3					
19	0			4			1					



Proporción de aberraciones en relación a las sustancias registradas con menor frecuencia.

Caso No.	Proporción Aberraciones	Penicilina (g)	Sulfadiazina (mg)	Sulfocetamida (g)	Oxitetraciclina (g)	Iodo-cloro-hidroquinoleína (g)	Griseofulvina (g)	Ac. acetil-salicílico (g)	Dipirona (g)	Pesex (mg)
4	0	8.5								S=1.2g
4	0.027	8.5						14.9		
5	0.009							4.04		C=762mg
5	0.022							0.96	0.5	I=200mg
5	0.032					2				
8	0.151									K=300mg
9	0							1	1	100
9	0									100
9	0.011							1		100
9	0.023									300
10	0.011	0.75								M=400mg
10	0.017									N=6mg
10	0.046									I=200mg
10	0.140									80
11	0.040							1.6		C=30mg
12	0									B=2.04g
12	0.009	6				0.06				
12	0.063				12					
13	0							10		D=5mg
13	0.015							10		D=10mg
13	0.040		0.2					5		
13	0.054							15		D=10mg
13	0.120							0.5	1.5	D=10mg
14	0							5	1	
14	0							2	0.5	
14	0.020							4.75	0.5	
14	0.020							10	1	
16	0									H=190mg
16	0.011				12	6				
16	0.020			12						

Nota:

B=salicilamida, fenacetina  
H=pirazolidina  
M=meprobamato

C=cafeína en analgésicos  
K=sedal merck  
N=maleato de clorofeniramina

D=clordiazepóxido  
I=N-butilbromuro de Hioscina  
S=severin

Proporción de aberración en relación al número y concentración de las sustancias registradas.

Caso No.	Proporción Aberraciones	Vitamina B (g)	Cafeína (en lt de café)	Teofilina (en lt de té)	Teobromina (en lt de refrescos)	Etanol (ml)	Humo del tabaco	Ac. acetil-salicílico (g)	Cafeína en analgésicos (g)	Metocarbamol (g)	Salicilamida, fenacetina (mg)	N-butilbromuro de Hioscina (mg)	Penicilina en g y U.I.)	Griseofulvina (g)	Iodo-cloro-hidroxiquinolefina (g)	Eritromicina (g)	Oxitetraciclina (mg)	Nistatina (U.I.)
24	0		12	12	0.6	144	15	8										
4	0		12		1													
19	0		18		6	72	10	1					4					
21	0	0.424	0.4		6.4	360	30	1.5			190							
7	0		0.6		6													
14	0		12	0.4	2	240	150	1						5				
1	0				4		150											
11	0		12		0.8													
12	0.009		15	0.6	1	124.4	300	1.64	0.06							6.6		
8	0.010		12		1													
16	0.018		15		8	200	400	3	1.8					4.8x10 <sup>6</sup>				
11	0.018		12		2													
14	0.020		12		4	360	150	0.5							4.75			
18	0.020	0.357		6		72		3					1.2x10 <sup>6</sup>					
21	0.020	1.06		0.2	1.2	120	100	0.64							6	1.25		
19	0.020		18	2	4	72	15	1										
2	0.020		2	1.6	5							80						
3	0.028		12		0.4													
6	0.032		6		0.8	48	400											270
19	0.043		18		6	360	30	2										
3	0.060		24		0.2													
24	0.083		18	4	2		6	3										5x10 <sup>3</sup>
1	0.111				2		165											
2	0.120		8		2	9	200			17.4								

CUADRO No. 11

CUADRO No. 12 RELACION DE LOS INDIVIDUOS CON UN NIVEL DE ABERRACIONES FUERA DE LA CURVA NORMAL Y LOS FACTORES AMBIENTALES.

Caso No.	Proporción Aberraciones	Cafeína (lt de café)	Teobromina (lt de refrescos)	Humo del Tabaco	Etanol (ml)	Vitamina B (mg)	Ac. acetil-salicílico (g)	Metocarbamol (g)	Pesex (mg)	Sedal-merck (mg)	Clordiazépo-xido (mg)	Dipirona (g)	Nistatina (U.I.)	FISICOS	BIOLOGICOS
5	0.076	6	1.2	210	16.5										
19	0.078	12	4	30	180										
17	0.078	12	2.4	400	48										
20	0.080	7		150	240		2								
24	0.083	18	6	6		750	3						5x10 <sup>5</sup>		Pd
22	0.083	12	4	30	97.5										
14	0.090	12	2.4	120	240		0.5								PVR
1	0.111	2		165											
2	0.120	8	2	200	9			17.4							Pd
13	0.120	2	1.2		171.6		0.5				10	1.5		R-X	
10	0.140	8	1.2	230	180				80						
6	0.142	10	0.4	500	64.2		1								Pd
1	0.144	6		200											
8	0.151	12		600	77.4					300					N=25mg
11	0.153	12	1.2		19.1										VA
3	0.371	12					0.5							R-X, F	

NOTA:

R-X= rayos X  
 F= fiebre  
 Pd= padecimientos dermatológicos  
 VA= vacuna contra la viruela  
 N= D-norgestrel (L) etinilestradiol.

CUADRO No. 13-A CASOS MAS CARACTERISTICOS QUE EXPLICAN UNA SUSCEPTIBILIDAD PARTICULAR DE CADA INDIVIDUO.

Caso No.	Proporción Aberraciones	Caféina (lt de café)	Teofilina (lt de té)	Teobromina (lt de refrescos de cola)	Etanol (ml)	Humo del Tabaco	Penicilina (g)	Iodocloro-hidroquinoleína (g)	Ac. acetilsalicílico (g)	Caféina en analgésicos (mg)	Avafontan (mg)	Severin (g)	FISICOS	BIOLOGICOS
3														
Mar.	0.371	12							0.5				R-X, F	
Abr.	0.028	12		0.4										
May.	0	12		0.4	16.2									
Jun.	0	0.4		0.2	6.6				0.3					PD
Jul.	0	2		0.2					0.6					PD
Agos.	0.060	24		0.2										
4														
Mar.	0	12	0.6	1			8.5		1.5	5		1.2	F	
Abr.	0	12		1										
May.	0	12		3.4										
Jun.	0	12		1										
Jul.	0.017	12	0.2	0.8										
Agos.	0.027	12		1	12		8.5						F	PVR
12														
Mar.	0	12	0.4	3	325.6	300							F	PVR, Td
Abr.	0	6	0.4	2	441	300								
May.	0.009	15	0.6	1	120	300		6.6	1.64	60				Td
Jun.	0.053	12	0.4			300		0.6	0.6					PVR
Jul.	0	4	0.4	2	109.8	300			1	60				PVR
Agos.	0	4	0.8	1.6	374.7	300			1.6	60				PVR

NOTA:

PVR= padec. vías respiratorias  
 PD= padecimientos dermatológicos  
 F= fiebre

Td= patología de tubo digestivo  
 R-X= rayos X,

CUADRO No. 13-B CASOS MAS CARACTERISTICOS QUE EXPLICAN UNA SUSCEPTIBILIDAD PARTICULAR DE CADA INDIVIDUO

Caso No.	Proporción Aberraciones	Vitamina B (g)	Etanol (ml)	Humo del Tabaco	Nistatina (U.I.)	Oxitetraciclina (g)	Eritromicina (g)	Ac. acetil-salicílico (g)	Clordiazepóxido (mg)	Salicilamida Fenacetina (mg)	Cafeína (lt)	Teofilina (lt)	Teobromina (lt)	FISICOS	BIOLOGICOS
20															
Mar.	0.040			180			3				4		1.6		
Abr.	0		48				3				6		1.4	F	
May.	0			150							7				PVR
Jun.	0.080		144	150			2				7				
Jul.	0.023		24	180			1				7		1.4	R-X	
Agos.	0		84.9	25							3				
24															
Mar.	0.083	0.75			$5 \times 10^5$		3				18	4	2		Pd
Abr.	0		144	15			4				12	0.6	12	R-I, F	
May.	0						0.5				24	2	1.6	F	Pd, Td
Jun.	0						2				18		1		Pd, Td
Jul.	0			10		6	1.5				18		2	F	Pd, PVR
Agos.	0.020		25.2	30							18	2	12		Pd
21															
Mar.	0.020		100.8	20							1		1		
Abr.	0		180	80		12					0.8		4		
May.	0	0.42	360	30				1.5		190	0.4		6.4		PVR
Jun.	0.040		180	80				0.64	10		0.4		0.4		PVR, Td
Jul.	0.020	1.06	288	100		0.2	1.25	0.64			1.20		0.2	F	PVR
Agos.	0	0.21	16	40							6		0.4		

NOTA:

Las abreviaturas corresponden a las mismas de la tabla anterior.  
R-I=radiación ionizante.

#### IV.- D I S C U S I O N

El hecho de encontrar un sujeto mosaico (caso No. 22 en un 6.2% para el cromosoma Y) dentro de una población normal, obliga a reflexionar sobre la confiabilidad de los resultados obtenidos cuando se trabaja tomando como control un grupo de individuos fenotípicamente normales en un estudio citogenético. Uchida y Lee (67), al usar dosis bajas de radiación ionizante para producir no disyunción mitótica en cultivo de linfocitos humanos, encontraron curiosamente que el grupo control masculino presentó una mayor susceptibilidad a no-disyunción en comparación con el grupo problema. Por otro lado, Hooky y Kim en 1970 (31) encontraron -- cuatro individuos con cariotipo XYY al estudiar una población de 337 presos jóvenes fenotípicamente normales. Ja---cobs y col. en Edinburgo y otros investigadores en Austra---lia (citados en 28) estudiaron sendas poblaciones de criminales y encontraron que los individuos XYY tenían una estatura de 1.80 m. o mayor y una conducta antisocial. Por lo tanto, es factible que dentro de la población normal existan sujetos con una susceptibilidad especial frente a los agentes ambientales para producir no-disyunción, o bien, -- que sean individuos mosaicos en muy bajo grado, que cursan con una apariencia normal y por lo tanto no son detectados. La presencia de tales individuos puede alterar los resultados de un estudio citogenético en forma significativa y debe ser considerada, por lo tanto, como un factor a tomarse

en cuenta en posteriores trabajos.

La mayor incidencia de células femeninas en relación a las masculinas en cultivo, está en desacuerdo con lo esperado, puesto que poniéndose igual cantidad de sangre de cada individuo de sexo opuesto, cabría esperar igual crecimiento en las dos poblaciones de linfocitos. El análisis estadístico reveló que entre el número de células analizadas de uno y otro grupo hay diferencia estadísticamente significativa. Esto representa una observación debida a la metodología, que en otros trabajos relacionados con el tema no se ha registrado; la cual quizá pudiera explicarse en base a que el grupo femenino estaba integrado por dos elementos más que el masculino. Haciendo el análisis por parejas sin tomar en cuenta el total se encontró que en el 80% de los casos las células femeninas se presentaron en mayor cantidad. Se sabe que estadísticamente existe igual número de linfocitos por ml de sangre en individuos de uno y de otro sexo, lo que hace posible sugerir que una de las causas de tales resultados se deba a la acción de la fitohemaglutina; como ésta provoca un choque antigénico e induce así la división del linfocito, es factible que este estímulo sea más enérgico para los linfocitos masculinos y por lo tanto mueran más o, por el contrario, que sea tan débil que no los estimule suficientemente. De cualquier forma, se requieren otros trabajos experimentales para conocer las causas reales de tales resultados, y para confirmarlos.

La cuantificación del daño cromosómico manifestado por la presencia de aberraciones estructurales se hizo - por medio de proporciones, eliminando de esta manera la variable con respecto al número de mitosis analizadas, puesto que no fue constante y sólo en casos excepcionales llegó a ser de 100.

El número de aberraciones se presentó en forma - diferente para cada individuo durante cada mes, de tal suerte que sólo dos de los 24 individuos estudiados presentaron aberraciones durante todo el estudio; no hubo meses en los cuales todos tuvieran aberraciones o en los que ninguno las hubiera presentado. Khouri y Mc Laren (40) reportaron los resultados obtenidos al estudiar citogenéticamente una población de niños desnutridos y encontraron que 3 de los 17 casos estudiados no presentaron aberraciones; al repetir -- posteriormente el estudio en un niño, el porcentaje de aberraciones fue diferente. Esto indica que el nivel de aberraciones varía, ya sea en grupos de individuos fenotípicamente normales o en aquéllos que presentan una característica particular como puede ser la desnutrición, dependiendo - esa variabilidad probablemente de las condiciones fisiológicas y ambientales presentes en el tiempo en que se realiza el estudio.

Dado que la presencia de aberraciones cromosómicas no fue constante, no es aconsejable calcular el promedio de aberraciones, ya sea en forma mensual o bien por ---

sexos. Un ejemplo claro puede apreciarse al analizar el mes de marzo, en el cual de los 24 individuos 7 no presentaron aberraciones; 6 presentaron una proporción menor o igual a 0.020, 7 una proporción mayor de 0.060 y 4 entre 0.040 y -- 0.060. El cálculo de un promedio total de aberraciones --- (0.049) nos indicaría erróneamente que todos los individuos presentaron aberraciones, y en una proporción cercana a este valor, en tanto que el 70.8% de los individuos se alejan bastante del mismo, y el dato de 0.371 incrementa en forma significativa el promedio total de aberraciones. Al hacer el análisis de los resultados obtenidos en individuos del - sexo femenino en el mismo mes, tenemos que 5 (38%) de los - 13 individuos no presentaron aberraciones, 6 (46%) las presentaron en una proporción menor de 0.050 y 2 (15%) en una proporción mayor de 0.050, con un promedio igual de 0.045, o sea que al 38% de los individuos se le está atribuyendo - un nivel de aberraciones que no tuvieron.

¿Puede confiarse en un resultado obtenido en tales condiciones? Después del análisis expuesto podemos decir que existen ciertas limitaciones para calcular prome--- dios totales agrupando diferentes individuos cuando se trabaja con muestras biológicas tales como la del presente estudio.

Al hacer el análisis estadístico con respecto al número de aberraciones cromosómicas por sexo y por mes, encontramos que son las mujeres las que presentaron mayor nú

mero de aberraciones, y que estadísticamente la diferencia entre ambos sexos fue significativa aunque no constante, -- puesto que sólo se cumple en dos de los 6 meses del estudio. Por lo tanto, una de las consecuencias esperadas sería observar datos variables al probar un fármaco en relación con la producción del daño cromosómico, si el grupo control es del sexo masculino, del femenino o bien es integrado por individuos de uno y de otro sexos.

Littlefield y Goh (48) han encontrado un incremento significativo en la frecuencia de aberraciones durante los meses de abril, mayo, junio y julio, sin poder correlacionarlo con infecciones o epidemias específicas. La correlación entre una epidemia viral regional y específica y anomalías cromosómicas hereditarias ha sido comunicada por Lubs y Ruddle (49). De 4400 recién nacidos consecutivos, estudiados en el área de New Haven durante el período octubre de 1966 a octubre de 1967, fueron encontradas 22 variantes; 7 de los niños tenían un cromosoma X extra, y de ellos 5 fueron concebidos durante julio y agosto de 1966. En la misma época hubo una gran epidemia de virus Cocksackie tipo B-5 en el área donde se realizó el estudio.

La proporción de aberraciones en los meses de -- abril y agosto para el grupo femenino y en marzo para el -- masculino registró un aumento uniforme en nuestro estudio, sin poder correlacionarlo con un factor común a la pobla---ción, ya sea de tipo infeccioso o bien un agente químico.

Los datos de estos estudios, junto con el nuestro, son representativos de una tendencia general, esto es, que las variaciones ecológicas pueden de alguna manera influir en la frecuencia de aberraciones cromosómicas.

Dadas las características de la población estudiada, no es posible calcular una proporción total de aberraciones por mes o bien por sexo y extrapolarla a la población en general, pero sí podemos calcular la proporción total de aberraciones de cada individuo durante seis meses, y con esto conocer cómo se comporta el mismo individuo --- frente a los factores ambientales durante cierto tiempo, y el rango dentro del cual se encontrará su nivel de aberraciones. Agrupando la proporción total de cada individuo, obtenemos la distribución del nivel de aberraciones de una población normal femenina y masculina.

En 1967, Lubs y Samuelson (50) analizaron 3720 metafases de linfocitos y encontraron considerable variabilidad en la frecuencia de rompimientos (de 1% a 20%) en varias preparaciones de sujetos normales. En 1971, Amarose y Schuster (1) realizaron estudios de aberraciones citogenéticas ligadas al uso ilícito de drogas; evaluaron 2217 metafases de 22 sujetos controles y encontraron en éstos - una frecuencia de rompimientos de 7.8%. Los autores agruparon dentro de las aberraciones a las lesiones de una sola cromátide y los rompimientos isocromatídicos. Littlefield y Goh (48) analizaron 29,709 metafases de un grupo de indi

viduos normales y encontraron una proporción de aberraciones entre 4% y 7% (excluyendo aberraciones de una sola cromátide) en hombres y en mujeres, y reportaron también una variabilidad considerable en la frecuencia de aberraciones en cultivos de la misma persona y entre los cultivos obtenidos en el mismo día de diferentes individuos.

Los criterios seguidos por los autores antes mencionados para la evaluación del daño cromosómico por la presencia de los diferentes tipos de aberraciones, así como para la cuantificación de dichas alteraciones, difieren los empleados en nuestro estudio y por lo tanto no es posible hacer una correlación en forma directa. A pesar de tales diferencias de criterio, no deja de llamar la atención el que los valores reportados por Amarose y Schuster (7.8%) y Littlefield y Goh (4-7%) sean muy semejantes a los encontrados en el presente estudio (0-4% para sexo masculino y 0-7% para el femenino), coincidiendo también en la frecuencia de rompimientos en cultivos consecutivos de un mismo individuo.

#### ABERRACIONES CROMOSOMICAS Y AGENTES QUIMICOS

Se han realizado numerosos estudios (62,64) con el fin de conocer el efecto citológico de los factores químicos ambientales, de los que podemos mencionar aquéllos que por razones de costumbre se introducen con frecuencia al organismo como son la cafeína, teofilina, teobromina, etanol, benzopireno, etc., y otros que son suministrados --

por razones de salud como los antibióticos, vitaminas, calmantes, estimulantes, etc.

Uno o más de estos agentes pueden encontrarse en el organismo de individuos fenotípicamente normales y, por lo tanto, pueden causar daño cromosómico que no se llega a manifestar en alteraciones del fenotipo, pero que alteran los resultados al tomar a estos individuos como controles en un estudio citogenético.

Ostertag (56,57), al estudiar el efecto de la teofilina y de la cafeína en cultivos de células HeLa y de leucocitos humanos, encontró que la cafeína produce aberraciones del tipo de lesiones cromatídicas y cromosómicas, pero sólo si se adiciona antes o durante la síntesis del ADN en una concentración del 1%, siendo la producción de rompimientos linealmente dependiente de la dosis. El propio autor estima que 1 mg/ml de cafeína producirá 0.3 rompimientos por célula con 46 cromosomas, y ya que la producción de rompimientos es linealmente dependiente de la concentración, sugiere que la más baja dosis recibida por el hombre en la ingestión de café o de té sean también mutagénicos. Supone también que la cafeína es igualmente mutagénica en tejido testicular humano y esboza la preocupación del daño que se puede causar al recién nacido por la proporción de mutación natural. En nuestro estudio se registraron consumos elevados de café, hasta de 24 litros por individuo y por mes, y sin embargo no se pudo encontrar una relación entre el ni-

vel de aberraciones y la cantidad de cafeína presente en el café consumido, la cual tampoco pudo ser cuantificada.

De la Chapelle y Grasbeck (21) no encontraron -- anomalías cromosómicas al estudiar citogenéticamente a 4 pacientes con anemia perniciosa no tratada, usando cultivos de 72 horas de sangre periférica y un medio deficiente en vitamina B<sub>12</sub>. Clark y Hesth (16) comunicaron los hallazgos citogenéticos al estudiar 14 casos de anemia perniciosa asociada con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y/o folato; analizaron preparaciones directas de médula ósea y encontraron - 7 casos con alteraciones cromosómicas estructurales, tales como rompimientos cromosómicos y contracción incompleta del cromosoma. Estas anomalías no se presentaron después - de la administración de vitamina B<sub>12</sub>. Kiosoglou y Mitus - en 1965 (43) estudiaron clínica y citogenéticamente tres pa- cientes con anemia perniciosa, usando cultivos de linfocitos y de piel y exámenes directos de médula ósea; encontraron hipodiploidía importante (28% y 40%) en médula en dos - casos antes del tratamiento, la cual persistió en un caso - aún después del tratamiento. Rupturas, fragmentos y cromosomas gigantes fueron encontrados en 9% de las médulas analizadas antes del tratamiento y sólo el 2 % después del tra- tamiento. En la presente investigación se registró la in- gestión de vitamina B<sub>12</sub> por varios individuos, pero al ana- lizar la proporción de aberraciones antes, durante y des- - pués de la administración de vitamina, no se encontró una -

correlación con el nivel de aberraciones. La vitamina siempre se ingirió formando parte de un complejo vitamínico y - por lo tanto en cantidades muy pequeñas.

La griseofulvina es un compuesto producido por - varias especies de Penicillium, que compete con las bases púricas e induce multinuclearidad in vitro en una concentra--ción de 40 a 60 mcg/ml (44). Este antibiótico fue registra--do en sólo un individuo en cantidades variables; sin embar--go, el nivel de aberraciones no se elevó aún cuando se ingirieron 10 g en total del antibiótico.

Los agentes químicos señalados como posibles responsables del incremento en el nivel de aberraciones fueron: metocarbamol, nistatina, fenil-dimetil-pirazolona, "Pesex" y "Sedal-Merck".

Estas sustancias no tienen ningún antecedente - en la bibliografía de una posible acción clastogénica, por lo cual sólo podemos deducir que el incremento observado en este estudio pudo deberse a la acción clastogénica de di---chas sustancias o bien a un estado fisiológico del sujeto, el cual le confirió una mayor susceptibilidad frente a los agentes ambientales para producir aberraciones cromosómicas.

Con respecto a los agentes biológicos y físicos que figuran como inductores de incremento en la proporción de aberraciones y que serán objeto de un trabajo indepen---diente, podemos esbozar lo siguiente: se considera que en - una radiografía de tórax, la cantidad de radiación adminis-

trada es de 100 a 150 milirads, que fue el tipo de radiación a la que estuvo expuesto el individuo del estudio; ahora -- bien, se ha establecido que la dosis mínima para producir -- sólo cambios cromosómicos es de 50 rads (6,25), por lo tanto se necesitaría tomar aproximadamente 330 placas de tórax pa ra aplicar esta cantidad de radiación. Por lo tanto se des-- carta totalmente la posibilidad de que hubiera sido la ra-- diación la responsable de tan elevado nivel de aberraciones, y lo único que puede argumentarse para explicar dicho fenó-- meno es una susceptibilidad propia del individuo frente a -- las radiaciones, y ciertas condiciones fisiológicas que pu-- dieran haber contribuído a incrementar el efecto de los ra-- yos X.

Los resultados obtenidos en este trabajo pueden dar una explicación más o menos satisfactoria a las interro-- gantes que generaron esta investigación, encaminada esen--- cialmente a esclarecer el por qué se han obtenido discrepan-- cias de resultados al estudiar la desnutrición desde un pun-- to de vista citogenético. Puesto que se encontró que nin-- gún agente químico, físico o biológico pudo relacionarse en forma directa con el nivel de aberraciones en las diferen-- tes condiciones e individuos en que fueron registrados, es obvio que existe una susceptibilidad propia de cada indivi-- duo frente a estos agentes que los hace reaccionar en forma particular, y que es factible que se presente tanto en gru-- pos de individuos fenotípicamente normales como en desnutri

dos. Esta susceptibilidad puede verse favorecida por el es  
tado fisiológico del individuo, o bien por factores heredi-  
tarios que aún no han sido determinados.

\* Una forma de eliminar producido por la compara--  
ción de datos en estudios encaminados a probar la acción --  
clastogénica de algunos agentes químicos, con grupos contro  
les, sería usar líneas de células humanas. Por supuesto es  
to sería sólo in vitro y la extrapolación de tales datos a  
condiciones in vivo no sería siempre factible, pero aún así  
serían resultados más confiables.

\* Note: debe decir  
Una forma de eliminar el efecto producido por la . . . . .

## C O N C L U S I O N E S

- 1.- Los individuos fenotípicamente normales presentan - una gran variabilidad en la frecuencia de aberraciones cromosómicas. Esta variabilidad se presenta aún en cultivos consecutivos del mismo individuo.
  
- 2.- No se pudo relacionar la presencia o ausencia de -- aberraciones cromosómicas con los agentes químicos ambientales en forma directa.
  
- 3.- Los datos analizados parecen indicar que existe una susceptibilidad propia de cada individuo frente a - los agentes ambientales para producir aberraciones cromosómicas, condicionada por lo menos en parte a su estado fisiológico.

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Amarose AP, Schuster CR: Chromosomal analyses of bone marrow and peripheral blood in subjects - with a history of illicit drug use. Arch Gen Psychiat, 25:181,1971.
- 2.- Arakaki DT, Sparks RS: Microtechnic for culturing leukocytes from whole blood. Cytogenetics -- 2:57,1963.
- 3.- Armendares S: Citogenética Humana. Editorial Interamericana, S.A. Primera ed. Pág. 53,1968.
- 4.- Armendares S.Salamanca F: Chromosome abnormalities in severe protein-calorie malnutrition. Nature, 232:771,1971.
- 5.- Bartalos MD, Baramki TA: Medical Cytogenetics. The -- Williams & Wilkins Company. Baltimore --- 1967. Pág. 55.
- 6.- Basic Radiation Protection Criteria: NCRP Report No. 39, Issued January 15,1971.
- 7.- Betancourt M, De la Roca JM, Saenz ME, Diaz R, Cravioto J: Aberraciones cromosómicas en desnutrición proteico-calórica avanzada. Bol - Med Hosp Infant, 29:517,1972.
- 8.- Betancourt M, De la Roca JM, Saenz ME, Cravioto J: - Alteraciones cromosómicas en niños con varicela y desnutrición avanzada. Bol. Med Hosp Infant, 29:267,1972.
- 9.- Betancourt M, De la Roca JM, Cravioto J, Tovar V: Efectos de la radiación ionizante sobre el -- cultivo de linfocitos de niños desnutridos. Bol Med Hosp Infant 30:896,1973.
- 10.- Betancourt M, De la Roca JM, Cravioto J: Efecto de la radiación beta sobre el cultivo de linfocitos de niños desnutridos. Presentado en la XXXIX Reunión de la Asociación de Investigación Pediátrica. Pág. 221,1974.
- 11.- Biesele JJ: Some morphological effects of alkylating agents. Exp Cell Res, suppl 9:525,1963.
- 12.- Bottura C, Ferrari I: Endoreduplication in acute leukemia. Blood, 21:207,1963.

- 13.- Burger A: Química Médica; química, bioquímica y acción terapéutica y farmacológica de las drogas naturales y sintéticas. Cuarta - ed. Ed. Aguilar. Madrid, 1954.
- 14.- Calderón E: Los antimicrobianos y su aplicación -- clínica. Monografías. IMAN. 1:17,1975.
- 15.- Chang TH, Elequin FT: Introduction of chromosome - aberration in cultured human cells by - ethylenimine and its relation to cells cycle. Mutation Res, 4:83,1967.
- 16.- Clark W, Hesth J: Cytogenetics observaciones in vi tamin B<sub>12</sub> and folate deficiency. Blood, 27:6,1966.
- 17.- Cohen M: The especific effects of streptonigrin ac tivity on human chromosomes in culture. Cytogenetics, 2:271,1963.
- 18.- Cohen M, Hirschorn K, Verbo S, Frosch W, Groeschel M: The effects of LSD-25 on the chromoso mes of children exposed in utero. Pediat Res, 2:486,1968.
- 19.- Cohen M, Shaw M: Effects of mitomycin C on human - chromosomes. J Cell Biol, 23:386,1964.
- 20.- Curt Stern: Principles of Human Genetics. WH Free- man and Company. San Francisco. Tercera ed. Pág. 124,1973.
- 21.- De la Chapelle A, Gräsbeck R: Normal mitotic acti vity and karyotype of leucocytes from per nicious anemia patients cultured in vi tamin B<sub>12</sub> deficient medium. Nature, --- 197:607,1963.
- 22.- Discher CL: Química inorgánica farmacéutica. Edito rial Alhambra, Madrid, 1966.
- 23.- Engel W, Krone W, Wolf U: Die wirkung von thiogua- nin, hydroxylamin und 5-bromodesoxyuri- din auf menschliche chromosomen in vi- tro. Mutation Res, 4:353,1967.
- 24.- Evans HJ: Population Cytogenetic and Environmental Factor. Human Population Cytogenetics. The Williams and Wilkins Co. Baltimore, Pág. 191,1970.

- 25.- Fabrikant JL: Radiobiology. Year Book. Medical Publisher, INC. Chicago, 1972.
- 26.- Fleiss JL: Statistical methods for rates and proportion. John Wiley and Sons, New York, 1973.
- 27.- Gaddum JH: Farmacología. Cuarta ed. Editorial Reverté. Barcelona, 1955.
- 28.- González R: Genética Clínica. Simposio Sintex. Aspectos genéticos de neuropsiquiatría. - 1971.
- 29.- Goodman LS: The pharmacological basic of therapeutics. Editado por Goodman & Gilman. Tercera ed. New York, Macmillan. 1965.
- 30.- Hoel G: Estadística Elemental. Traducción de la tercera ed. en inglés. Compañía Editorial Continental S.A. 1973.
- 31.- Hook EB, Kim Dong-Soo MD: Prevalence of XYY and XXY karyotypes in 337 nonretarded young offenders. New England Journal of Medicine, 283:410,1970.
- 32.- Irwin S, Egoxcue J: Chromosomal abnormalities in leukocytes from LSD-25 users. Science, 157:313,1967.
- 33.- Jackson J: Chromosome aberrations in cultures human leukocytes treated with 8-athoxycaffeine. J Cell Biol, 22:291,1964.
- 34.- Jackson J, Killander D: DNA synthesis in phytohemagglutinin-stimulated human leukocyte cultures treated with beta-mercaptoethanol. Exp Cell Res, 33:459,1964.
- 35.- Jackson J, Lindahl-Kiessling K: Poliploidy and endoreduplication in human leukocyte --- treated with beta-mercaptoypyruvate. --- Science, 141:424,1963.
- 36.- Jacobs F, Nev R, Garder I: Phleomycin-induced mitotic inhibition chromosomal abnormalities in cultured human leukocytes. Mutation Res, 7:251,1969.

- 37.- Jenkin G: The chemistry of organic medicinal products. Cuarta ed. J Wiley. New York. -- 1957.
- 38.- Jensen M, Soborg N: Chromosome aberrations in human cells following treatment with Imuran. Acta Medica Scand, 179:249,1966.
- 39.- Kaback MM, Saksela E, Mellman J: The effect of --- 5-bromodeoxyuridine on human chromosomes. Exp Cell Res, 34:182,1964.
- 40.- Khouri F, Mc Laren D: Cytogenetic studies in protein-calorie malnutrition. Am J Hum Genet, 25:465,1973.
- 41.- Kilman BA, Warren W: The effect of deoxyadenosine and cytosine arabinoside on the chromosomes of human leukocytes in vitro. Hereditas, 50:139,1963.
- 42.- Kilman B, Levan A: The cytological effects of caffeine. Hereditas, 35:109,1949.
- 43.- Kiossoglou K, Mitus N, Dameshesk W: Chromosomal -- aberrations in pernicious anemia. Study of three cases before and after therapy. Blood, 25:662,1965.
- 44.- Larizza L, Simoni G, Redici F, de Carli L: Griseofulvin: A Potential agent of chromosomal segregation in cultures cells. Mutation Res, 25:123,1974.
- 45.- Lawley P, Brokes P: The action of alkylating agents on deoxyribonucleic acid in relation to biological effects of the alkylating -- agents. Exp Cell Res. suppl 9:512,1963.
- 46.- Lisker R, Cobo A: El caso del ciclamato de sodio. Gaceta Médica de México, 101:298,1971.
- 47.- Litter M: Compendio de Farmacología. Segunda ed. - Editorial Ateneo. Argentina. 1973.
- 48.- Littlefield G, Goh K-O: Cytogenetics studies in -- control men and women. Cytogenet Cell - Genet, 12:17,1973.

- 49.- Lubs H, Ruddle F: Applications of quantitative karyotyping to chromosome variation in 4400 consecutive newborns. Human Population Cytogenetics. Edinburgh Univ Press, 1970.
- 50.- Lubs H, Samuelson J: Chromosome abnormalities in lymphocytes. Cytogenetics, 6:402, 1967.
- 51.- Merck Index: An encyclopedia of chemical and drugs. Octava ed. Merck Rahway, N.J. 1968.
- 52.- Moorhead P, Nowell P, Mellman W, Battips D, Hungerford A: Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp Cell Res, 20:613, 1960.
- 53.- Nasjileti C, Spencer H: Poliploidy and endoreduplication induced in vivo and in vitro in human leukocytes with N,N'-bis (3-bromopropionyl) Piperazine (A-8103). -- Cáncer Res. 25:275, 1965.
- 54.- Nichols W: Virus-induced chromosome abnormalities. Annual Review of Microbiology, 24:479, 1970.
- 55.- Obe Gunter: Chemische konstitution und mutagene Wirkung. V.- Vergleichende untersuchung der Wirkung von äthylenimin auf menschliche leukozyten chromosomen. Mutation Res, 6:467, 1968.
- 56.- Ostertag W: Koffein- und theophyllinmutagenese bei zell- und leukozytenkulturen des menschen. Mutation Res, 3:249, 1966.
- 57.- Ostertag W, Duisberg E, Stürmann M: Concerning the mutagenic activity of caffeine in man. Mutation Res, 2:283, 1965.
- 58.- Ostertag W, Kersten W: The action of proflavin and actinomycin D in causing chromatid breakage in human cells. Exp Cell Res, 39:296, 1965.
- 59.- Reisman L, Zuelzer W, Mitani M: Endoreduplication in a patient with acute monocytic leukemia. Lancet, 2:1038, 1963.

- 60.- Sadasivan G, Raghuram T: Chromosomal aberrations in malnutrition. *Lancet*, 2:574,1973.
- 61.- Sharma & Sharma: Chromosome Techniques. Segunda - ed. Butterworth's London, 1972. Pág. 372.
- 62.- Sharma A, Sharma AK: Spontaneous and chemically - induced chromosome breaks. *Int Rev Cytol*, 10:101,1960.
- 63.- Shaw M, Cohen M: Chromosome exchange in human -- leucocytes induced by mitomycin C. *Genetics*, 51:181,1965.
- 64.- Shaw W: Human chromosome damage by chemical ---- agents. *Ann Rev Med*, 21:409,1970.
- 65.- Taylor J, Haut W, Tung L: Effects of fluoro----- deoxyuridina on DNA replication, chromosome breakage, and reunion. *Proc -- Nat Ac Sc*, 48:190,1962.
- 66.- Tough I, Court B: Chromosome aberrations and exposure to ambient benzeno. *Lancet*, -- 1:684,1965.
- 67.- Uchida A, Lee V, Byrnes M: Aberraciones cromosómicas inducidas in vitro por bajas dosis de radiación, No disyunción en jóvenes adultos. *Am J Hum Genet*, 27: -- 419,1975
- 68.- Vig K, Kontras S, Paddock E, Samuels L: Daunomycin-induced chromosomal aberrations - and the influence of arginine in modifying effect of the drug. *Mutation -- Res*, 5:279,1968.
- 69.- Watson J: Biología Molecular del Gen. Fondo Educativo Interamericano, S.A. Segunda - ed. Pág. 236,1974.
- 70.- Wolf G, Krone W, Wolf U: Die wirkung von thioguanin, hydroxylamin und 5-bromodesoxyuridin auf menschliche chromosomen in vitro. *Mutation Res*, 4:353,1967.