



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

FRECUENCIA DE ABERRACIONES CROMOSOMICAS EN PERSONAL  
OCUPACIONALMENTE EXPUESTO A BAJAS DOSIS DE RADIACION  
IONIZANTE. IMPLICACIONES BIOLOGICAS Y LEGALES.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A  
NORA ELIZABETH DIRCIO PRUDENCIO



MEXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

2005

m. 342559



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**

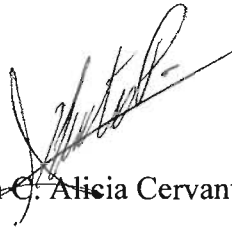
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

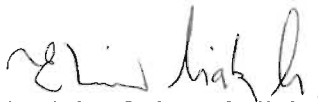
Jurado Asignado:

Presidente: Profa. Marisol López López.  
Vocal: Profa. Berta Reséndiz Vázquez.  
Secretario: Profa. Alicia Cervantes Peredo.  
1er. Suplente: Profa. María Esther de la Rosa Duque.  
2do. Suplente: Profa. Teresa de Jesús Olivera Flores.

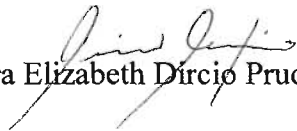
Sitio donde se desarrollo el tema: Servicio de Genética del Hospital General de México.



Asesor del Tema: M. en C. Alicia Cervantes Peredo.



Supervisor Técnico: Biol. Elvira Gálvez Galicia.



Sustentante: Nora Elizabeth Dircio Prudencio.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Nora Dircio Prudencio

FECHA: 05 de agosto de 2005

FIRMA: [Handwritten Signature]

## **DEDICATORIA.**

**A MIS PADRES.** Por enseñarme a luchar día a día. Por su ejemplo y dedicación a las cosas. Por darme todo lo que ha estado a su alcance para brindarme una educación y mucho más. Porque de otra forma no estaría yo aquí. Los amo.

**A MI PADRE.** Por tu apoyo incondicional. Por hacerme apretar en los momentos difíciles, por tus consejos y tu confianza, y por la seguridad que me inculcaste. Por quererme tal como soy. Gracias pa!.

**A MI MADRE.** Por guiarme siempre y estar siempre ahí. Por tu ejemplo y perseverancia, por inculcarme a salir adelante y por esa constancia en el día a día. Por tu fuerza y por todo tu apoyo. Gracias ma!.

**A MI HERMANO.** Por ayudarme todo el tiempo. Por vivir la vida plena. Por esa sonrisa de que te sales siempre con la tuya. Muchas gracias hermanito! Te quiero mucho.

**A MI TÍA LUCY.** Por tu dedicación a los tuyos. Por brindarme un segundo hogar y apoyarme todo el tiempo. Por tu lucha constante, que marcarán toda mi vida. Porque estoy segura que estás bien donde quiera que eso sea.

**A CARLOS.** Por estar siempre ahí cuando te necesito. Por los hermosos momentos, por mantenerme en la tierra, por motivarme y ayudarme a seguir. Por las pequeñas cosas. No sabes cómo te estoy agradecida!

**A LA FACULTAD DE QUÍMICA.** Por brindarme la oportunidad de un espacio, una butaca, una ilusión, un objetivo.

**A DIOS.** Por dármeles a todos. Por darme fuerza e ilusión. Porque definitivamente debes estar ahí para ayudarme.

## **AGRADECIMIENTOS.**

**ALICIA.** Por darme la oportunidad de trabajar a su lado. Por correr el riesgo y aventurarnos en este trabajo. Por compartir conmigo los años de experiencia y conocimiento. Por hacerme ver las cosas. Gracias.

**ELVIRA.** Por ser mi Asesor Técnico. Por enseñarme las técnicas y apoyarme en la Tesis. Por las correcciones y todo, gracias.

**ROSY.** Por ayudarme y brindarme tu amistad en el Hospital. Por las imágenes de este trabajo. Por la tranquilidad emanada en el día a día.

**DR. LOEZA.** Por su apoyo en la parte estadística del presente trabajo. Por su entusiasmo, por desear que otros aprendan a amar su disciplina.

**DRA. KAUFFMAN.** Por permitirnos un espacio en el Hospital para la realización de este trabajo. Gracias.

**AL DEPTO. DE RADIOLÓGIA DEL HGM.** Por permitirnos realizar este trabajo y darnos las puertas abiertas para lo que necesitáramos.

**A MIS SINODALES, BERTHA Y MARISOL.** Por apoyarme en la revisión de la Tesis. Por sus consejos ante la vida y por su apoyo. Gracias.

**NANCY, ELIZABETH, ALBERTO Y PATY.** Por su amistad y entusiasmo en mi estancia en el Hospital.

**LAURA.** Por tu amistad. Por estar ahí cuando te necesito. Por preguntarme cuándo. Ya está amiga!

**A MIS PRIMOS Y MI TÍO PACO.** Por los gratos momentos que me hicieron pasar en las comidas, las cenas y uno que otro desayuno. Por su vitalidad y buen humor. Por brindarme su casa como si fuera la mía mientras estudiaba. Los quiero mucho. Gracias.

**A MIS AMIGOS DE LA FACULTAD DE QUÍMICA.** Por ser parte de un ciclo en mi vida que se cierra sólo para continuar, y que nunca olvidaré. Por todos los momentos que pasamos juntos, desde el principio o desde que los conocí. Por toda la diversidad y revolución creada. Ustedes saben quienes son!

## ÍNDICE

	Página
RESUMEN.....	1
I. ANTECEDENTES	
1. Radiación.....	3
1.1. Radiación electromagnética y corpuscular	3
1.2. Radiactividad.....	4
1.3. Clasificación de la radiación.....	5
1.4. Fuentes de exposición a la radiación natural y artificial no ionizantes.....	7
1.5. Fuentes de exposición a la radiación ionizante natural y artificial.....	7
1.6. Radiación y contaminación.....	12
1.7. Efectos biológicos de la radiación.....	13
1.7.1. Radiaciones no ionizantes.....	13
1.7.2. Radiaciones ionizantes.....	15
1.8. Clasificación de los efectos biológicos de la radiación ionizante.....	17
1.9. Protección radiológica.....	19
1.9.1. Límites de dosis y responsabilidades del personal involucrado en los establecimientos de diagnóstico médico.....	20
2. Aspectos moleculares en la interacción de la radiación ionizante y formación de aberraciones cromosómicas .....	25
2.1. Mecanismos de interacción de la radiación ionizante con la materia.....	25
2.2. Mecanismos de interacción de la radiación ionizante con la célula.....	25
2.2.1. Transferencia lineal de energía.....	25
2.3. El DNA como el “blanco” principal de ataque celular por las radiaciones de bajo y alto LET.....	26
2.3.1. Efectos directos.....	27
2.3.2. Efectos indirectos.....	28
2.4. Proporciones del daño ocasionado al DNA <i>in vivo</i> .....	30
2.5. Mecanismos generales de respuesta y defensa biológica.....	32
2.6. La reparación celular como mecanismo de respuesta biológica.....	34
2.7. Efectos celulares específicos (mecanismos de defensa celular).....	35
2.7.1. Muerte celular: apoptosis, necrosis y catástrofe mitótica.....	36
2.7.2. Maquinaria celular del endociclo.....	37
2.7.2.1. Células gigantes poliploides: susceptibilidad a altas dosis de daño.....	38
2.7.3. Las rupturas de doble cadena en la mutagénesis, muerte celular y formación de aberraciones cromosómicas.....	39

2.7.4.	Aberraciones cromosómicas.....	40
2.7.4.1.	Aberraciones numéricas.....	40
2.7.4.2.	Aberraciones estructurales.....	41
2.7.4.3.	Teorías del origen de las aberraciones estructurales.....	46
2.7.5.	Intervención de la LET en la incidencia de las distintas aberraciones estructurales de tipo cromosómico (inter- cambios y rupturas vs intra-cambios).....	48
2.7.6.	Los trabajadores hospitalarios como el personal más consistentemente expuesto a la RI (rayos X) : Formación de aberraciones cromosómicas <i>in vivo</i> .....	49
2.7.7.	Efectos genéticos a largo plazo de la exposición a la RI: Implicación de las aberraciones cromosómicas y la mutagénesis en el cáncer.....	50
2.7.7.1.	Desregulación de la proliferación en el ciclo celular.....	50
2.7.7.2.	La inestabilidad genómica y los efectos proximales.....	52
3.	Estimaciones para la evaluación y cuantificación del daño biológico ocasionado por la radiación ionizante.....	55
3.1.	Dosimetría convencional (estimación directa).....	55
3.2.	Los análisis citogenéticos como dosímetro biológico (estimación inversa).....	56
3.2.1.	Modelos teóricos de curvas dosis-respuesta a bajos y altos LET.....	57
3.2.2.	Estimación retrospectiva de las dosis absorbidas equivalentes.....	58
3.3.	Técnicas citogenéticas convencionales.....	58
3.3.1.	Métodos de tinción clásica.....	59
3.3.2.	Métodos de bandeado estándar y otras técnicas de tinción especial.....	59
3.4.	Técnicas citogenéticas moleculares.....	61
3.5.	Otras manifestaciones genómicas, distintas de las aberraciones cromosómicas, que reflejan exposición previa a radiación ionizante.....	61
II.	OBJETIVOS.....	63
III.	MATERIALES Y METODOS.....	64
IV.	RESULTADOS.....	72
V.	DISCUSIÓN .....	74
VI.	CONCLUSIONES.....	87
VII.	REFERENCIAS.....	89
VIII.	NORMATIVIDAD VIGENTE.....	97
IX.	APÉNDICES.....	99

## RESUMEN.

Todas las personas acumulan algún nivel de radiación durante su vida, ya sea por la exposición a la radiación natural que emerge del centro de la Tierra, de algunos alimentos y bebidas, de procedimientos dentales o médicos aplicados para el diagnóstico y con propósitos terapéuticos, o bien, de exposiciones accidentales.

Dentro de la exposición a la radiación artificial, el uso de un tipo de radiación que es capaz de atravesar la materia y producir radicales libres, conocida como radiación ionizante, constituye la principal contribución a la dosis recibida por la población (UNSCEAR, 1982).

En el uso de los rayos X para el diagnóstico radiológico, la información solicitada debe obtenerse con un mínimo de exposición a los pacientes y con el menor riesgo para los médicos y el personal técnico involucrado (Según la NOM-157-SSA1-1996 la dosis permitida anual es de 20 mSv por año). Así, los trabajadores médicos constituyen uno de los grupos más consistentemente expuestos a bajas dosis de radiación ionizante.

Los estudios citogenéticos para detectar aberraciones cromosómicas estructurales se emplean como dosímetro biológico de evaluación de daño inducido por la radiación ionizante y otros agentes ambientales, y sobre todo, se utilizan para evaluar dosis en exposiciones accidentales. Sin embargo, existen pocos reportes en la literatura sobre el daño producido por la exposición laboral crónica a dosis permitidas. Los primeros datos al respecto fueron reportados por Stewart y Sanderson y Conen y cols., a principios de la década de los sesenta, quienes demostraron que los individuos que recibieron menos de 0.3 y 2.0 rad de dosis por exposición diagnóstica a rayos X, presentaban una mayor incidencia de aberraciones cromosómicas.

Por otra parte, se ha intentado correlacionar la frecuencia de aberraciones cromosómicas estructurales con la salud a largo plazo de los individuos expuestos, en especial con la incidencia de ciertos tipos de cáncer como leucemias, linfomas y mielomas múltiples (Juma, 1991). Además, se ha observado que después de que la radiación ionizante induce las rupturas de doble cadena en el DNA, éstas son reparadas inadecuadamente produciendo rearrreglos cromosómicos en los individuos crónicamente expuestos. Actualmente, diferentes autores coinciden en que investigaciones adicionales y más profundas se requieren para evaluar a largo plazo los efectos de la exposición crónica.



En el presente trabajo se evaluó la frecuencia de aberraciones cromosómicas inducidas por exposición a dosis permitidas de rayos X (1.63-1.86mSv/año) en tres individuos jóvenes ocupacionalmente expuestos por aproximadamente 3 años y 5 sujetos no expuestos, a fin de evaluar el daño genético inducido por dicha radiación. Se cultivaron linfocitos de sangre periférica de los individuos expuestos y en los controles pareados por edad y sexo, y se analizaron 120 metafases teñidas con Giemsa por sujeto, encontrándose diferencias estadísticamente significativas para las rupturas cromosómicas, las rupturas de cromátidas y los anillos, con respecto al grupo control; no así para los dicéntricos y acéntricos.

También se encontró una diferencia significativa en las asociaciones de acrocéntricos y asociaciones teloméricas, y en el total de aberraciones estructurales (CA) y la suma de dicéntricos + anillos. Estos últimos se han venido manejando en las últimas décadas como bio- marcadores del daño inducido por la baja exposición a radiación ionizante de bajo LET, mientras que en las endorreduplicaciones se observó una diferencia significativamente mayor para los controles, que para los sujetos expuestos.

Además, con las frecuencias de dicéntricos y anillos, se realizó el cálculo de las posibles dosis absorbidas equivalentes en dos de los sujetos expuestos, mediante curvas dosis respuesta de referencia; sin embargo, éstas presentan cierta controversia y pueden encontrarse sobre-estimadas.

Por último, en uno de los sujetos expuestos se repitió el estudio, junto con el de su control, después de su periodo de descanso. En este cultivo, además de las 120 metafases teñidas con Giemsa, se analizaron otras 120 con bandas GTG para detectar rearrreglos cromosómicos estables, como deleciones y translocaciones principalmente. Se observó que la frecuencia total de aberraciones cromosómicas disminuyó después del periodo obligatorio de descanso, lo cual demuestra su influencia sobre el efecto agudo y crónico de la radiación, ya sea por eliminación de las células dañadas o por reparación del daño; sin embargo, se detectó un rearrreglo estable.

Los resultados así obtenidos, concuerdan en general con lo reportado en la literatura y resultan relevantes por el hecho de que las dosis de rayos X recibidas se encuentran por debajo de las permitidas legalmente tanto en la NOM-157-SSA1-1996, como en las normas internacionales.

Los efectos de la exposición a largo plazo a bajas dosis de radiación, podrían tener repercusiones en una mayor incidencia de neoplasias o en alteraciones en el proceso reproductivo, lo cual plantea la necesidad de establecer nuevos estándares para la exposición ocupacional o diagnóstica a rayos X, así como su regulación.

## I. ANTECEDENTES.

### 1. RADIACIÓN.

La radiación es energía emitida en forma de ondas electromagnéticas o partículas corpusculares. La gran mayoría de ella ocurre de manera natural y todos estamos expuestos a ella de manera constante ya que se encuentra en la atmósfera, la Tierra, los rayos cósmicos provenientes del espacio, nuestros alimentos, nuestro cuerpo y los rayos X de la medicina contemporánea.<sup>1</sup>

#### 1.1 Radiación electromagnética y corpuscular.

La radiación electromagnética son ondas de vibración eléctrica y magnética a la vez (campos de carácter oscilante). La naturaleza de estas radiaciones es dual, pues su propagación se explica como una onda que se sustenta por partículas llamadas fotones que carecen de masa, y su interacción con la materia, como un fenómeno corpuscular que manifiesta dicha naturaleza al experimentar bajo condiciones extremas, una atracción gravitatoria por parte de grandes acumulaciones de materia.<sup>2,3,4</sup>

Por tanto, las radiaciones electromagnéticas poseen características típicas del movimiento ondulatorio como la reflexión, la refracción o la difracción, y características propias del movimiento de partículas, como ocurre en el efecto fotoeléctrico o en el efecto Compton. Estas radiaciones se presentan como un gran rango de energías conocido como espectro electromagnético; donde la luz visible está aproximadamente en el punto medio y la luz solar abarca desde el infrarrojo lejano hasta el ultravioleta cercano, con respecto a la luz visible.<sup>4,5,6</sup>

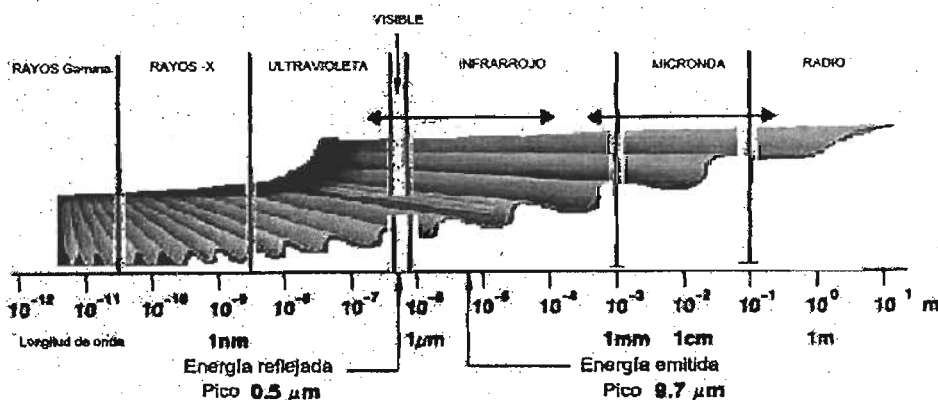


Figura 1.1. Espectro electromagnético.<sup>7</sup>

El espectro electromagnético incluye además a los rayos X y  $\gamma$ , así como a las microondas y las ondas de radio. La única diferencia entre estos distintos tipos de radiación es su longitud de onda y su frecuencia. A medida que pasamos de los rayos gamma a las ondas de radio, la longitud de onda ( $\lambda$ ) aumenta y la frecuencia ( $\nu$ ), la temperatura (T) y la energía del fotón (E) disminuyen.<sup>8</sup>

Todos estos tipos de radiación viajan a la velocidad de la luz (300,000 km/s en el espacio vacío) y se emiten en “paquetes” de energía o fotones cuyo valor energético es  $E = h\nu$ , donde  $h$  ( $6.626 \times 10^{-34}$ J) constituye la constante universal que el físico alemán Max Planck introdujera en 1900 dC, para explicar los resultados experimentales de la distribución espectral del cuerpo negro, en donde se plantea por primera vez que la energía emitida y absorbida por éste no es continua, construyéndose así el principio fundamental de la mecánica cuántica (Einstein 1905).<sup>6,8,9</sup>

En general, las radiaciones electromagnéticas de alta frecuencia (a partir del ultravioleta) transportan suficiente energía como para dañar a las células. Sin embargo, no sólo este tipo de radiaciones afectan la materia cuando interactúan con ella. Las radiaciones en forma de corpúsculos, también lo hacen.<sup>8</sup>

Las radiaciones corpusculares son partículas que se desplazan a velocidades inferiores a la de la luz. En 1925 Louis de Broglie postuló en su tesis doctoral, que la misma dualidad partícula-onda que aqueja a la luz, también se haya presente cuando se trata de las partículas, ya que a toda partícula de masa  $m$  debe asociarse una onda, cuya longitud es inversamente proporcional al ímpetu ( $p = m\nu$ ) de la misma ( $\lambda = h / p$ ), fenómeno que fuera demostrado contundentemente por Davisson y Germer, quienes descubrieron la difracción de los electrones en 1927, la cual constituye al día de hoy, la base de los actuales microscopios electrónicos.<sup>4,10</sup>

El principio de dualidad expuesto por Louis de Broglie supone así, que la materia se compone por una combinación de masa y energía; es decir, de corpúsculo material y de onda que conforman una unidad, de modo que toda radiación está constituida de una partícula elemental y de un tipo específico de onda asociada.<sup>4</sup>

## 1.2 Radiactividad.

Las partículas o corpúsculos son protones y neutrones (por ejemplo partículas alfa), o electrones (por ejemplo partículas beta), que se generan de manera natural cuando un átomo inestable (radionúcleo ó radioisótopo) decae a un estado más estable sin la necesidad de una fuerza externa, cambiando así su propiedad atómica o incluso elemental. La radiación emitida por este fenómeno, tanto corpuscular como electromagnética (rayos gamma), se conoce como radiactividad.<sup>1</sup>

La cantidad de radiactividad de un material se mide en Becquerels (un decaimiento atómico por segundo Bq). Todos los cuerpos son radiactivos en mayor o menor grado; por ejemplo, 1 kg de café emite 1000 Bq, mientras que el cuerpo humano adulto emite unos 7000 Bq, a comparación de un isótopo radiactivo para diagnóstico, que emite 70 millones de Bq, por citar sólo unos ejemplos.<sup>5,11</sup>

### 1.3 Clasificación de la radiación.

La radiación interactúa con la materia por emisión, dispersión, absorción ó reflexión, y puede crear variaciones apreciables en la estructura y la química de la materia que atraviesa, generando cambios en sus propiedades físicas (como la dureza, elasticidad y la cohesión cristalina); alteraciones en las características de la conductividad eléctrica y calorífica de los materiales, o bien modificación en la composición química (ionización, excitación e interacciones nucleares), etc.<sup>4, 5</sup>

Particularmente interesante resulta la interacción de la radiación con los sistemas biológicos; por lo cual se clasifica hoy en día en dos grupos: radiaciones ionizantes y radiaciones no ionizantes, que a su vez, pueden subdividirse en naturales y artificiales (Sección 1.4).<sup>12</sup>

La tabla 1.1 define cada una de estas radiaciones de acuerdo a sus propiedades ionizantes ó no ionizantes, además de su naturaleza electromagnética ó corpuscular.

La radiación ionizante, según la NOM-157-SSA1-1996, se define como aquella radiación electromagnética o corpuscular capaz de producir iones, en forma directa o indirecta al interactuar con la materia; y comprende tanto a las radiaciones corpusculares (partículas alfa, beta y neutrones), como a las dos radiaciones electromagnéticas de alta energía: rayos X y rayos gamma, como se puede observar en la Tabla 1.1.<sup>4</sup>

La radiación no ionizante es definida por la NOM-013-STPS-1993, como la radiación electromagnética que no es capaz de producir iones directa o indirectamente a su paso a través de la materia, y está comprendida entre las longitudes de onda de  $10^8$  a  $10^{-8}$  cm (cien millones a un cienmillonésimo de centímetro) del espacio electromagnético; e incluye por tanto a las ondas de radio, microondas y radiaciones láser, máser, infrarroja, visible y ultravioleta.<sup>NOM-013-STPS-1993</sup>

Tabla 1.1. Clasificación de radiaciones electromagnética y corpuscular en  ionizante y  no ionizante.<sup>1, 5, 6, 8, 13</sup>

	RADIACIÓN	DEFINICIÓN Y/O CARACTERÍSTICAS	$\nu$ (Hz*)	$\lambda$ (m)	Energía
<b>E l e c t r o m a g n e t i c a</b>	Radiación por radio y microondas	Radiación no ionizante comprendida entre las longitudes de onda de $10^8$ a $10^4$ cm ( $10^5$ a $10^6$ nanómetros). <sup>NOM-013</sup> Se produce en las oscilaciones eléctricas y se detecta por equipos electrónicos (antenas). Pasa a través de los aislantes y es reflejada por los conductores eléctricos. <sup>6</sup>	$1.0 \times 10^5$ $3.0 \times 10^{10}$	3 Km 0.01m	413 peV 124 $\mu$ eV
	Radiación infrarroja.	Radiación no ionizante comprendida entre las longitudes de onda de 700 a 1400 nanómetros. <sup>NOM-013</sup> Se produce por las vibraciones moleculares y por las excitaciones de los electrones más externos de los átomos. Se detecta con dispositivos de calor y película. <sup>6</sup>	$3.0 \times 10^{12}$ $3.0 \times 10^{14}$	100 $\mu$ m 1 $\mu$ m	12.4meV 1.24eV**
	Radiación visible	Radiación no ionizante comprendida entre las longitudes de onda de 380 a 750 nanómetros. <sup>NOM-013</sup> Producida por los electrones más externos de un átomo y generada por lámparas y descargas eléctricas en tubos de gas. Detectada por película, células fotoeléctricas y por el ojo humano. <sup>6</sup>	$4.3 \times 10^{14}$ $7.5 \times 10^{14}$	700nm 400nm	1.77 eV 3.1 eV
	Radiación ultravioleta	Radiación no ionizante comprendida entre las longitudes de onda de 200 a 400 nanómetros. <sup>NOM-013</sup> Producida por los electrones más externos del átomo. Detectada por película, contadores Geiger y cámaras de ionización (al igual que los rayos X y $\gamma$ ). Produce eritema en la piel, mata microorganismos y es agente en la producción de vitamina D. <sup>6</sup>	$7.5 \times 10^{14}$ $3.0 \times 10^{16}$	400nm 10nm	3.1 eV 124 eV
	Rayos X	Radiación electromagnética ionizante comprendida entre las longitudes de onda de $10^{-9}$ a $10^{-10}$ m. Se emiten cuando un electrón en órbita cambia su energía de estado y se generan artificialmente en el diagnóstico contemporáneo, por el bombardeo de electrones de alta energía en un blanco de tungsteno (no provienen del núcleo). <sup>1, 8</sup>	$3.0 \times 10^{16}$ $3.0 \times 10^{19}$	10nm 10pm	124 eV 124KeV
	Rayos gamma $\gamma$	Radiación electromagnética ionizante comprendida entre las longitudes de onda de $10^{-11}$ a $10^{-12}$ m. Son el resultado (exceso de energía) del decaimiento del núcleo a un estado de energía más estable y siempre se encuentran asociados a partículas $\alpha$ ó $\beta$ . También se emiten en la división o fisión de núcleos de isótopos inestables, cuando éstos son golpeados por neutrones, ó bien, cuando un radio-isótopo (Tc-99m) cambia de forma (isómero Tc-99). Sólo los llamados electrones Auger compiten con los rayos $\gamma$ en la emisión de energía de los procesos de decaimiento atómico. <sup>1, 5, 6, 8</sup>	$3.0 \times 10^{19}$ $3.0 \times 10^{20}$	10pm 1pm	124KeV 1.24MeV
	Rayos cósmicos	Consisten en una variedad de radiaciones altamente energéticas como lo son los protones (87%), partículas alfa (11%) y electrones (2%). Son más intensos a altitudes mayores que al nivel del mar (lo doble cada 1600m), donde la atmósfera es más densa y brinda una mayor protección. <sup>5, 13</sup>	$3.0 \times 10^{23}$	1pm 1fm	12.4MeV 1.24GeV
	Partículas $\alpha$	Partículas o corpúsculos de carácter ionizante que son emitidas durante el decaimiento de núcleos inestables. Consisten de dos protones y dos neutrones unidos de manera conjunta (núcleos de helio cargados positivamente). En términos atómicos, son relativamente pesados. El uranio, radio, plutonio, torio y radón son emisores típicos de partículas $\alpha$ . <sup>1, Fig 1.4</sup>			4.0 MeV 9.0 MeV
	Partículas $\beta$	Las partículas o corpúsculos $\beta$ son electrones de carácter ionizante que se emiten del núcleo de un radionúcleo y se crean por el cambio de neutrones a protones en un decaimiento positivo, negativo ó captura electrónica. Por ejemplo, se emiten partículas $\beta^-$ (y rayos $\gamma$ ) cuando el Co-60 (usado en la práctica médica para la terapia del cáncer) decae al elemento más estable Ni-60. Otros ejemplos de emisores de partículas $\beta^-$ los constituyen el tritio utilizado en la precipitación radiactiva de los ensayos nucleares, el Kr-85 y el K-40 de los fertilizantes y los alimentos. <sup>1, 6, Fig 1.4</sup>			0.7 MeV 3.5 MeV
	Neutrones	Partículas energéticas pesadas y no cargadas del núcleo. Se producen en una gran variedad de reacciones nucleares cuando el átomo sufre fisión ó como el resultado de la interacción de los rayos cósmicos con la materia También se producen de manera espontánea por unos cuantos radionúcleos, como el uranio-235 ó el plutonio-239, pero más comúnmente como resultado de procesos de fisión. <sup>1, 6, Fig 1.4</sup>			10 Mev

\*1 Hz (Hertzio) es la unidad de medida de la frecuencia y es igual a un ciclo por segundo.

\*\* 1 eV (electrón-voltio) es la unidad de medida de la energía en la escala atómica y es igual a la energía cinética adquirida por el electrón, al ser acelerado en un campo eléctrico con una diferencia de potencial de un voltio ( $1.6 \times 10^{-19}$  J).

#### 1.4 Fuentes de exposición a la radiación natural y artificial *no ionizantes*.

La radiación natural se encuentra en todo nuestro alrededor y de manera inevitable en nuestro medio ambiente. Dentro del espectro energético, el sol es una de las fuentes más familiares de emisión de esta radiación ya que nos suministra la luz visible y el calor de sus rayos infrarrojos. De hecho, la recepción de la luz solar gobierna ciclos metabólicos, fisiológicos y de comportamiento de animales y plantas, como lo es la fotosíntesis.<sup>4, 5, 14</sup>

La luz solar y el calor emitido por cualquier cuerpo que tiene una temperatura mayor al cero absoluto ( $-273.15^{\circ}\text{C}$ ), son los ejemplos típicos de *radiación natural no ionizante*. La primera corresponde a la luz visible mientras que el segundo es la fuente primaria de radiación infrarroja del espectro electromagnético. De manera similar, las microondas de los hornos eléctricos que utilizamos en casa y las radio frecuencias (RF) producidas de manera artificial por el hombre, tan empleadas hoy en día en el radio de AM, radio de FM, los teléfonos móviles, la televisión y los sistemas de radar civiles y militares (de banda ultra ancha); así como las lámparas de calor y las cabinas de bronceado (ya en el ultravioleta), corresponden a este mismo espectro, y son ejemplos de *radiación artificial no ionizante* (Fig 1.2).<sup>3, 8, 15</sup>

Resulta interesante sin embargo, que la radiación a la cual estamos mayoritariamente expuestos es de carácter *natural ionizante*, y la abarcan tanto los radionúcleos, como los rayos cósmicos emitidos desde el espacio exterior (Fig 1.3).<sup>16</sup>

#### 1.5 Fuentes de exposición a la radiación *ionizante* natural (radiación de fondo) y artificial.

Todos estamos expuestos a la radiación natural ionizante. Las fuentes naturales de radiación ionizante son los rayos cósmicos y los elementos radiactivos naturales que existen dentro del cuerpo humano y en la tierra ( por ejemplo en pastizales, hongos y mohos). En general, la mayoría de las personas recibe su mayor exposición a radiación, de la emisión radiactiva del gas radón, el cual se produce, de manera natural, como el resultado del decaimiento del uranio 238, que emana de las rocas y arenas, y puede concentrarse en las viviendas. Los niveles de exposición natural varían alrededor del mundo, normalmente en un factor de 3. Sin embargo, en muchas localidades, los niveles típicos de radiación natural ionizante exceden los niveles promedio en un factor de 10 y a veces hasta en un factor de 100 (por ejemplo en áreas mineralizadas o con grandes cantidades de granito en el subsuelo, emitiendo mayores cantidades de radiación terrestre, o bien en zonas no habitadas sobre el nivel del mar, donde se recibe una mayor radiación cósmica).<sup>1, 5, 14, 17, 18</sup>

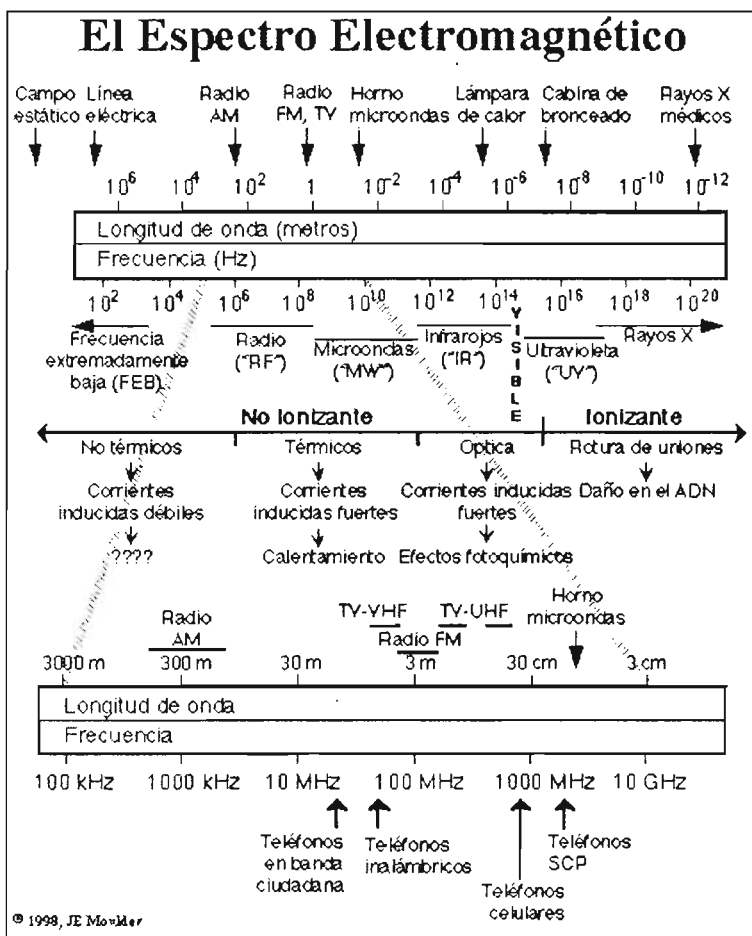


Fig. 1.2. El espectro electromagnético y la radiación no ionizante artificial. Se presenta en los monitores y pantallas (3-30 kHz), aparatos de radio de AM (30 kHz-3 MHz), calentadores industriales por inducción (0.3-3 MHz), termoselladores, aparatos para diatermia quirúrgica (3-30 MHz), aparatos de radio de FM (30-300 MHz), teléfonos móviles, receptores de TV, hornos de microondas (0.3-3 GHz), aparatos de radar, dispositivos de enlace por satélite, sistemas de comunicaciones por microondas (3-30 GHz) y radiaciones solares (3-300 GHz).<sup>3</sup>

A la radiación *natural ionizante* del medio ambiente, proveniente de los rayos cósmicos y de los elementos radiactivos naturales, se le conoce como radiación de fondo.<sup>NOM-012-NUCL-1995</sup> Normalmente, la radiación de fondo oscila en un rango típico de 1 a 10 mSv\* anuales para la población mundial en general (Tabla 1.2); sin embargo, existen poblaciones afectadas por dosis anuales mucho más elevadas, como es el caso de los estados de Kerala y Madras en la India\*\*, que reciben una dosis anual de 15 mSv por año sólo de la exposición a rayos gamma emitida por la radiactividad (decaimiento natural de radionúcleos), más una cantidad similar debida al radón; ó aquéllas que se reciben en cuatro lugares en la India y Europa por más de 50 mSv anuales, debido principalmente a la monazita\*\*\* que es relativamente rica en derivados de la serie del  $^{232}\text{Th}$ , aunque también de la serie del  $^{226}\text{Ra}$ .<sup>5, 17, 19</sup>

\*Las dosis de exposición a la radiación están expresadas en dosis efectivas  $H_E$ . Expresan términos de energía depositada en el cuerpo debido al efecto neto biológico que produce cada tipo de radiación, y se cuantifican en unidades denominadas Sieverts (Sv), que corresponden a la dosis equivalente y a las dosis equivalentes efectivas según la NOM-157-SSA1-1996. (Se usará mili Sievert (una milésima de Sievert) en lo próximo, al referirse a los niveles de radiación).<sup>20</sup>, Ver Apéndice A.

\*\*Nivel más alto de radiación de fondo que afecta a una población considerable en el mundo (14,000 personas).<sup>5</sup>

\*\*\*Mineral altamente insoluble. Suele ir unido a la ilmenita, que da a la arena de algunas playas su característico color negro.<sup>5</sup>

De hecho, las actividades humanas que involucran el uso de radiación y sustancias radiactivas en la industria, agricultura e investigación genera una exposición a la radiación, adicional a la radiación natural. Algunas de estas actividades sólo incrementan la exposición a la radiación natural, como lo son la minería, la manipulación de minerales que contienen sustancias radiactivas y la producción de energía debida a la combustión del carbón (Tabla 1.3); mientras que otras fuentes en expansión, la constituyen las plantas de energía nuclear y otras instalaciones nucleares que liberan materiales radiactivos al ambiente (como las diversas pruebas con armamento nuclear), produciendo desechos radiactivos durante su operación, descomposición y muchas veces, inadecuada manipulación.<sup>17</sup>

Sin embargo, estas últimas actividades humanas generalmente brindan exposiciones a la radiación que son sólo una pequeña fracción de los niveles promedio globales, a la exposición de radiación natural (Ver Gráfica No. 1). No así para la creciente utilización de la radiación en la **medicina contemporánea**, que desde 1982, está catalogada por el Comité Científico de las Naciones Unidas para los efectos de la Radiación Atómica (UNSCEAR), como la fuente artificial de radiación ionizante, que más contribuye a las dosis de exposición para la población en general, además de ser una fuente en constante crecimiento, que incluye a la radiología diagnóstica, radioterapia, medicina nuclear y radiología intervencional. (p.ej. los Rayos X fijos y portátiles, el monitoreo radiológico de arterias coronarias, los equipos para radiología odontológica, radioscopia, tomografía axial computarizada y equipos foto-fluorográficos (Abreu grafía), etc. (Fig. 1.3).<sup>2, 17, 21</sup>

En realidad, aún existe controversia en si estas dosis elevadas de radiación ionizante natural, producen o no efectos adversos, ya que recientemente se ha detectado una frecuencia elevada de aberraciones cromosómicas en estos habitantes, de manera similar a las encontradas en los trabajadores de áreas radiactivas o en los expuestos a niveles elevados de radiación, como lo son los radiólogos, los técnicos radiólogos, los aeronautas y pilotos entre otros.<sup>5</sup>

Numerosas personas (sobretudo en países en desarrollo) aún no reciben los beneficios de estos procedimientos médicos, por lo que reciben una exposición menor que aquellas personas que viven en países con tecnología médica más avanzada. En especial, la tomografía computarizada contribuye con casi la mitad de la dosis de exposición que involucra el diagnóstico médico (0.4 mSv anuales), mientras que en los países subdesarrollados, la exposición a los rayos X continúa siendo la fuente principal de radiación ionizante artificial. De hecho, desde que William Roentgen descubrió los rayos X en 1895, éstos se han utilizado de una manera desmesurada y sin el cuidado que debieran, aún en pleno siglo XXI. Los efectos perniciosos que han causado éstos a lo largo de décadas, han obligado a establecer límites y parámetros de medición de las dosis a las cuales el ser humano se expone.<sup>14, 17</sup>



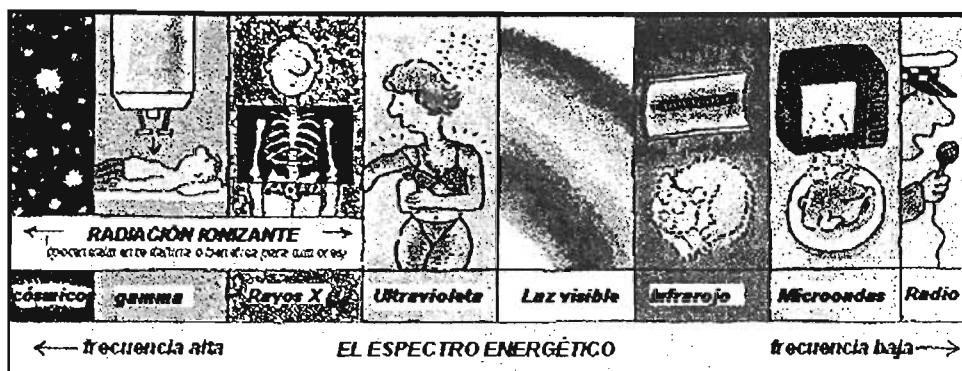


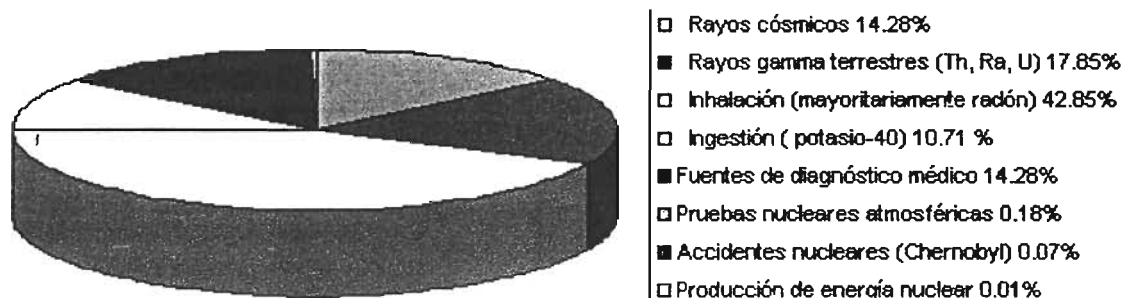
Fig. 1.3 Exposición humana a las radiaciones naturales y artificiales.<sup>5</sup>

Los niveles anuales promedio de exposición a la radiación ionizante natural y artificial para la población en general se muestran en la tabla No. 1.2 y su correspondiente gráfica (1.1), según los datos publicados por la UNSCEAR en su penúltima publicación ó Reporte 2000 (Resolución 55/121) con fecha del 27 de febrero de 2001. Las dosis efectivas mundiales presentadas, no son necesariamente las dosis que cualquier individuo pueda experimentar, debido principalmente, a las variaciones en la localidad, hábitos personales, la dieta, etc.<sup>17</sup>

Tabla 1.2. Dosis efectivas anuales *per cápita* para el año 2000, de fuentes de radiación ionizante naturales y artificiales (UNSCEAR 2000).<sup>17</sup>

Fuente	Dosis efectiva anual promedio mundial (mSv)*	Rango típico (mSv)*
<b>Radiación de fondo</b>		
<i>Exposición externa</i>		
Rayos cósmicos	0.4	0.3-1.0
Rayos gamma terrestres	0.5	0.3-0.6
<i>Exposición Interna</i>		
Inhalación (mayoritariamente radón)	1.2	0.2-10
Ingestión	0.3	0.2-0.8
<b>Total</b>	<b>2.4</b>	<b>1-10</b>
<b>Radiación artificial</b>		
Fuentes de diagnóstico médico	0.4	0.04-1.0
Pruebas nucleares atmosféricas	0.005	Máx. de 0.15
Accidentes nucleares (Chernobyl)	0.002	Máx. de 0.04
Producción de energía nuclear	0.0002	Se incrementa con la expansión del programa pero disminuye con el mejoramiento de la práctica
<b>Total</b>	<b>0.40072</b>	

Gráfica 1.1 Porcentajes de dosis efectivas anuales per cápita para el año 2000, de fuentes de radiación ionizante natural y artificial (UNSCEAR 2000).<sup>17</sup>



La exposición a la radiación artificial también ocurre como resultado de **actividades ocupacionales** (personal ocupacionalmente expuesto, POE), e incluye a los trabajadores de la industria, la medicina nuclear (técnicos radiólogos, médicos radiólogos, responsables de operación, etc) y la investigación, que emplean radiación o sustancias radiactivas; así como a los pasajeros y la tripulación durante un viaje aéreo; siendo muy significativa para los astronautas.<sup>17</sup>

Los niveles promedio de las exposiciones ocupacionales son muy similares a los niveles promedio de exposición global a la radiación natural (Tabla 1.3). Sin embargo, un pequeño porcentaje de trabajadores recibe exposiciones mucho más elevadas a estos promedios globales. La exposición de los trabajadores está restringida por límites reconocidos internacionalmente, los cuales se establecen en alrededor de 10 veces el promedio de exposición a radiación natural.<sup>17</sup>

Tabla 1.3. Niveles de exposición ocupacional, debidos a fuentes creadas por el hombre o bien, por el incremento a la exposición de fuentes naturales. UNSCEAR 2000.<sup>17</sup>

Fuente/Práctica	Trabajadores monitoreados (miles)	Dosis efectiva anual promedio (mSv)*
<b>Fuentes artificiales.</b>		
Ciclo de combustión nuclear (incluidas minas de Uranio)	800	1.8
Usos industriales de la radiación.	700	0.5
Actividades militares	420	0.2
Propósitos médicos	2 320	0.3
Educación/ Veterinaria	360	0.1
<b>Total de fuentes artificiales</b>	<b>4 600</b>	<b>0.6</b>
<b>Incremento en la exposición a fuentes naturales</b>		
Viajes aéreos (tripulación)	250	3.0
Minería (diferente al carbón)	760	2.7
Minería de carbón	3 910	0.7
Proceso de minerales	300	1.0
Zonas con elevados contenidos de radón	1 250	4.8
<b>Total de fuentes naturales</b>	<b>6 500</b>	<b>1.8</b>

## 1.6 Radiación y contaminación.

Cuando los radionúcleos son introducidos a nuestro cuerpo por consumo en alimentos, bebidas ó medios de diagnóstico, se habla de una *exposición interna* a la radiación ya que los elementos radiactivos se encuentran dentro de nuestro cuerpo, en donde continúan con su decaimiento radiactivo. En estos casos, se dice que existe una contaminación\*. Una persona no puede contaminarse de radiación (por ejemplo rayos gamma o partículas  $\alpha$ ) pero sí se contamina por sustancias que emiten radiación cuando éstas se ingieren ó se adhieren a la ropa y la piel.<sup>12, NOM-157-SSA1-1996</sup>

En los casos de adhesión, aún cuando la persona está contaminada por radionúcleos, la exposición se conoce como *externa*, ya que la radiación emitida por dichas sustancias se realiza fuera del organismo. Otros ejemplos de este tipo de exposición la representan mayoritariamente los rayos X de diagnóstico, así como toda la gama de radiación electromagnética. La Figura 1.4 ilustra las fuentes de radiación y contaminación a las que el ser humano se expone, de manera constante.<sup>12, NOM-157-SSA1-1996</sup>

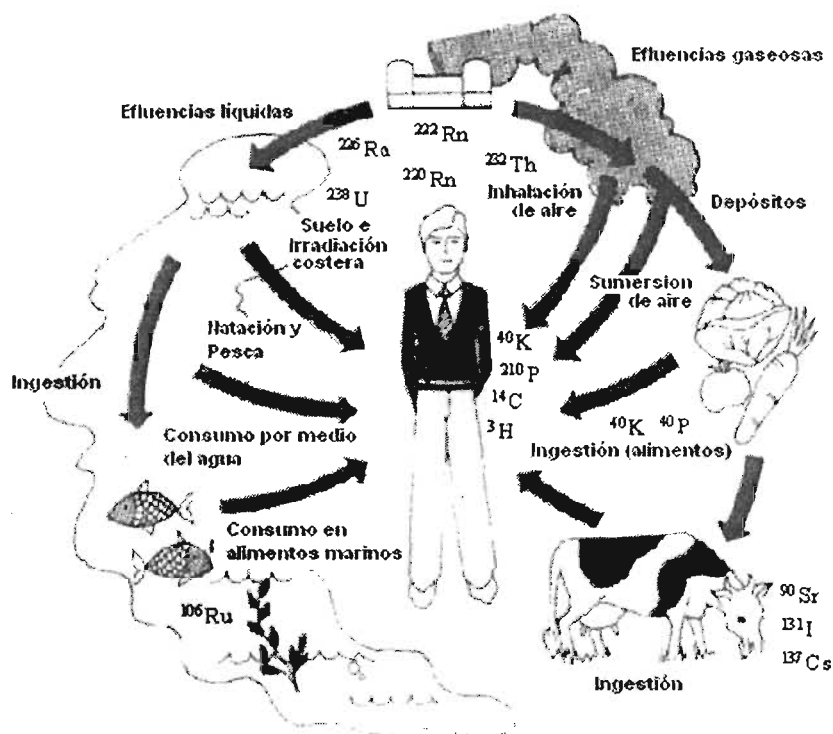


Figura 1.4. Fuentes de radiación y contaminación a las que se expone el ser humano. Los cuatro radionúcleos al centro constituyen los isótopos normales del cuerpo humano, mientras que el resto, forman parte de la exposición natural y artificial a la cual está expuesto.<sup>11, 14, 19</sup>

La principal fuente de contaminación depositada por el hombre son los desechos radiactivos de la industria militar y energética nuclear. Prácticamente todos los países desarrollados que producen electricidad a partir de la energía nuclear, tienen en marcha programas para el almacenamiento final de residuos de alta actividad, en formaciones geológicas profundas (AGP). Además, la aplicación de nuevas tecnologías de fisión nuclear, como las técnicas de fraccionamiento y transmutación, y la mejora de las técnicas de reprocesado, son líneas de apoyo para la minimización de los residuos y la reutilización. En México, la NOM-022/1, 2 y 3-NUCL-1996. “Requerimientos para una instalación para el almacenamiento definitivo de desechos radiactivos de nivel bajo cerca de la superficie” y la NOM-004-NUCL-1994. “Clasificación de los desechos radiactivos” constituyen parte de la normatividad vigente relacionada.<sup>16</sup>

### **1.7 Efectos biológicos de la radiación.**

La exposición excesiva a la radiación tiene un efecto acumulativo; incluso la radiación luminosa visible puede lesionar las células y los tejidos de acuerdo a la dosis recibida y al tiempo de exposición. La exposición a los rayos del sol, por ejemplo, puede generar desde quemaduras leves y graves, hasta cáncer de piel; por lo que se cae en un error cuando se dice que sólo la radiación artificial (y en especial la ionizante), es dañina para el ser humano.<sup>4</sup>

#### ***1.7.1. Radiaciones no ionizantes.***

Los efectos nocivos de las radiaciones no ionizantes, se han observado claramente en las proximidades de radares muy potentes, en donde los campos de radio frecuencia de más de 10 GHz (densidades de potencia\* superiores a  $1000 \text{ w/m}^2$ ), provocan cataratas en los ojos y diversas quemaduras cutáneas, mientras que a rangos de 1 MHz y 10 GHz (generados a decenas de metros de potentes antenas transmisoras de FM) se observa el típico “calentamiento inducido” (aumento de la temperatura corporal o de un tejido superior a  $1^\circ\text{C}$ ), el cual provoca varias respuestas tanto fisiológicas como termoregulatoras, incluyendo una menor capacidad para realizar tareas tanto físicas como mentales, así como favorecer la aparición de opacidades oculares (cataratas), y afectar el desarrollo del feto y la fertilidad en el hombre.<sup>3</sup>

\* La densidad de potencia (S) es la potencia por unidad de superficie perpendicular a la dirección de propagación de la onda electromagnética, que describe la potencia de la radiación en el aire, sin atender a su interacción con el cuerpo expuesto a la señal, medido en unidades de vatios por metro cuadrado.<sup>3</sup>

Algunos autores han manifestado la incidencia de linfomas, leucemia y daño genético, así como potenciación de genotoxicidad de algún cancerígeno, debido a la exposición de grandes RF, mientras que algunos estudios epidemiológicos han sugerido un aumento del riesgo de leucemia en niños que viven cerca de líneas de conducción eléctrica, y un incremento en las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, cáncer de mama y otros tipos de cáncer, en los adultos. Sin embargo, existen muchos y numerosos trabajos que no han encontrado dicha correlación.<sup>3,15</sup>

Los efectos de las microondas y las frecuencias de radio\* son aún muy controversiales. Los mecanismos por los cuales estas radiaciones pudieran ocasionar efectos adversos en la salud aún no están bien definidos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) sólo reconoce que los campos de frecuencias de Radio relativamente intensos, producen consecuencias perjudiciales para la salud, mediante el calentamiento de los tejidos; si bien esta organización aún no define cuál es el umbral\*\* para que éste se produzca, ni los efectos perjudiciales para la salud.<sup>15</sup>

Actualmente existen tres revisiones importantes (UNEP, WHO & IRPA; Verschaeve & Maes y Brusick) que coinciden en que las radio frecuencias no producen efectos genotóxicos (como daño al ADN o estructuras cromosómicas), a excepción de aquéllas que son capaces de elevar la temperatura del sistema biológico en cuestión. Esto ha motivado a la OMS a plantear la necesidad de fomentar estudios que demuestren la existencia de un efecto reproducible de la exposición a Campos Electromagnéticos (CEM), en lo que se conoce como “El Proyecto Internacional CEM”, que en colaboración con la Comisión Internacional de Protección contra la Radiación no Ionizante (ICNIRP), busca los efectos que ésta probablemente produzca en las personas, y que potencialmente puedan afectar la salud.<sup>3,15</sup>

*Entre los estudios más importantes a generar dentro del proyecto CEM destacan<sup>3,15</sup>:*

*-Grandes bio-ensayos genéricos para estudiar la iniciación, promoción, copromoción y progresión del cáncer y un estudio a gran escala, con diseños similares a aquél que indica la incidencia de linfomas en ratones manipulados genéticamente, publicado por Repacholi, en 1998.*

*-Estudios adicionales para comprobar la reproducibilidad de los cambios notificados en las concentraciones de hormonas como la melatonina, los efectos en el ojo, oído interno y cóclea, la pérdida de memoria y las enfermedades neurodegenerativas.*

\* La OMS maneja tres rangos de RF (RF= 10 MHz-300GHz, RF intermedias= 300Hz/10 MHz y campos estaticos y de frecuencias extremadamente bajas= 0-300Hz).<sup>15</sup>

\*\* Hasta ahora se han manejado valores de SAR (Tasa específica de absorción) superiores a 4w/kg (vatios por kilogramo), para que se produzcan efectos adversos en la salud de personas expuestas a las radiaciones de éstas frecuencias. El SAR es la medida de absorción de energía de los campos de RF por parte de los tejidos.<sup>3</sup>

*Además de:*

*-Investigaciones relativas a los sistemas de telefonía móvil en el intervalo de 900 a 2000 MHz (f).*

*-Estudios in vitro para abordar los umbrales de exposición a campos de radiofrecuencia y la reproducibilidad de los efectos positivos publicados sobre la cinética de los ciclos celulares, la proliferación, la expresión génica, las vías de transducción de señales y los cambios en las membranas.*

Estos estudios ayudarán a la generación de recomendaciones internacionales para la protección a este tipo de radiaciones (en México, la NOM-013-STPS-1993 representa la normatividad vigente relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo donde se generan radiaciones electromagnéticas no ionizantes), tanto en el personal ocupacionalmente expuesto (POE) como en el público en general; e indudablemente mejorarán la comprensión de los efectos biológicos de las radiaciones no ionizantes, las cuales no serán tema de este estudio en lo subsiguiente, enfocándonos única y exclusivamente a los efectos y consecuencias biológicas ocasionadas por la exposición a radiaciones de carácter ionizante, en donde la historia es muy diferente.<sup>3,15</sup>

### ***1.7.2. Radiaciones ionizantes***

Los efectos nocivos de las radiaciones ionizantes fueron evidentes poco después de la utilización descontrolada de los rayos X en la medicina. Los doctores que utilizaron estos rayos y el elemento radio en la práctica, sufrieron constantemente de ulceraciones en las manos, que posteriormente malignizaron y tuvieron que ser amputadas. A principios del siglo XX se generaron numerosos registros de los daños causados por la exposición a dosis elevadas de rayos X y otros tipos de radiación (Tabla 1.4).<sup>14, 19, 22</sup>

Posterior a los efectos observados en las poblaciones de Hiroshima y Nagasaki por la RI (Tabla 1.4), el despegue de la Radiobiología se vuelve definitivo; y con el apoyo de las técnicas citogenéticas, la comunidad científica inicia el estudio a fondo de los efectos perniciosos de la RI, directamente en las células implicadas.<sup>14, 21, 22, 23</sup>

Así, Stewart y Sanderson generan el primer registro de **“anormalidades cromosómicas”** en individuos expuestos a rayos X en el año de 1961; y tan sólo un año después, Bender y Gooch sugieren el análisis de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica, como un sistema de detección y cuantificación de las exposiciones a este tipo de radiación.<sup>21, 24</sup>

**Tabla 1.4. Efectos dañinos observados por exposición a la RI en la primera mitad del siglo XX.**

Exposición involucrada	Efectos presentados
Empleo de rayos X en el tratamiento de tumores, la medicina, el diagnóstico y la investigación (1895-1930).	Enrojecimiento recurrente en la piel y quemaduras dolorosas (eritema cutáneo), pérdida de cabello, cataratas, esterilidad, incremento en la incidencia de enfermedades del sistema circulatorio y renal, así como el desarrollo de distintos desórdenes sanguíneos como la anemia y la leucemia. <sup>14, 19, 22</sup>
Ingestión del Radio (90% de la energía es de tipo $\alpha$ ), en mujeres que limpiaban con sus labios las brochas de pintura fluorescente para agujas de relojes. (1925).	Graves síndromes hematopoyéticos a corto y mediano plazo; desarrollo de inflamaciones y deformaciones en el esqueleto, desde fracturas mandibulares hasta cáncer de hueso y de los tejidos suaves de la cabeza, a largo plazo. El radón generado dentro de sus cuerpos por el decaimiento del radio, fue colectado de sus senos y cavidades maxilares en la autopsia. <sup>1, 14, 21, 22</sup>
Inhalación de radón, por mineros de Schneeberg, en Alemania y de Joachimsthal, en Checoslovaquia (1930)	Elevada incidencia de cáncer de pulmón y otras enfermedades respiratorias, típicas aún hoy día en la población con estas actividades. <sup>18, 22</sup>
Exposición a grandes niveles de rayos gamma por armas atómicas en Hiroshima y Nagasaki en la Segunda Guerra Mundial. (1945).	Náusea, vómito, pérdida de cabello, hemorragias y destrucción del sistema digestivo en la población, provocando finalmente la pérdida de los fluidos corporales y la muerte, en tan sólo unas semanas. A exposiciones bajas, las víctimas sufrieron vómito, pérdida de apetito, daño cromosómico, cataratas y pérdida de cabello. Además, los niños nacidos de madres embarazadas, manifestaron un alto grado de microcefalia. <sup>14, 21, 22, 23</sup>

Desde que se sugirió el análisis de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica, como un sistema de detección y cuantificación de las exposiciones de radiación ionizante, numerosos artículos manifestaron el incremento en la frecuencia de diversas **aberraciones cromosómicas** en la población potencialmente expuesta: por ejemplo, en poblaciones con altos niveles de radiactividad ambiental, ó en aquéllas con una exposición adicional debido a accidentes como el de Chernobyl, ó el de Goiania en Brasil; o debido a sus actividades laborales como el personal ocupacionalmente expuesto, y en donde los **trabajadores hospitalarios\*** constituyen el grupo más ampliamente estudiado (POE, Tabla 2.10) [Tomado de Bauchinger, Barquinero y Rozgaj ].<sup>24, 25, 26, 27</sup>

Actualmente se estudia la relación molecular del incremento en la frecuencia de dichas aberraciones cromosómicas, con los efectos a largo plazo, como el cáncer (UNSCEAR 2000, Radiation protection 125: *Low dose ionizing radiation and cancer risk*, 2001) así como los más recientemente publicados “Efectos Hereditarios de la Radiación” (Resolución 56/50 del 14 de Febrero de 2002, conocido como el Reporte UNSCEAR 2001).<sup>17, 18, 28, 29</sup>

\* Tienen contacto con otros agentes como las drogas citostáticas, el óxido de etileno, los gases anestésicos y los agentes biológicos durante su trabajo. Sin embargo, el efecto de la RI ha sido por mucho, el más estudiado.<sup>27</sup>

De hecho, según la publicación UNSCEAR 2000 (párrafo 9), tan sólo una pequeña adición a la exposición de Radiación (por ejemplo a los niveles promedio globales de la exposición a la radiación natural) puede producir un pequeño incremento en la probabilidad de desarrollar algún tipo de cáncer, aun décadas después de la exposición, y sin diferencias con respecto a aquéllos adquiridos espontáneamente ó a los atribuidos a otros factores; asociándose este incremento a la mayoría de formas de leucemia y con el cáncer de muchos órganos, como el de pulmón, mama y glándula tiroides; pero no con el de otros órganos, como la glándula prostática.<sup>17, 18, 30</sup>

Los numerosos estudios publicados se han enfocado en estimar el riesgo de cáncer por exposición a la radiación <sup>UNSCEAR 2000. Sont 2001</sup>, así como en establecer los “estándares seguros”. Sin embargo, en los últimos años ha quedado claro que en la exposición a la radiación, éstos no existen en realidad, ya que aún las dosis esporádicas, son acumulativas y cruciales.<sup>14, 17, 31</sup>

Los efectos a largo plazo que se continúan reportando permiten que las grandes Instituciones Internacionales justifiquen su intento en evitar que catástrofes nucleares como la del 26 de abril de 1986 en Chernobyl y las bombas atómicas al final de la Segunda Guerra Mundial se repitan. Sin embargo, y a pesar de todo el conocimiento que se tiene hoy en día sobre los efectos perniciosos de las RI, los gobiernos de las grandes potencias mundiales continúan almacenando residuos radiactivos y realizando pruebas con armas nucleares, exponiendo a su población, y al resto del mundo, a los diferentes tipos de radiación que éstas generan...<sup>17, 28</sup>

### **1.8 Clasificación de los efectos biológicos de la radiación ionizante.**

Los efectos biológicos de la radiación pueden resultar en la muerte celular o en modificaciones que afectan el funcionamiento normal de la célula, los tejidos y órganos del individuo expuesto. Cuando la dosis de radiación que recibe un individuo, es suficiente como para matar un número considerable de células (sobrepasó el umbral\*), se dice que generó un efecto “*determinista o somático*”, según el Reporte UNSCEAR 2000.<sup>17</sup>

Ahora bien, si la célula no es dañada hasta su muerte, el daño en la célula somática o en el DNA es generalmente reparado (Sección 2.6); pero si la reparación no es perfecta, la modificación puede transmitirse a las células hijas y llevar, eventualmente, a la generación del cáncer ó desórdenes hereditarios, si son las células germinales las involucradas en el daño. A estos efectos se les denomina “*estocásticos o genéticos*”.<sup>17</sup>

\* Dosis umbral o dosis somática significativa.- Valor de la dosis por debajo del cual se considera que no se manifestará un efecto determinista específico (no estocástico).<sup>NOM-157-SSA1-1996</sup>



**Tabla 1.5. Relación de efectos biológicos de la RI y sus dosis efectivas, de acuerdo a los niveles de exposición y los diferentes efectos deterministas (#) y estocásticos (&).** <sup>5, 13, 17, 23</sup>

Dosis efectiva	Efecto biológico presentado ó nivel de exposición promedio natural
80,000 mSv (80 Sv)	Náusea, vómito y cefalea en el 100% de las personas expuestas, presentando síntomas dentro de los primeros 30 minutos. Mortalidad del 100% dentro de las siguientes 24 horas <sup>#</sup>
8,300-80,000 mSv	Náusea, vómito, debilidad y diarrea con mortalidad en el 100% dentro de 3 a 21 días. <sup>#</sup>
5,300 -8,300 mSv	En períodos de tiempo corto causan enfermedad severa (náusea, vómito y fatiga) con un incremento en la posibilidad de llegar a ser fatal (50-99%) Se presenta el síndrome del SNC, eritema cutáneo y esterilidad permanente en el 75% a 100% de la población expuesta. <sup>#</sup>
1,000-5,300 mSv (1 Sv)	En períodos de tiempo corto causa enfermedad (temporal) como náusea y decremento en el número de células blancas en la sangre (Síndrome Hematopoyético), pero no muerte. Por encima de estas dosis, la severidad de la enfermedad se incrementa con la dosis. <sup>#</sup> Como dosis acumulada en períodos más prolongados, puede causar un cáncer fatal en 5 de cada 100 personas expuestas a estas dosis (por ejemplo, si la incidencia normal del cáncer fatal es del 25%, éste se incrementará a un 30%). <sup>&amp;</sup>
700-1,000 mSv	Náusea y vómito por 2 a 20 horas, en el 30 % de la población expuesta. <sup>#</sup>
50 – 700 mSv	Náusea, vómito y cefalea durante 6 a 12 horas en el 10 % de la población expuesta. <sup>#</sup>
50 mSv / año	Valor más bajo con evidencia de causa de cáncer. También es la dosis promedio de algunos niveles de conteo de fondo en varias localidades. Por encima de estos valores, la probabilidad de adquirir un cáncer (en vez de la severidad), aumenta con la dosis. <sup>&amp;</sup>
20 mSv / año	Promediados durante cinco años, es el límite para los empleados de la industria nuclear, el personal médico, los pilotos de aviación, astronautas y los mineros de uranio.
1 – 10 m Sv / año	Rango promedio anual de radiación de fondo a la que está expuesta la población mundial.
0.3 – 0.6 mSv / año	Rango típico de dosis provenientes de fuentes artificiales de radiación, como las médicas.
0.6 mSv y 0.8 mSv	Dosis de una tomografía computarizada de región lumbar y fluoroscopia, respectivamente
0.01-0.03 mSv	Rango de dosis recibidas por una sola radiografía, En 1957 la Dra. Stewart mostró que el 50% de niños nacidos de madres irradiadas durante el embarazo, murieron de cáncer. En 1970 publicó estudios donde se muestra que tan sólo una exposición a rayos X, por parte de mujeres embarazadas, incrementa el riesgo de adquirir cáncer, en el hijo.
0.02 mSv	Dosis promedio recibida en un estudio de mamografía para el diagnóstico médico.
0.05 mSv / año	Máxima dosis permisible designada al perímetro de resguardo en una planta generadora de electricidad nuclear. En la práctica, la dosis es en realidad mucho menor.

\* Con fines genéticos, la evaluación de dosis del daño se denomina Dosis Genética Significativa (GSD); o bien, Dosis efectiva  $H_E$  (según la ICRP60), que considera de manera simultánea los efectos estocásticos somáticos (mutación, aberraciones cromosómicas y cáncer) y los efectos genéticos.<sup>32</sup> Estimaciones de la dosis genética significativa para la población mexicana fueron evaluadas en los años de 1996 y 1997 por Gama Trejo y Álvarez Romero; sin embargo, concluyeron que éstas se encontraban sobreestimadas, por lo que se necesitaría un grupo más amplio y refinado para tener conclusiones definitivas.<sup>33</sup>

La NOM-157-SSA1-1996 define a los *efectos deterministas* como los efectos biológicos de la radiación que se presentan sólo cuando se rebasa la dosis umbral específica para ese efecto y cuya severidad es función de la dosis absorbida, mientras que los *efectos estocásticos\** son definidos como los efectos biológicos de la radiación para los cuales no existe una dosis umbral, sino que la probabilidad de que se produzcan, es función de la dosis absorbida y cuya severidad es independiente de la dosis. <sup>NOM-157-SSA1-1996</sup>

Así, los efectos *deterministas* (agudos, penetrantes) sólo ocurrirán cuando la dosis de radiación es sustancial, como por ejemplo las quemaduras, la esterilidad permanente o temporal, pérdida de cabello y el síndrome hematopoyético; mientras que los efectos *estocásticos* (efectos hereditarios y cáncer), pueden ser causados por el daño en una sola célula. Conforme la dosis en el tejido expuesto aumenta, más y más células son dañadas y las probabilidades de que un efecto estocástico ocurra, también se incrementan (Tabla 1.5).<sup>17, 32</sup>

### **1.9 Protección radiológica.**

El primer registro en el intento de regular la protección de la población en general y del POE contra los efectos de la RI lo ubicaríamos en el año de 1921, cuando la Sociedad Británica Roentgen publicó una serie de recomendaciones de protección radiológica contra los rayos X y el radio. Sin embargo, desafortunadamente éstas nunca se conocieron ampliamente y fueron ignoradas por mucho tiempo.<sup>22</sup>

Actualmente, la mayoría de los países poseen sus propios sistemas de protección radiológica, los cuales se basan comúnmente en las recomendaciones de la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP). La autoridad de la ICRP proviene de la postura científica de sus miembros durante más de cincuenta años.<sup>5</sup>

El objeto principal de la protección radiológica es asegurar un nivel apropiado de protección al hombre y al medio ambiente sin limitar de forma indebida las prácticas beneficiosas de la exposición a las radiaciones. El objetivo no se puede conseguir sólo mediante la aplicación de conceptos científicos. Es necesario establecer normas que garanticen la prevención de la incidencia de efectos biológicos deterministas (manteniendo las dosis por debajo de un umbral determinado) y la aplicación de todas las medidas razonables para reducir la aparición de efectos biológicos estocásticos (probabilísticos) a niveles aceptables.<sup>34</sup>

Para conseguir los objetivos de la protección radiológica se deben aplicar los siguientes principios del Sistema de Protección Radiológica enlistados en el Manual General de Protección Radiológica en su versión final del 16 de octubre de 2002 <sup>34</sup>:

- Los diferentes tipos de actividades que implican una exposición a las radiaciones ionizantes deben estar previamente justificados por las ventajas que proporcionen, frente al detrimento que puedan causar. <sup>34</sup>
- Las dosis individuales, el número de personas expuestas y la probabilidad de que se produzcan exposiciones potenciales, deberán mantenerse en el valor más bajo que sea razonablemente posible, teniendo en cuenta factores económicos y sociales (ALARA). <sup>34</sup>
- La suma de dosis recibidas y comprometidas no debe superar los límites de dosis establecidos en la legislación vigente para los trabajadores expuestos, las personas en formación, los estudiantes y los miembros del público. <sup>34</sup>

En México, la NOM-157-SSA1-1996, Salud Ambiental. Protección y seguridad radiológica en el diagnóstico médico con rayos X, es la Norma de observancia obligatoria en territorio nacional, de mayor relevancia en materia de protección radiológica, ya que contiene los límites de dosis y las responsabilidades generales que debe cumplir el personal de todas las instalaciones fijas o móviles en establecimientos de diagnóstico médico en seres humanos, que utilizan equipos generadores de radiación ionizante (rayos X), donde se incluyen los estudios panorámicos dentales y se excluyen las aplicaciones odontológicas convencionales. <sup>NOM respectiva</sup>

### ***1.9.1. Límites de dosis y responsabilidades del POE y el paciente implicado en los establecimientos de diagnóstico médico.***

*La suma ponderada de los equivalentes de dosis para los diferentes tejidos del cuerpo humano, tanto por irradiación externa como por incorporación de radionúcleos, se define como **equivalente de dosis efectiva**, y se cuantifica en Sieverts (Sv) como la dosis efectiva (UNSCEAR) y la dosis equivalente (NOM-157-SSA1-1996). El **límite anual de dosis**, mientras tanto, es el valor de la dosis individual, en **equivalente de dosis efectiva**, debida a prácticas controladas, que no se debe rebasar en un año.* <sup>20, 35, Ver</sup>

Así, la Tabla 1.6 presenta las responsabilidades más importantes del personal ocupacionalmente expuesto implicado en los establecimientos de diagnóstico médico, tanto para la protección del paciente sometido a los estudios radiológicos, como para su propia protección, de tal forma que no se rebasen los límites anuales de dosis según la NOM 157-SSA1-1996; mientras que la Tabla 1.7 presenta la comparación de dichas dosis, con respecto a las establecidas por los límites actuales de la ICRP, en donde se aplica la suma de las dosis recibidas por exposición externa durante el período considerado, y las dosis comprometidas a 50 años (hasta 70 años en el caso de niños), a causa de incorporaciones de radionúcleos durante el mismo período.<sup>2</sup>

**Tabla 1.6. Responsabilidades más importantes del personal implicado\* en los establecimientos de diagnóstico médico, tanto para su propia protección, como para la protección del paciente sometido a los estudios radiológicos, de acuerdo a la NOM-157-SSA1-1996.**

---

#### PROTECCIÓN DEL PACIENTE

---

Sólo bajo prescripción médica se podrá exponer a un ser humano a las radiaciones producidas por un equipo de rayos X y nunca por decisiones de carácter administrativo o de rutina. Se prohíbe la realización de una radiografía corporal total (ninograma), a cualquier individuo.

El médico radiólogo y el técnico radiólogo son responsables de que en cada estudio se utilice el equipo adecuado para la protección radiológica del paciente, se procure que la exposición del paciente sea la mínima indispensable y se evite la repetición innecesaria de estudios radiológicos.

Debe existir un Manual de Procedimientos Técnicos autorizado conjuntamente por el titular y el responsable de la operación y funcionamiento, que explique la forma de realizar cada una de las técnicas de exploración radiológica que se utilicen en el establecimiento de acuerdo a las características del equipo de rayos X, procesador de películas, tipo de películas, tipo de pantallas intensificadoras y tomando en cuenta el espesor del paciente. La elaboración del manual puede tener como guía los niveles orientativos\*\* de la norma.

Durante la realización de los estudios radiológicos, el operador (médico radiólogo o técnico radiólogo) debe apegarse a lo indicado en dicho manual. El contenido del manual debe actualizarse cuando el avance tecnológico, el cambio de equipo o el cambio de procedimientos lo amerite.

Durante el estudio radiológico únicamente el paciente debe permanecer en la sala de exposición, sólo en casos excepcionales, cuando sea imprescindible para llevar a cabo el procedimiento necesario o para fines de entrenamiento, podrá acompañarlo otra persona. Dicha persona debe recibir instrucciones específicas de lo que va a hacer y del riesgo que implica, debe emplear el equipo de protección adecuado (mandil, guantes, entre otros) y mantenerse siempre fuera del haz de radiación. El equivalente de dosis debe limitarse a 5 mSv por estudio radiológico.

---

\* Titular del establecimiento, responsable de operación y funcionamiento, médico radiólogo, técnico radiólogo, asesor especializado en seguridad radiológica y trabajadores o empleados en general.

\*\* Valores de la dosis al paciente, que de rebasarse conviene efectuar un estudio para determinar si son o no excesivos, tomando en cuenta las condiciones y circunstancias específicas, así como los criterios clínicos adecuados (Ver Apéndice B).

---

## PROTECCIÓN PARA EL POE

---

El titular debe informar al POE los riesgos que implica el trabajo con radiaciones ionizantes.

El titular del establecimiento debe establecer un programa de vigilancia radiológica ocupacional, que incluya a todo el POE y permita realizar evaluaciones anuales de la exposición ocupacional de cada trabajador. Dicho programa, debe incluir la vigilancia radiológica individual y contar con un servicio de dosimetría autorizado por la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias.

El POE debe hacer uso adecuado del equipo de protección y seguridad, así como de los dispositivos de vigilancia radiológica individual que se le suministren.

Cuando la vigilancia radiológica individual no sea procedente o factible, se debe evaluar la exposición del trabajador a partir de los resultados de la vigilancia de área y la información de la ubicación y permanencia del trabajador en la zona.

Los médicos radiólogos y los especialistas cuyo trabajo principal es la fluoroscopia, deben estar sujetos a vigilancia radiológica individual y tienen la obligación de portar un dosímetro personal en la parte superior del tórax, sujeto a la ropa y debajo del mandil, durante su trabajo radiológico.

Los dosímetros personales deben portarse durante la jornada de trabajo y al término de ésta deben permanecer almacenados en un lugar adecuado, fuera de la zona controlada.

El médico radiólogo y el técnico radiólogo deben usar los dispositivos de protección con que cuenta el equipo de rayos X para atenuar la radiación dispersa durante la realización de los estudios radiológicos, y emplear el colimador apropiado para obtener el haz mínimo necesario con la tensión adecuada.

El responsable de la operación y funcionamiento debe disponer de un manual de protección y seguridad radiológica del establecimiento en el que se fijen objetivos específicos para asegurar el cumplimiento de los límites de dosis tanto para el POE como para el público y para minimizar la dosis a los pacientes, tomando en cuenta los niveles orientativos\*\* como una guía no limitante.

Los dispositivos mínimos indispensables de protección radiológica por cada Departamento de Radiología, que el POE debe utilizar, de acuerdo con el tipo de estudio a realizar, según la NOM-157-SSA1-1996, son:

---

### APLICACIÓN (MÍNIMO POR DEPARTAMENTO).

Convencional y fluoroscopia: mandil plomado, guantes plomados, protector de gónadas y collarín protector de tiroides (en departamentos con varias salas de fluoroscopia debe existir además un mandil plomado por sala); Hemodinámica y arteriografía: mandil plomado, collarín protector de tiroides, anteojos para protección del cristalino; Tomografía axial computarizada: mandil plomado; Mamografía y panorámica dental: no se requiere, siempre y cuando el disparo se efectúe desde una zona protegida

El titular debe realizar la vigilancia médica del POE de acuerdo con la normatividad vigente y debe mantenerse un expediente de cada trabajador ocupacionalmente expuesto, en el que se conserven los certificados anuales del equivalente de dosis individual acumulada, de la constancia del equivalente de dosis total acumulada al término de la relación laboral y de los exámenes médicos. Esta documentación debe contar con la firma del trabajador como constancia de haberla recibido y conservarse hasta 30 años después de terminada la relación laboral.

“El cumplimiento de las normas vigentes proporciona unas condiciones de riesgo equivalentes a las del trabajador no expuesto a radiaciones”.

---

Tabla 1.7 .Límites de dosis para la NOM-157-SSA1-1996 vs. Recomendaciones ICRP.

<b>Límites de dosis para la NOM-157-SSA1-1996 vs. Recomendaciones ICRP.</b>		
<b>PRINCIPIO FUNDAMENTAL</b>		
Las dosis que reciban el POE y el público, deben mantenerse tan bajas como razonablemente pueda lograrse y estar siempre por debajo de los límites establecidos en la normatividad vigente.		
<u>NORMATIVIDAD VIGENTE</u> NOM-157-SSA1-1996.	<u>RECOMENDACIONES DE LA ICRP*</u>	
<b>PROTECCIÓN RADIOLÓGICA PARA EL POE</b>		
<i>Efectos estocásticos</i> (Límite del equivalente de dosis efectiva anual $HE_L$ )	50 mSv (5 rem).	<i>Límites de dosis efectiva.*</i> 100 mSv durante un periodo de cinco años oficiales consecutivos (20 mSv/año), sujeto a una dosis efectiva máxima de 50 mSv en cualquier año oficial.
<i>Efectos deterministas</i> (Límite de dosis equivalente)		<i>Límites de dosis equivalentes.*</i>
Tejidos en general*	500 mSv (50 rem)	500 mSv por año oficial
Cristalino	150 mSv (15 rem).	150 mSv por año oficial
Mujeres embarazadas	15 mSv (1.5 rem)	2 mSv en la superficie del abdomen de la madre (1 mSv al feto)
<b>PROTECCIÓN RADIOLÓGICA PARA LOS MIEMBROS DEL PÚBLICO.</b>		
<i>Efectos estocásticos</i> (Límites anuales de equivalente de dosis)	5 mSv (0.5 rem)	<i>Límite de dosis efectiva</i> 1 mSv por año oficial. No obstante se podrá autorizar un único valor superior, siempre que el promedio en cinco años oficiales consecutivos no sobrepase 1 mSv por año oficial.
<i>Efectos deterministas</i> (Límites anuales de equivalente de dosis)	50 mSv (5 rem).	<i>Límites de dosis equivalentes.</i> Tejidos en general** 50 mSv por año oficial Cristalino 15 mSv por año oficial
<b>PROTECCIÓN RADIOLÓGICA PARA PERSONAS EN FORMACIÓN Y ESTUDIANTES.</b>		
No establecidas. Ninguna persona menor de 18 años puede formar parte del POE.	Para estudiantes: > de 18 años: Los límites son los mismos que para los trabajadores expuestos. 16-18 años: El límite de dosis efectiva es de 6mSv por año oficial y límites de dosis equivalente para tejidos en general** son tres décimos de los límites establecidos para trabajadores expuestos. < de 16 años: Los límites son los mismos que para los miembros del público	
<b>REESTRICCIONES.</b>		
Los límites establecidos no se aplican a los pacientes sometidos a estudios radiológicos.	Los límites de dosis no se aplican a las personas: durante su propio diagnóstico o tratamiento médico, cuando la exposición voluntaria no constituye parte de su ocupación, para ayudar o aliviar a pacientes en diagnóstico o tratamiento médico, así como aquellas que participen en programas de investigación médica y biomédica.	

\* No se incluyen las dosis debidas al fondo radiactivo natural, ni las derivadas de exámenes o tratamientos médicos que eventualmente puedan recibirse como pacientes. El titular debe realizar la vigilancia médica del POE de acuerdo con la NOM-026-NUCL-1999, "Vigilancia Médica del Personal Ocupacionalmente Expuesto a Radiaciones Ionizantes" y el actual Proyecto de Norma Oficial Mexicana (PROY-NOM-SSA-229-SSA1-2002).

\*\* Independientemente de si los tejidos son irradiados en forma aislada o conjunta con otros órganos para la NOM-157-SSA1-1996, mientras que para la ICRP implica las manos, antebrazos, pies, tobillos y cualquier superficie de piel de 1 cm<sup>2</sup>.

La NOM-157-SSA1-1996 se complementa con tres Normas Oficiales más, que son:

- NOM-146-SSA1-1996. “Responsabilidades Sanitarias en Establecimientos de Diagnóstico Médico con Rayos X”,
- NOM-156-SSA1-1996. “Requisitos técnicos para las Instalaciones en Establecimientos de Diagnóstico Médico con Rayos X”
- NOM-158-SSA1-1996. “Especificaciones Técnicas para Equipos de Diagnóstico Médico con Rayos X”.

Sin embargo, la normatividad vigente relacionada con la radiación y su protección, es mucho más amplia. Entre las más importantes se pueden mencionar: la NOM-026-NUCL-1999. “Vigilancia médica del personal ocupacionalmente expuesto a radiaciones ionizantes”, la NOM-024-NUCL-1995. “Requerimientos y calibración de dosímetros de lectura directa para radiación electromagnética”, la NOM-012-NUCL-1995. “Requerimientos y calibración de monitores de radiación ionizante”, la NOM-005-NUCL-1994. “Límites anuales de incorporación (LAI) y concentraciones derivadas en aire (CDA) de radionúcleos para el personal ocupacionalmente expuesto. la NOM-002-SSA2-1993. “Para la organización, funcionamiento e ingeniería sanitaria del servicio de radioterapia”, la NOM-033-SSA1-1993 y la NOM-088-SSA1-1994 de Bienes y Servicios, correspondientes a “Irradiación de alimentos. Dosis permitidas en alimentos, materia primas y aditivos alimentarios” y “Contaminación por radionúcleos en alimentos de consumo masivo importados. Límites máximos permisibles”, respectivamente, así como el Reglamento General de Seguridad Radiológica. SEMIP y sobre todo, La Ley General de Salud y su Reglamento de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios.

Actualmente se pretende unir a las 2 normas (la NOM 146 y 157) en una sola. El 27 de enero de 2004 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Proyecto de Norma Oficial Mexicana No. 229 (PROY-NOM-229-SSA1-2002), con el nombre de “Salud Ambiental. Responsabilidades sanitarias y de protección radiológica en establecimientos de diagnóstico médico con rayos X”. Dicho proyecto no manifiesta diferencias significativas en su contenido, con respecto a la 146 y 157, y sobretodo, no presenta diferencia alguna en los límites de dosis establecidos. Diario Oficial de la Federación, con fecha del 27/ 01/ 2004.

## 2. ASPECTOS MOLECULARES EN LA INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN IONIZANTE Y FORMACIÓN DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS.

### 2.1. Mecanismos de interacción de la radiación ionizante con la materia.

La radiación, como pequeños paquetes de energía en movimiento, puede liberarse de una fuente originaria (natural o artificial), y viajar por el espacio hasta que interacciona con un cuerpo material, al cual le transfiere su energía.<sup>6, 23</sup>

La interacción de la radiación con la materia se puede llevar a cabo por **colisiones** (elásticas, inelásticas y radiactivas) o por **eventos de absorción de energía**, de acuerdo a sus propiedades corpusculares o electromagnéticas, respectivamente.<sup>6, 23, 28. Apéndices C y D</sup>

Si la energía de la radiación incidente es suficientemente elevada ( $E > 10 \text{ KeV}$ ), ambas interacciones producirán ionización en la materia (*radiación primaria*) y la consecuente liberación de electrones energéticos secundarios, que continuarán transfiriéndose como energía cinética al interior de los cuerpos (*radiación secundaria*).<sup>36</sup>

Gran parte de los efectos de la radiación ionizante (ionización, excitación, disociación de moléculas) se deben a la radiación secundaria. De hecho, la pérdida de energía de estos electrones secundarios, constituye el proceso por el cual la mayor parte de la energía de cualquier tipo de radiación es transferida o depositada.<sup>6, 36</sup>

### 2.2. Mecanismos de interacción de la radiación ionizante con la célula.

En una célula, una vez que la radiación se deposita, produce ionización en las moléculas que la componen; provocando cambios en el entorno celular que se realizan vía radicales libres, radicales iónicos intermediarios y estados excitados.<sup>36</sup>

#### 2.2.1. Transferencia Lineal de Energía (LET).

Los diferentes tipos de radiación depositan su energía en diferentes proporciones. El grado o proporción de ionización en los *cuerpos biológicos* es manifestado como la “Transferencia Lineal de Energía de la radiación (LET)\*\*”, y constituye la expresión más común de “calidad de la radiación” para propósitos radio-biológicos.<sup>36</sup>



La descripción de calidad de radiación en términos de LET, [que es la medida de la capacidad de ionización a lo largo de la trayectoria de una partícula en un medio(dE), y supone energía promedio cedida (dl) por unidad de longitud (dE/dl), debida a las colisiones, midiéndose normalmente en kiloelectronvoltios por micrómetro (KeV/  $\mu\text{m}$ )], provee un promedio del grado de *depósito de energía* en el nivel micro, mientras que a nivel nanométrico se ha dividido en tres para los sistemas químicos simples y acuosos (*spurs, blubs y short tracks*), pero aún es muy incierta en los sistemas biológicos, debido a su alta complejidad.<sup>6, 28, 36</sup>

La tabla 2.1 nos indica la clasificación de las radiaciones ionizantes de acuerdo a los niveles de su transferencia lineal de energía (Low & High LET Radiation)\*<sup>37</sup>

**Tabla 2.1 Clasificación de la radiación ionizante de acuerdo a su LET.**<sup>37</sup>

Transferencia lineal de energía (LET)	Características.	Radiaciones involucradas
Baja	Trayectorias de ionizaciones escasas que eventualmente son distribuidas a lo largo del núcleo y producen, mayoritariamente, rupturas de cadena sencilla en el DNA.. Están sujetas a mecanismos de respuesta celular.	Rayos X Rayos $\gamma$
Alta	Trayectorias densas de ionización que son agrupadas a lo largo del núcleo y producen, mayoritariamente, rupturas de doble cadena en el DNA. Están sujetas a mecanismos de defensa celular.	Partículas alfa. Partículas beta. Neutrones.

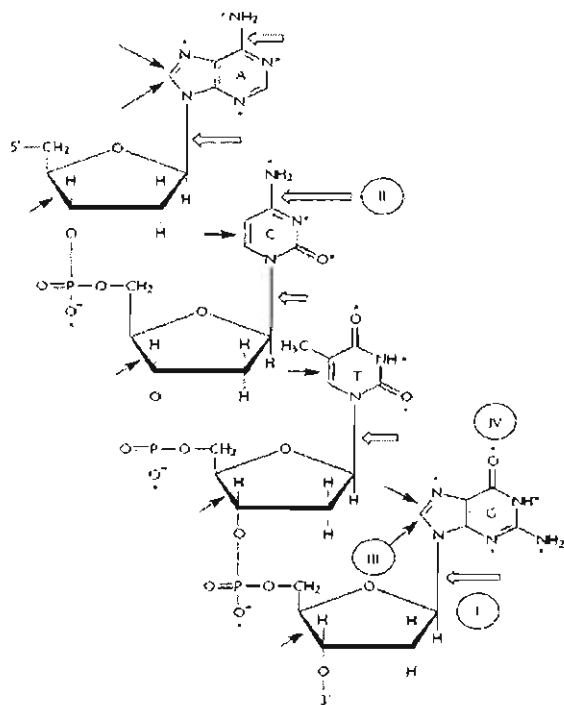
### 2.3. El DNA como el “blanco” principal de ataque celular por las radiaciones de bajo y alto LET.

La molécula principal de ataque celular por la RI es el ácido desoxirribonucleico (Fig.2.1). El daño ocasionado al DNA en las células de mamíferos se distribuye presumiblemente al azar\*\* a lo largo de sus bases y unidades de desoxirribosas; y se considera proviene de dos fuentes principales: efectos directos y efectos indirectos (más adelante se analizarán los efectos “bystander”).<sup>36, 38</sup>

\*\*Clasificación realizada en términos de energía depositada por evento. Las diferencias en los factores de efectividad biológica (RBE) de radiaciones de diferentes LET no es inherente en las diferencias de la naturaleza de los eventos individuales iniciales. Los diferentes RBE de las radiaciones dependen del “espacio” entre estos eventos, dentro de las estructuras biológicas.<sup>38</sup>

\*Se ha propuesto recientemente que la compleja organización de la cromatina puede contribuir a la distribución no azarosa de las rupturas de doble cadena, después de exposiciones por RI de alto LET.<sup>39</sup>

**Fig. 2.1.**  
**Sitios de modificación química del DNA.**<sup>38</sup>



La constitución nucleotídica del DNA, de base nitrogenada (A,T,G,C\*\*), fosfato y desoxirribosa, es vulnerable a los ataques de numerosos agentes exógenos y endógenos. Ejemplos importantes son las modificaciones causadas por hidrólisis espontáneas en distintas posiciones del DNA (flechas abiertas), sobre todo en la unión N-glicosídica de G (I), que puede generar un Uracilo, un sitio AP ó un grupo amino exocíclico de U (II). Otros ejemplos incluyen el ataque por ROS en distintas posiciones de las desoxirribosas y las bases (flechas cerradas), como lo es el C-8 de G, que produce 8-oxoguanina (III). Además, el DNA contiene numerosos centros nucleofílicos (estrellas) que funcionan como “sitios de atracción” para diversas reacciones químicas con compuestos electrófilos de proveniencia endógena y exógena, como los agentes alquilantes, que producen una modificación mutagénica de la posición O<sup>6</sup> de la guanina (IV).

### 2.3.1 Efectos directos.

Son los efectos originados como consecuencia de la interacción de la RI con el núcleo debido al depósito de energía en la molécula del DNA\*; atacando directamente a las unidades del azúcar desoxirribosa y bases nitrogenadas, principalmente.<sup>36</sup>

La mayoría del daño ocasionado a las **diversas entidades del azúcar** resulta en rupturas en las cadenas del DNA (Tabla 2.2), debido principalmente, a la ruptura de la unión fosfodiéster.<sup>36, 40</sup>

Por último, el ataque directo a las **bases nitrogenadas** presenta ciertas especificidades en los sitios de acción, generando distintos tipos de daño como sitios apúricos y apirimídicos, puentes de timina y producción de 8-hidroxiadenina (Tabla 2.5); así como rupturas de doble cadena en el DNA cuando la reparación de éstos involucra la formación de intermediarios de ruptura de cadena sencilla. Sin embargo, existen problemas de sensibilidad y especificidad en la detección de este tipo de daño en las células irradiadas, sobre todo cuando la reparación del daño va a ser monitoreada, ya que la sensibilidad debe incrementarse en la misma proporción que el número de lesiones residuales en cada uno de los ensayos de detección (como lo son las técnicas de anticuerpos específicos, producción de compuestos fluorescentes, cromatografía de gases/espectrometría de masas y el daño específico a endonucleasas).<sup>36, 40</sup>

**Tabla 2.2. Daño ocasionado en las unidades de desoxirribosa del DNA por efectos directos.**<sup>36</sup>

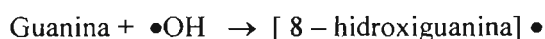
Entidad de la desoxirribosa afectada.	Daño ocasionado
Ataque en grupos terminales 5' monofosfato en un 100%	Rupturas de cadena sencilla en el DNA
Ataque en grupos terminales 3' monofosfato en un 70% y grupos glicosilados en un 30%.	Rupturas de cadena sencilla en el DNA
Ataque en grupos terminales 3' monofosfato y grupos glicosilados en AMBAS cadenas opuestas del DNA.	Rupturas de doble cadena
Abstracción del átomo de hidrógeno de los átomos de carbono de la desoxirribosa en posiciones 1', 2' y 3'.	Puede no ocasionar una ruptura inmediata en el DNA, sino un sitio apúrico o apirimídico (AP) debido a la unión del enlace glicosídico.
Al someter de manera adicional al DNA a temperaturas elevadas, se forma un producto que reacciona como el malondialdehído. El ataque se realiza en las posiciones 1', 2' y 3' del azúcar, iniciado por la abstracción del hidrógeno en la posición 4' de la desoxirribosa.	El producto reactivo se presenta aún después de la irradiación pero no se encuentra en una terminal de ruptura. El esqueleto del DNA se sostiene por un enlace tipo éster que pudiera esperarse sea lábil, tanto en ácidos como en álcalis.

### 2.3.2 Efectos indirectos.

Son los efectos originados al DNA por el ataque de algunas especies reactivas producidas por el depósito de energía en otras moléculas de la célula, como el agua. El depósito inicial puede llevarse a cabo dentro o fuera del núcleo (transporte de radicales).<sup>36</sup>

El depósito de energía en la molécula de agua provoca su radiolisis (Tabla 2.3); lo cual constituye la mayor aportación de especies reactivas que interactuarán con el DNA en la generación de diversas alteraciones moleculares (Si bien reacciones con radicales provenientes de otras moléculas pudieran ser importantes, poco se conoce al respecto).<sup>36</sup>

En la célula, existen dos clases de moléculas de agua a considerar: el agua unida a otras moléculas y el agua disuelta. Los efectos indirectos son aquéllos que producen daño al DNA debido a la acción que ejercen, mayoritariamente, los **radicales libres hidroxilo** generados por la ionización del agua disuelta\*. Un ejemplo típico es la acción que éstos ejercen al añadirse a la guanina del DNA, generando un nuevo radical, el 8-hidroxiguanina, que a su vez provoca una mutación de tipo transversión GC → TA.<sup>36, 43.</sup>



\*Actualmente se propone que los eventos iniciales más significativos provienen, principalmente, de las ionizaciones iniciales en la capa interna de los átomos del DNA.<sup>41, 42</sup>

**Tabla 2.3. Radio lisis del agua en solución.**<sup>36</sup>

Proceso y reacciones de la radiolisis del agua	
Ionización del agua	$H_2O^+ \rightarrow H_2O^+ + e$
La molécula de agua ionizada reacciona en una primera colisión con otra molécula de agua para producir un radical hidroxilo, mientras que el electrón pierde energía y se hidrata.	$H_2O^+ + H_2O \rightarrow H_3O^+ + \bullet OH$ $e + n H_2O \rightarrow e_{aq}$
Inmediatamente después de su formación, los radicales empiezan a interactuar y reaccionan por cada colisión. Al inicio, con las concentraciones elevadas ocurren reacciones simultáneas entre los mismos productos, generando moléculas de hidrógeno, peróxido de hidrógeno y agua.	$e + e_{aq} (2H_2O) \rightarrow H_2 + 2OH$ $\bullet OH + \bullet OH \rightarrow H_2O_2$ $e + \bullet OH \rightarrow OH^-$
Así, las especies iniciales producidas en la radio lisis del agua se escriben generalmente de la siguiente manera: Valores G asignados (en solución).*	$H_2O \rightarrow \bullet OH, e_{aq}, H\bullet, H_2O_2, H_2$ <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <span>2.4</span> <span>2.8</span> <span>0.4</span> <span>0.8</span> <span>0.4</span> </div>

Adicionalmente a los radicales hidroxilo ( $\bullet OH$ ), otras especies reactivas de oxígeno (ROS-Apéndice E) como el hidrógeno ( $H_2$ ), los iones hidronio ( $H\bullet$ ) y el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), son capaces de producir rupturas en el DNA de manera directa, vía el ataque de un radical de oxígeno en la desoxirribosa y formar, además, unas 40 a 60 modificaciones químicamente distintas en las bases nitrogenadas, que consisten en la saturación de un anillo de purina o pirimidina, la unión ó contracción del anillo y adiciones ó modificaciones de anillos exocíclicos. Como ejemplo tenemos la 8-Oxoguanina, que es altamente mutagénica y que frecuentemente apareja equivocadamente con la adenina durante la síntesis del DNA en la cadena templada, o bien cuando se incorpora inadecuadamente de manera opuesta a las adeninas, como 8-oxodGMP (de 8-oxodGTP).<sup>36, 38</sup>

Por último, es frecuente encontrar enlaces cruzados **proteínas-DNA** (DPC) como un abundante subproducto de la formación de aductos entre las bases nitrogenadas, ocasionados por grupos reactivos espaciados apropiadamente entre el DNA. La diferenciación del daño depende de las concentraciones de oxígeno en el micro-ambiente. La disminución de rupturas y el incremento de DPC, enlaces cruzados DNA-DNA y ciertos daños específicos de las bases, se han reportado cuando el DNA o las células irradiadas se encuentran bajo condiciones de hipoxia.<sup>32, 44</sup>

\*Grado de partículas inducidas por la radiación. El número de moléculas reaccionadas por 100eV absorbidos.<sup>36</sup>

\*\*Si bien la ionización de cualquier tipo de molécula de agua (disuelta o no disuelta) forma  $H_2O^+$ , en una molécula de agua unida, esta especie puede reaccionar con la misma molécula unida, antes de formar un radical libre hidroxilo, por lo que forma un radical catiónico con el DNA, diferente de aquél producido por los radicales libres provenientes de la radiolisis de una molécula de agua disuelta.<sup>36</sup>

#### 2.4. Proporciones del daño ocasionado al DNA *in vivo* por la radiación ionizante.

Para poder estimar la cantidad de daño ocasionado en las entidades del DNA de una célula irradiada *in vivo*, se deben considerar los efectos producidos por el depósito directo de energía en el DNA, así como aquéllos efectos producidos por el depósito de energía en otras moléculas. La Tabla 2.4 muestra la cantidad de energía depositada en las diferentes entidades del DNA, asumiendo que la masa de DNA es de 6pg y que la cantidad promedio de energía depositada por evento es de 60 eV, para una dosis de 1 gray (1G) en una célula irradiada, sin considerar la manera en la cual dicha energía es depositada (directa o indirectamente).<sup>36</sup>

**Tabla 2.4. Cantidad de energía depositada en el DNA (célula/Gray).<sup>36</sup>**

Constituyente	Masa por célula (pg)	EV depositados	Numero de eventos (60eV)
Desoxirribosa	2.3	14,000	235
Bases nitrogenadas	2.4	14,700	245
Fosfatos	1.2	7,300	120
Agua unida	3.1	19,000	315
Capa interna hidratada	4.2	25,000	415

Si asumimos que el valor  $G^*$  para el daño ocasionado por ionización directa al DNA es de 2, y el producto  $G$  por efectos indirectos es de 5, la proporción del daño por este depósito de energía puede ser predicho (si se conoce qué fracción de radicales hidroxilo producidos en la capa de hidratación reacciona con el DNA). Un cálculo aproximado sería de 100 a 1000 entidades dañadas, por célula por Gray. Para intentar validar este mecanismo de daño, la Tabla 2.5 presenta las proporciones de varios tipos de daño que se han encontrado en células de mamífero irradiadas por dosis bajas de radiación ionizante (Low LET radiation).<sup>36</sup>

La estimación del daño ocasionado por los “golpes oxidativos” en el DNA celular son variables y comprenden un rango de entre varios cientos a 10,000 por célula por día. De hecho, se ha sugerido en diversas publicaciones, que los productos obtenidos por la ionización directa del DNA así como por medio de los radicales  $\bullet\text{OH}$  y ROS pudieran ser los mismos, ya que:<sup>36, 38</sup>

**Tabla 2.5. Tipos de daños ocasionados en el núcleo de una célula de mamífero, por una dosis de 1Gy de radiación ionizante (radiación de baja LET).<sup>36, 45</sup>**

<i>Daño físico inicial</i>	
Ionizaciones en el núcleo de la célula	≈ 100 000
Ionizaciones directas en el DNA	≈ 2000
Excitaciones directas en el DNA	≈ 2000
<b>Daños bioquímicos específicos (Ward 1988)</b>	
Rupturas de cadena sencilla en el DNA	1 000
8-Hidroxiadenina	700
Daño en la base Timina	250
Rupturas de doble cadena	40
Enlaces cruzados Proteínas - DNA	150
<b>Efectos celulares específicos.</b>	
Eventos letales	≈ 0.2 – 0.8
Aberraciones cromosómicas	≈ 1
Mutaciones en el <i>locus Hprt</i>	≈ 10 <sup>-5</sup>

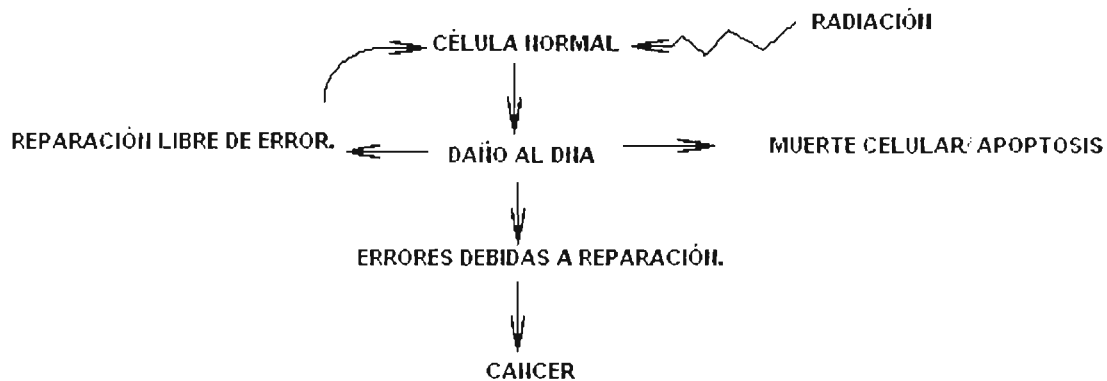
- Los radicales iónicos producidos por la ionización directa en las entidades del DNA, pueden reaccionar adicionalmente para producir radicales equivalentes a aquéllos formados por el ataque de los radicales hidroxilo en el DNA.
- Un radical catiónico formado en una entidad saturada del DNA puede desprotonarse, formando el mismo radical que se habría formado por la abstracción de un átomo de hidrógeno por un •OH.
- Un radical catiónico formado en un centro insaturado puede reaccionar con un ión hidroxilo para formar las mismas especies que se producirían por la adición de un radical •OH al mismo sitio.
- Consecuentemente, los mismos productos se deben de esperar de ambas ionizaciones.
- Los productos generados por los radicales catiónicos de bases, son cualitativamente similares a aquéllos formados por los radicales hidroxilo (36).

El daño producido al DNA, sin embargo, más que en función de la energía depositada o la interacción de las diversas especies reactivas, debería ser considerado en términos de la “habilidad” que las células tienen para reparar el daño, ya que, como veremos, los mecanismos de respuesta y defensa biológica que ejerce la célula son de vital importancia para los efectos más drásticos ocasionados, como lo son las aberraciones cromosómicas, la muerte celular, la mutagénesis y la carcinogénesis (efectos celulares específicos en Tabla 2.5).<sup>36</sup>

## 2.5. Mecanismos generales de respuesta y defensa Biológica.

Existen cientos de tipos de productos inducidos por la radiación a nivel de DNA aún sin considerar la agrupada de sus posibles combinaciones o la influencia de otras moléculas en el ambiente celular.<sup>36</sup>

Las lesiones ocasionadas al DNA están sujetas a los mecanismos de reparación celular y la ausencia o fallo en la reparación provoca mutaciones, transformaciones, aberraciones cromosómicas y muerte celular. Por lo tanto, una meta central de la Radiobiología es la identificación de los mecanismos por los cuales la radiación ionizante afecta el ciclo normal de vida y el funcionamiento adecuado de las células (Fig 2.2).<sup>40</sup>



**Figura 2.2. Mecanismos celulares de respuesta y defensa biológica en contra de los efectos biológicos de la radiación ionizante.** (IRPA-10, Mayo de 2000, Hiroshima, Japón).<sup>37</sup>

## 2.6 La reparación celular como mecanismo de respuesta biológica.

Las rupturas de cadena sencilla, rupturas de doble cadena, daño a las bases, alquilación de bases, enlaces cruzados proteínas-DNA etc; están sujetos a los procesos de reparación celular como un mecanismo de respuesta biológica.<sup>37, 45</sup>

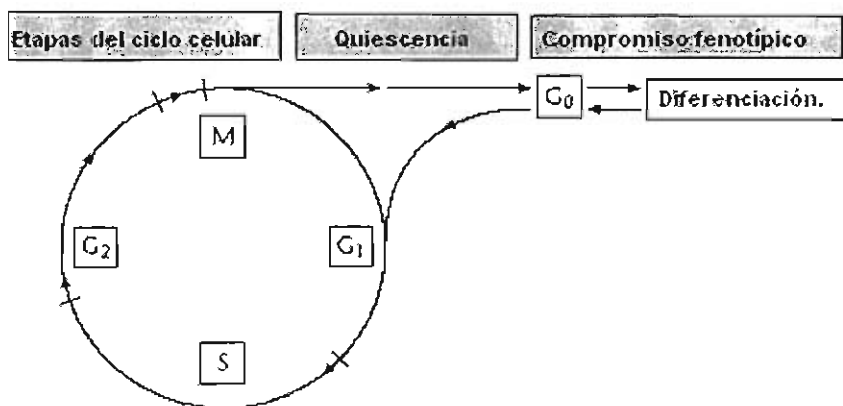
Los tipos de daño ocasionado al DNA son muy distintos entre sí; los procesos de reparación para cada uno de ellos operan a diferentes velocidades y eficiencias, dependiendo de las actividades enzimáticas implicadas (Tabla 2.6), los tiempos en el ciclo celular (Fig 2.3) y la variación inter-individual.\*<sup>36, 45, 46</sup>

\*El termino "Variabilidad en la Capacidad de la reparación del DNA (DRC)", es un fenómeno de variación inter-individual de procedencia hereditaria, determinada por el polimorfismo de genes de reparación del DNA o como el resultado de alteraciones en la expresión genética inducida por factores epigenéticos, como la adicción al tabaco y se encuentra íntimamente ligada a la dosis genéticamente significativa (GSD) de la población.<sup>46. Apéndice B</sup>

En el ciclo celular, los diversos puntos de chequeo o control gobiernan el paso a través de éste, de acuerdo a la integridad del material genético por lo que juegan un papel indispensable dentro del ciclo. En el punto de G<sub>1</sub> se provoca un retraso previo a la fase S a fin de bloquear la replicación del DNA por medio de la activación en cascada de proteínas\*\* para permitir la reparación o incluso llevar a la muerte celular por apoptosis. En el punto de control de G<sub>2</sub> puede provocarse arresto o la muerte celular apoptótica; mientras que en la fase S los múltiples puntos de chequeo verifican los eventos asociados a mantener la completa replicación del DNA (punto de chequeo de la topoisomerasa II), la biosíntesis de histonas y la fidelidad de ensamblado de la cromatina. Durante la mitosis se monitorea la condensación cromosómica, **el ensamblado del aparato mitótico**, el alineamiento, segregación, movimiento cromosómico y la citocinesis pudiendo determinarse catástrofe mitótica.<sup>36, 47, 48, 49</sup>

Por tanto, aún cuando exista una gran variedad de sitios dañados, es posible proponer, que con las funciones enzimáticas adecuadas se contará con los mecanismos necesarios para una reparación exitosa, en cada una de las fases del ciclo celular.<sup>36, 50</sup>

**Fig. 2.3 Los mecanismos de reparación obedecen a las distintas fases del ciclo celular.**<sup>47</sup>



Regulación del ciclo celular. Las cuatro etapas del ciclo de una célula somática (G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> y M) soportan la duplicación del genoma y la subsiguiente segregación de un juego diploide de cromosomas a las dos células hijas. Las células pueden salirse del ciclo hacia un estado quiescente de no-división (G<sub>0</sub>) con la opción de reingreso al ciclo celular o hacia la diferenciación, comprometiéndose a la expresión de marcadores fenotípicos tejido-específico característicos de distintas líneas.<sup>47</sup>

\*El DNA dañado es la señal que inicia el proceso de activación proteica de ATM (gen mutado en la Ataxia Telangectasia) para que a su vez active al gen supresor de tumores, TP53i. A su vez, p53 activa a la proteína GADD45, la cual se une al antígeno nuclear de proliferación celular, PCNA, para que éste bloquee la replicación celular.<sup>48</sup>



**Tabla 2.6. Mecanismos de reparación asociados al daño ocasionado por la RI al DNA.** <sup>32, 36</sup>

Daño ocasionado al DNA	Actividad inicial enzimática asociada
Rupturas de cadena sencilla con grupos fosfato terminales en 3' y 5', en conjunto con la pérdida de un desoxinucleósido. <sup>36</sup>	Defosforilación del extremo 3' por una fosfatasa, como acción inicial para formar un hidroxilo en esta posición, previa a la síntesis de reparación. <sup>36</sup>
Rupturas de cadena sencilla con fosfoglicosilación en 3', grupos fosfato terminales en 5' y pérdida de un fragmento azúcar-base. <sup>36</sup>	De la misma manera, el extremo 3' debe ser "limpiado", antes de que una polimerasa pueda iniciar su actividad. <sup>36</sup>
Rupturas de doble cadena reparadas por el proceso de unión de extremos no homólogos del DNA (NHEJ) dependiente de la subunidad catalítica de la proteína cinasa del DNA (DNA-PK), así como la no dependiente (D-NHEJ y B-NHEJ respectivamente), que según recientes investigaciones, operaría como un "respaldo" de la primera. <sup>36, 53</sup>	La D-NHEJ involucra el procesamiento de las terminaciones por una nucleasa y la interacción de un heterodímero Ku70/80 con las terminaciones correctas, resultando en el posicionamiento de la DNA-PK al sitio dañado y suprimiendo la formación de AC, no obstante, sin asegurar la restauración de la secuencia del DNA alrededor de la ruptura, y llevándose a cabo durante la fase G1 y S-temprana del ciclo celular; mientras que la B-NHEJ permite mayor tiempo de intercambios a través de la unión de terminaciones incorrectas (errores), formando AC en cinéticas lentas. <sup>51, 52, 53</sup>
Rupturas de doble cadena (RDC, rupturas en los esqueletos de fosfatos de ambas cadenas), reparadas por recombinación homóloga (HR) <sup>36, 51, 52</sup>	Características importantes de la recombinación homóloga incluye el procesamiento de las rupturas terminales por una nucleasa, a fin de generar "colas" de cadenas sencillas 3', la búsqueda de homología en las dobles cadenas, el intercambio entre las cadenas y la síntesis de DNA, para restaurar la información perdida. <sup>36</sup> Se lleva a cabo durante la fase S-tardía y G2* y es altamente propensa a ser libre de error. Sin embargo, se considera que actúa en tan sólo una pequeña fracción de las RDC inducidas por la RI o como un comprometedor del proceso de reparación en un paso posterior de la reunión terminal. <sup>52, 53</sup>
Rupturas de cadena originadas por ROS <sup>38</sup>	Las rupturas en el extremo 3' contienen fosfatos o fragmentos del azúcar, haciendo a éstas inlocalizables por las DNA polimerasas, que requieren grupos 3' hidroxilo intactos. <sup>38</sup>
Daño al azúcar que no resulta en una ruptura (precursor de malonaldehído). <sup>36</sup>	La reparación sólo puede iniciarse por una endonucleasa AP (desoxiribonucleasa), según el daño observado por Goldberg, después de exposiciones a bleomicina. <sup>36</sup>
Sitio AP (apurínicos o apirimídicos). <sup>36</sup>	Endonucleasa AP. <sup>36</sup>
Bases dañadas. <sup>36</sup>	N-Glicosilasa o endonucleasa específica al daño en la base. <sup>36</sup>
Daño a bases involucrando una ciclización 8,5' con la desoxirribosa. <sup>36</sup>	La reparación no puede ser iniciada por una N-glicosilasa debido a que la base dañada permanece unida al azúcar por una unión adicional 8-5'. La reparación puede ser iniciada por una endonucleasa. <sup>36</sup>

\*La eficiencia de la reparación en G2 puede ser un factor importante en el grado de aberraciones cromosómicas encontradas bajo la exposición a bajas dosis de radiación ionizante, dentro del POE. <sup>57</sup>

## 2.7. Efectos celulares específicos (mecanismos de defensa celular).

El daño ocasionado al DNA es reparado dentro de los primeros minutos o en último caso, durante las primeras horas de exposición si el daño es muy severo. De acuerdo a la complejidad de la lesión y la fidelidad de la reparación, la activación de genes que codifican para la síntesis de proteínas específicas juega un papel indispensable en los mecanismos de defensa generados, como la muerte celular, las aberraciones cromosómicas y el cáncer (Fig 2.4).<sup>54</sup>

La respuesta inicial generada provoca que el conjunto de vías de transducción de señales, que consiste de sensores, transductores y efectores (Fig. 2.4), trabajen de manera conjunta para ejecutar los mecanismos de defensa celular. Las proteínas y moléculas involucradas se resumen en el Apéndice F.<sup>50</sup>

55, 56

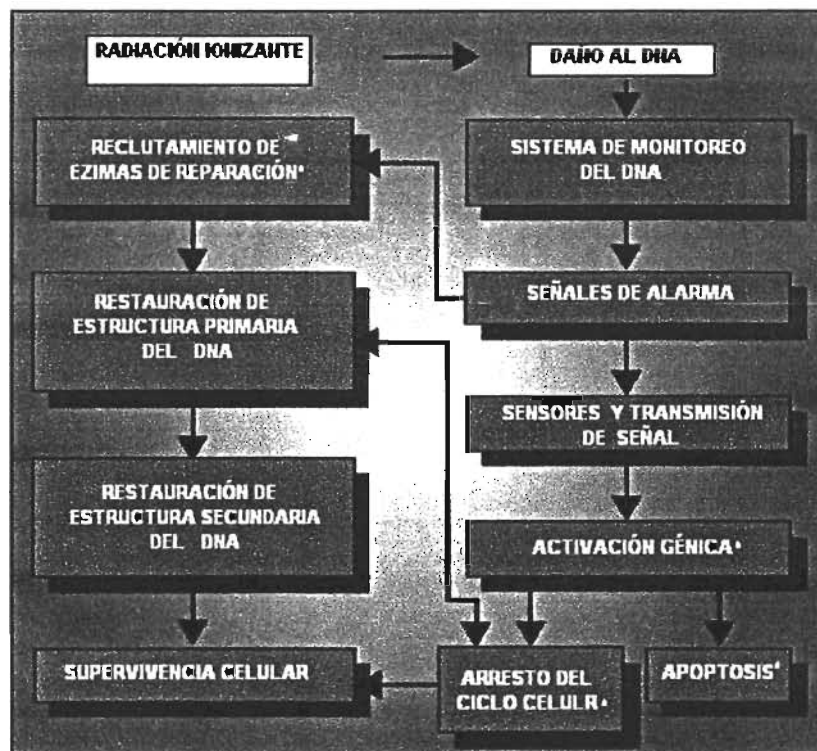


Fig. 2.4. Secuencia de los eventos celulares y moleculares que se generan después de una exposición a radiación ionizante en las células de mamífero. Los puntos marcados (\*) representan los efectores en la vía de transducción de señales en respuesta al daño ocasionado.<sup>54</sup>

### 2.7.1. Muerte celular: Apoptosis, necrosis y catástrofe mitótica.

Cuando la integridad genómica no puede ser conservada, las células dañadas son eliminadas a través de la apoptosis. La **apoptosis** es un proceso de muerte celular *programada* (suicidio celular), desarrollada por la célula para evitar la transmisión de mutaciones en las células hijas. Su activación puede ocurrir mediante las denominadas vías extrínseca ó intrínseca, <sup>Apéndice G</sup> y está acoplada a los puntos de chequeo celular; iniciándose en el punto de control G1/S, antes de que ocurra la replicación del genoma, previniendo cualquier posibilidad de potencializar o reparar el daño, en etapas posteriores del ciclo. En contraste, después de un daño genotóxico severo, las células pueden sufrir una *muerte rápida* (interfásica) o una *muerte retardada* (reproductiva) según lo publicado por Okada, 1970. <sup>52, 54, 58</sup>

Las células sensibles mueren por el proceso normal de apoptosis dentro de pocas horas si el daño no es tan grave como para generar un proceso necrótico (muerte rápida). La **necrosis** es un proceso pasivo, catabólico y patológico de muerte celular, caracterizado por la hinchazón de la mitocondria, la ruptura temprana de la membrana plasmática, la dispersión de la cromatina y la destrucción temprana de la estructura intacta celular; mientras que la apoptosis metabólica se caracteriza por el embebido de la membrana, la aparición de cromatina altamente condensada y del proceso de activación de endonucleasas, que permite la degradación secuencial del DNA cromosómico, desde un tamaño de cientos de kilo bases hasta unos 200 pb. Como resultado, la célula se encoge y condensa en pequeños y múltiples “cuerpos apoptóticos” altamente propensos a ser fagocitados, y que previenen la fuga citoplasmática al espacio intercelular, minimizando la inflamación tisular y evitando el daño a las células vecinas. <sup>52, 58</sup>

Por su parte, la muerte reproductiva retardada, también conocida como “**muerte mitótica**” se caracteriza por una ausencia /retraso en el punto de chequeo G1/S (y por lo tanto la ausencia de una apoptosis interfásica acoplada a este punto), un retraso en G2 (antefase) que adopta el punto de chequeo G2/M y una secuencia de mitosis aberrantes (debido a la inestabilidad genómica y las aberraciones cromosómicas formadas); además del desarrollo y desintegración de células gigantes multinucleares, que son comúnmente denominadas como “catástrofe mitótica”, y cuyas consecuencias, se presume, atrasan la apoptosis o logran finalmente la supervivencia celular. <sup>52, 59</sup>

En la muerte retardada, si las células adaptan el punto de chequeo G2/M (con participación importante de p53), se pueden generar eventos de daño secundario adicional. La facultad que manifiestan los cromosomas para “pegarse” a los sitios de ruptura en una secuencia posterior a la mitosis, es desplegada como una serie de eventos de “fusión-ruptura y puentes” que acarrear un “elevado costo” para la célula, por haber alcanzado el compartimiento G2.

De la misma manera, tras la catástrofe mitótica se observan otros eventos que no necesariamente están asociados con la mitosis, como lo son la formación de micronúcleos, la restitución y la poliploidía. De hecho, esta última se ha asociado claramente con el endociclo, por lo que se ha sugerido que el inicio de este proceso puede proveer una alternativa a la catástrofe mitótica en las células.<sup>52</sup>

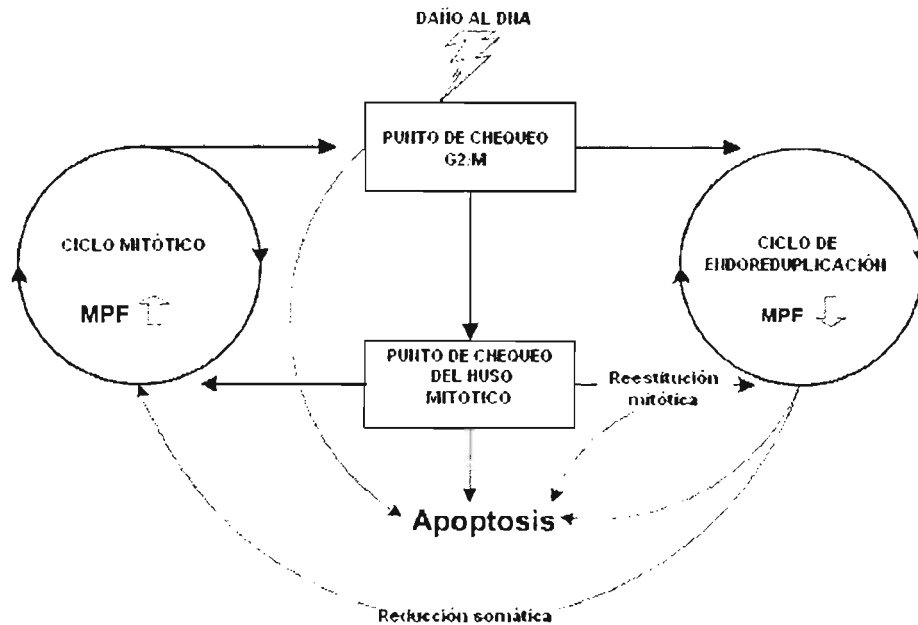
### 2.7.2. Maquinaria molecular del Endociclo.

El ciclo mitótico es dependiente de la acción del Factor de Promoción de la Mitosis (MPF); su falta de actividad o inhabilidad para ejecutar la mitosis es considerada la “marca” de un endociclo; teniendo como principal señal de inicio, el daño al DNA y el arresto en el punto de chequeo del huso mitótico, en donde se ha observado que rupturas secundarias, regulan negativamente la actividad del **complejo promotor de la anafase (APC)\*\***, previniendo la salida de la mitosis pero permitiendo la entrada al endociclo.<sup>52</sup>

En la endoreduplicación, el DNA debe sintetizarse de manera independiente a la mitosis. Sin embargo, la transición rápida de estas células que atraviesan por G1 y una trunca fase S-tardía, puede provocar que los distintos puntos de chequeo se encuentren naturalmente ausentes, permitiendo un DNA “no checado”. Muchos de estos puntos son dependientes de p53, por lo que mutaciones en este gen potencian la habilidad celular hacia el endociclo, formando numerosas células endopoliploides. El complejo MPF regula de manera negativa el ensamblado del complejo replicativo, sobre-expresándose de manera estable la ciclina E, quien se encarga de regular de manera negativa a la cdc2, permitiendo la inactividad de MPF, logrando así la decondensación de los cromosomas y el reestablecimiento de la interfase celular (Fig 2.5).<sup>52</sup>

\* Asociándose su falla al ensamblado en el punto de chequeo G2/M o bien, a la inhibición de la actividad de una cinasa denominada cdc2.<sup>52</sup>

\*\* APC es una ligasa multimérica de ubiquitina que, junto a CDC20, puntualiza la degradación de la segurina. Si los cinetocoros están correctamente unidos al huso mitótico, APC se activa y degrada a la segurina, activando a la proteasa, separina o separasa, que degrada a las cohesinas que unen a las cromátidas hermanas, permitiendo que se separen. Sin embargo, si los cinetocoros no están unidos correctamente al huso, APC se mantiene inactivo y las células se arrestan en metafase. La actividad de APC es regulada primordialmente por la proteína MAD2, que monitorea la unión a los microtúbulos. Aunque los mecanismos que regulan la actividad de MAD2 no están completamente entendidos, se ha implicado en esta función a la familia de las cinasas BUB entre otras proteínas.<sup>60</sup>



**Fig. 2.5. La interrelación Apoptosis, Ciclo mitótico y Endoreduplicación** unidos por el arresto celular en G2/M y el punto de chequeo del huso mitótico. La restitución mitótica puede conllevar a la apoptosis o al endociclo, que puede regresar a la célula a un nuevo ciclo mitótico a través de la reducción somática.<sup>52</sup>

#### 2.7.2.1. Células gigantes endopoliploides. Susceptibilidad a altas dosis de daño.

Las células gigantes poligenómicas pueden generarse en las células arrestadas en G2 por la fusión celular o por restitución mitótica. En ambos casos, la tetraploidía (4N) parece ser el prerequisite de iniciación de un endociclo. Las verdaderas endopoliploidías contienen numerosos juegos de cromosomas y se forman en una serie de ciclos de restitución mitótica (poliploidismo), que son abortados después de la segregación de las cromátidas hermanas. Se piensa que estas células son capaces de regresar al estado diploide por reducción somática, ya sea a través de la mitosis (evadiendo la fase S) o por mitosis multipolar (Brodsky, 1985) [Tomado de Erenpreisa J. y Cragg M.S., 2001]. Las poliploidías 8N representan un límite general por encima del cual las células no pueden ejecutar más una mitosis. Células 16N-32N y de más alta ploidía son generalmente incapaces de dividirse por mitosis, y por tanto, pertenecen a la clase hiperploide de poliploidías verdaderas. En las células hiperploides, las cromátidas hermanas no se separan después de algunos ciclos replicativos encontrándose ligeramente condensadas, reteniendo la cohesión de manera parcial en sitios altamente reiterativos e impidiendo la segregación de los cromosomas.<sup>52</sup>

En células con mutaciones de p53 se ha observado que la dosis base para entrar a un endociclo es mayor que para entrar a la mitosis, por lo que se sugiere que el endociclo provee una *ventaja en la supervivencia celular*. De hecho, en las células gigantes endopoliploides se ha observado intercambio de cromátidas hermanas, con un entrecruzamiento aparentemente único entre dos de las muchas cromómeras alineadas, permitiendo la producción de un cromosoma completamente reparado. Además, algunos datos sugieren que los cromosomas homólogos se re-localizan y aparean en poliploides, generándose además, un proceso complejo de reducción somática que involucra “bouquets” meióticos (Células de Burkitt).<sup>52</sup>

Se ha sugerido que los “bouquets” involucrados en la reparación por recombinación tipo meiótica pudieran representar una muy efectiva manera de reparar al DNA (se ha reportado que es 10 veces más efectiva que la reparación por cromátidas hermanas) permitiendo el retorno a la diploidía y al ciclo mitótico en una célula. Por tanto, es posible que en la carrera entre la reparación del DNA y la apoptosis, la reparación sea elevada y la apoptosis se retarde más y más, permitiendo este cambio extremo hacia el endociclo, en aquellas células y tumores más resistentes.<sup>52</sup>

### **2.7.3. Las rupturas de doble cadena en la muerte celular, mutagénesis y formación de aberraciones cromosómicas.**

Es evidente que la producción de un *sitio dañado aislado*, como por ejemplo un puente de timina, no provocaría la apoptosis celular. La eficiencia que posee la RI para matar a una célula con el menor número de eventos radica en su habilidad para producir daño en más de una entidad de DNA en una sola región localizada -*sitios locales multidañados LMDS*- debido, principalmente, a los complicados mecanismos de reparación que éstos requieren; como en las rupturas de doble cadena (DSB).<sup>\* 36, 40, 61</sup>

Cuando las DSB son reparadas inadecuadamente, pueden provocar rearrreglos cromosómicos, y cuando no se reparan, pueden provocar mutaciones, rupturas en los cromosomas (falla o falta en el rearrreglo cromosómico de acuerdo a *Revell*, Tabla 2.8) y muerte celular; representando hasta un evento letal por célula, si la DSB es tal como para inactivar un gene esencial; si bien se ha observado una tolerancia de entre 20 y 50 DSB por evento letal en células de mamífero, con un promedio de una aberración cromosómica por célula a un nivel de supervivencia del 37%; indicando que una aberración cromosómica puede ser también, un evento letal.<sup>36, 40, 61, 62</sup>

\* Formadas de manera endógena como intermediarios en la recombinación para la diferenciación de linfocitos V(D)J e inmunoglobulinas, así como en la recombinación meiótica, la transposición de ciertos elementos de DNA móvil, las “ROS” endógenas y en las terminaciones cromosómicas debido a una falla en el metabolismo telomérico; así como por los ya mencionados agentes exógenos, la RI, ROS, drogas quimioterapéuticas, etc.<sup>36, 40, 61</sup>

En la actualidad, el conocimiento de los procesos moleculares que participan la respuesta celular al daño genotóxico, inclinan la tendencia a implicar a las interacciones entre las rupturas de doble cadena (uniones no homólogas) y a la recombinación homóloga (como procesos de reparación y supervivencia celular), como los mecanismos potenciales en la formación de aberraciones cromosómicas. Si bien mucho queda por descifrar, a continuación se mencionan las características generales de estas peculiares y distintivas formas de los cromosomas\*, objeto de estudio en el presente trabajo.<sup>50, 61, 63</sup>

#### **2.7.4. Aberraciones cromosómicas.**

La radiación ionizante induce aberraciones cromosómicas en la célula, en todas las etapas del ciclo celular.\*\* La constancia en el número, tamaño y forma de los cromosomas es una característica vital para la célula, por lo que cualquier cambio *estructural o numérico*, sobre todo aquéllos que pudieran ser transmitidos a futuras generaciones celulares, juegan un papel crucial en la relación con enfermedades genéticas, malformaciones congénitas y cáncer.<sup>40, 62</sup>

##### **2.7.4.1. Aberraciones numéricas.**

Las *aberraciones numéricas* son aquéllas que manifiestan un cambio en el número de cromosomas presentes en la célula, ya sea por ganancia o pérdida (conocido como *aneuploidía*) o bien, por la adición de uno o más juegos enteros de complementos haploides (*euploidía*) como lo son las células poliploides y las endopoliploides discutidas anteriormente.<sup>62, 65</sup>

Las aberraciones numérica son originadas, principalmente, por el proceso de no-disyunción en la mitosis y meiosis celular (Apéndice H). La pérdida de un único cromosoma resulta en monosomía. La ganancia de uno o dos cromosomas homólogos se refiere como trisomía y tetrasomía respectivamente. La evaluación de aneuploidías y poliploidías ocasionadas por diversos agentes exógenos, como lo es la radiación ionizante, es posible visualizarla con tinción simple convencional, si bien la identificación de los cromosomas ganados o faltantes requiere de tinciones especiales.<sup>62, 65</sup>

\*Más allá del análisis convencional de las aberraciones cromosómicas, un método usado para la detección del daño cromosómico causado por mutágenos es aquel relacionado con el número de micronúcleos en las células, después de la primera mitosis *in vitro*.<sup>64</sup>

\*\*Otros agentes exógenos independientes de la fase S son la bleomicina, algunos antibióticos y las endonucleasas de restricción, llamados genéricamente como *radiomiméticos*.<sup>62</sup>

### 2.7.4.2. Aberraciones estructurales.

Las *aberraciones cromosómicas estructurales* representan cambios en la forma y tamaño de los cromosomas, como resultado de la interacción (reunión) o falla de interacción, entre dos o más “rupturas” en los brazos cromosómicos. Una clasificación inicial se basa en la localización de estas rupturas (para el caso simple de dos únicas), y los agrupa en los rearrreglos colectivamente denominados como “intercambios” (*exchanges*) y en las “rupturas o discontinuidades típicas” (*breaks*), según Revell (Tabla 2.8 y Figura 2.6) <sup>62,66,67</sup>

- a) Intercambios: rupturas en diferentes cromosomas (no homólogos u homólogos).
- b) Intra-cambios interbrazo: rupturas en brazos opuestos, con respecto al centrómero, de un mismo cromosoma.
- c) Intra-cambios intrabrazo: ambas rupturas se localizan en el mismo brazo del cromosoma.
- d) Rupturas o discontinuidades (*breaks*): el desprendimiento, aparentemente completo, de un cromosoma o brazo de cromatina sin ninguna asociación obvia con un evento de “intercambio”. Resulta difícil diferenciarlas de las lesiones acromáticas, brechas o *gaps* (segmentos de tamaño variable que no se tiñen y no proporcionan fragmentos acéntricos en la anafase). <sup>62</sup>

Casi todas las aberraciones pueden agruparse dentro de esta clasificación, bajo una de ellas, o en combinaciones de estas categorías. De acuerdo al tiempo celular en el cual se originaron, podemos encontrar aberraciones **de tipo cromosoma o de tipo cromátida**. La interacción de dos rupturas únicas para formar un intercambio, puede darse de dos maneras distintas: asimétrica o simétrica y también se encuentran representadas en la Figura 2.6: <sup>62,67</sup>

1. Asimétrica (A) o no balanceada: La interacción siempre resulta en un fragmento acéntrico, una porción de cromosoma sin centrómero, el cual no se unirá al huso mitótico en la mitosis y por tanto, se perderá eventualmente, causando enormes deficiencias genéticas y muerte celular. Estas formas generalmente producen dificultades mecánicas en la división celular. <sup>43,53</sup>
2. Simétrica (S) o balanceada: La interacción, a menos que sea incompleta, no genera un fragmento acéntrico, por lo tanto, los cambios estructurales serán transmitidos a las futuras generaciones celulares, en la mayoría de los casos. <sup>62,65</sup>



	Intercambio (interchange)	Intracambio (Intrachange)		Discontinuidades o rupturas
		Interbrazo	Intrabrazo	
<b>Aberraciones tipo-cromosoma</b>				
A	 Dicéntricos	 Anillos	 Delección intersticial	 Delección terminal
S	 Translocación recíproca	 Inversión pericéntrica	 Inversión paracéntrica	
<b>Aberraciones tipo-cromátida</b>				
A		 Intracromátida	 Intracromátida (single minute)	
S			 Inversión paracéntrica	
A		 Intercromátida	 Intercromátida (SU) Delección isocromátida	 NUP NUD Distintas formas de intracambios intrabrazo incompletos, medidos como rupturas.
S				

Figura 2.6. Las cuatro categorías básicas de aberraciones cromosómicas. Se muestran ejemplos de dos formas de lesión de cada una de ellas, cuando estas son teñidas con tinción simple. A: reunión asimétrica; S: reunión simétrica (es claro que algunas aberraciones simétricas no son observables cuando se utiliza este tipo de tinción). SU. Unión de cromátidas hermanas con ambas terminaciones fusionadas lateralmente; Nup, no unión proximal; Nud, unión distal, ausencia de fusión lateral en la posición centromérica o porción acéntrica.<sup>62</sup>

Es importante destacar que los términos de asimetría y simetría no pueden ser aplicados estrictamente cuando una interacción involucra tres o más rupturas. Además, algunas veces el proceso de reunión parece fallar, encontrándose aberraciones observadas en metafase con una ruptura terminal aparentemente abierta (Fig. 2.6). Por tanto, de manera adicional las aberraciones pueden ser clasificadas como “completas” (rupturas terminales re-unidas) o “incompletas” (terminaciones no re-unidas visiblemente), sin embargo, las limitaciones en la resolución microscópica dificultan la certeza de que no existe continuidad.<sup>62</sup>

*Las aberraciones de tipo cromosómico* se generan inmediatamente después de la mitosis, cuando el cromosoma es un único “hilo” o “cadena” (estrictamente una cromátida); por lo que el cambio producido a este nivel, será duplicado cuando la cromatina replique durante la fase S. Todas estas aberraciones, visualizadas durante la subsiguiente metafase bajo tinción simple, presentan afección en ambas cromátidas del mismo locus, pero sólo se pueden observar las formas A de las cuatro categorías de aberraciones, en sus formas más simples. Las formas S sólo pueden observarse si los cambios morfológicos son claros ya sea en el tamaño del cromosoma o bien, en la posición del centrómero (“anormalidades monocéntricas”).<sup>62, 67</sup>

La formación azarosa de las aberraciones de tipo cromosoma, tiene ciertas desviaciones sistemáticas debido a los efectos “proximales” relacionados a los territorios cromosómicos. Cuando las células son irradiadas en  $G_0/G_1$ , los cromosomas ocupan dimensiones mayores de  $(1/3)^3$  en el diámetro del núcleo celular; esto ocasiona una movilidad limitada de la cromatina, por lo que sólo las terminaciones libres de DSB cercanas tienen tiempo de encontrarse e interactuar antes de que sean reparadas ( $\cong 2\mu\text{m}$ ). Los efectos proximales poseen el potencial de probar qué tanto intervienen los diferentes cromosomas en su movimiento relacionado uno al otro, además de que, incorporados a la teoría de ruptura y reunión (Tabla 2.8), permiten la relación cuantitativa de los diversos tipos de aberraciones formadas y la justificación de datos generados por metodologías como FISH y el conteo total-genómico.<sup>67, 68, 69</sup> En la Tabla 2.7 se presentan las aberraciones cromosómicas constitutivas más comunes, así como sus mecanismos de formación, a partir de las DSB que son inducidas por la radiación ionizante.

Por otra parte, la *aberraciones de tipo cromátida* se observan cuando una región cromosómica ha duplicado antes de que la aberración se haya establecido, por lo que sólo una cromátida hermana es afectada en dicho *locus*.\*

\*Un incremento en su presencia se ha observado en células con deficiencias de ATM o de la proteína-quinasa del DNA (DNA-PK).<sup>71</sup>

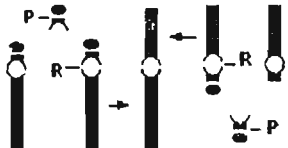
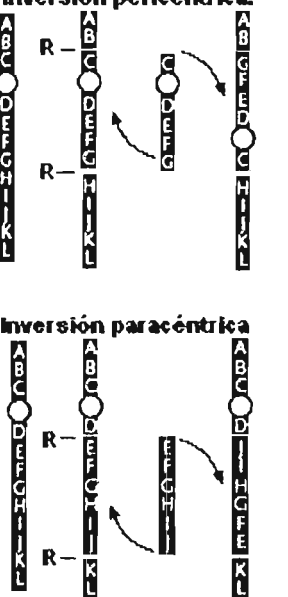
Tabla 2.7. Aberraciones estructurales constitutivas.<sup>65</sup>

Aberración	Características	Mecanismos de formación.
Deleciones terminales e intersticiales.	Involucran la pérdida de una porción de cromatina, por lo que resultan en una monosomía parcial, ya sea de manera terminal o bien, cuando ocurren dos rupturas en el mismo brazo cromosómico, de manera intersticial. Para muchos <i>locus</i> , esto representa una haplo-insuficiencia de función y es suficientemente severa como para causar muerte a un embrión u ocasionar defectos congénitos y retraso mental. Aquellos que involucran genes supresores de tumores conllevan un alto riesgo a cáncer y/o leucemia. La enfermedad de <i>cri-du-chat</i> es causada por una deleción terminal 5p15.2, mientras que los síndromes de Prader- Willi y Angelman (síndromes de genes contiguos*), diferenciados por fenómenos de impronta**, son ocasionados por microdeleciones intersticiales (no observadas con tinciones convencionales sino por FISH), justo abajo del centrómero en el cromosoma 15.	<p>terminal</p> <p>R — P</p> <p>R — R — P</p> <p>intersticial</p>
Anillos.	Los anillos se forman de dos deleciones terminales y fusión de los extremos. Representan inestabilidad mitótica debido a problemas mecánicos durante la replicación. Existen tres tipos de anillos relativamente comunes: largos con mínima pérdida de los segmentos terminales de los brazos cortos y largos, anillos muy pequeños como cromosomas extras en el cariotipo, y los formados del cromosoma X, que se encuentran generalmente en las mujeres con características del síndrome de Turner. Los individuos con anillos presentan muchas de las características de la deleción terminal, incluyendo un retraso en el crecimiento.	<p>R — P</p> <p>R — P</p>
Duplicaciones	Se piensa que las duplicaciones resultan del entrecruzamiento equivocado en regiones donde el genoma presenta secuencias altamente repetitivas. Las duplicaciones resultan en trisomía parcial, y comparadas con las deleciones, presentan un efecto medio, pero comparten muchas de las características clínicas. Pueden ser de dos tipos: directas o inversas, por lo que el orden génico en los <i>loci</i> puede mantenerse de acuerdo a la posición del centrómero o puede encontrarse invertido, exhibiendo bandas reversas, respectivamente. Trisomías parciales también pueden ocasionarse por translocaciones o a través de la recombinación en heterocigotos para una inversión. Ejemplos de Síndromes ocasionados por duplicación y microduplicación son el “Ojo de gato” y el Síndrome de Beckwith-Wiedemann, respectivamente.	<p>Duplicación directa</p> <p>Delección.</p>
Translocaciones	Las translocaciones involucran rupturas en dos cromosomas diferentes con un intercambio de segmentos. En los humanos, existen dos tipos de translocaciones principales: las translocaciones recíprocas en las cuales no existe pérdida de cromatina, y las translocaciones Robertsonianas en las que los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos se unen con pérdida de los brazos cortos (satélites) formando un solo cromosoma, con la posibilidad de poseer dos centrómeros (dicéntricos), dependiendo de los puntos de ruptura. La identificación de portadores de ambas translocaciones se realiza generalmente por generar progenie no balanceada o infertilidad.	<p>Translocación recíproca</p> <p>R — R</p>

\* Los síndromes de genes contiguos o microdeleciones, involucran la pérdida de una serie de genes íntimamente relacionados que también pueden ser el resultado de duplicaciones.<sup>65</sup>

\*\*Los genes improntados son aquellos que tienen una expresión diferente dependiendo del progenitor del cual se heredan, generalmente sólo se expresa el alelo heredado de uno de los padres, existiendo una monosomía funcional para este locus.<sup>65</sup>

Continuación Tabla 2.7. Aberraciones estructurales constitutivas.<sup>65</sup>

Aberración.	Características. <sup>65</sup>	Mecanismos de formación.
Continuación.. Translocaciones	<p>El portador de una translocación generalmente no posee efectos fenotípicos debido al rearrreglo, excepto por las posibles anomalías reproductivas que incluyen la infertilidad, abortos espontáneos y la descendencia anormal. Las translocaciones que reposicionan proto-oncogenes pueden resultar en la desregulación del ciclo celular y el desarrollo de tumores y leucemia. En las translocaciones recíprocas y Robertsonianas, el apareamiento de homólogos se encuentra alterado en la meiosis formando en paquíteno cuatrivalentes y trivalentes, respectivamente, con patrones característicos de segregación (Apéndice H) que afectan a la progenie cuando son fertilizados por un gameto normal, y dependiendo de qué cromosomas se encuentren involucrados. Por ejemplo, por medio de translocaciones Robertsonianas, se observan las trisomías compatibles con la vida, 13 y 21 (Síndrome de Patau y Down, respectivamente), mientras que todas las monosomías y las trisomías que involucran otros acrocéntricos se perderán completamente como abortos espontáneos.</p>	 <p>Translocación Robertsoniana</p>
Inversiones	<p>Las inversiones pericéntricas y paracéntricas se forman por medio de dos rupturas en el mismo cromosoma, con un rearrreglo de los dos extremos. Pueden portarse en el estado heterocigoto sin presentar efecto fenotípico alguno; no así cuando se lleva a cabo la meiosis, donde es necesario el apareamiento entre cromosomas homólogos para que la recombinación se lleve a cabo, por lo que se forman <i>asas</i> para permitirlo y sólo se llega a formar un gameto anormal cuando un número impar de recombinaciones (entrecruzamiento) ocurre dentro de la estructura del loop; dando como resultado una cromátida recombinante que posee ambos segmentos duplicados y un segmento deletado, por ejemplo, la duplicación de un segmento terminal de brazo corto con delección del segmento terminal del brazo largo o viceversa.</p> <p>Las inversiones pericéntricas involucran rupturas en brazos distintos del mismo cromosoma, por lo que el centrómero está incluido en el segmento invertido, cambiando los patrones de bandas y posiblemente la forma del cromosoma, debido al movimiento del centrómero, mientras que en las inversiones paracéntricas el cromosoma es formado cuando ambas rupturas ocurren en el mismo brazo y por lo tanto, el centrómero no está incluido en el segmento invertido. Esto altera el patrón de bandas pero no la forma del cromosoma. La re-localización de protooncogenes en cromosomas invertidos puede activar oncogenes e interrumpir la regulación del ciclo celular causando varios tipos de cáncer.</p>	 <p>Inversión pericéntrica</p> <p>Inversión paracéntrica</p>

La presencia de cromátidas hermanas propicia que puedan existir interacciones y reunión entre ellas, produciendo un nuevo rango de aberraciones intra-cambio (intercromátidas), no posibles para las aberraciones de tipo cromosómico ( $G_2$  y S). Además, debido a que, para una dosis dada de radiación, las cromátidas hermanas tienden a adherirse fuertemente una a la otra justo antes de la metafase, siempre hay muchas más y más variadas clases de aberraciones de tipo cromátida, que de tipo cromosómico.<sup>62, 67</sup>

Sin embargo, aquéllas aberraciones que sobreviven a la división celular y que son transmitidas a las generaciones subsiguientes, se vuelven por duplicación, aberraciones de tipo cromosómico, por lo que son denominadas “secundarias” ó “derivadas”. La mayoría de las aberraciones encontradas en la clínica y en los estudios del cáncer son de este tipo y es poco probable deducir su origen real.<sup>62, 67</sup>

Existen diversos sistemas descriptivos de clasificación y conteo de aberraciones. En particular, el ISCN (International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature, 1995)<sup>70</sup> es el sistema internacional de referencia más ampliamente utilizado para los diversos estudios clínicos. Sin embargo, las clasificaciones particulares se vuelven cada vez más necesarias, por lo que algunas de las aberraciones constitutivas más comunes (Tabla 2.7), poseen sus nombres propios (anillos, dicéntricos, translocaciones, etc.) y en base a ellos, son identificadas y referidas.

#### **2.7.4.3. Teorías de origen de las aberraciones estructurales.**

Lo que es observado al microscopio es el resultado de una larga cadena de eventos, resumidos en la inducción (localización de las lesiones relevantes, como una ruptura, en la molécula blanco), la iniciación (reunir a las lesiones de tal forma que puedan interaccionar), la producción (el establecimiento de una entidad estructural) y la modificación (el cromosoma es observado como una estructura altamente organizada y condensada) de lo que en un principio fue originado a causa de las diversas fuentes endógenas y exógenas a las que está expuesto el material genético<sup>72\*</sup>.

Así, existen tres teorías básicas del origen de las aberraciones cromosómicas estructurales y éstas son ejemplificadas en la Tabla 2.8

\*Dentro de los modelos cinéticos de la formación de aberraciones cromosómicas inducidas por la radiación, “la cadena formal de continuidad y tiempo de Markov” constituye el mayor esfuerzo, ya que trata con la reparación de las rupturas del DNA de una manera estocástica y estima los rendimientos de restitución e intercambio.<sup>72</sup>

Tabla 2.8. Teorías de formación de aberraciones cromosómicas estructurales.<sup>61, 62, 73</sup>

Teoría	CARACTERÍSTICAS GENERALES	POSTULADOS
<b>Modelo de ruptura y recombinación</b>	Desarrollada y formalizada por Sax y Lea a partir de 1930 y hasta 1941, la teoría ofrece explicaciones conceptuales plausibles a muchas de las observaciones cualitativas y cuantitativas, por lo que es la más popular. Sin embargo, el error más grande en esta teoría a través de los años, ha sido la ecualización de estas “rupturas primarias” a las rupturas de doble cadena, cuando sabemos inequívocamente que se pueden producir en los cromosomas, numerosas DSB, sin ninguna pérdida de la integridad genética; además de que por ningún medio microscópico se han podido observar físicamente las DSB. “Es decir, si no hay ruptura no hay intercambio”. <sup>61, 62</sup>	Propone que la radiación ocasiona “rupturas primarias” en la “espinas dorsal” (hoy sabemos que involucra la estructura primaria de condensación del DNA) de una de las cadenas o “hilo” cromosómico (cromonema); ruptura que posee uno de los tres siguientes destinos <sup>62</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Re-unión subsiguiente, a fin de restaurar el cromonema original (restitución), y así permanecer sin detección (cerca del 90% debe tomar este curso de acuerdo a lo observado <i>in vivo</i>, p.ej. los fragmentos cromosómicos).<sup>73</sup></li> <li>• Unión con el extremo de otra ruptura cerca en tiempo y espacio (re-unión ilegítima) para formar una aberración visible o invisible (p.ej. los dicéntricos*).<sup>73</sup></li> <li>• Permanecen sin interactuar y por tanto son observadas en metafase como una ruptura abierta: el residuo no-unido e irrestituible, de una ruptura primaria.<sup>61, 62</sup></li> </ul>
<b>Modelo de lesión y recombinación</b>	Fue introducida por Revell en 1959, basándose en sus estudios con agentes alquilantes, donde observó que los productos formados eran cualitativamente idénticos a los producidos por la RI, aún cuando aquéllos no generan “rupturas primarias” en el DNA, sino una lesión definida introducida a la cromatina; notando que la falla en la re-unión era una característica frecuente en las aberraciones de tipo cromátida, de ambos tipos de exposición. La principal diferencia con la primera teoría es que todas las aberraciones (incluyendo las rupturas) son originadas por un proceso (o falla) de intercambio o interacción, incluyendo a las propias rupturas. Es decir, “Si no hay intercambio, no hay ruptura.” <sup>61, 62</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El daño inicial no es una “ruptura” sino una lesión inestable que no rompe de manera continua la cromatina y que puede decaer hasta estabilizarse o volverse semi-estable (reversible), iniciándose un intercambio de <i>apareo</i> para establecer la entidad estructural (inter.o intra-cambio) de manera irreversible.</li> <li>• En una proporción de casos, el proceso de intercambio falla y se presenta incompleta en la metafase, con un par de extremos aparentemente no-unidos.</li> <li>• En los intercambios de tipo cromátida intrabrazo incompletos, la condensación/ contracción para la preparación en la mitosis puede llegar a disfrazarlas, por lo que pueden llegar a considerarse como rupturas cromatídicas (secundarias) en las metafases. Sin embargo, Revell las llama <i>discontinuidades</i> (Fig 2.6), a fin de evitar confusiones con las ideas clásicas.<sup>61, 62</sup></li> </ul>
<b>Modelo de lesión y recombinación</b>	En 1978 Chadwick y Leenhouts intentaron unificar las teorías antes mencionadas, con considerable éxito, basándose en una lesión común: las rupturas de doble cadena y su reparación, utilizando como referencia sus estudios de relación en curvas de dosis-respuesta (capítulo 3). La teoría tiene características atractivas y ha recibido cierto apoyo de diversos experimentos realizados en la última década, con tinciones moleculares como FISH. Sin embargo, es obvia la necesidad de traer numerosas lesiones a una proximidad para la formación de un intercambio complejo, un problema que es difícil, dada la pequeña densidad de DSB por unidad de volumen, a aquellas dosis donde las interacciones complejas son frecuentes. <sup>61, 62</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los intercambios simples (dos-lesiones) provienen de la interacción de una DSB con cromatina local no dañada.</li> <li>• La reparación de la mayoría de las rupturas es realizada por la maquinaria de recombinación que involucra la formación de DNA heterodúplex, y es acompañada por la producción enzimática de DSB adicionales (Resnick, 1976), originando un número importante de aberraciones o rearrreglos de “intercambio”, requiriéndose la homología cromosómica sólo a nivel local, por lo que, considerando la enorme cantidad de DNA en el núcleo y la extensión de secuencias altamente repetitivas, no parece descabellado que las DSB sean los bordes de recombinación. De hecho, uno puede visualizar que la emergencia puede forzar el empleo de la homología parcial y por lo tanto, generar errores, aberraciones e intercambios incompletos.**</li> <li>• Las aberraciones complejas se pueden formar por medio de múltiples de éstos procesos, involucrando cromosomas comunes.<sup>61, 62</sup></li> </ul>

\*Vyas y cols., encontraron que los fragmentos cromosómicos se restituyen con el tiempo, mientras que los dicéntricos se forman muy rápidamente, con una frecuencia que permanece, a pesar del decremento en el número de rupturas cromosómicas en tiempos posteriores de recuperación.<sup>73</sup>

\*\* Bajo FISH se demostró que existen secuencias específicas en los brazos teloméricos y éstas también pueden ser los “sitios blanco” para el intercambio.<sup>61, 62</sup>

### 2.7.5. Intervención de la LET en la incidencia de las distintas aberraciones tipo cromosómicas estructurales (inter-cambios y rupturas vs intra-cambios).

Desde los años de 1940 y 1970, Sax y Savage respectivamente, han reportado una relación característica entre las aberraciones de tipo cromosoma que involucra a los dicéntricos (inter-cambio) con los anillos (intra-cambio). Dicha relación D/R o F es significativamente menor para los neutrones que para los rayos X o  $\gamma$ , por lo que se ha propuesto que una relación D/R baja puede ser utilizada como una “huella digital” (“*fingerprint*”) para las radiaciones de alto LET.<sup>69, 74</sup>

Una explicación ofrecida para estas observaciones es que los rupturas espacialmente cercanas\* favorecerán los intra-cambios (anillos) en comparación con los Inter-cambios (dicéntricos), debido a los **efectos proximales**; mientras que las rupturas al azar y más dispersas originadas por las radiaciones de bajo LET, favorecerán la situación adversa, elevando la relación D/R (Tabla 2.9).<sup>69, 74</sup>

**Tabla 2.9. Características e incidencia de aberraciones cromosómicas de acuerdo al LET.**<sup>69, 74</sup>

Radiaciones de alto LET.	Radiaciones de bajo LET
Se favorecen las aberraciones de tipo intra-cambio	Se favorecen las aberraciones de tipo inter-cambio
Mayor incidencia de anillos. La relación D/R es baja	Mayor incidencia de dicéntricos. La relación D/R es alta
Los cromosomas están localizados y las terminaciones libres pueden moverse sin relativa obstrucción a distancias largas en el mismo cromosoma (substantialmente menores de $1\mu\text{m}$ ).	Los movimientos de las terminaciones libres de los cromosomas tiene un límite ( $1-2\mu\text{m}$ ). La frecuencia de inter-cambios entre tres cromosomas es menor ya que es difícil acercar tres cromosomas.
Cuando la energía de neutrones decrece por debajo de los $100\text{keV}$ , los protones entran a dimensiones nanométricas análogas a la de los Rayos X suaves. Se esperaría que su efectividad biológica decreciera ya que el LET de los protones baja; sin embargo, ésta no decrece e implica, nuevamente, el efecto causado por los efectos proximales al nivel sub- micrométrico.	La frecuencia de aberraciones cromosómicas para los rayos X suaves, que producen electrones en el rango nanométrico, es mayor a menor energía del fotón (proyecciones cortas del electrón), incrementando la interacción de las DSB's, de $100\text{ nm}$ a menos de $10\text{ nm}$ para efectos proximales; si bien también pueden ocasionarse por el incremento en el número de DSB's
La frecuencia de deleciones intersticiales es aún mayor que la de los anillos, mientras que la de las inversiones es comparable; la frecuencia de inversiones paracéntricas es probablemente comparable a la de los anillos acéntricos	La frecuencia de aberraciones cromosómicas con iones moleculares es consistente a la de los rayos X suaves, ya que mientras la separación promedio entre los pares de iones decrece, las aberraciones cromosómicas se incrementan (dicéntricos, translocaciones y rupturas).
Las aberraciones formadas son generalmente el resultado de intra-proyecciones que ocasionan rupturas separadas por distancias cortas, menores a los $100\text{nm}$ . El incremento de dosis contribuye a las aberraciones formadas por la acción de inter-proyecciones.	Las aberraciones formadas son el resultado de inter-proyecciones que ocasionan rupturas separadas por distancias mayores a $100\text{ nm}$ . Por tanto, se espera que las aberraciones de “rearreglo” se generen a mayor tiempo que aquellas formadas por radiaciones ionizantes densas, debido a los efectos proximales.
Conforme la dosis se incrementa a un nivel en donde existen múltiples proyecciones dentro del núcleo, la distribución espacial de las rupturas cromosómicas empezará a revertirse a aquella observada a bajas LET.	El análisis de las relaciones dosis-respuesta recae en los distintos modelos existentes hoy en día, sin embargo, es clave considerar que la frecuencia de las aberraciones cromosómicas observadas depende de la dosis y el tiempo de exposición y que éstas son acumulativas.

### 2.7.6. Los trabajadores hospitalarios como el personal más consistentemente expuesto a la RI (rayos X): Formación de aberraciones cromosómicas *in vivo*

Los estudios pioneros llevados a cabo en los primeros radiólogos registraron a estos físicos como el grupo ocupacional más consistentemente expuesto a la radiación ionizante (Matanoski y cols., 1984, tomado de Bonsái y cols., 1997). A través de los años, los estudios forjados en linfocitos de sangre periférica, al personal médico, paramédico y los cada vez más ampliamente reclutados técnicos radiólogos involucrados en la manipulación de la RI de **bajo LET**, como los rayos X de diagnóstico, han permitido la relación de los diferentes tipos de aberraciones cromosómicas encontradas, con las dosis a las que ellos se encuentran expuestos; de forma tal que se puedan establecer parámetros biológicos cuantificables (biomarcadores) para su control (Biomonitoreo y curvas dosis-respuesta en Cap. 3).<sup>27</sup> Algunas de estas publicaciones se presentan en la Tabla 2.10.

**Tabla 2.10. Frecuencia de aberraciones cromosómicas encontradas *in vivo* en el personal ocupacionalmente expuesto a bajas dosis de radiación ionizante, en linfocitos de sangre periférica.**

Publicación en cuestión.	Resultados observados.
Stewart y Sanderson en 1961 y Conen en 1963. <sup>21</sup>	Demostaron anomalías cromosómicas en individuos que recibieron una exposición menor de 0.3 y 2.0 rad de rayos X. [Tomado de Jha y Sharma].
Norman y cols., 1964. <sup>21</sup>	Encontró cerca de 0.77% de dicéntricos en linfocitos de radiólogos expuestos a dosis acumulativas de 10-25 rad durante su periodo de empleo [Tomado de Jha y Sharma]
Bigatti y cols., 1988. <sup>75</sup>	Encontraron una diferencia significativa en el grado de aberraciones cromosómicas (CA) del POE con respecto a controles no expuestos, en donde hallaron además, una diferencia entre las personas fumadoras y no fumadoras. No encontraron esta última correlación entre el personal expuesto, ni con respecto a sus años de exposición.
Jha y Sharma, 1991. <sup>21</sup>	Encontraron elevadas frecuencias de dicéntricos y acéntricos en personal que maneja las maquinarias de rayos X. Calcularon, por extrapolación de curvas dosis-respuesta, que las dosis de radiación absorbidas eran de entre 0.13 y 0.17 Gy, es decir, dosis por encima de las permitidas para todo el cuerpo de 0.05 Gy/año, sin tendencia por el sexo o por el tiempo del empleado en dicha actividad.
Barquinero y cols., 1993. <sup>25</sup>	Personal expuesto a dosis de entre 1.6 a 42.71 mSv, mostró un incremento significativo en aberraciones estructurales de tipo cromosómico, siendo los fragmentos acéntricos la alteración más frecuente, por lo que los sugieren como un indicativo de exposición a dosis realmente bajas, aún cuando no se observó una correlación dosis-efecto. También se demostró un incremento significativo en la incidencia de anomalías numéricas (hiperploidías).
Kasuba y cols., 1994. <sup>76</sup>	No encontraron diferencias significativas en la frecuencia de aberraciones cromosómicas encontradas. Sugirieron que la exposición a los distintos mutágenos ambientales genera la necesidad de evaluar radiaciones de fondo regionales, de tal forma que se empleen en la interpretación y reconocimiento de los patrones de respuesta en el POE a agentes mutágenos físicos y químicos.
Re-análisis de estudios citogenéticos en cuatro laboratorios Italianos en el periodo de 1965-1993, Bonsái y cols., 1997. <sup>27</sup>	Se encontró una frecuencia incrementada de aberraciones de tipo-cromosómico, en ortopedistas, radiólogos, anestesiistas y enfermeras dentro de las ocupaciones paramédicas, observándose una relación de reducción de dicha frecuencia al eliminar la dosis en relación con el tiempo; por lo que se sugirió el conteo total de este tipo de aberraciones (CA), como un biomarcador de la exposición a este tipo de radiación.
Rozgaj R y cols., 1999. <sup>77</sup>	Encontraron un incremento en el grado de aberraciones cromosómicas en el POE, sin diferencia significativa entre las distintas ocupaciones paramédicas y entre aquellos trabajadores que se encuentran expuestos a otro tipo de agentes mutágenos, como los anestésicos.



### 2.7.7. Efectos genéticos a largo plazo de la exposición a la RI: Implicación de las aberraciones cromosómicas y la mutagénesis en el cáncer .

Los primeros estudios que publicaron un incremento de riesgo al cáncer en sujetos sanos con grandes niveles en el grado de aberraciones cromosómicas (CA), son aquéllos publicados en 1994 y 1995 por Hagmar y Bonassi en donde utilizaron el biomonitoreo del daño genotóxico para dos estudios de seguimiento [Tomado de Bonassi y cols., 1997]. Otros autores como Smerhovsky utilizaron simplemente la frecuencia de aberraciones cromosómicas, para publicar por ejemplo, que tan sólo un incremento del 1% en dicha frecuencia incrementaría el riesgo del cáncer hasta en un 64%. La relación del riesgo de cáncer también se ha tratado de establecer en función de la edad (Stevens y cols., 1996 y Ritz y col., 1999) y como el resultado de estudios de mortalidad (IARC, 1994 y Gustavsson y cols., 1999), siendo la población más ampliamente estudiada la de los 86, 500 sobrevivientes en Hiroshima y Nagasaki, que han revelado un exceso de algunos cientos de muertes, debidas al cáncer. Sin embargo, como cerca de la mitad de la población aún se encuentra con vida, estudios adicionales son necesarios para obtener la experiencia completa del grupo.<sup>14, 17, 27, 30, 78, 79, 80, 81, 82</sup>

La pérdida de control en el compromiso de la división celular parece ser un paso importante en la progresión del cáncer humano; sin embargo, es posible que la desregulación de otros eventos en el ciclo celular también puedan contribuir a la neoplasia: la inestabilidad cromosómica y la aneuploidía , dos consecuencias prominentes de los puntos de verificación defectuosos de la mitosis, son también señales importantes encontradas en el cáncer.<sup>60, 83</sup>

#### 2.7.7.1. Desregulación de la proliferación en el ciclo celular.

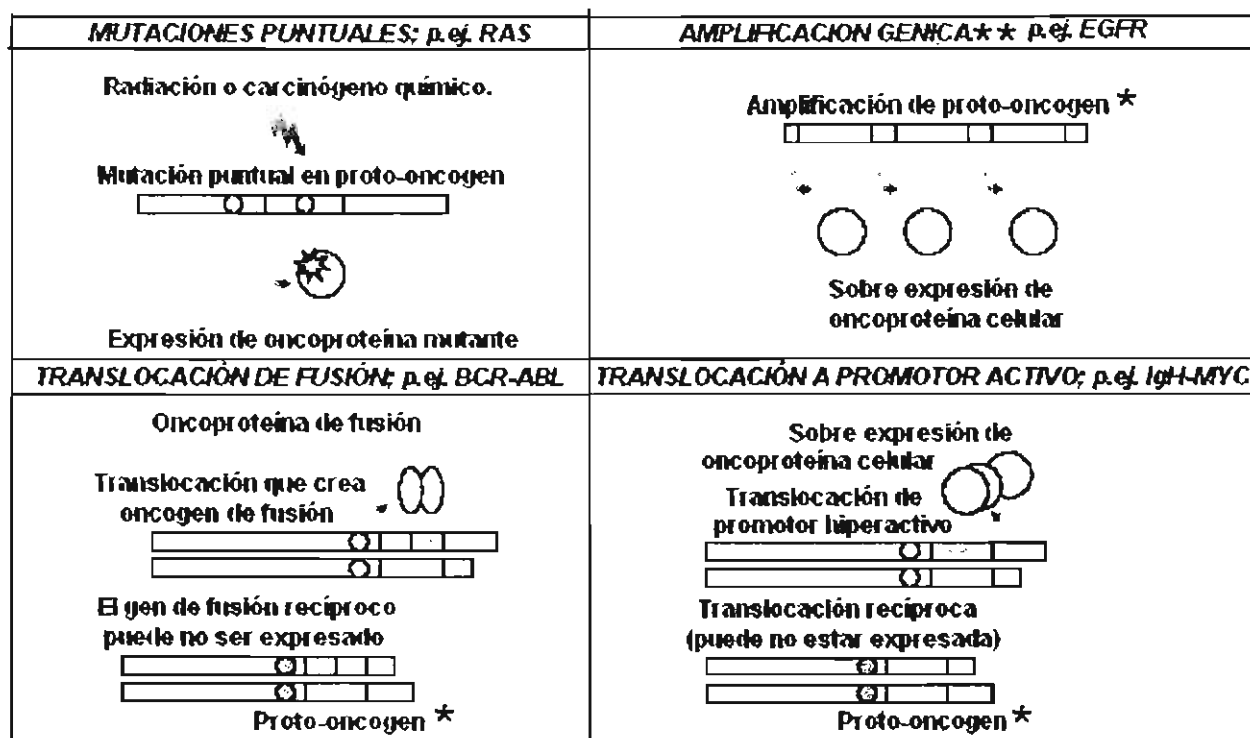
La *desregulación en la proliferación celular* puede generarse de dos maneras distintas: a través de la pérdida de genes que normalmente chequean el crecimiento celular (**genes supresores de tumores**) o bien, por la ganancia en la función de genes que ya sea promueven la proliferación celular, o bien, previenen la muerte celular (**oncogenes, Onkos**, tumor).<sup>84</sup>

La mayoría de los oncogenes involucrados en los tumores humanos son celulares (también existen los virales); es decir, genes que están presentes en el genoma normal y que son desregulados o activados por mutación. Existen cuatro mecanismos de activación de los oncogenes celulares: (1) por incremento del número de copias del gen; (2) a través de la alteración de la secuencia codificante, por delección o mutación puntual; (3) por rearrreglos cromosómicos y (4) por secuencias o proteínas virales que promueven su transcripción.<sup>84</sup>

La **amplificación** como ruta de activación oncogénica es un proceso pobremente entendido, en donde numerosas megabases del material cromosómico son típicamente copiadas en tándem, arriba de 50 o 100 veces (Fig. 2.7\*\*) y puede resultar en porciones disparejas de material replicado que es transmitido a la progenie, o puede ser reintegrado dentro de otro cromosoma. Parece típica de los tumores sólidos, más que de las neoplasias hematológicas.<sup>84</sup>

Las **mutaciones puntuales e intragénicas** pueden alterar la secuencia de nucleotidos que codifican para una proteína, con su correspondiente cambio de función. Si la proteína juega un papel importante en el crecimiento u otras vías de transducción de señales, la pérdida de la función no tendrá ningún efecto, a menos que ambos alelos se vean afectados (p.ej. en los genes supresores de tumores); pero la ganancia de función puede resultar en la proliferación acelerada del cáncer (como en RAS, identificada en el 80% de los carcinomas pancreáticos y el 40% de los colorectales).<sup>84</sup>

Fig. 2.7. Mecanismos de actividad oncogénica celular.<sup>84</sup>



\*Los proto-oncogenes son genes que codifican para proteínas que funcionan en vías celulares esenciales, con una actividad proliferativa, y/o pro-supervivencial, y/o como un inhibidor de la diferenciación. Estas funciones son gobernadas en la célula por factores en el ambiente extracelular como el contacto célula-célula y los factores de crecimiento, así como por señales provenientes de la superficie celular hacia el núcleo, en señales en cascada.<sup>83, 84</sup>

\*\*Los amplificados se localizan episomalmente; como en los oncogenes EGFR, NEU y CCND1, del receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR, el receptor relacionado erbB2 y la ciclina D1, respectivamente.<sup>84</sup>

Por último, la activación de oncogenes también puede llevarse a cabo a través de rearrreglos cromosómicos, como en las **translocaciones, deleciones intersticiales o inversiones**. El establecimiento de los diferentes rearrreglos cromosómicos genera que el gen involucrado se encuentre bajo nuevas condiciones de control transcripcional provocando su sobreexpresión, su hiperactividad en aquel gen truncado, o provocando una onco-proteína híbrida con funciones combinadas en el gen fusionado a otro. Las neoplasias hematológicas\* se han asociado de manera particular con los rearrreglos cromosómicos, como por ejemplo, en la fusión de un gen resultado de la translocación de *ABL* en el cromosoma 9 hacia el *locus BCR* del 22 (el cromosoma Filadelfia), que genera la resultante cinasa de tirosina *BCR-ABL*, la cual ha sido confirmada como la alteración genética responsable de la leucemia mieloide crónica (LMC); o bien, la translocación típica en linfocitos de células-B (*BCL-*), que resulta en una variedad de genes, comúnmente llamados de “leucemia/linfoma”, y en donde cualquier gen translocado sobre la misma localidad, será sobre expresado a niveles altos, como *MYC* en el linfoma de Burkitt, *BCL2* en el linfoma folicular ó *CCND1* en el linfoma de células capilares.<sup>83,84</sup>

#### 2.7.7.2. La inestabilidad genómica y los efectos proximales (*bystander effects*).

Según el dogma clásico de la radiobiología, inmediatamente después de una exposición a la RI se generan cambios irreversibles en el DNA, que pueden inducir una diversidad de efectos de manera directa o indirecta (sección 2.3), ya sea durante la replicación del DNA o bien después del proceso de reparación enzimática del daño (mecanismos de respuesta y defensa biológicas).<sup>83, 86, 87, 88</sup>

Dicho paradigma se ha desafiado por los efectos observados en células que NO han recibido una exposición directa a la RI. Éstos efectos se han demostrado en células descendientes de células irradiadas (**inducción de la RI a la inestabilidad genómica-RIGI**) y en células que se encontraban en contacto con células irradiadas ó que recibieron de éstas, determinadas señales o factores (**inducción de la RI a los efectos proximales\*\* - RIBE, Apéndice I**).<sup>87, 89, 90, 91</sup>

En general, la inestabilidad genómica refleja de manera clonal, la transmisión de los cambios generados por la RI (o la tendencia en el incremento de cambios), y es dependiente de la LET, la radiación de fondo y la dosis; mientras que los efectos proximales reflejan la “transferencia del daño” de una célula irradiada a otra que no lo es, independientemente de la dosis.<sup>83, 86, 87</sup>

\* La incidencia primordial en infantes (leucemias), es observada cerca de lugares que rodean instalaciones nucleares (Sumner D., 1990 y Óbice y cols., 1991).<sup>85</sup>

\*\*Descrito por primera vez en 1954 por Parsons y cols. y retomado más drásticamente en la década de los noventa, hasta ser denominado como “efectos proximales” por Djordjevic en el año 2000.<sup>84</sup>

Dentro de la inestabilidad genómica, recientemente se ha estudiado en líneas germinales, a la **Inestabilidad de Microsatélites** (MIN), debida a mutaciones constantes en estas secuencias características y otras secuencias altamente repetitivas. Ésta se ha encontrado asociada con cánceres hereditarios en pacientes, como las familias con cáncer de colon sin poliposis (HNPCC).<sup>84</sup>

Además, en una publicación reciente se ha sugerido a los microsatélites relativamente cortos (menores de 500pb), así como a los minisatélites (los *loci* más inestables del genoma), como marcadores potenciales para el monitoreo de mutaciones germinales en humanos.<sup>92</sup> En base a los estudios generados en la población afectada por los accidentes de Chernobyl, se provee la primera evidencia experimental de la inducción de mutaciones por la RI, en el incremento del grado de mutaciones germinales en humanos\*; sin embargo, otros investigadores no han encontrado dicha correlación, sobre todo en las poblaciones más ampliamente estudiadas, como lo son los sobrevivientes en Hiroshima y Nagasaki. En ellos se ha encontrado un incremento de algunos cientos de muertes, debidas al cáncer, así como la detección de un aumento significativo de enfermedades cardiovasculares\*\* (Hayashi y cols., 2003), más no un incremento en el grado de mutaciones en microsatélites, si bien, como cerca de la mitad de la población aún se encuentra con vida, estudios adicionales son necesarios para obtener la experiencia completa del grupo.<sup>14, 17, 83, 92, 93, 94</sup>

Adicional a la inestabilidad de microsatélites encontrada en las células cancerosas, se han encontrado mutaciones en los genes que codifican para p53 y otras proteínas clave de los puntos de chequeo en G2/M (*ATM, CHK2 y BUB1*), que resultan en la inestabilidad genómica, así como la observación de que la mayoría de las células cancerosas son **aneuploides**. Esta **inestabilidad cromosómica** (CIN), es típicamente visualizada en la mayoría de los tumores sólidos de senos, próstata, faringe y pulmón, además de otras anormalidades citológicas que ocurren durante la mitosis, como centrosomas anormales, husos multipolares y cromosomas retrasados. Adicionalmente se ha observado que algunos genes específicamente implicados en la regulación mitótica, se encuentran sobre expresados en tumores (como por ejemplo los que codifican para la Aurora-A, la securina y la survivina)\*\*\*. Sin embargo aún es muy controversial si estas características típicas de inestabilidad de las células cancerosas son la base para su desarrollo, o más bien, su consecuencia.<sup>83, 86, 90, 97</sup>

\*El grado de mutación considera la interacción entre el grado de la lesión que ocurre (daño genético) y el grado de reparación del daño. Es el resultado del balance entre la producción y la corrección de los errores.<sup>95, 96</sup>

\*\*Estudios epidemiológicos a gran escala sugieren que aún incrementos pequeños en los niveles de la proteína C reactiva (PCR), que provee una indicación precisa de los niveles de inflamación, pueden ser interpretados como un factor de riesgo importante en la inflamación que puede ser útil para la predicción susceptible en el infarto del miocardio y las enfermedades arteriales periféricas.<sup>94</sup>

\*\*\*Algunos agentes antineoplásicos actúan en la señalización de los puntos de chequeo que inhiben la entrada o la progresión a través de la mitosis. El recientemente desarrollado STI-571 (Gleevec), inhibe a la cinasa BCR-ABL y ha mostrado una notable eficacia en el tratamiento de la LMC, además de una toxicidad muy baja.<sup>83, 84</sup>

Publicaciones recientes señalan que los efectos proximales pudieran producirse originalmente *in vivo*, generando nuevas hipótesis y propuestas en relación a la etiología de las metástasis cancerosas.\* Brooks (2004), ha manifestado que a dosis bajas, los efectos proximales y el riesgo de cáncer están limitados al órgano donde la dosis de radiación es depositada, mientras que a dosis altas se producen factores clastogénicos\* que son liberados hacia la sangre y pueden influir en el riesgo hacia los órganos que no se encuentran expuestos directamente a la RI, sugiriendo, por tanto, que los órganos responden como una unidad y no sólo como una bolsa de células que actúan de manera independiente <sup>98</sup>

La certeza de que los efectos proximales y la inestabilidad genómica ocurran realmente *in vivo* son por tanto, aún controversiales. Publicaciones recientes han manifestado que ambos procesos pudieran tener un origen epigenético, mediado a través del cambio metabólico intracelular de las reacciones de óxido-reducción (redox),\*\* que contribuirían a la activación de procesos benéficos o perjudiciales en el impacto de los efectos de la RI, como lo son las perturbaciones del ciclo celular, la citotoxicidad, el incremento intracelular de ROS, el intercambio de cromátidas hermanas, la formación de micronúcleos, la transformación oncogénica, las respuestas adaptivas y la radiosensibilización, así como en los procesos inflamatorios y de fibrosis, que son conocidos por su potencial adicional para conferir una predisposición a la malignización. <sup>83, 86, 90, 91, 97</sup>

Sin embargo, es clara la necesidad de conocer si estos procesos pudieran actuar como agonistas, antagonistas o sinergistas en relación a los efectos ocasionados por la RI, así como la relación que pudieran tener con la heterogeneidad genómica entre los individuos y cómo es que pudieran afectar las curvas dosis-respuesta cuando las células los están experimentando. Por supuesto, el conocimiento de los mecanismos que interfieren con dichas consecuencias biológicas, ya sea benéficos o perjudiciales, pueden proveer el discernimiento de cómo podrían ser artificialmente reguladas, mientras que proveen de información nueva para la previsible evaluación avanzada del peligro por la exposición a la RI, incluyendo, tal vez, una evaluación del riesgo individualizada. <sup>83, 86, 89, 90, 97</sup>

\*Se han encontrado similitudes potenciales entre los factores que median los RIBE y las respuestas adaptivas. <sup>99</sup>

\*\*Incremento en la sensibilización de las vías de señales, activación de factores de transcripción, expresión génica y actividades metabólicas que gobiernan la formación de los oxidantes y reductores intracelulares, ocasionado por los radicales libres formados inicialmente en las células irradiadas. <sup>97</sup>

### 3. ESTIMACIONES PARA LA EVALUACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DEL DAÑO BIOLÓGICO OCASIONADO POR LA RADIACIÓN IONIZANTE.

La evaluación del riesgo que ocasiona a la salud la RI debe vigilarse y controlarse de manera individualizada, tanto para el personal ocupacionalmente expuesto (POE), como para cualquier otra persona o paciente expuesto.<sup>34</sup>

La vigilancia y control de la radiación externa es el conjunto de medidas que deben establecerse con objeto de comprobar experimentalmente, y con la periodicidad necesaria, que tanto las dosis recibidas, como los niveles de riesgo existentes, estén dentro de los límites correspondientes a cada zona. Dicha vigilancia incluye la dosimetría de área y la dosimetría personal.<sup>34</sup>

La vigilancia de las áreas e instalaciones de los establecimientos de diagnóstico con rayos X sigue los lineamientos de la NOM-156-SSA1-1996 y la NOM-012-NUCL-1995; mientras que la vigilancia radiológica individual debe contar con un servicio de dosimetría (regulado por la NOM-024-NUCL-1995) autorizado por la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias (CNSNS), y registrado en un expediente individualizado; de tal forma que en ambos, no se rebasen los equivalentes de dosis acumulados, establecidos por la NOM-157-SSA1-1996.<sup>NOM respectivas.</sup>

Sin embargo, aún cuando la vigilancia y el monitoreo de las dosis que recibe el POE se encuentren dentro de los límites permisibles, se ha reportado la incidencia de diversas aberraciones cromosómicas, lo que ha generado una amplia gama de propuestas internacionales para que, con **bio-marcadores del daño**, se establezcan nuevas formas de evaluar las dosis a las cuales el POE se encuentra verdaderamente expuesto (evaluaciones retrospectivas), de forma tal que se adopten las medidas enfocadas a evitar o minimizar cualquier sobre-exposición.<sup>34</sup>

#### 3.1. Dosimetría convencional (estimación directa).

En el mercado existe una gran variedad de medidores de radiación (Apéndice J). Para la evaluación individual, los dosímetros de lectura directa que se utilizan para medir el equivalente de dosis, la dosis absorbida o la exposición, son básicamente capacitores con un electrodo móvil. El capacitor se carga a un voltaje específico, lo que produce una separación determinada de los dos electrodos. Cuando se expone a radiación X o gamma o a ambas, se produce ionización en la cámara que está en función de la exposición recibida, y que se observa a través de un sistema óptico inter-construido en el propio dosímetro\*. <sup>23, 34, Apéndice J</sup>

\*Los dosímetros toman lecturas de la rapidez de exposición del personal que maneja el material radiactivo con el objeto de tomar las medidas de protección radiológicas adecuadas. <sup>23, 34</sup>

Los dosímetros de bolsillo deben ser utilizados por el POE durante su jornada de trabajo y las dosis acumuladas no deben exceder las establecidas en la NOM-157-SSA1-1996. Sin embargo, es una realidad que los bio-marcadores genéticos encontrados actualmente, sobrepasan la dosimetría convencional para la evaluación de las dosis recibidas por el POE, generando además, relaciones en curvas dosis-respuesta que proporcionan una información más amplia de su vigilancia y monitoreo.<sup>23, 34</sup>

### 3.2. Los análisis citogenéticos como dosímetro biológico (estimación inversa).

Los estudios citogenéticos realizados en linfocitos de sangre periférica del POE han mostrado que es posible detectar niveles significativos de daño cromosómico, en el análisis de unos cuantos cientos de células en metafase (Tabla 2.10). Por tanto, diferentes tipos de las aberraciones cromosómicas encontradas, se han propuesto como bio-marcadores específicos del daño inducido por la RI. La cuantificación de dichos bio-marcadores, enfocada para la evaluación del daño ocasionado por la RI a través del tiempo, se denomina Bio-monitoreo.<sup>24, 27, 100, 101</sup>

La evaluación del daño cromosómico en los trabajadores expuestos a los rayos X se encontraba tradicionalmente destinada a la cuantificación de las dosis absorbidas individuales, a través de la cuantificación de anillos y cromosomas dicéntricos, en relación D/R (Muller y Streffer, 1991), lo cual *es factible e informativo para exposiciones agudas a dosis relativamente altas*; sin embargo, dado que las dosis actuales se han reducido considerablemente en los Hospitales modernos, y son hoy en día muy cercanas a los niveles de radiación de fondo, este punto ya no sería el más adecuado para los estudios de Biomonitoreo; y no se justificaría el uso de esta razón, como un **dosímetro individual**.<sup>24, 27, 100, 101</sup>

Sin embargo, la más reciente cuantificación extendida del “grado de todas las aberraciones de tipo-cromosómico (CA)”, en grupos con *ocupaciones crónicas o en ambientes de exposición a bajas dosis de RI*, ha revelado incrementos significativos en las poblaciones expuestas (Wang y cols., 1990; Al-Sabti y cols., 1992; Barquinero y cols., 1993). De hecho, la utilidad de este tipo de monitoreo (*de punto final*) en grupos expuestos a agentes genotóxicos, se confirma por los hallazgos de dos grupos de estudio continuo, que encontraron un riesgo aumentado de cáncer en sujetos sanos con niveles altos de CA (Hagmar y cols., 1994; Bonsái y cols., 1995), [Tomado de Bonsái y cols., 1997].<sup>27</sup>

Por último, existen también otros puntos de Bio-monitoreo importantes, como la cuantificación de micronúcleos, la medición de aberraciones de tipo-cromátida (para la evaluación del daño inducido por químicos clastogénicos), así como la más prometedora, la cuantificación de translocaciones recíprocas por metodologías como FISH, que pudiera ser la más apropiada para evaluar el daño cromosómico persistente, potencialmente implicado en los procesos de mutación y carcinogénesis.<sup>24, 27, 100, 101</sup>

### 3.2.1. Modelos teóricos de curvas dosis-respuesta a bajos y altos LET.

De manera practica, el número de aberraciones cromosómicas inducidas por la radiación ionizante depende del nivel de exposición a la radiación (dosis), así como de la LET, que constituye un parámetro importante en la forma de las curvas dosis-respuesta para las aberraciones cromosómicas, así como en la eficiencia relativa para diferenciar los tipos de radiación involucrados en la inducción de las aberraciones cromosómicas y en la distribución del daño cromosómico de las células afectadas.<sup>102</sup>

Numerosos laboratorios han determinado las relaciones dosis-repuesta de la inducción de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos expuestos a *dosis elevadas* de diversas **radiaciones de bajo LET *in vitro*** (Bender y cols.,1988). Estas curvas de calibración obtenidas por exposiciones agudas, describen el número relativo de aberraciones cromosómicas inducidas por unidad de dosis de radiación, y sirven como referencia estándar para la estimación retrospectiva de las dosis de exposición de diversos individuos, como el POE y las personas afectadas por diversos accidentes radiológicos.<sup>102</sup>

De acuerdo a estas curvas dosis-respuesta por exposición a rayos X o  $\gamma$ , la frecuencia de aberraciones que resulta de rupturas únicas en un segmento cromosómico (como las deleciones terminales), se incrementa de manera esencial, como una función lineal de la dosis de radiación. En cambio, la frecuencia de las aberraciones tipo “intercambio” (como los dicéntricos), se incrementan en proporción a una función de orden mayor de dosis, cuyos datos estadísticos pueden ser descritos adecuadamente como una ecuación “cuadrática lineal” (Apéndice K). Así, el total de aberraciones cromosómicas se encuentra inducida por dos funciones separadas, ya que una porción de los dicéntricos varía como una función lineal, mientras que una segunda porción se incrementa en relación al cuadrado de la dosis de radiación, hasta un punto de saturación tal, en donde lo observado es atribuido a los efectos de muerte celular. Además, cuando las células se encuentran expuestas a dosis elevadas, pero suministradas en dos o más fracciones, o bien a dosis bajas de estas radiaciones a bajo LET, se han observado desde hace ya varias décadas, reducciones en la frecuencia de las aberraciones cromosómicas de tipo “intercambio” (Lea, 1946; Brewen y Luippold, 1971; Purrrrott y Reeder, 1976) [Tomado de Bender, 1988], debido a que el daño inducido por una única interacción puede ser reparada antes de que otra lesión potencial que interaccione con el DNA, sea inducida por una segunda travesía.<sup>102.103</sup>

En contraste, para las exposiciones por *dosis elevadas* a **radiaciones de alto LET**, todos los tipos de aberraciones cromosómicas varían predominantemente como una función lineal de la dosis. Además, ya que proporcionalmente pocas aberraciones cromosómicas son ocasionadas por dos interacciones separadas de radiación de alto LET, la disminución en el grado de dosis o el fraccionamiento de los efectos no son comúnmente observados para células expuestas a RI de alto LET.<sup>102</sup>



### 3.2.2. Estimación retrospectiva de las dosis absorbidas equivalentes.

A partir de los años 60, y gracias al avenimiento de las técnicas citogenéticas, diversos investigadores se hicieron a la tarea de calcular los coeficientes que describen las curvas dosis-respuesta previamente mencionadas. Con esto, el concepto completo de dosimetría biológica cuantitativa que usa la frecuencia de aberraciones cromosómicas, depende por supuesto, de la asunción de que el grado o número de aberraciones cromosómicas inducidas *in vitro* es el mismo que el de aquéllas inducidas *in vivo*, o que al menos comparten alguna relación constante, lo cual se ha corroborado por múltiples publicaciones (Para revisión, Bender, 1988).<sup>102</sup>

Es claro que, con los factores obtenidos, no sólo es posible sino comúnmente práctico, estimar las dosis a partir de la frecuencia de aberraciones cromosómicas observadas en personas expuestas a dosis de RI, *de moderadas a altas*, por medio de lo que son los “Análisis convencionales y Bayesianos” (Bender 1988).<sup>102</sup>

Además, es claro que la exposición a la radiación puede ser detectada en poblaciones donde las dosis son muy bajas (por ejemplo en el POE) ó, cuando las dosis son elevadas, al muestrear linfocitos muchos años después de la exposición (por ejemplo en los sobrevivientes de las bombas atómicas).<sup>102</sup>

Sin embargo, la precisión con la que las dosis bajas pueden ser detectadas en los *individuos* (ó aún a dosis elevadas cuando éstas son muestreadas tiempo después de la exposición), es aún controversial; por lo que el campo de acción podría ventilarse más ampliamente en los próximos años, con la aplicación a los estudios de la RI, de las técnicas de bandeado cromosómico, así como de las técnicas citogenéticas moleculares.<sup>102</sup>

### 3.3. Técnicas citogenéticas convencionales.

Aunque las aberraciones cromosómicas inducidas por la radiación ionizante fueron estudiadas en cultivos de células humanas (Bender, 1957) y en células de médula osea *in vivo* (Tough, 1960) de manera temprana, fue el desarrollo de **la técnica de cultivo de linfocitos de sangre periférica a corto plazo**, (Moorhead y cols., 1960), lo que permitió el rápido desarrollo del estudio citogenético en los efectos de las RI y su aplicación a la dosimetría biológica. Esta es una técnica donde las muestras de sangre periférica se obtienen fácilmente y pueden ser dirigidas a la generación de metafases de alta calidad que representan la primera división *in vitro*\*, además de la primera división post-irradiación, de manera frecuente [Tomado de Bender y cols., 1988].<sup>102</sup>

La preparación y bandeo de los cromosomas pueden ser considerados un arte así como una ciencia. Los cromosomas son visualizados individualmente sólo durante la mitosis, por lo que se emplean mitógenos como la fitohemaglutinina (PHA), para estimular la división celular de los linfocitos T\*, así como el empleo adicional de inhibidores del huso mitótico, como la colchicina o colcemida, para que obtener células en metafase para su posterior tinción o bandeo. Actualmente se encuentran disponibles numerosos métodos para la identificación de los cromosomas y la preparación de los cariotipos, con diversos propósitos clínicos y de investigación; si bien la habilidad para analizar los cromosomas depende de su largo, y de qué tan bien fueron éstos fijados, dispersados y teñidos.<sup>104</sup>

### **3.3.1. Métodos de tinción clásica.**

Las tinciones citológicas clásicas tiñen directamente la cromatina y son fáciles de visualizar bajo el microscopio de luz estándar. Actualmente, colorantes como el Giemsa y los colorantes de Wright y Leishman son ampliamente utilizados ya que pueden ser removidos con solventes, en caso de que se requiera una subsiguiente tinción por métodos de bandeo. Los brazos cromosómicos, constricciones primarias, satélites, tallos y sitios frágiles son fácilmente reconocidos con tinciones clásicas, pero en la clínica la tinción clásica es raramente empleada. Sus principales aplicaciones se basan en el estudio de rupturas en los cromosomas por efectos de la RI, la edad, diversos clastógenos, o por defectos en la reparación del DNA, así como en la definición de la estructura cromosómica, como la posición de los centrómeros y de las regiones organizadoras nucleolares.<sup>104</sup>

### **3.3.2. Métodos de bandeo estándar y otras técnicas de tinción especial.**

A finales de los años 60, Caspersson postuló que las diferencias en la composición de las bases en el DNA podían producir diferentes patrones de intensidad a lo largo de los cromosomas, al aplicarles colorantes fluorescentes, con lo cual, daría inicio al concepto de “bando cromosómico” aplicado en las distintas metodologías señaladas en la Tabla 3.1. De hecho, las bandas cromosómicas constituyen un reflejo de la organización particular de la cromatina en cada cromosoma (y por lo tanto de su secuencia de nucleótidos), lo que genera una arquitectura genómica específica.<sup>104</sup>

\* O bien el mitógeno *pokeweed* para la estimulación de los linfocitos B.

**Tabla 3.1. Metodologías estándar de bandeado y de alta resolución.** <sup>104</sup>

Método.	Generalidades.
Bandas Q	Con esta tinción se logró por primera vez la identificación de los 24 cromosomas humanos, así como de las anomalías cromosómicas estructurales y numéricas. Se basa en la tinción con quinacrina que genera fluorescencia intensa en las regiones del genoma donde las bases timina y adenina son relativamente abundantes (ricas en AT), mientras que genera fluorescencia más débil en aquellas regiones ricas en GC. Otros colorantes que generan este tipo de patrón incluyen el Hoescht 33258 y DAPI (4',6'-diamidino-2-fenilindol). La contra-tinción con un 2º colorante como distamicina A ó actinomicina D, o la manipulación del pH, pueden mejorar los contrastes de oscuridad y luminosidad de las bandas Q-.
Bandas G	Se introdujo a partir de la tinción simple con Giemsa, después de varios tratamientos químicos y enzimáticos previos, como tripsina, con la ventaja de que se generan preparaciones fijas permanentes que se pueden estudiar bajo la luz estándar del microscopio, generando patrones similares a los de las bandas Q, (las bandas oscuras teñidas con Giemsa corresponden a las bandas Q brillantes) correspondientes a las regiones cromosómicas de replicación tardía del genoma, conteniendo relativamente pocos genes; mientras que las regiones pálidas corresponden a regiones de replicación temprana y que son más ricas en contenido génico que las regiones más condensadas.
Bandas R	Este patrón es aproximadamente el opuesto (Reverso) al del bandeado Q y G y se produce por medio de colorantes con gran afinidad por las bases GC, como la cromomicina A3, olivomicina y mitramicina, pudiendo mejorarse por la contra-tinción con un 2º colorante como distamicina A, verde de metilo, actinomicina D o netropsina. Tienen la ventaja de teñir la cromatina rica en genes, lo que mejora la visualización de pequeños rearrreglos estructurales. Las bandas R-también se pueden producir sometiendo las laminillas a altas temperaturas por varios minutos, seguidos por tinción en Giemsa o naranja de acridina
Bandas C	La heterocromatina constitutiva que se encuentra altamente condensada y exhibe características especiales de estabilidad bajo condiciones extremas de calor y exposición a distintos químicos, produce un patrón único de bandas al teñirse de oscuro, mientras que el resto permanece pálido. Las bandas C- se producen por el tratamiento con ácidos y bases seguido por tinción con Giemsa y son de uso limitado en los laboratorios, pero tienen una función primordial en la identificación del potencial codificante de varios segmentos, así como para el estudio de polimorfismos en la población.
Bandas de alta resolución.	La máxima resolución de las bandas (que varía desde 500 hasta 3 000 bandas por grupo haploide), se obtiene cuando los cromosomas se encuentran menos condensados. Esto se puede lograr por tres mecanismos principales: 1. por medio de la sincronización de los cultivos para obtener células en metafases temprana o en profase, seguida por la exposición a concentraciones relativamente bajas de colcemida, 2. por medio de moléculas que inhiben el proceso de condensación cromosómica como bromuro de etilio, naranja de acridina o actinomicina D, y 3. por medio de una selección diferencial de análogos de bases del DNA en bandas de temprana replicación versus bandas de replicación tardía dentro del genoma, que se controlan por el cambio de tiempos en la adición de los análogos, como BrdU, en los cultivos sincronizados. Este método es denominado "de bandeado replicativo", y produce preparaciones con el nivel de bandas más alto (1400), pudiéndose producir ambos patrones, R o G.
Otras Técnicas de tinción especial.	Otras metodologías incluyen: 1. El intercambio de cromátidas hermanas que las diferencia por medio de la adición diferencial de BrdU durante el cultivo celular, revelando los "intercambios" entre ellas, y que es utilizado en el diagnóstico del Síndrome de Bloom, así como para pruebas de genotoxicidad <i>in vitro</i> , para la identificación de agentes químicos con genotoxicidad potencial, 2. La digestión con enzimas de restricción como <i>AluI</i> , <i>DdeI</i> , <i>HaeIII</i> , que es empleada para el estudio de polimorfismos, la identificación de marcadores cromosómicos y del origen parenteral de homólogos individuales, 3. Y otras técnicas especializadas que tiñen de manera específica los telómeros (Bandas T), la región pericentromérica del cromosoma 9 (Bandas G11), el brazo corto del cromosoma 15 (Bandas DAPI), los centrómeros activos (Bandas Cd) y las regiones organizadoras nucleolares (Tinción de plata o bandas NOR).

### **3.4. Técnicas citogenéticas moleculares.**

La hibridación *in situ* fluorescente (FISH) es el procedimiento molecular estándar más utilizado que emplea como sondas, regiones específicas de DNA marcadas o etiquetadas con fluorocromos o haptenos para hibridar a los cromosomas humanos y localizar y contar las secuencias de interés. Actualmente se emplean múltiples fluorocromos que emiten su fluorescencia en el rango del espectro visible y el ultravioleta, lo que permite la detección simultánea de regiones múltiples, cada uno con un color único. Las sondas para el pintado de cromosomas (*whole chromosome Paint*) que se han generado para FISH son bibliotecas de regiones de DNA que se localizan a lo largo de un cromosoma entero o un brazo cromosómico y son exclusivas para el cromosoma en cuestión. Éstas son ampliamente utilizadas para identificar el origen de cromosomas estructuralmente anormales, y marcadores.<sup>104</sup>

La metodología de FISH ha permitido la localización de secuencias específicas de DNA, como son las regiones  $\alpha$  satélites de la heterocromatina constitutiva de cada cromosoma, o microdeleciones o microduplicaciones implicadas en síndromes genéticos bien definidos, así como aberraciones estructurales específicas que correlacionan con ciertas leucemias y tipos de cáncer, de tal forma que pueden influenciar el plan de tratamiento o la terapia. Por último, para el avance en la evaluación del daño originado por las radiaciones ionizantes, la metodología de FISH ha permitido la clasificación de las aberraciones cromosómicas estructurales que resulta de cada uno de los posibles “intercambios” complejos, basándose en el empleo de sondas para pintado de los cromosomas (identificación de translocaciones recíprocas) (PAINT: Savage y Tucker).<sup>105, 106, 107</sup>

### **3.5. Otras manifestaciones genómicas, distintas de las aberraciones cromosómicas, que reflejan exposición previa a radiación ionizante.**

Sólo una pequeña proporción del daño inducido por la RI es reflejada en alteraciones heredables permanentes en el genoma de las células afectadas y sus descendientes. Gran cantidad del daño es reparado tempranamente después de la exposición, por tanto, para detectar los efectos que han ocurrido muchos meses o años atrás, es evidente la necesidad de utilizar métodos que detecten cambios permanentes en la composición o estructura del DNA, que puedan o no, ser expresados fenotípicamente como cambios mutacionales.<sup>102</sup>

Así, aún cuando existen avances para la detección del daño en periodos de tiempo muy cortos (horas o días), tales como las mediciones de la incidencia de rupturas de doble cadena del DNA, la incorporación de bases en la reparación del DNA, ó el uso de anticuerpos específicos para detectar alteraciones específicas de bases; dichos avances no son aplicables en términos de revelar la historia de exposiciones más antiguas.<sup>102</sup>

Actualmente, el estudio de mutaciones por técnicas como la de Albertini (1985) y la de Klasen y cols. (1982)\*, así como el empleo de enzimas de restricción para la detección de las diversas alteraciones genéticas ocasionadas por la RI, han generado mejores expectativas. Sin embargo, a la fecha no existe alguna relación entre la frecuencia de estas alteraciones y las dosis que las provocaron, por lo que dichos estudios aún no tienen un significado práctico para la protección radiológica ó como posibles dosímetros biológicos para la detección del daño ocasionado por la radiación ionizante en las células, por exposiciones previas a la RI.<sup>102</sup>

\*Basadas en la resistencia que presentan los linfocitos ante los efectos letales de la 6-tioguanina en cultivo, y el uso de anticuerpos mono-específicos fluorescentes que detectan la presencia de proteínas mutantes en las células rojas, respectivamente.

## II. OBJETIVO PRINCIPAL.

Evaluar el daño cromosómico inducido por exposición a dosis permitidas de rayos X en tres sujetos ocupacionalmente expuestos.

### Objetivos particulares.

- Detallar el tipo y número de aberraciones cromosómicas encontradas en cada uno de los sujetos analizados y compararlas con aquéllas encontradas en su respectivo control externo.
- Determinar el (los) biomarcador (es) más significativo (s) para la evaluación del daño inducido por la radiación ionizante, mediante el análisis de la frecuencia de aberraciones cromosómicas encontradas entre el grupo expuesto (3 radiólogos jóvenes) y el grupo control (3 externos y 2 internos).
- Estimar las dosis absorbidas equivalentes de cada individuo expuesto, de acuerdo a diferentes curvas de dosis-respuesta de referencia, basadas en la evaluación de dicéntricos y de dicéntricos + anillos (dosis biológicas).
- Comparar el empleo de un dosímetro biológico, contra las dosis detectadas en el último periodo anual de un dosímetro convencional, para cada uno de los radiólogos estudiados.
- Determinar si el período de descanso en uno de los sujetos, es suficiente para reparar el daño crónico ocasionado por la exposición a dosis permitidas de rayos X.
- Determinar si es posible relacionar los resultados obtenidos, con la normatividad vigente y las posibles implicaciones legales relacionadas con las dosis permitidas que recibe el personal ocupacionalmente expuesto a rayos X en México, *versus* las recomendaciones internacionales, como las de la ICRP.

### III. MATERIAL Y MÉTODOS.

En el presente trabajo se evaluó la frecuencia de aberraciones cromosómicas inducidas por exposición a dosis permitidas de rayos X (1.63-1.86 mSv/año) en tres individuos jóvenes ocupacionalmente expuestos por aproximadamente 3 años, y 5 sujetos controles. Se cultivaron linfocitos de sangre periférica de los individuos expuestos y de los controles, pareados por edad y sexo, analizándose 120 metafases con tinción con Giemsa por sujeto.

De uno de los individuos expuestos (el radiólogo No. 03), se repitió el cultivo junto con el de su control, después de su periodo de descanso. En este cultivo se analizaron 120 metafases con bandas GTG, para tratar de detectar rearrreglos cromosómicos, como deleciones y translocaciones, principalmente.

#### a) Sujetos de estudio.

El análisis se llevó a cabo en ocho individuos divididos en tres grupos:(1) tres radiólogos jóvenes residentes del Hospital General de México (HGM); (2) tres sujetos control externos, independientes a cualquier actividad dentro del HGM; y (3) dos controles internos del HGM, pero no expuestos ocupacionalmente a rayos X u otra fuente de radiación, y que generan un grupo más amplio de controles para la evaluación global final, que está dividida en dos grupos: el personal no expuesto a rayos X y el personal expuesto.

De acuerdo a lo anterior, los radiólogos fueron evaluados a la par con su control externo para análisis individuales (uno a uno), mientras que en el análisis global de los resultados en los grupos expuestos y no expuestos, fueron evaluados con el total de los controles (5).

La información detallada de la ocupación e historia clínica de todos los sujetos expuestos y controles no pudo ser obtenida por diferentes razones. Para el estudio, se excluyeron por completo radiólogos o controles que tuvieran contacto previo con drogas citostáticas, quimio o radioterapia. Además, no fue posible parear de manera precisa a los sujetos expuestos con sus controles externos, por diferentes factores, como lo son la clase social y el estilo de vida. Sin embargo, se tomó especial cuidado en que correspondieran con respecto a edad, sexo y hábitos de tabaquismo.

Apéndice J Todos los sujetos expuestos se encontraban bajo el monitoreo de un dosímetro convencional (TLD) evaluado por la empresa “Asesores en Radiaciones”, avalada por la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias (CNSNS), de acuerdo a la NOM-024-NUCL-1995. Sin embargo, las dosis iniciales registradas por dicho programa, que inició en el HGM en el año 2001, no reflejan precisamente las primeras exposiciones para el personal expuesto, por lo que la elección de los sujetos expuestos también se basó en el periodo máximo de ocupación, que no es mayor a 3 años, para ninguno de los tres. Ninguno de ellos posee mediciones previas a las generadas en el año 2001.

Las dosis acumuladas registradas por el Servicio de Dosimetría convencional (TLD), para cada uno de los radiólogos hasta la fecha de toma de la muestra, se encuentran en las Tabla III.1 a la III.3., mientras que la información generalizada, se registra en la Tabla III.4. En las Tablas III.1 a la III.3. se detallan además, los registros de las dosis de radiación recibida.

**Tabla III.1. Dosis acumulativa registrada del Radiólogo 01.**

MES	DOSIS	ESTADO
Ene-01	0.100	Recibido
Feb-01	0.110	Recibido
Mar-01	0.250	Recibido
Abr-01	0.150	Recibido
May-01	0.310	Recibido
Jun-01	0.100	Recibido
Jul-01	0.120	Recibido
Ago-01	0.110	Recibido
Sep-01	0.140	Recibido
Oct-01	0.260	Recibido
Nov-01	0.100	Recibido
Dic-01	0.110	Recibido
Ene-02	0.143	Recibido
Feb-02	0.121	Recibido
Mar-02	0.132	Recibido

**Dosis anuales:**

Para el año 1999:	no adscrito
Para el año 2000:	no adscrito
Para el año 2001:	1.860 mSv
Para el año 2002: (hasta antes de la toma de muestra)	0.253 mSv
Dosis acumulada: registrada	2.113 mSv



Tabla III.2. Dosis acumulativa registrada del Radiólogo 02.

MES	DOSIS	ESTADO
Ene-01	-	-
Feb-01	-	-
Mar-01	-	-
Abr-01	-	-
May-01	-	-
Jun-01	0.160	Recibido
Jul-01	0.160	Recibido
Ago-01	0.140	Recibido
Sep-01	0.180	Recibido
Oct-01	0.360	Recibido
Nov-01	0.290	Recibido
Dic-01	0.160	Recibido
Ene-02	0.212	Recibido
Feb-02	0.075	Recibido
Mar-02	B*	Recibido

## Dosis anuales:

Para el año 1999:	no adscrito
Para el año 2000:	no adscrito
Para el año 2001:	1.450 mSv
Para el año 2002: (hasta antes de la toma de muestra)	0.287 mSv
Dosis acumulada: registrada	1.737 mSv

Tabla III.3. Dosis acumulativa registrada del Radiólogo 03.

MES	DOSIS	ESTADO
Ene-01	0.090	Recibido
Feb-01	0.120	Recibido
Mar-01	0.220	Recibido
Abr-01	0.260	Recibido
May-01	0.130	Recibido
Jun-01	0.130	Recibido
Jul-01	0.120	Recibido
Ago-01	0.110	Recibido
Sep-01	0.180	Recibido
Oct-01	0.000	No Recibido
Nov-01	0.120	Recibido
Dic-01	0.150	Recibido
Ene-02	0.147	Recibido
Feb-02	0.136	Recibido
Mar-02	0.000	No recibido

## Dosis anuales:

Para el año 1999:	no adscrito
Para el año 2000:	no adscrito
Para el año 2001:	1.630 mSv
Para el año 2002: (hasta antes de la toma de muestra)	0.283 mSv
Dosis acumulada:	1.913 mSv

\* El radiólogo fue dado de baja para el monitoreo a través de la dosimetría convencional del programa.

La Tabla III.4 muestra para cada individuo expuesto: el sexo, la edad, los hábitos de tabaquismo, los años de exposición y el registro de las dosis acumuladas a partir del año 2001\*. La dosis acumulada resulta de la suma de todas las dosis anuales en las que un radiólogo se encontró expuesto a los rayos X, hasta antes de la toma de muestra. En general, la dosis acumulada es modificada mediante el cálculo de “dosis corregidas”, (Bauchinger y cols., 1984 y Barquinero y cols., 1993), tomando en cuenta la vida media de los linfocitos ( $T_{1/2}$ ), el tiempo transcurrido en años para cada dosis anual ( $i$ ), y la pérdida exponencial en aquellos linfocitos con aberraciones cromosómicas inestables<sup>25, 108</sup>:

$$\text{Dosis corregida} = \Sigma \text{ dosis anuales} \times \exp(-0.693 \times i / T_{1/2}),$$

Sin embargo, dado que las dosis anuales no se encuentran registradas en su totalidad bajo un dosímetro convencional TLD, las dosis corregidas no pudieron ser calculadas en el presente trabajo, y se denotan como N/C en la Tabla III.4. Por último, los cinco individuos controles anteriormente descritos, se estudiaron bajo las mismas condiciones de cultivo.

**Tabla III.4. Información global de individuos expuestos y controles.**

POE ó Control.	Edad / Sexo	Tabaquismo	Años de exposición	Dosis acumulada* (mSv)	Dosis corregida (mSv)
01	27 / F	-	3	2.113	N/C
02	30 / M	-	1	1.737	N/C
03	30 / M	-	3	1.913	N/C
C-01	29 / F	-	-	-	-
C-02	29 / M	-	-	-	-
C-03	31 / M	-	-	-	-
C-04 (i)	30 / F	-	-	-	-
C-05 (i)	35 / F	-	-	-	-

\* Las dosis acumuladas no reflejan las dosis reales de exposición al monitoreo TLD para los radiólogos 1 y 3, dado que hacen falta los registros en los años 1999 y 2000. Por tanto, sólo reflejan la suma de aquellos recibidos a partir del año 2001 y hasta antes de la toma de muestra.

**b) Técnica de cultivo de linfocitos de sangre periférica.**

- a) Tomar 2 mL de sangre venosa con una jeringa heparinizada (0.2 mL de heparina) en condiciones de asepsia.
- b) Agregar 11 gotas de la muestra anterior a un tubo con 5 mL de medio de cultivo RPMI 1640 suplementado con suero fetal bovino al 10%, antibióticos (estreptomicina 275 mg/mL y penicilina 2000 U/mL), añadiendo 100  $\mu$ L de fitohemaglutinina. Homogenizar e incubar a 37°C durante 72 horas.
- c) Trascorridas 70.5 horas se agregan 50  $\mu$ L de colchicina al 0.02% y se continúa incubando a 37°C hasta completar las 72 horas.
- d) Al finalizar la incubación se realiza la cosecha. El tubo se centrifuga a 3500 rpm por 5 minutos, se decanta el sobrenadante y se agrega con agitación 8 mL de solución hipotónica de KCl 0.075 M., la cual deberá estar a 37°C. Se incuba 30 minutos a 37°C.
- e) Se centrifuga la muestra a 3500 rpm durante 5 minutos y se decanta el sobrenadante. Con agitación constante se agrega gota a gota fijador frío (metanol-ácido acético 3:1) hasta completar 5 mL. Se deja reposar por 30 minutos a temperatura ambiente.
- f) Al finalizar el tiempo, se centrifuga a 3500 rpm durante 5 minutos, se decanta el sobrenadante y se añaden 5 mL de fijador. Se centrifuga y se repite la operación hasta obtener un botón blanco.
- g) El botón se resuspende en 0.5 mL de fijador. Se toma la muestra con una pipeta Pasteur y se deja caer una o dos gotas desde una altura de 10-15 cm sobre un portaobjetos limpio y desengrasado y se deja secar.
- h) Otra manera de hacer las preparaciones cromosómicas es tomando un portaobjetos limpio, sumergirlo en agua fría hasta que se forme una capa pareja, se deja caer una o dos gotas, se pasa por la flama de un mechero de alcohol unos 10 segundos y se deja secar.
- i) Teñir las laminillas por cinco minutos con una solución de Giemsa. Lavar con agua corriente y dejar secar.
- j) Observar al microscopio con objetivo seco débil para ver la calidad y cantidad de las metafases y realizar más laminillas para técnica de bandeo, de ser necesario (Radiólogo número 3, antes y después de su periodo de descanso).

**c) Preparación de soluciones para el cultivo de los linfocitos.**

- *Medio Suplementado RPMI 1640*. Solución de antibiótico (1.0 mL), suero fetal de bovino (10 mL) y medio RPMI 1640 (cbp. 100 mL).
- *Solución de antibióticos*. Solución de estreptomicina [estreptomicina (1.0 g) y agua destilada (5 mL.)] y [Solución de penicilina (8000 U) y agua destilada (5 mL.)]. Preparar una solución 1% p/v de estreptomicina con 1000 U de penicilina.
- *Colchicina al 0.02%*. Colchicina (0.02 g.) y agua destilada (cbp. 100 mL.).
- *Solución hipotónica de KCl 0.075 M*. KCl (5.6 g.) y agua destilada (cbp. 100 mL.).
- *Fijador de Carnoy 3:1*. Metanol absoluto (75 mL) y ácido acético glacial (25 mL.).
- *Colorante de Giemsa*. Giemsa (5.0 g.) y Glicerina (250 mL.). Se calienta a 60°C con agitación aproximadamente por una hora, se agrega metanol (450 mL.) y se filtra. La solución de trabajo se prepara con 3 mL de éste colorante, agregando 47 mL de amortiguador de fosfatos 0.1M, pH 6.8.
- *Amortiguador de fosfatos pH 6.8, 0.1M*. Fosfato de Potasio monobásico (6.63 g.), fosfato de sodio dibásico (2.63 g.) y agua destilada (cbp. 1.0 L.).

**d) Técnica de bandas GTG.**

- a) Las preparaciones cromosómicas del método anterior se secan al aire y se dejan envejecer por una semana.
- b) Sumergir una laminilla en la solución de *tripsina al 0.1%* [Tripsina (0.05 g.) y amortiguador de fosfatos 6.8 (50.00 mL.)] a temperatura ambiente durante 10 segundos.
- c) Pasado el tiempo, lavar la laminilla en una solución amortiguadora de fosfato pH 6.8.
- d) Teñir las laminillas por 3 minutos con Giemsa, lavar con agua corriente y dejar secar.
- e) Ver algunas metafases con el objetivo de inmersión para observar las bandas producidas. De acuerdo a la observación determinar el tiempo adecuado de tripsina para el resto de las laminillas.

### e) Análisis estadístico de los datos.

La comparación en la frecuencia de aberraciones cromosómicas encontradas en cada uno de los tres radiólogos (versus los controles externos) y en el total del grupo expuesto (versus el grupo control), se llevó a cabo mediante el análisis estadístico con la prueba de Z (prueba de igualdad en 2 proporciones,  $p < 0.05$ ). Dicho análisis se detalla para cada uno de los subtipos de aberraciones encontradas y para su total (aberraciones estructurales, aberraciones numéricas y otras aberraciones).<sup>109</sup>

Para la comparación en la frecuencia de aberraciones cromosómicas encontradas en el sujeto expuesto 03, además del análisis Z realizado con su respectivo control, antes y después del periodo de descanso, se llevó a cabo un análisis estadístico con la prueba de Z, aunado al análisis de varianza con  $t$  de Student,<sup>110</sup> en un diseño apareado por bloques, realizado con 6 hipótesis distintas, que incluyen:

- Todos los subtipos de aberraciones cromosómicas encontradas.
- El total de aberraciones cromosómicas estructurales (CA)\*, numéricas\* y asociaciones encontradas.
- Los subtipos de aberraciones cromosómicas estructurales.
- Los subtipos de aberraciones cromosómicas numéricas (sólo euploidías).
- Los subtipos de otras aberraciones cromosómicas (figuras radiales y asociaciones).
- Los valores de "Z" significativos, resultado del análisis previo generado.

La hipótesis del diseño por bloques es equivalente a probar si  $\mu_1 = \mu_2$ ; es decir, si la diferencia generada en la frecuencia de aberraciones cromosómicas presentada, es realmente influenciada por el periodo de descanso. La ecuación de la prueba estadística es la siguiente:

$$t_0 = \frac{\bar{d}}{S/\sqrt{n}}, \text{ rechazar si } |t_0| \geq t_{\alpha/2, n-1}$$

$$\text{donde } \bar{d} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n d_i \quad \text{y} \quad Sd = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2}{n-1}}$$

con referencia a una distribución t con n-1 grados de libertad y  $\alpha/2$ . ( $\alpha = 0.10$ ).<sup>109, 110</sup>

\* El total de aberraciones cromosómicas estructurales (chromosome aberrations -CA-) refiere a todas las rupturas, anillos, dicéntricos y fragmentos acéntricos encontrados, es decir, es la suma de aberraciones estructurales presentadas, pero sin incluir a las figuras radiales (Rozgaj y cols., 1999)<sup>77</sup>; mientras que en la suma y el total de las aberraciones numéricas sólo se considera a las euploidías identificadas.

**f) Determinación de las dosis absorbidas equivalentes.**

Las frecuencias de dicéntricos/células y de dicéntricos + anillos/células de cada sujeto expuesto fueron utilizadas para estimar la dosis absorbida equivalente para todo el cuerpo, empleando los coeficientes lineales de dos curvas dosis-respuesta de referencia (Leonard y cols., 1977 y Brewen y Luippold, 1971). Las dosis absorbidas equivalentes no podrán ser objeto de comparación con dosis corregidas ya que no se posee el total de las dosis anualizadas reales de todos los sujetos expuestos (dosis acumulada); sin embargo, las dosis equivalentes encontradas se discutirán con relación a las dosis del último periodo anual registrado por el dosímetro convencional (TLD) [Tomado de Bender y cols., 1988].<sup>102</sup>, APÉNDICE K.

#### IV. RESULTADOS.

Todas las anomalías encontradas en las metafases de los sujetos expuestos y de los controles, fueron clasificadas en tres grupos:

- a. Aberraciones cromosómicas estructurales:
  - a) Cromosómicas (rupturas, anillos, dicéntricos y acéntricos)
  - b) Cromátidas (rupturas y gaps)
  
- b. Aberraciones cromosómicas de tipo numérico:
  - a) Euploidías (poliploides, endoreduplicaciones).
  - b) Aneuploidías (monosomías, trisomías, etc..)
  
- c. Otras aberraciones:
  - a) Figuras radiales (simétricas)
  - b) Asociaciones de acrocéntricos (por puente de cromatina)
  - c) Asociaciones teloméricas (entre cromátidas hermanas).

La cantidad de aberraciones cromosómicas encontradas en los tres sujetos expuestos y los cinco controles (aberraciones cromosómicas basales), para las aberraciones estructurales, numéricas y asociaciones, se resumen en las Tablas 1, 2 y 3, respectivamente.

En las Tablas 4 a la 6 se presentan las comparaciones en la frecuencia de aberraciones cromosómicas de cada uno de los sujetos expuestos con respecto a su **control externo**, mediante el análisis estadístico de la prueba de Z ( $p < 0.05$ ). En el total de aberraciones de tipo cromátida presentadas, se eliminaron los gaps enumerados en la Tabla 1, ya que éstos pueden encontrarse subestimados o sobreestimados, por lo que el total de aberraciones cromosómicas estructurales (CA) se mantiene de acuerdo a lo establecido en la literatura (abarcando todas las rupturas, anillos, dicéntricos y acéntricos). Por otra parte, para el total de las aberraciones numéricas, se separan las euploidías de las aneuploidías, ya que éstas se generan por distintos mecanismos. Apéndice H

La Tabla 7 refleja la frecuencia de aberraciones cromosómicas totales, encontradas en el grupo expuesto versus el grupo control, señalando con rojo aquellas aberraciones que son estadísticamente significativas para la prueba de Z ( $p < 0.05$ ).

La Tabla 8 muestra la frecuencia de aberraciones del sujeto expuesto 03 y su respectivo control, después de haber tomado un periodo de descanso, mientras que las Tablas 9 y 10 reflejan en análisis estadístico para la prueba de Z conjunta (aberraciones encontradas antes y después), aunado al análisis de varianza t de *Student*, en el diseño apareado por bloques ( $\alpha=0.10$ ), para las 6 hipótesis distintas ( $\mu_1 = \mu_2$ ).

En las figuras 1 a 7 se muestran algunas de las de aberraciones cromosómicas encontradas por subtipos. En el caso de los anillos y dicéntricos, también se muestra el cariotipo (K) completo, lo cual ayuda la identificación de los cromosomas implicados en el rearrreglo.

Por último, en la Tabla 11 se encuentra el resumen de las aberraciones estructurales encontradas, así como las dosis absorbidas equivalentes de cada individuo expuesto, calculadas de acuerdo a dos distintas curvas de calibración ( $Y = c + \alpha D + \beta D^2$ ).

Para la elección de las curvas cuadráticas lineales utilizadas, se tomó como base la curva “media” modificada de la Tabla K.1 (Apéndice K), que refleja los coeficientes de 6 laboratorios distintos:

$$\text{Rayos X: } Y = 5.4 \times 10^{-4} D + 6.3 \times 10^{-6} D^2$$

modificada

De tal forma, se eligió la curva cuadrática lineal publicada por Leonard y cols. en 1977, para el cálculo de las dosis absorbidas equivalentes que considera **únicamente a los dicéntricos** ( $Y = 5.2 \times 10^{-4} D + 7.2 \times 10^{-6} D^2$ ), como único bio-marcador del daño inducido por la RI (*punto final*), (Dosis biológica No. 1 de la Tabla 6.11).

$$(1) Y = 5.2 \times 10^{-4} D + 7.2 \times 10^{-6} D^2 \quad (\text{Leonard y cols., 1977}).*$$

Además de la curva número (1), en la Tabla 11. se definen también los resultados del cálculo de dosis absorbidas equivalentes de otra curva de dosis-respuesta, que a diferencia de la primera, considera **a la suma de dicéntricos más anillos**, como otro bio-marcador del daño inducido por la RI (Dosis biológica No. 2):

$$(2) Y = 9.1 \times 10^{-4} D + 6.0 \times 10^{-6} D^2 \quad (\text{Brewen y Luippold, 1971}).*$$

\* A exposiciones crónicas por bajas dosis de RI de bajo LET, sólo se emplea el componente  $\alpha$  de las ecuaciones de referencia. Los coeficientes se manifiestan bajo dosis estipuladas en Rad (Apéndice K).



**Tabla 1. Aberraciones estructurales encontradas en cada uno de los 8 sujetos analizados.**

ABERRACIONES ESTRUCTURALES ENCONTRADAS.										
Sujetos expuestos					Controles					
Sujeto	Rad.01	Rad.02	Rad.03	Rad.03-B	Ctrl. 01	Ctrl.02	Ctrl.03	Ctrl.03-B	Ctrl.04-i	Ctrl.05-i
<b>Tipo Cromosómicas</b>										
<b>Rupturas*</b>										
Grupo A	3	2	1	2	-	-	-	-	1	-
Grupo B	1	2	1	-	-	-	-	-	-	-
Grupo C	1	2	-	-	-	-	-	-	-	1
Grupo D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grupo E	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>sin asociación**</i>	5	7	-	2	-	-	-	-	1	1
<i>con asociación</i>	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total de rupturas</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Anillos</b>										
Remanente de E	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Remanente de F	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Remanente de G	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-
<b>Total de anillos</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Dicéntricos</b>	<b>3</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>
<b>Acéntricos (de G)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

\*La mayoría de las rupturas en los sujetos expuestos (81%), se sitúan dentro de los dos primeros grupos de cromosomas (A y B), debido a su mayor tamaño; mientras que se hacen notorios los efectos proximales para la formación de anillos en los cromosomas más pequeños (E, F y G), ocasionados por las intraproyecciones de la RI de bajo LET.

\*\* Se muestran las metafases en donde adicionalmente a las rupturas, se encontraron o no, asociaciones de acrocéntricos o asociaciones tipo de cromátidas, en la misma metafase.

...Continuación Tabla 1.

Sujeto	Rad.01	Rad.02	Rad.03	Rad.03-B	Ctrl. 01	Ctrl.02	Ctrl.03	Ctrl.03-B	Ctrl.04-i	Ctrl.05-i
<b>Tipo Cromátida</b>										
<b>Rupturas</b>										
Grupo A	-	2	-	-	-	-	-	-	1	-
Grupo B	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Grupo C	1	-	-	1	-	-	-	-	-	1
Grupo D	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grupo F	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>sin asociación*</i>	-	3	1	1	-	-	-	-	1	1
<i>con asociación</i>	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total de rupturas</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Gap</b>										
Grupo A	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total de Gaps</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

\*Se muestran las metafases en donde adicionalmente a las rupturas, se encontraron o no, asociaciones de acrocéntricos o asociaciones tipo de cromátidas, en la misma metafase.

**Tabla 2. Aberraciones numéricas encontradas en cada uno de los 8 sujetos analizados.**

ABERRACIONES NUMÉRICAS ENCONTRADAS.										
Sujetos expuestos					Controles					
Sujeto	Rad.01	Rad.02	Rad.03	Rad.03-B	Ctrl. 01	Ctrl.02	Ctrl.03	Ctrl.03-B	Ctrl.04-i	Ctrl.05-i
<b>Aneuploidias</b>	1	-	1	-	-	-	-	-	5	1
<b>Euploidias</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
a) Poliploidias	6	2	1	1	2	1	-	1	-	-
b) Endoreduplicaciones	-	1	-	2	-	12	-	-	-	2
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>13</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>3</b>

**Tabla 3. Otras aberraciones encontradas en cada uno de los 8 sujetos analizados.**

OTRAS ABERRACIONES ENCONTRADAS.										
Sujetos expuestos					Controles					
Sujeto	Rad.01	Rad.02	Rad.03	Rad.03-B	Ctrl. 01	Ctrl.02	Ctrl.03	Ctrl.03-B	Ctrl.04-i	Ctrl.05-i
<b>Figuras radiales</b>										
Diradiales*										
a) D-D	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-
b) D-G	-	-	-	3	2	-	1	-	1	1
c) G-G	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-
c) D-E	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-
d) B-B, A-G	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
d) C-C y C-G	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-
Triradiales (G-D-G y D-D-D)	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-
Tetradiales (D-G-G-G)	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total de radiales</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>4</b>	<b>1</b>

...Continuación Tabla 3.

<b>OTRAS ABERRACIONES ENCONTRADAS.</b>											
<b>Sujetos expuestos</b>					<b>Controles</b>						
<b>Sujeto</b>	<b>Rad.01</b>	<b>Rad.02</b>	<b>Rad.03</b>	<b>Rad.03-B</b>	<b>Ctrl. 01</b>	<b>Ctrl.02</b>	<b>Ctrl.03</b>	<b>Ctrl.03-B</b>	<b>Ctrl.04-i</b>	<b>Ctrl.05-i</b>	
<b>Asociación de acrocéntricos por puente de cromatina</b>											
a) D-D	9	-	4	1	6	-	8	2	-	1	
b) D-G	7	1	19	2	7	-	12	9	3	1	
c) G-G	-	2	11	5	2	-	3	1	-	-	
d) G-A	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	
d) D-G-D	5	-	1	2	1	-	1	1	-	-	
e) G-D-G	-	1	1	1	2	-	1	-	-	-	
f) D-D-G	-	-	2	-	1	-	3	-	-	-	
g) D-D-D	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	
h) D-G-G	-	-	-	2	-	-	1	-	-	-	
i) G-G-G	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	
j) D-D-G-D	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	
k) G-G-D-D	-	-	1	-	-	-	1	1	-	-	
l) D-D-D-G	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	
<b>Total asoci. acrocéntricos</b>	<b>21</b>	<b>4</b>	<b>42</b>	<b>13</b>	<b>19</b>	<b>0</b>	<b>32</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	
<b>Asociaciones teloméricas y de cromátidas (entre cromátidas hermanas y por puentes de cromatina).</b>											
Grupo A	4	-	3	1	2	4	4	1	-	1	
Grupo B	5	1	1	3	4	1	-	1	-	4	
Grupo C	3	1	3	-	1	2	1	-	-	3	
Grupo D	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
M. c/más de 2 asociaciones*	8	1	11	-	8	-	9	3	-	-	
<b>Total asoci. Teloméricas</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>35</b>	<b>7</b>	<b>55</b>	<b>23</b>	<b>28</b>	<b>7</b>	<b>38</b>	<b>16</b>	<b>7</b>	<b>12</b>	

\* Se presenta en número de metafases (M), en donde se encontraron más de dos asociaciones en la misma metafase.

**Tabla 4. Frecuencia de aberraciones cromosómicas en el Radiólogo 01 y su control, aunado al análisis estadístico de la prueba Z ( $p < 0.05$ ).**

Frecuencia de aberraciones cromosómicas y análisis Z en el radiólogo 01 y su control.							
Total de células analizadas	Radiólogo 120		Control 120		Z		
	Número	%	Número	%	p	q	
<b>Aberraciones estructurales</b>							
Rupturas cromosómicas	5	1.39	0	0.00	1.30	0.01	0.99
Rupturas de cromátidas	2	0.56	0	0.00	0.82	0.00	1.00
Anillos	1	0.28	0	0.00	0.58	0.00	1.00
Acéntricos	0	0.00	0	0.00	-	-	-
Dicéntricos	3	0.83	0	0.00	1.00	0.00	1.00
<b>CA</b>	11	3.06	0	0.00	<b>1.93</b>	0.02	0.98
Dicéntricos + anillos	4	1.11	0	0.00	1.16	0.01	0.99
<b>Aberraciones numéricas</b>							
a) Euploidias							
Endorreduplicaciones	0	0.00	0	0.00	-	-	-
Células poliploides	6	1.67	2	0.33	1.04	0.01	0.99
TOTAL	6	1.67	2	0.33	1.04	0.01	0.99
b) Aneuploidias (47, XX, +C)	1	0.28	0	0	0.58	0.00	1.00
<b>Otras</b>							
Figuras radiales	1	0.28	2	0.33	-0.08	0.00	1.00
Asociación de acrocéntricos	21	5.83	19	3.17	1.00	0.05	0.96
Asociaciones teloméricas	13	3.61	7	1.17	1.24	0.02	0.98
TOTAL	35	9.72	28	4.67	1.52	0.07	0.93

\* El valor correspondiente para la prueba de dos proporciones Z, con un nivel de significancia del 95% , es 1.96.

**Tabla 5. Frecuencia de aberraciones cromosómicas en el Radiólogo 02 y su control, aunado al análisis estadístico de la prueba Z ( $p < 0.05$ ).**

Frecuencia de aberraciones cromosómicas y análisis Z en el radiólogo 02 y su control.							
Total de células analizadas	Radiólogo		Control		Z		
	120		120				
<b>Aberraciones estructurales</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>p</b>	<b>q</b>	
Rupturas cromosómicas	7	1.94	0	0.00	1.54	0.01	0.99
Rupturas de cromátidas	3	0.83	0	0.00	1.00	0.00	1.00
Anillos	0	0.00	0	0.00	-	-	-
Acéntricos	0	0.00	0	0.00	-	-	-
Dicéntricos	0	0.00	0	0.00	-	-	-
<b>CA</b>	10	2.78	0	0.00	<b>1.84</b>	0.01	0.99
Dicéntricos + anillos	0	0.00	0	0.00	-	-	-
<b>Aberraciones numéricas</b>							
<b>a) Euploidías</b>							
Endorreduplicaciones	1	0.28	12	2.00	-1.26	0.01	0.99
Células poliploides	0	0.00	2	0.33	-0.63	0.00	1.00
<b>TOTAL</b>	1	0.28	14	2.33	-1.40	0.01	0.99
<b>b) Aneuploidías</b>							
<b>Otras</b>							
Figuras radiales	1	0.28	0	0.00	0.58	0.00	1.00
Asociación de acrocéntricos	4	1.11	0	0.00	1.16	0.01	0.99
Asociaciones teloméricas	2	0.56	7	1.17	-0.51	0.01	0.99
<b>TOTAL</b>	7	1.94	7	1.17	0.49	0.02	0.98

\* El valor correspondiente para la prueba de dos proporciones Z, con un nivel de significancia del 95% , es 1.96.

**Tabla 6. Frecuencia de aberraciones cromosómicas en el Radiólogo 03 y su control, aunado al análisis estadístico de la prueba Z ( $p < 0.05$ ).**

Frecuencia de aberraciones cromosómicas en el radiólogo 03 y su control.							
Total de células analizadas	Radiólogo 120		Control 120		Z	p	q
	Número	%	Número	%			
<b>Aberraciones estructurales</b>							
Rupturas cromosómicas	4	1.11	0	0.00	1.16	0.01	0.99
Rupturas de cromátidas	1	0.28	0	0.00	0.58	0.00	1.00
Anillos	3	0.83	0	0.00	1.00	0.00	1.00
Acéntricos	1	0.28	0	0.00	0.58	0.00	1.00
Dicéntricos	0	0.00	0	0.00	-	-	-
<b>CA</b>	9	2.50	0	0.00	<b>1.74</b>	0.01	0.99
Dicéntricos + anillos	3	0.83	0	0.00	1.00	0.00	1.00
<b>Aberraciones numéricas</b>							
<b>a) Euploidías</b>							
Endorreduplicaciones	0	0.00	0	0.00	-	-	-
Células poliploides	1	0.28	0	0.00	0.58	0.00	1.00
<b>TOTAL</b>	1	0.28	0	0.00	0.58	0.00	1.00
<b>b) Aneuploidías (45 X – C)</b>	1	0.28	0	0	0.58	0.00	1.00
<b>Otras</b>							
Figuras radiales	6	1.67	1	0.17	1.22	0.01	0.99
Asociación de acrocéntricos	42	11.67	32	5.33	1.76	0.09	0.92
Asociaciones teloméricas	7	1.94	5	0.83	0.74	0.01	0.99
<b>TOTAL</b>	55	15.28	38	6.33	<b>2.23</b>	0.11	0.89

\* El valor correspondiente para la prueba de dos proporciones Z, con un nivel de significancia del 95%, es 1.96.

**Tabla 7. Frecuencia de aberraciones cromosómicas totales para los grupos expuestos y controles, aunado al análisis estadístico de la prueba Z ( $p < 0.05$ ).**

<b>Frecuencia de aberraciones cromosómicas totales en el grupo expuesto y controles.</b>							
<i>Total de células analizadas</i>	Expuestos 360		Controles 600		Z		
<i>Aberraciones estructurales</i>	Número	%	Número	%		p	q
<i>Rupturas cromosómicas</i>	16	4.44	1	0.17	<b>4.87</b>	0.01	0.99
<i>Rupturas de cromátidas</i>	6	1.67	2	0.33	<b>2.20</b>	0.01	0.99
<i>Anillos</i>	4	1.11	0	0.00	<b>2.59</b>	0.00	1.00
<i>Acéntricos</i>	1	0.28	0	0.00	1.29	0.00	1.00
<i>Dicéntricos</i>	3	0.83	1	0.17	1.55	0.01	0.99
<i>CA</i>	30	8.33	4	0.67	<b>6.22</b>	0.04	0.96
<i>Dicéntricos + Anillos</i>	7	1.94	1	0.17	<b>2.93</b>	0.01	0.99
<i>Aberraciones numéricas</i>							
<i>a) Euploidías</i>							
<i>Endorreduplicaciones</i>	1	0.28	14	2.33	<b>-2.49</b>	0.09	0.91
<i>Células poliploides</i>	7	1.94	6	1.00	1.23	0.04	0.96
<i>TOTAL</i>	8	2.22	20	3.33	-0.99	0.13	0.88
<i>b) Aneuploidías</i>							
<i>Otras</i>							
<i>Figuras radiales</i>	8	2.22	8	1.33	1.04	0.02	0.98
<i>Asociación de acrocéntricos</i>	67	18.61	51	8.50	<b>4.62</b>	0.12	0.88
<i>Asociaciones teloméricas</i>	22	6.11	19	3.17	<b>2.18</b>	0.04	0.96
<i>TOTAL</i>	97	26.94	78	13.00	<b>5.42</b>	0.18	0.82

\* El valor correspondiente para la prueba de dos proporciones Z, con un nivel de significancia del 95% , es 1.96.



**Tabla 8. Frecuencia de aberraciones cromosómicas totales para el Radiólogo 03 después de su periodo de descanso, aunado al análisis estadístico de la prueba de Z ( $p < 0.05$ ), con su respectivo control (Bandas GTG).**

Frecuencia de aberraciones cromosómicas en el radiólogo 03 y su control, después de su periodo de descanso.							
	Radiólogo 120		Control 120		Z		
<b>Aberraciones estructurales</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>		<b>p</b>	<b>q</b>
Rupturas cromosómicas	2	0.56	0	0.00	0.82	0.00	1.00
Rupturas de cromátidas	1	0.28	0	0.00	0.58	0.00	1.00
Anillos	2	0.56	0	0.00	0.82	0.00	1.00
Acéntricos	0	0.00	0	0.00	-	-	-
Dicéntricos	0	0.00	0	0.00	-	-	-
<b>CA</b>	5	1.39	0	0.00	<b>1.30</b>	0.01	0.99
Dicéntricos + anillos	2	0.56	0	0.00	0.82	0.00	1.00
<b>Aberraciones numéricas</b>							
a) Euploidías							
Endorreduplicaciones	2	0.56	0	0.00	0.82	0.00	1.00
Células poliploides	1	0.28	1	0.17	0.18	0.00	1.00
TOTAL	3	0.83	1	0.17	0.73	0.01	1.00
b) Aneuploidías							
<b>Otras</b>							
Figuras radiales	0	0.00	0	0.00	-	-	-
Asociación de acrocéntricos	13	3.61	14	2.33	0.58	0.03	0.97
Asociaciones teloméricas	4	1.11	2	0.33	0.71	0.01	0.99
TOTAL	17	4.72	16	2.67	0.84	0.04	0.96

\* El valor correspondiente para la prueba de dos proporciones Z, con un nivel de significancia del 95% , es 1.96.

**Tabla 9. Frecuencia de aberraciones cromosómicas en el Radiólogo 03 y su control, aunado al análisis estadístico de la prueba Z ( $p < 0.05$ ) y las diferencias de % para la prueba de *t de student* (Tabla 10).**

Comparación en la FAC del Radiólogo 03 antes y después de un periodo de descanso								
Periodo de descanso	Radiólogo antes		Radiólogo después		Z			(Diferencias entre los %
Total de células analizadas	120		120					antes y después).
Aberraciones estructurales	Numero	%	Numero	%		p	q	Deltas (d) para t student
Rupturas cromosómicas	4	3.33	2	1.67	0.83	0.03	0.98	1.67
Rupturas de cromátidas	1	0.83	1	0.83	0.00	0.01	0.99	-
Anillos	3	2.50	2	1.67	0.45	0.02	0.98	0.83
Acéntricos	1	0.83	0	0.00	1.00	0.00	1.00	0.83
Dicéntricos	0	0.00	0	0.00	-	-	-	-
<b>CA</b>	9	7.50	5	4.17	<b>1.10</b>	0.06	0.94	3.33
Aberraciones numéricas								
a) Euploidías								
Endorreduplicaciones	0	0.00	2	1.67	-1.42	0.01	0.99	-1.67
Células poliploides	1	0.83	1	0.83	0.00	0.01	0.99	0.00
<b>TOTAL</b>	1	0.83	3	2.50	-1.01	0.02	0.98	-1.67
b) Aneuploidías.								
Otras	1	0.83	1	0.83	0.00	0.01	0.99	-
Figuras radiales	6	5.00	0	0.00	<b>2.48</b>	0.03	0.98	5.00
Asociación de acrocéntricos	42	35.00	13	10.83	<b>4.45</b>	0.23	0.77	24.17
Asociaciones teloméricas	7	5.83	4	3.33	0.93	0.05	0.95	2.50
<b>TOTAL</b>	55	45.83	17	14.17	<b>5.35</b>	0.30	0.70	31.67
Rearreglos estables ( 46 xy, 6q+, 14p+ ).*	0	0	1	0.83	-0.77	0.00	1.00	-0.83

\* El valor correspondiente para la prueba de dos proporciones Z, con un nivel de significancia del 95% , es 1.93.

\*\* De manera adicional, se presenta en esta tabla el resultado en la búsqueda de rearreglos estables, a través del análisis de bandas G.

**Tabla 10. Análisis estadístico *t de Student* para el % de aberraciones cromosómicas encontradas en el sujeto expuesto 03, antes y después de un periodo de descanso ( $\alpha = 0.10$ ).**

Diseño apareado por Bloques para la prueba estadística de t de Student; Radiólogo 03						
Bloques de aberraciones consideradas Diferencias entre los % de aberraciones	Todos los subtipos Delta (d)	Total de c/gpo. Delta (d)	Subtipos gpo. 1 Delta (d)	Subtipos gpo. 2 Delta (d)	Subtipos gpo. 3 Delta (d)	Z significativos
n	11	3	6	2	2	3
<b>Aberraciones estructurales</b>						
Rupturas cromosómicas	1.67		1.67			
Rupturas de cromátidas	0.00		0.00			
Anillos	0.83		0.83			
Acéntricos	0.83		0.83			
Dicéntricos	1.67		1.67			
<b>CA</b>		3.33				
<b>Aberraciones numéricas</b>						
a) Euploidias.						
Endorreduplicaciones	-1.67			-1.67		
Células poliploides	0.00			0.00		
<b>TOTAL</b>		-1.67				
b) Aneuploidias*.						
<b>Otras</b>						
Figuras radiales	5.00				5.00	5.00
Asociaciones de acrocéntricos	24.17				24.17	24.17
Asociaciones teloméricas	2.50				2.50	
<b>TOTAL</b>		31.67				31.67
Rearreglos estables (46 xy, 6q+, 14p+).	-0.83					
<b>t<sub>0</sub></b>	<b>1.350</b>	<b>1.070</b>	<b>3.207</b>	<b>-1.000</b>	<b>1.542</b>	<b>2.554</b>
n-1 grados de libertad	10	2	5	1	1	2
<b>t <math>\alpha/2</math>, n-1</b>	<b>1.812</b>	<b>2.920</b>	<b>2.015</b>	<b>6.314</b>	<b>6.314</b>	<b>2.015</b>
t <sub>0</sub> mayor que t $\alpha/2$ , n-1	no	no	sí	no	no	sí

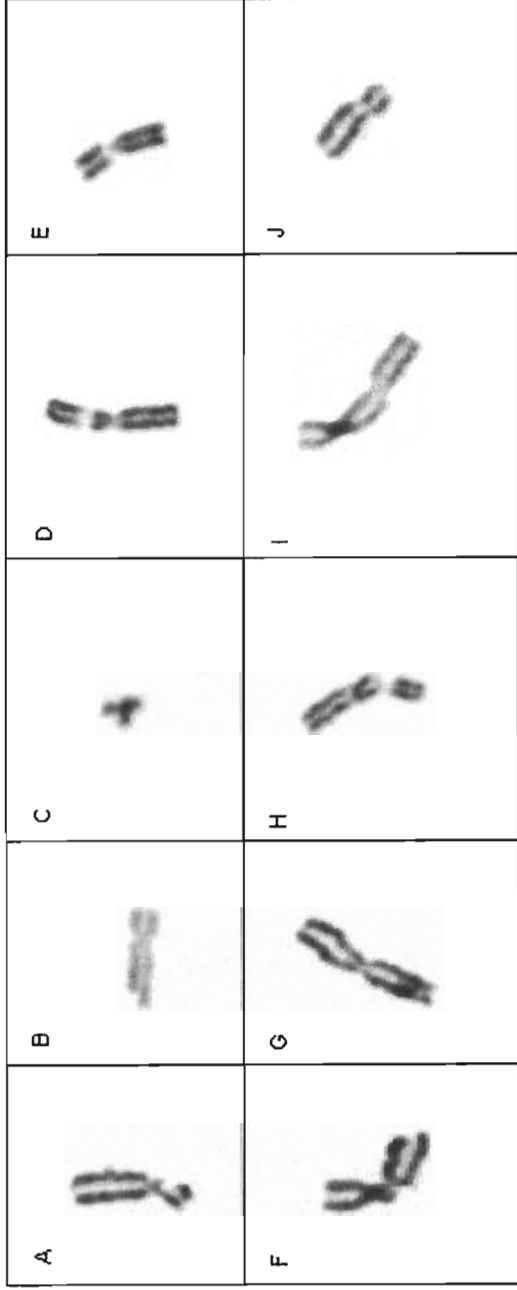
\* No fueron consideradas las aneuploidias en el análisis de t de Student.

**Tabla 11. Frecuencia de aberraciones cromosómicas y Dosis absorbidas equivalentes calculadas en cada uno de los sujetos expuestos.** <sup>Apéndice K</sup>

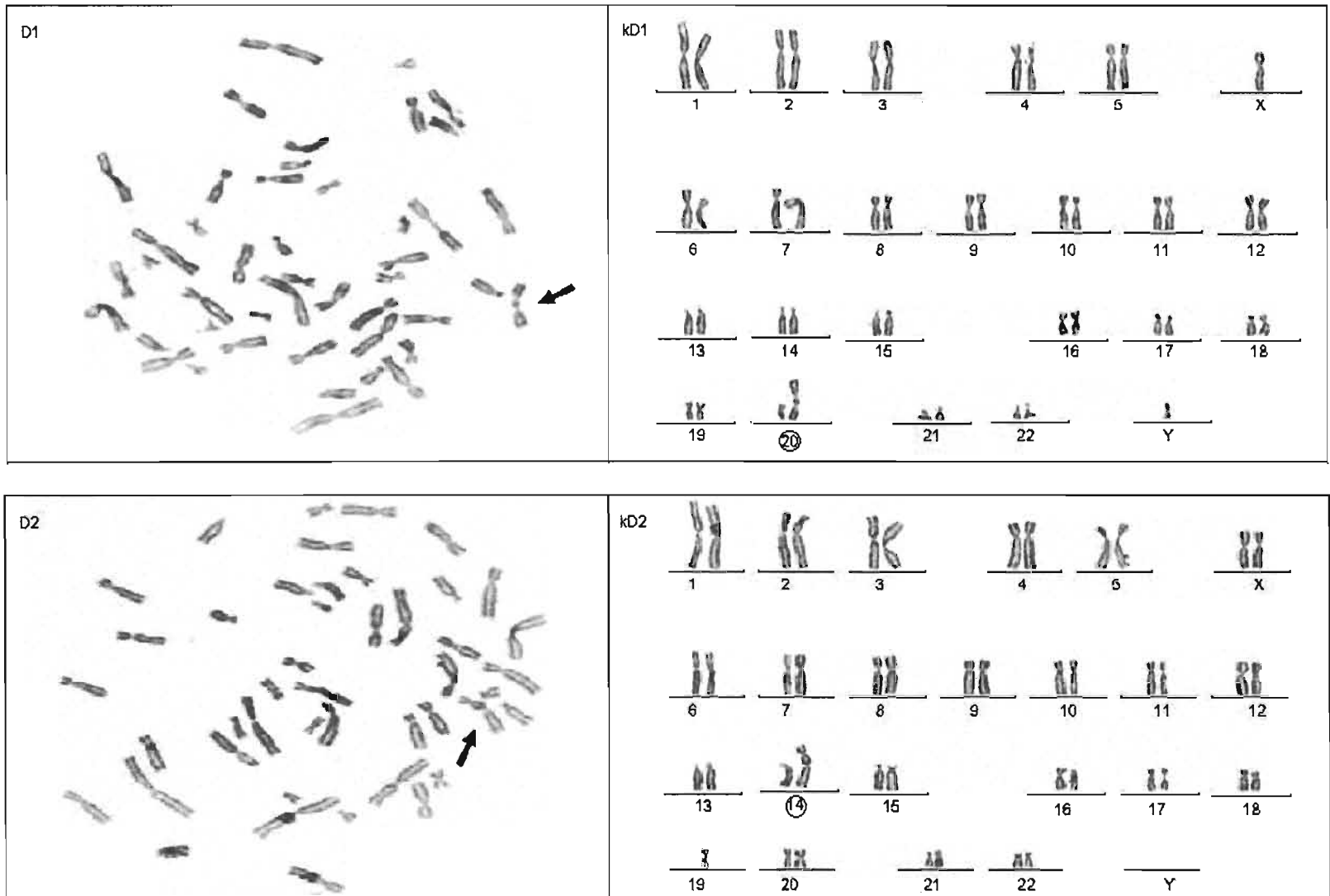
No.	No. Cél. analizadas	No. de Dic.	No. de anillos	No. de Dic + anillos	CA	Tiempo de exposición. (años)	Dosis Biol. 1 (mSv)	Dosis Biol. 2 (mSv)	Dosis física* (mSv) Año 2001
01	120	3	1	4	11	3	480	366	1.860
02	120	-	-	-	10	1	-	-	1.737
03	120	-	3	3	09	3	-	275	1.630

\*La dosis física sólo refleja el **registro** de la dosis anualizada para el año 2001 (TLD), para los radiólogos 01 y 03; mientras que para el radiólogo 02 se presenta la dosis acumulada, que no es mayor a una dosis anual, ya que el sujeto no se encontró expuesto por más de un año, hasta antes de la toma de muestra.

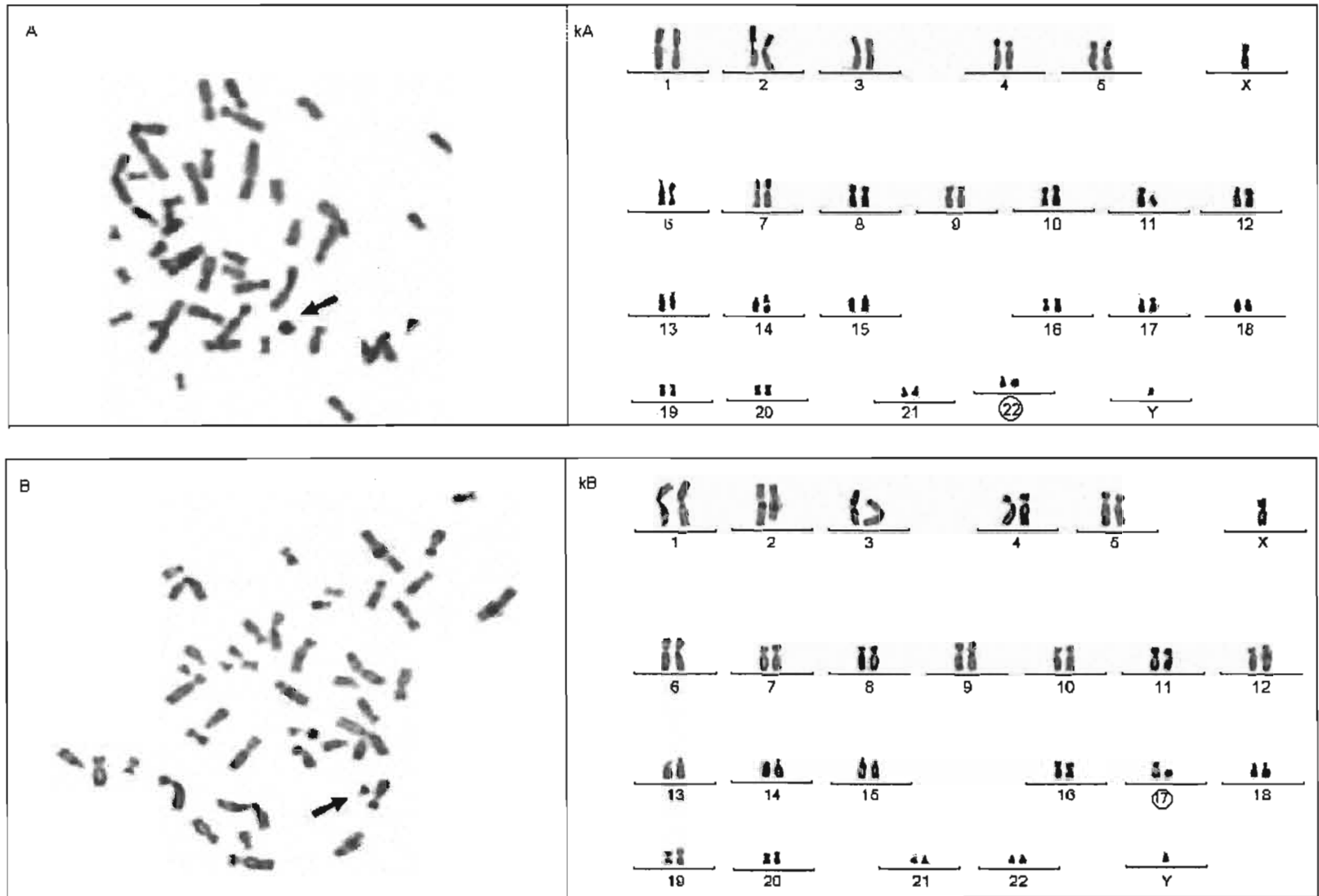
**Fig. 1. Rupturas cromosómicas y de cromátidas encontradas.**



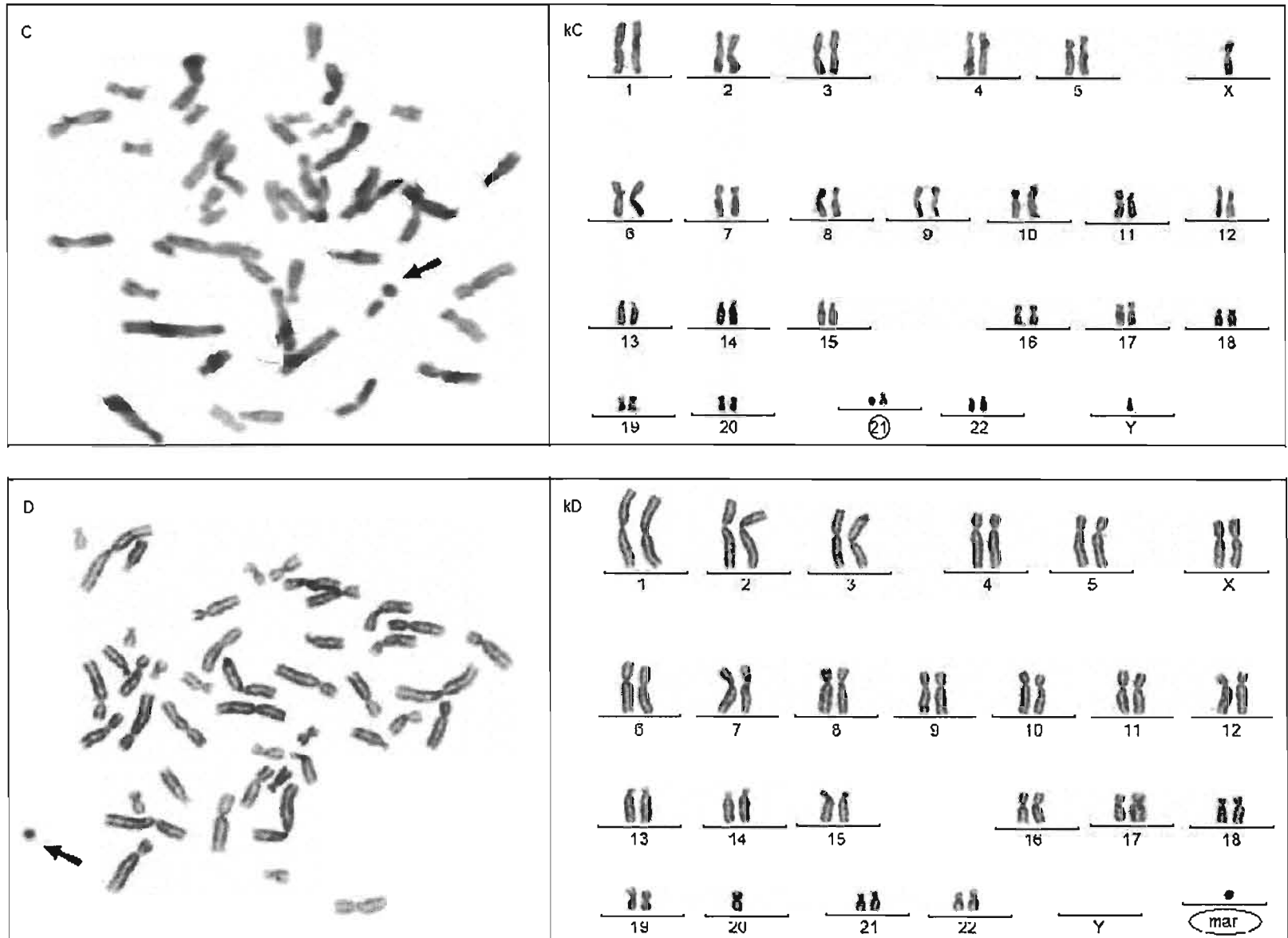
**Fig. 2. Dicéntricos encontrados en los sujetos expuestos.**



**Fig. 3. Anillos encontrados en los sujetos expuestos.**

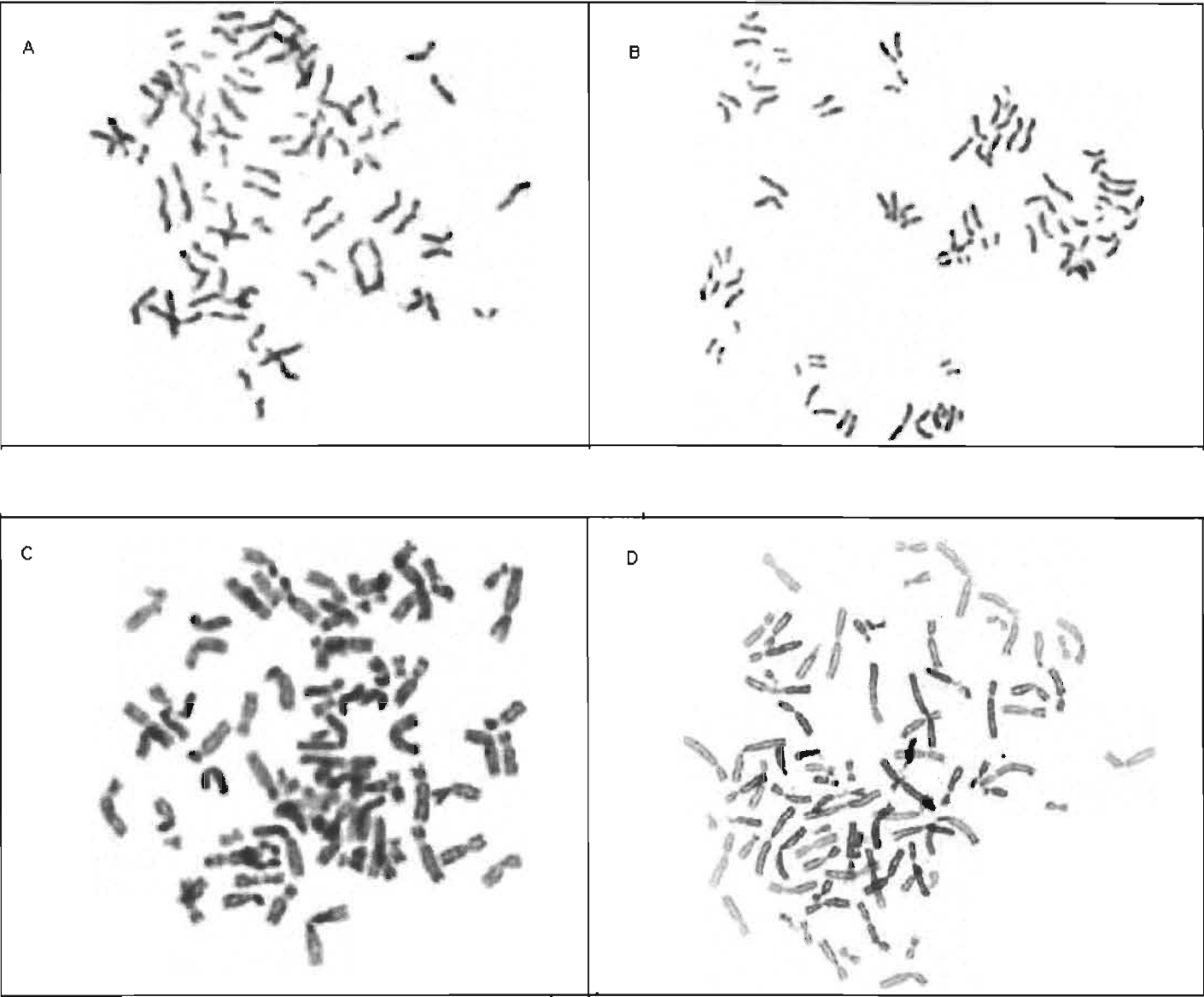


**Fig. 3.** Continuación de anillos encontrados en los sujetos expuestos.

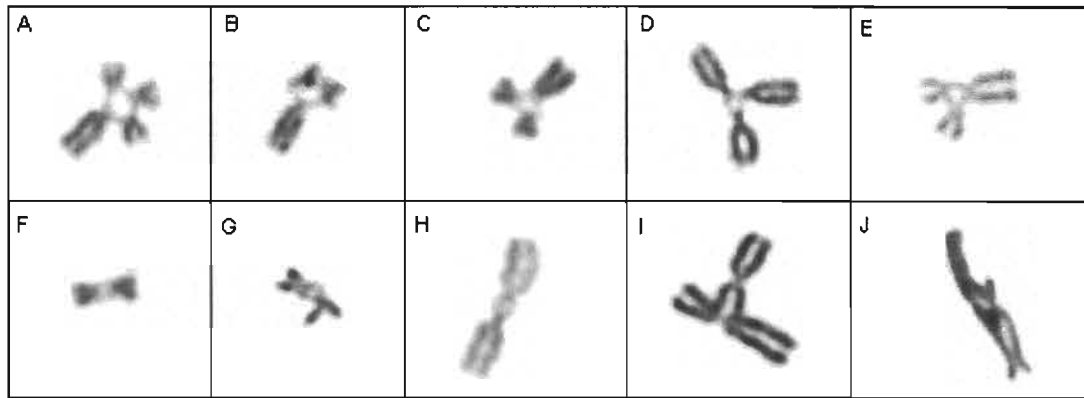




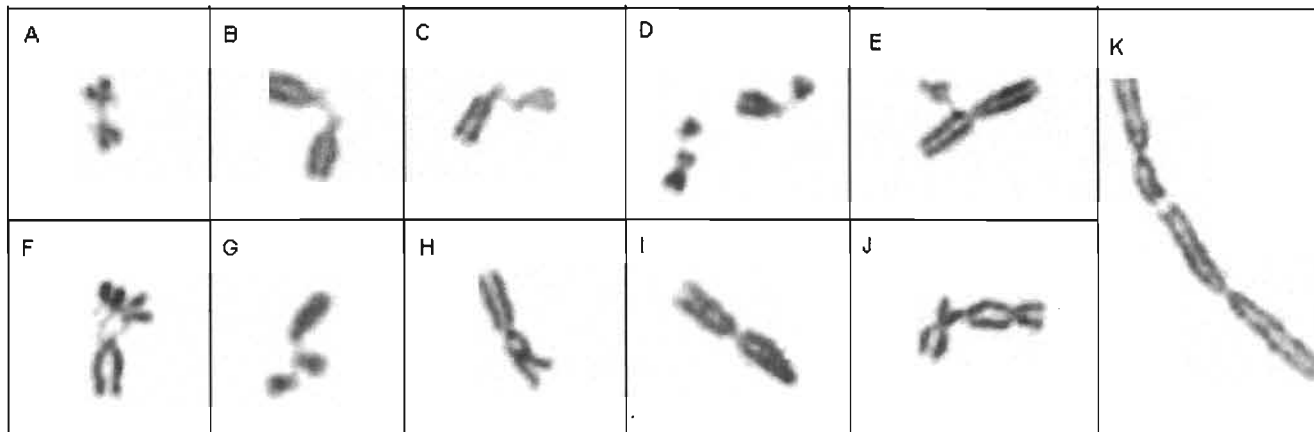
**Fig. 4. Endoreduplicaciones (A y B) y poliploides (C y D) encontrados en los sujetos expuestos.**



**Fig. 5. Figuras radiales (Tabla 6.3).**



**Fig. 6. Asociación de acrocéntricos por puente de cromatina, entre cromátidas hermanas y teloméricas (entre cromátidas hermanas y por puente de cromatina) (Continuación de la Tabla 6.3).\***



\* Los incisos A al G muestran asociaciones de acrocéntricos por puentes de cromatina, entre 2 cromosomas o más (asociaciones asimétricas). El inciso H muestra la asociación entre cromátidas hermanas de un cromosoma del grupo C, mientras que el inciso I muestra la asociación telomérica entre cromátidas hermanas de un cromosoma C. Por último, los incisos J y K presentan asociaciones teloméricas por puente de cromatina, entre dos cromosomas del mismo grupo, y de distinto, respectivamente.

## V. DISCUSIÓN

Todas las personas acumulan algún nivel de radiación ionizante durante su vida, ya sea de la exposición a la radiación natural (radiación de fondo), que emerge hacia, y del centro de la Tierra, como los rayos cósmicos y los rayos gamma terrestres (Th, Ra, U), o bien por la inhalación y sumersión del aire (como el gas radón), o por la ingestión de alimentos y bebidas, de algunos elementos radiactivos (p.ej  $^{40}\text{K}$ ); además de aquella producida por la exposición artificial ocasionada por fuentes de diagnóstico médico, las pruebas nucleares atmosféricas, los accidentes nucleares como el de Chernobyl y la producción de energía nuclear, entre otras.<sup>11, 14, 17, 76</sup>

Todos estos tipos de radiaciones pueden ser definidos como energía electromagnética o corpuscular de carácter ionizante, ya que es capaz de producir iones en forma directa o indirecta, al interactuar con la materia; ocasionando diversas alteraciones en el organismo, de acuerdo a la dosis, el tiempo de exposición, y la LET (efectos deterministas y estocásticos).<sup>17, 36, NOM-157-SSA1-1996</sup>

Las alteraciones que puede ocasionar la RI, como lo son las aberraciones cromosómicas producidas, son de particular importancia para la salud pública, ya que el uso de la RI en el diagnóstico constituye la principal contribución a las dosis artificiales recibidas por la población.<sup>21</sup> Sus efectos nocivos a dosis moderadas y altas son bien conocidos; sin embargo, a dosis muy bajas, aún existe controversia con las consecuencias biológicas que pudiera causar, incluso cuando se han publicado diversos artículos que orientan hacia un riesgo incrementado en adquirir ciertos tipos de cáncer.<sup>78, 79, 81</sup> El empleo de las aberraciones cromosómicas como dosímetro biológico ha ayudado en los últimos años, a estimar las dosis de RI a las que el POE se encuentra normalmente expuesto. Por ello, en el uso de la RI en el diagnóstico médico, la información requerida debe obtenerse con un mínimo de exposición para los pacientes y con el menor riesgo para los médicos y el personal técnico.<sup>26, 34, 75</sup>

Algunos autores han reportado un incremento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas específicas (p.e. fragmentos acéntricos), por posibles sinergismos atribuidos a ciertos hábitos, como lo es el tabaquismo (Barquintero y cols., 1993); por tanto, en el presente estudio no se consideraron en la selección de los sujetos expuestos, a individuos con tabaquismo positivo, al igual que en sus cinco controles (3 externos y 2 internos). Sin embargo, aún cuando en numerosos estudios se han eliminado lo más posible, a los agentes independientes que puedan exacerbar el desarrollo de aberraciones cromosómicas en el POE, es claro que existe un incremento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas en esta población, con relación a la población no expuesta, incluso cuando se encuentran expuestos a dosis muy bajas, que se hallan dentro de los límites permisibles en la normatividad vigente e internacional.<sup>21, 25, 26, 75,</sup>

Estos estudios son comúnmente realizados a partir del análisis en el cultivo de linfocitos de sangre periférica por tinción con Giemsa, método que fue empleado de manera similar, en el presente estudio.

Si bien algunos de estos autores han publicado la frecuencia de aberraciones cromosómicas sobre una base de 200 y hasta 500 metafases analizadas por sujeto <sup>(21 y 100)</sup>, existen otros autores que han encontrado diferencias significativas en los grupos expuestos con respecto al grupo control, con el análisis de mucho menos metafases (100 a 180 metafases).<sup>25, 75</sup> En el presente estudio se registraron todas las anomalías cromosómicas en 120 metafases teñidas con Giemsa en cada uno de los tres sujetos expuestos (Tabla 1), en base a estas últimas referencias. Así, las aberraciones cromosómicas encontradas en el POE del presente estudio, comprendieron desde aberraciones cromosómicas estructurales, como dicéntricas, anillos, rupturas cromosómicas y de cromátidas; así como aberraciones numéricas, de tipo aneuploide y euploide (Tabla 2). Además, resulta de particular interés el alto grado de figuras radiales encontradas, ya que éstas no se esperaban en tal magnitud, así como el número de asociaciones encontradas, que se discutirán más adelante (Tabla 3).

En todos los sujetos expuestos se presentaron **rupturas de tipo cromosómico y de cromátidas (Tabla 1)**. Las primeras se generan inmediatamente después de la mitosis, cuando el cromosoma es estrictamente una cromátida, por lo que el cambio producido a este nivel, será duplicado cuando la cromatina replique durante la fase S; mientras que las rupturas de cromátidas se observan cuando una región cromosómica ha duplicado antes de que la aberración se haya establecido, por lo que sólo una cromátida hermana es afectada. Sin embargo, ambos tipos de rupturas son el reflejo de las “rupturas primarias” que ocasiona la RI en las células (si hablamos en términos de la teoría de ruptura y reunión), o bien, el reflejo de la recombinación originada a partir de las DSB iniciales, ocasionadas por la RI (en términos de la teoría molecular).<sup>43, 54</sup>

Cuando las rupturas de tipo cromosómico y de cromátidas se comparan en cada uno de los tres sujetos expuestos, con respecto a su control externo (Tablas 4, 5 y 6), se observa que en ninguno existe una diferencia significativa para este tipo de aberraciones cromosómicas ( $p < 0.05$ ). Sin embargo, cuando se analizan independientemente las rupturas cromosómicas y las de cromátidas (Tabla 7), se observa que ambas generan una diferencia significativa, cuando se compara de manera global al grupo ocupacionalmente expuesto *versus* el grupo de controles (tanto internos como externos). Una diferencia estadísticamente significativa para la frecuencia de rupturas cromosómicas en el POE, ha sido reportada por varios autores. Sin embargo, para las rupturas de cromátidas, los mismos autores no reportaron una diferencia significativa.<sup>57, 77</sup>

Con respecto a la presencia de aberraciones cromosómicas estructurales específicas, no se detectaron fragmentos acéntricos en ningún grupo (sólo uno en el Rad. 03, Tabla 1 y 6). La frecuencia de este tipo de aberraciones (comúnmente denominadas como “inestables” en conjunto con las aberraciones asimétricas de tipo intercambio), ha sido reportada de manera significativa en diversos trabajos en el POE, <sup>(21, 25, 100, 111)</sup> por lo que han sido sugeridas como indicadores del daño para las exposiciones a dosis muy bajas de radiación, por autores como Barquinero y cols., en 1993 <sup>(25)</sup> y Purrot y cols., en 1973 [Tomado de Balakrishnan y Rao, 1999].<sup>100</sup>

Sin embargo, Barquinero y cols., no encontraron una correlación dosis respuesta en sus resultados,<sup>(25)</sup> mientras que en el trabajo de Balakrishnan y Rao,<sup>(100)</sup> la frecuencia de fragmentos acéntricos en los sujetos control fue aún más elevada que la de los dicéntricos, por lo que sugirieron que estas aberraciones indicaban exposiciones a otros factores ambientales y hábitos personales como el tabaquismo, haciendo de los acéntricos un tipo de aberración con múltiples variables, que no podía servir como dosímetro biológico para la evaluación del daño inducido por la radiación por sí sólo; además de que una elevada frecuencia de acéntricos combinada con la de dicéntricos, manifestaba la exposición baja por dosis de RI de bajo LET.<sup>100</sup>

Por otra parte, para la presencia de 4 anillos en el POE, contra ninguno en los controles (Tabla 1), sí muestra una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), (Tabla 7). Históricamente, la presencia de anillos en el POE por exposiciones crónicas a bajas dosis de RI de bajo LET no ha representado diferencias significativas de manera individual (los anillos están mayoritariamente relacionados con las exposiciones agudas), por lo que han sido utilizados de manera conjunta con los dicéntricos (dic + anillos) en los estudios a largo plazo. Diversos autores han encontrado una diferencia significativa para este parámetro (Evans y cols., 1979 y Lloyd y cols., 1980) [Tomado de Bender y cols., 1988].<sup>102</sup>

Así, generalmente se considera en la literatura a la presencia de dicéntricos como el indicador ó biomarcador más representativo de la exposición a bajas dosis de RI. <sup>(24,102)</sup> En nuestro estudio únicamente se encontraron 3 dicéntricos en el Rad. 01 y uno en el Ctrl. 04-i, por lo que la diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 7). Además, cuando comparamos el número global de aberraciones estructurales (CA), encontradas en cada uno de los sujetos expuestos *versus* su control externo, la diferencia tampoco fue significativa en ningún caso (Tablas 4-6), aún cuando estamos tomando en cuenta las rupturas de cromátidas, mientras que otros autores no las toman en cuenta desde que Evans y cols. en 1979,<sup>(75)</sup> señalaron que “no eran buenos indicadores del daño inducido por la RI”.

Sin embargo, al evaluar el parámetro de dicéntricos + anillos (dic + anillos) y el global de aberraciones cromosómicas (CA) en el grupo expuesto *versus* el grupo de controles, éstos sí fueron estadísticamente representativos ( $p < 0.05$ ), (Tabla 7). Generalmente resulta significativo en la literatura el número de aberraciones de tipo cromosómico en el POE, mientras que las rupturas de cromátidas y *gaps* no lo son, por lo que diversos autores ya no las toman en cuenta.<sup>57, 75, 77</sup>

De una manera similar, pocos trabajos en la literatura consideran la presencia de aberraciones numéricas en la evaluación del daño en el POE; sin embargo, Barquinero y cols. (1993) reportaron un incremento significativo en la presencia de hiperdiploidía.<sup>25</sup> En nuestro estudio, se encontraron sólo 2 células aneuploides (con 47 cromosomas) y 7 células poliploides (4n) y 1 endorreduplicación en el POE, mientras que en los controles no se detectaron células aneuploides, y se encontraron 6 poliploides y 14 endorreduplicaciones. Aquí la diferencia es significativa sólo para las endorreduplicaciones, y llama poderosamente la atención el hecho de que este tipo de alteración sea más frecuente en los controles (Ctrl.02 y Ctrl.05-i), que en el POE.

Se ha señalado que la presencia de endorreduplicaciones podría corresponder a un tipo de mecanismo de seguridad ante la presencia de daño al material genético para asegurar la muerte celular por apoptosis de las células alteradas, o su regreso al ciclo mitótico después de reparar el daño mediante la reducción somática.<sup>52</sup> Los resultados obtenidos podrían deberse a diferencias individuales en el manejo del daño producido por bajas dosis de RI en los sujetos expuestos y en los controles; sin embargo, no podemos descartar que la presencia de endorreduplicaciones haya sido inducida por otras causas.

Por último, la presencia de figuras radiales y asociaciones entre cromosomas acrocéntricos y teloméricas (Tabla 3), indica la reparación de rupturas de doble cadena del DNA por recombinación homóloga, unión de extremos no homólogos o ambos mecanismos. Este tipo de aberraciones se observa principalmente en individuos que presentan síndromes de inestabilidad cromosómica debidos a mutaciones recesivas en genes que participan en estos mecanismos de reparación, como lo son la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom o la ataxia telanxiectasia.<sup>112, 113</sup> También son observadas en metafase cuando el DNA forma enlaces covalentes cruzados entre dos nucleótidos en cadenas diferentes, al encontrarse expuesto a agentes como la mitomicina C, el diepoxibutano y los psoralenos fotoactivados, representando un reto para la maquinaria de reparación durante la fase S del ciclo celular.  
<sup>(112)</sup> En el personal expuesto a bajas dosis de RI encontramos el mismo número de figuras radiales en ambos grupos (Tabla 7), aunque cabe señalar que la distribución por individuos no fue homogénea.

El Rad.03 presentó 6 radiales y el Ctrl.04-i mostró 4. Con respecto a las asociaciones entre acrocéntricos, la diferencia fue significativa entre ambos grupos ( $p < 0.05$ ), lo mismo ocurrió con las asociaciones teloméricas (Tabla 7). Este tipo de asociaciones también se considera un marcador de reparación del daño por recombinación homóloga.<sup>112, 113</sup>

En este rubro, es importante señalar que una de las dificultades que se presenta con estas aberraciones, con respecto a los resultados registrados en la literatura, es la inconsistencia en el uso de la terminología para describir, en general, a las aberraciones cromosómicas de tipo mitótico. Históricamente, los términos triradial y tetradial se han utilizado en la anemia de Fanconi, como descriptores del número de brazos, o *radii*, que emanan de cada figura. Sin embargo, aún cuando originalmente fueron usados para describir una imagen visual, los triradiales se han implicado a través de los años, como una configuración simétrica que emerge de una posible endoreduplicación parcial (Kuhn E.M y Therman E., 1982) [Tomado de Newell A.E.H. y cols., 2004].<sup>112</sup> Además, si bien los tetradiales implican las alteraciones más consistentes, otras figuras complejas que involucran al menos dos cromosomas, a veces apreciadas como cadenas, también son comunes. Para los propósitos del presente estudio, el término radial (Fig. 5) se utiliza para describir cualquier formación multiradial, con interacciones inter-cromátida, que involucran al menos dos cromosomas con rupturas de cromátidas aparentemente unidas en cada cromosoma,<sup>(112)</sup> mientras que los puentes de cromatina a nivel de telómeros, en cromosomas más separados para los grupos A al D, son catalogados como asociaciones teloméricas por puentes de cromatina (Tabla 3 y Fig. 6, F).

Por tanto, la simetría revelada fue indispensable para la diferenciación de las asociaciones con relación a las figuras radiales, en el presente estudio (Observar por ejemplo, en la Fig. 5, el radial “B”, con relación a la asociación de acrocéntricos por puente de cromatina en la Fig. 6, G). No obstante, es importante indicar que la descripción de Newell y cols., no intenta relacionar cualquiera de los mecanismos de formación de radiales antes mencionados, ya que dichos mecanismos aún están por dilucidarse.<sup>112, 113</sup>

Así entonces, para poder determinar el tipo de aberración que pudiera ser más beneficioso como biomarcador del daño ocasionado por la exposición a bajas dosis de radiaciones ionizantes, es necesario que ésta posea cualidades como estabilidad y fácil identificación. En el caso de las rupturas de tipo cromosómico y de cromátidas (Fig. 1), ambas se consideran asociadas tanto a las exposiciones agudas como a las crónicas.

Debido a que los linfocitos de sangre periférica se encuentran en constante regeneración, no es posible distinguir un tipo de exposición de otra, por ello no han sido objeto de más detalle, hablando en términos de dosimetría biológica (recordando que lo que se busca son aberraciones que sean lo más estables posibles, a través de las divisiones celulares). Sin embargo, dado que los rayos X son radiaciones de bajo LET, conocidas por su alta eficacia para producir **dicéntricos** (Fig. 6.2), ya que poseen una cinética linear a dosis muy bajas; han constituido **el bio-marcador** más utilizado para evaluar la exposición crónica en las últimas décadas, <sup>(21, 24, 100, 102)</sup> convirtiéndolos en las aberraciones que esperábamos encontrar con diferencias significativas en el presente estudio. Sin embargo, como se puede observar en las Tabla 1 y 7, sólo el radiólogo 01 presentó 3 dicéntricos en su análisis citogenético, por lo que este tipo de aberración no resultó un marcador eficiente en nuestro estudio.

Por su parte, los **anillos** son por lo general, un bio-marcador para **dosis más elevadas** de rayos X por exposiciones agudas, en donde ambas rupturas en el mismo cromosoma son ocasionadas por dos proyecciones independientes de radiación primaria (inter-proyecciones); mientras que los anillos formados por exposiciones crónicas a muy bajas dosis, pero muy prolongadas, son ocasionados por rupturas en el mismo cromosoma, originadas por una única proyección de radiación primaria (intra-proyecciones).<sup>24, 36, 69</sup> En los sujetos expuestos se observó un mayor número de anillos que en los controles; individualmente en el POE existen diferencias que correlacionan con la dosis acumulada y el tiempo de exposición a la RI, con 3 anillos en el Rad. 03 y sólo 1 en el Rad. 01, quienes poseen tiempos de exposición de más de tres años, mientras que el Rad. 02 que sólo tiene un año de exposición, no se presentó ningún anillo (Tablas 1 y 7, Fig. 3).

Probablemente, los anillos observados en los sujetos expuestos se deban a intra-proyecciones, lo que concuerda con los cromosomas implicados de los grupos E, F y G (Fig. 3), que son de los más pequeños en tamaño. Los efectos proximales en la localización de las rupturas en un mismo cromosoma, genera una mayor probabilidad para la formación de anillos en los cromosomas pequeños, debido a su cercanía; mientras que dos rupturas ocasionadas en cromosomas más largos (por proyecciones independientes), pueden dar origen a otro tipo de aberraciones (dicéntricos y las translocaciones).<sup>69</sup>

Según lo reportado por Bauchinger (1995) y Sachs y cols. (1997), las dosis acumuladas a las que se presenta este número de anillos, se encuentran alrededor de 0.5 Gy (500 mGy = 500 mSv\*).<sup>24, 69</sup> A estas dosis se ha observado que se inicia el cambio de pendiente en la curva dosis-respuesta que define el comportamiento de las RI de bajo LET, para la relación de los anillos, a exposiciones crónicas (Fig. K.1, Apéndice K); por lo que parecería que los radiólogos 01 y 03 realmente se encuentran expuestos a dosis mayores que las correspondientes a sus registros TLD (Tabla 11). Sin embargo, no podemos eliminar las diferencias individuales en la respuesta al daño, en los resultados obtenidos.



Así entonces, el simple hecho de observar sólo anillos en el personal ocupacionalmente expuesto no resulta un buen indicador, por ello se han utilizado **el cálculo de las dosis absorbidas equivalentes** en base a los dicéntricos (Curva dosis- respuesta de Leonard y cols., 1977), y las dosis absorbidas equivalentes en base a la suma de dicéntricos + anillos (Curva dosis- respuesta de Brewen y Luippold, 1971), para obtener las dosis biológicas. Considerando estas curvas, para el Rad. 01, el calculo de la dosis biológica correspondería a 480 mSv (480 mGy) cuando se evalúa por medio de los dicéntricos como bio-marcador único (Tabla 11); mientras que para los Radiólogos 02 y 03, no fue posible calcular la estimación de la dosis absorbida equivalente, ya que en ellos no se encontraron dicéntricos. No así para la segunda curva de calibración, en donde el bio-marcador de evaluación del daño, abarca tanto a los dicéntricos como a los anillos. En ésta, la dosis encontrada para el radiólogo 01, sería de 366 mSv (366 mGy), mientras que para el radiólogo 03, de 275 mSv (275 mGy). En cambio, para el radiólogo 02 no es posible estimar la dosis, ya que tampoco presentó anillos en el análisis [Tomado de Bender y cols., 1988].<sup>102</sup>

Considerando que las dosis acumuladas reportadas para el POE (Tablas III.1-III.3) se encuentran por debajo del límite anual de dosis efectiva para el POE, que es de **50 mSv**, según la NOM-157-SSA1-1996, **resulta de gran interés el hallazgo de aberraciones que parecieran corresponder a exposiciones agudas, o exposiciones crónicas a dosis más elevadas.**<sup>102</sup> Sin embargo, no contamos con los registros de los tres años de exposición, pero considerando que el hospital cumple con las normas establecidas, la dosis acumulada máxima sería de 150 mSv.

#### *Concordancia con dosis estipuladas por el POE de otros autores.*

Si bien las dosis estipuladas en el presente estudio se basaron en curvas dosis-respuesta de referencia,<sup>(102)</sup> interesantemente tienen una gran concordancia con los resultados publicados por Jha y Sharma en 1991 y Balakrishnan y Rao en 1999.<sup>121, 100</sup>

La Tabla V.1 señala algunos ejemplos de dosis estipuladas, de acuerdo al bio-marcador único para dicéntricos, como en Jha y Sharma, de 1991 y Bauchinger y cols., de 1984,<sup>(21, 108)</sup> así como el complemento de la suma de dicéntricos + anillos, como en Balakrishnan y Rao, de 1999 \*<sup>(100)</sup>, con curvas dosis-respuesta completamente diferentes a las utilizadas en el presente estudio ( $Y = -0.018 + 0.153 D$  y  $Y = 2.7 D + 6.5 D^2$ , respectivamente).

\* Las dosis estipuladas por Balakrishnan y Rao se basan en una curva dosis-respuesta generada bajo una fuente de <sup>60</sup>Co (0.5 Gy/min). Sin embargo, se presentan como comparación ya que, como se recordará, el factor de calidad para los rayos  $\gamma$  es el mismo que para los rayos X (Q=1). Además, Bender y cols., 1988, no reportaron diferencia estadísticamente significativa, cuando se comparó los coeficientes de distintas curvas de calibración de dosis-respuesta para estos dos tipos de RI de bajo LET. (Tabla K.1., Apéndices A y K).<sup>100, 102</sup>

**Tabla V.1. Comparación de las dosis absorbidas equivalentes calculadas en el presente estudio, con algunas determinadas en POE a bajas dosis de RI de bajo LET, publicadas por otros autores.**

21, 100, 108

Autor	Sujeto	No. de células	Dicéntricos (dic/células x 10 <sup>-3</sup> )	Dicéntricos + anillos (dic+anillos/células x 10 <sup>-3</sup> )	Dosis absorbida equivalente (mSv).
Jha y Sharma	D	425	1 (2.4)	-	130
Jha y Sharma	C	456	2 (4.4)	-	150
Jha y Sharma	B	422	3 (7.1)	-	160
Jha y Sharma	A	236	2 (8.5)	-	170
Balakrishnan y Rao	H	500	-	1 (2.0)	74
Balakrishnan y Rao	G	500	-	2 (4.0)	148
Balakrishnan y Rao	F	500	-	3 (6.0)	222
Balakrishnan y Rao	E	500	-	4 (8.0)	296
Bauchinger y cols.*	F	2000	70(35.0)	-	490
El presente estudio	01	120	3 (25.0)	4 (33.0)	480 / 366
El presente estudio	02	120	-	-	-
El presente estudio	03	120	-	3 (25.0)	275

\*Las dosis por Bauchinger y cols., 1984 fueron la base de otros artículos posteriores. Las dosis absorbidas equivalentes presentadas, corresponden a una curva dosis-respuesta, originada por 220 kVp de rayos X.<sup>108</sup>

Como se puede observar en la Tabla V.1, si comparamos las dosis obtenidas con los estudios generados por Balakrishnan y Rao, podremos observar que la frecuencia de dicéntricos + anillos reportada pareciera mucho más baja que las obtenidas en el presente estudio. Sin embargo, en estos estudios el número de células analizadas es mucho mayor que en el actual, lo que podría influir en una sobreestimación de la dosis absorbida.

Por su parte, si extrapolamos la dosis de cualquiera de las frecuencias registradas por Jha y Sharma, con la frecuencia obtenida para el Rad. 01 para la evaluación única de dicéntricos, encontraríamos que la extrapolación bajo la frecuencia de  $8.5 \times 10^{-3}$  dicéntricos / célula, generaría una dosis absorbida equivalente de 510 mSv (cerrando a  $25.5 \times 10^{-4}$  dicéntricos / célula de frecuencia en ese Radiólogo), es decir, correspondería al triplicado de la frecuencia de Jha y Sharma; lo cual, con relación a los 480 mSv calculados en el presente estudio, no representarían una diferencia significativa. Es importante señalar que el cálculo de las dosis biológicas está basado en curvas dosis respuesta de exposición aguda *in vitro* en donde sólo se considera el tramo lineal de la curva (por eso no podemos extrapolar la curva en la relación de dic + anillos, ya que ésta corresponde a una curva cuadrática-lineal). Sin embargo, en trabajos como el de Balakrishnan y Rao;1999<sup>(100)</sup>, las dosis físicas acumulativas a 10 años fueron corregidas por el factor de la vida media de los linfocitos circulantes y sólo después de dicha corrección se observó una concordancia entre la dosis biológica y la dosis física.

En el presente trabajo no fue posible realizar la corrección de las dosis [Bauchinger y cols., 1984<sup>(108)</sup>], debido a que no contamos con el registro completo de las dosis físicas. Otro factor que varía entre los diferentes trabajos es el tiempo de exposición, el cual es de 10 años en el trabajo de Balakrishnan y Rao, 1999<sup>(100)</sup> y de entre 5 y 20 años en el de Jha y Sharma, 1991<sup>(21)</sup> mientras que en el presente, sólo es de 3 años, como máximo.

Por último, comparando la dosis biológica extrapolada del Rad 03 con la de referencia de Bauchinger y cols., de 1984,<sup>(108)</sup> ésta es semejante, con una frecuencia de dicéntricos de  $25.0 \times 10^{-3}$  dicéntricos / célula y  $35 \times 10^{-3}$  dicéntricos / célula, y dosis de 480 mSv vs 490 mSv respectivamente; sin embargo, es mucho mayor que la reportada por el dosímetro físico para un año (1.630mSv). Una diferencia importante entre ambos estudios es el número de células analizadas (120 vs 2000), lo cual podría representar una sobre evaluación de la dosis biológica, además de que desconocemos el número de células evaluadas en las curvas empleadas como referencia para calcular las dosis absorbidas equivalentes en el POE de este estudio. Esto demuestra la importancia de utilizar una curva dosis-respuesta obtenida por cada laboratorio, para además, poder eliminar las discrepancias que pudieran derivar de diferencias en la técnica y los criterios de evaluación de las aberraciones.

Otra dato importante que debemos considerar en la evaluación del daño al material genético en el POE son las aberraciones cromosómicas encontradas en los controles, que pudieran deberse tanto a la manipulación *in vitro* como a la inducción por las fuentes naturales de radiación y/o la exposición a mutágenos y clastógenos ambientales.<sup>(24, 102)</sup> Dichas aberraciones estipulan la “línea basal” de alteraciones cromosómicas que puedan observarse en la población en general.

En realidad, la curva dosis-respuesta que define el comportamiento de las aberraciones cromosómicas estructurales para los dicéntricos / células y los dicéntricos + anillos / células, se encuentra también definida por la constante “c” que define dichas aberraciones basales o espontáneas, encontradas en un grupo considerable de controles.<sup>11, 76</sup> Por ejemplo, de la Tabla 6.1, es importante destacar que en los controles se hayan registradas 4 rupturas (de tipo cromosómico + de tipo de cromátidas) y ningún anillo, mientras que un dicéntrico sí fue reconocido, lo que obviamente traería como consecuencia, la aseveración ilógica de que el control interno C-04i también se hallaba expuesto a la RI, y que su dosis absorbida equivalente sería de 160 mSv, por lo que estas aberraciones deberían utilizarse para corregir la curva dosis respuesta, como en el caso reportado por Jha y Sharma en 1991.<sup>(21)</sup>

Cabe señalar en esta cuestión, que nuestros controles internos (personal de laboratorio no expuesto a rayos X pero si a diferentes compuestos químicos), mostraron una mayor frecuencia de aberraciones cromosómicas que los controles externos (Tablas 1-3), pero en general menor que el POE a RI.

Se ha reportado que diferentes agentes químicos son causantes de ciertos tipos de aberraciones cromosómicas en el personal que labora dentro de los hospitales, y estudios como el de Rozgaj y cols. en 1999,<sup>(77)</sup> reporta un incremento significativo en la frecuencia de fragmentos acéntricos en anestesiólogos, y de dicéntricos en los cirujanos, de la ciudad de Croacia.

En general, la línea base de frecuencia de aberraciones cromosómicas de una población normal posee un amplio margen de variación. Algunos autores han reportado una frecuencia relativamente baja,<sup>(21, 25)</sup> mientras que otros han reportado una elevada frecuencia de aberraciones cromosómicas.<sup>(115)</sup> El rango de la frecuencia de aberraciones puede variar entonces, desde  $0.2 \times 10^{-3}$  a  $2.1 \times 10^{-3}$  (valor medio  $1.1 \times 10^{-3}$ ) para los dicéntricos, y hasta  $3.5 \times 10^{-3}$  para los acéntricos.<sup>(100)</sup> (Tabla V.2.)

Así, las curvas dosis-respuesta utilizadas en el presente estudio, consideran sólo los coeficientes estipulados por condiciones *in vitro*, y no consideran una “línea basal”, propia de los estudio generados *in vivo*. Sin embargo, si tomamos como referencia que los controles externos NO presentaron ninguna aberración cromosómica, como rupturas, anillos o dicéntricos, el empleo de las curvas de referencia utilizadas resultaron adecuadas. Sobre todo si destacamos que algunos autores, como Jha y Sharma en 1991,<sup>(21)</sup> sí han generado (y rearmado) una curva lineal característica para sus exposiciones crónicas, ocasionadas por RI de bajo LET (Rayos X), con fines propiamente de dosimetría ( $Y = -0.018 + 0.153 D$ ), lo que confieren una mayor credibilidad a sus resultados, y que curiosamente, al ser comparados con los resultados obtenidos por el presente estudio, resultan ser los que mayor correlación demuestran (480 mSv vs 510 mSv, de las dosis absorbidas equivalentes, utilizando como bio-marcador, la frecuencia de dicéntricos / células).

**Tabla V.2. Comparación de la frecuencia de aberraciones cromosómicas basales (o espontáneas), reportadas en la literatura. [Tomado de Balakrishnan S. y Rao S.B., 1999].<sup>100</sup>**

No. de donadores	No. células analizadas	Dic + anillos.		Acéntricos		Rupturas Crtd.		Autores
		No.	Frecuencia	No.	Frecuencia	No.	Frecuencia	
56	17344	7	0.0004	69	0.0039	-	-	Blackwell y cols., 1974
419	39157	83	0.0021	98	0.0025	-	-	Awa y cols., 1978
105	16267	11	0.00068	116	0.0071	64	0.0039	Ivanov y cols., 1980
68	36000	19	0.00052	126	0.0036	-	-	Bauchinger y cols., 1980
316	23300	30	0.0013	76	0.0032	-	-	Lloyd y cols., 1980
83	14652	5	0.00034	-	-	-	-	Obe y Beek, 1982
304	31503	73	0.0023	92	0.0029	-	-	Galloway y cols., 1986
44	8800	28	0.0031	-	-	-	-	Bender y cols., 1988
23	11500	13	0.0011	27	0.0023	-	-	Leonard y cols., 1984
47	6000	2	0.0003	19	0.003	90	0.015	Todorov (1979)
100	27850	22	0.00078	-	-	-	-	George y cols., 1983
122	18254	9	0.00049	104	0.00569	68	0.0037	Bhatt y Sreedevi, 1991
175	17500	12	0.00068	120	0.0068	78	0.0044	Hundi y Varga, 1983
79	7900	12	0.0015	-	-	-	-	Buckton y Evans, 1986

Aunque cabe la posibilidad de que las dosis absorbidas equivalentes calculadas en el presente estudio reflejen efectivamente las dosis a las cuales los radiólogos 01 y 03 se encontraron cercanamente expuestos, o bien, que las dosis equivalentes se encuentren sobrestimadas, cabe resaltar que el número y tipo de aberraciones encontradas es bastante elevado en comparación con otros estudios similares.<sup>21, 25</sup> Para ello existen dos posibles explicaciones, una de estas razones es obviamente, que la detección de aberraciones cromosómicas encontradas, sean efectivamente ocasionadas por las dosis bajas que se encuentran dentro de los límites establecidos por las normas vigentes (dosis permitidas), como ya ha sido reportado por diversos autores (Stewart y Sanderson, 1961; Conen y cols., 1963; Norman y cols., 1964, Bloom y Tuyo, 1964; Bigatti y cols., 1988 [Tomado de Jha y Sharma, 1991]; y Barquinero y cols., en 1993<sup>(25)</sup>), o bien, podría estar ocasionado por el inadecuado seguimiento de las normas de protección radiológicas vigentes que debe seguir el POE.

Por ejemplo, para el caso del Radiólogo 01, las dosis convencionales TLD se encuentran completamente registradas a partir del año 2001, y se muestran en la Tabla III.1; no así, en cambio, para el Radiólogo 03, en donde se encuentran ausentes dos registros (meses de octubre de 2001 y marzo de 2002); lo cual se ve reflejado en la dosis acumulada, ya que éstas no fueron añadidas a la sumatoria (Tablas III.3), por lo que, de entrada, las dosis acumuladas realmente no reflejan las dosis reales, para este sujeto expuesto; mientras que para el Radiólogo 02, se muestran los registros de todos los meses en los cuales éste se encontró expuesto, con la diferencia del tiempo de exposición, que no es mayor a un año (Tabla III.2), por lo que se puede asegurar que la dosis registrada corresponde a su dosis acumulada. Además, esta dosis concuerda con una dosis realmente baja, ya que no existieron ni dicéntricos, ni anillos, en las 120 metafases analizadas.

Por tanto, el presente trabajo representa un esfuerzo para comparar las dosis absorbidas por el POE detectadas por métodos físicos, con respecto a un dosímetro biológico ampliamente utilizado para la exposición aguda, pero que ha resultado un tanto controversial para la evaluación de una exposición crónica a bajas dosis de RI de bajo LET. Los resultados obtenidos reflejan la presencia de aberraciones usualmente presentes a dosis más elevadas que las obtenidas por la medición por los dosímetros, sin embargo, como ya se mencionó, no pudimos evaluar adecuadamente las dosis efectivas acumuladas para poder concluir si las aberraciones encontradas corresponden a dosis mayores o si es necesario reevaluar las dosis permitidas por la presencia de aberraciones como dicéntricos y anillos a dosis bajas dentro de la norma. Además, a pesar de que no se poseen las dosis acumuladas para los sujetos expuestos 01 y 03, es claro ahora que ha sido común en la práctica utilizar ciertos bio-marcadores específicos, como lo son los dicéntricos y los anillos, para generar las curvas dosis-respuesta a través de los estudios citogenéticos a nivel mundial.

No obstante, éstos bio-marcadores empiezan a volverse obsoletos ya que están más ampliamente relacionados con dosis agudas elevadas, con las que han tenido muy buena correlación cuando se extrapolan a dosis bajas. Así, una de las problemáticas actuales en la Radiobiología, es que las dosis a las que el POE a nivel mundial se encuentra actualmente expuesto, son mucho muy bajas, y en muchas ocasiones se igualan a aquellas reportadas con los niveles de radiación de fondo; por lo que la diferencia con respecto a aquellas atribuidas a las actividades ocupacionales, pueden verse seriamente comprometidas. Por tanto, actualmente las nuevas publicaciones se encuentran enfocadas a determinar qué otros bio-marcadores pudieran emplearse para la cuantificación retrospectiva de las dosis, que en teoría, debieran ser extremadamente bajas para el POE. Algunos autores han manifestado un incremento en el total de las aberraciones cromosómicas estructurales (CA) como un posible bio-marcador del daño inducido por la RI, <sup>(25, 57, 75)</sup> mientras que otros autores se encuentran más interesados en los rearrreglos estables, como lo son las translocaciones recíprocas balanceadas y las translocaciones Robertsonianas y otros bio-marcadores, <sup>(116, 117)</sup> e incluso ya se empiezan a registrar curvas dosis respuesta para aberraciones cromosómicas simples y complejas, determinadas a partir de FISH (Simpson P.J. y Savage, en 1996).<sup>(118)</sup> Sin embargo, la evaluación de este tipo de aberraciones implica un estudio más detallado y minucioso, ya sea por medio de las bandas GTG, o bien por procedimientos más costosos, por técnicas moleculares como FISH; lo cual dificultaría la implementación regular del empleo de un estudio citogenético, como dosímetro biológico, para este tipo de actividad ocupacional, al menos en México.

Como una alternativa, por tanto, en el presente estudio, el total de aberraciones cromosómicas estructurales (CA), presentó la diferencia estadística más significativa, lo cual haría de este parámetro, una clara opción para estudios posteriores enfocados a determinar si éste pudiera ser un bio-marcador apropiado, en donde además, se consideren los detalles adicionales que en este trabajo han quedado plasmados, como lo son la necesidad de implementar una curva dosis respuesta propia, la evaluación de la línea base en sujetos controles para la población mexicana, y el seguimiento detallado de los registros TLD en el POE del HGM (rayos X).

Además es claro que de lograrse una implementación en la realización del estudio citogenético en linfocitos de sangre periférica en el POE, a nivel nacional o internacional, esto también involucra la implementación de normas que regulen la periodicidad de la toma de muestra, los periodos de descanso y los criterios de aceptación y rechazo de los resultados, de acuerdo a protocolos estadísticos y convencionales, regidos en la misma normatividad o en su conjunto, que sean destinados a que dichos periodos de descanso sean de verdadera utilidad para el personal involucrado.

Así, en el presente estudio, en el caso del Rad 03, quien fue el sujeto con mayor número de aberraciones, la realización del segundo análisis después de su periodo obligatorio de descanso, sí generó una disminución en el número de todos los tipos de aberraciones estructurales (Tabla 6 vs Tabla 8), mientras que aparecieron endorreduplicaciones, que como ya se mencionó pudieran estar relacionadas con mecanismos de supervivencia celular y que se habían observado únicamente en los controles. La comparación por métodos estadísticos entre ambos estudios en el Rad 03 demostró una diferencia estadísticamente significativa sólo para las figuras radiales, la asociación de acrocéntricos y el total de las asociaciones de acrocéntricos y telómeros ( $p < 0.05$ ), confirmándose con la prueba *t de Student*, en donde además se observó que el análisis de las aberraciones estructurales en conjunto (CA), constituyen un grupo estadísticamente significativo ( $\alpha = 0.10$ ), lo cual favorecería la temática de considerar estudios más detallados para este parámetro. Estos datos en conjunto, apoyan por tanto, la necesidad de tales periodos de descanso, y no descartan, sino por el contrario, la utilización de otros métodos que evalúen la exposición crónica a la RI y que permitan detectar la presencia de rearrreglos estables derivados de los mecanismos de reparación, como sería la presencia de translocaciones recíprocas balanceadas o inversiones, como la observada en el Rad. 03 (46 XY, 6q+, 14p+), del presente estudio.

Es importante que en México, actualmente ha existido una mejora sustancial en los sistemas de implementación para el uso de los dosímetros individuales convencionales (TLD) que utiliza el POE. Por tanto, es de esperarse que el nuevo personal que ingrese a los sistemas de radiodiagnóstico cuente con mejores adecuaciones para su protección.

Para lograr esto, también es indispensable la implementación de campañas que impulsen la cultura de Radio-protección, con objeto que las normas de protección radiológicas vigentes se cumplan al pie de la letra tanto por el POE como por el público en general, de tal forma que para los primeros, el cumplimiento de las normas vigentes minimice las condiciones de riesgo a las que el trabajador expuesto a radiaciones se está comprometiendo con la realización de su trabajo.

## VI. CONCLUSIONES.

En el presente estudio se evaluó a nivel de metafase, el daño genético inducido por la RI en tres sujetos ocupacionalmente expuestos a dosis permitidas de rayos X, que oscilan entre 1.63 y 1.86 mSv/año, encontrándose aberraciones cromosómicas (rupturas, anillos, dicéntricos, acéntricos), aberraciones de cromátidas (rupturas y gaps) y aberraciones numéricas de tipo aneuploide y euploide, así como figuras radiales y asociaciones teloméricas y de acrocéntricos (Tablas 1 a 3).

En la búsqueda de un bio-marcador adecuado y representativo del daño, se procedió a comparar mediante una prueba de Z, el número de aberraciones cromosómicas de cada uno de los radiólogos con respecto a un control externo (Tablas 4 a 6), así como el análisis general de los sujetos expuestos *versus* el total de los controles (Tabla 7). En el primer caso no se encontró una diferencia estadísticamente significativa de manera regular para algún tipo de aberración cromosómica en particular (no existió un valor de Z igual o superior a 1.96, constante). Sin embargo, al analizar en conjunto a los sujetos expuestos con respecto a los 5 controles (Tabla 7), se observa claramente una diferencia significativa para las rupturas cromosómicas y de cromátidas, los anillos, los dicéntricos + anillos, el total de aberraciones cromosómicas (CA) y las asociaciones teloméricas y de acrocéntricos; siendo el total de aberraciones cromosómicas (CA) la que presentó una diferencia estadísticamente mayor (valor de Z de 6.22); por lo que en el presente estudio, representaría el bio-marcador de mayor significado.

Con la finalidad de verificar si el periodo de descanso en uno de los sujetos expuestos (Tabla 8), fue suficiente para reparar el daño inducido, se analizó, mediante una prueba de Z, la disminución en el número de aberraciones cromosómicas, y se encontró una diferencia estadísticamente significativa para las figuras radiales, las asociaciones de acrocéntricos y su total (Tabla 9); ratificándose, mediante una prueba de *t de Student* conjunta, que dicha disminución se debió, efectivamente, al periodo de descanso y no a una posible diferencia en las poblaciones estudiadas (radiólogo antes y después del tratamiento). Además, si bien no existió una diferencia significativa para cada una de las aberraciones estructurales, la disminución que se presentó en éstas, después del periodo de descanso, también es atribuido al tiempo en el cual el radiólogo 03 no se encontró expuesto a las radiaciones ionizantes (Tabla 10).

Por último, en el intento por estimar las dosis absorbidas equivalentes calculadas en cada uno de los sujetos expuestos, se encontró que dichas dosis se encuentran por encima de las dosis permitidas por la NOM-157-SSA1-1996 (Tabla 11), aún cuando éstas podrían encontrarse sobreestimadas. El presente trabajo muestra la importancia que la protección radiológica tiene para el POE y el paciente en general, por las implicaciones biológicas que esto puede acarrear a la población, y lleva a replantear la normatividad vigente nacional e internacional.



Así, a continuación se señalan las principales conclusiones del presente trabajo:

- Las diferencias en la frecuencia y tipo de aberraciones cromosómicas encontradas entre los sujetos expuestos y los controles reflejan variaciones en la sensibilidad y forma en que cada uno responde y repara el daño producido por exposición a bajas dosis de radiación ionizante.
- En el análisis de 120 metafases en tres individuos ocupacionalmente expuestos por Rayos X se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los anillos, rupturas cromosómicas y de cromátidas, con respecto al grupo control, no así para los dicéntricos y acéntricos; mientras que las endorreduplicaciones fueron significativamente más frecuentes en los controles que en los sujetos expuestos, y las asociaciones de acrocéntricos y teloméricas, también fueron más significativas en los sujetos expuestos.
- También se encontró diferencia significativa en el total de aberraciones estructurales (CA) y en la suma de dicéntricos + anillos, que se han venido manejando en las últimas décadas como bio- marcadores del daño inducido por la baja exposición a radiación ionizante de bajo LET, siendo el CA el biomarcador más significativo en el presente estudio.
- Las dosis absorbidas equivalentes calculadas en dos de los sujetos expuestos presentan cierta controversia y pueden encontrarse sobreestimadas. La necesidad de llevar a cabo curvas de calibración propias del laboratorio y estandarizar la evaluación del conteo de metafases son de vital importancia para la correlación de los resultados obtenidos con el dosímetro convencional.
- La frecuencia total de aberraciones cromosómicas disminuyó después del periodo obligatorio de descanso, lo cual demuestra la influencia sobre el efecto agudo y crónico de la radiación, ya sea por eliminación de las células dañadas o por reparación del daño. Sin embargo, se detectó un rearreglo estable.
- Los resultados obtenidos concuerdan con lo reportado en la literatura y resultan relevantes por el hecho de que las dosis de rayos X recibidas se encuentran por debajo de las permitidas legalmente tanto en la NOM-157-SSA1-1996, como en las normas internacionales.
- Los efectos de la exposición a largo plazo a dosis bajas de radiación podrían tener repercusiones en una mayor incidencia de neoplasias o en alteraciones en el proceso reproductivo, lo cual establece la necesidad de proponer nuevos estándares para la exposición ocupacional o diagnóstica a rayos X, y replantear su regulación.

## VII. REFERENCIAS.

1. Marsh C. 2002. Understanding radiation and radioactivity. The Atomic Weapons Establishment (AWE) web site / [http://www.awe.co.uk/main\\_site/scientific\\_and\\_technical/factsheets/radiation\\_and\\_radioactivity.htm](http://www.awe.co.uk/main_site/scientific_and_technical/factsheets/radiation_and_radioactivity.htm)
2. 2002. Radiaciones. Página web Lecsifilm Argentina / <http://www.dosimetria.com.ar>
3. Lluch LJ, Macías AO. 2001. Propiedades de la radiación electromagnética, y su influencia sobre sistemas biológicos. Páginas web de asenmac / <http://www.asenmac.com/radiacion/radio0.htm>
4. Enciclopedia Hispánica. 1990. Radiación y Radiactividad. Primera edición. Enciclopedia Británica Publishers, INC. Volumen 12, pp. 215-219.
5. Hall EJ. 2002. Radiation and life. Uranium information center web site (UIC) / <http://www.uic.com.au/ral.htm>
6. Sánchez GP. 2001. Introducción a la física de la radioterapia. [www.telecable.es/personales/psgaliano1/NSPindice.html](http://www.telecable.es/personales/psgaliano1/NSPindice.html)
7. 2000. Introducción a la radiación electromagnética. Página web del Departamento de Ciencias de la Atmósfera y los Océanos / <http://www-atmo.at.fcen.uba.ar/satelite/curso/satelite/satuno/radiacion.htm>
8. 2000. ¿Qué es el infrarrojo?. Página web del Centro de Procesamiento y Análisis Infrarrojo (IPAC) / <http://ipac.jpl.nasa.gov/SIRTFspanish/infrared.html>
9. Martín BI. 2002. La naturaleza de la luz. Dualidad onda corpúsculo de la materia. <http://bellota.ele.uva.es/~imartin/libro/node22.html>
10. La dualidad partícula-onda. Página web del Instituto Latinoamericano de la Comunidad Científica (ILCE) / <http://lectura.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/11/htm/SEC24.html>
11. Biological effects of ionizing radiation. The Wright State University web site / <http://www.wright.edu/admin/ehs/RadOffice/Biological%20Effects%20of%20Ionizing%20Radiation.pdf>
12. 2001. Radiation and Radioactivity. British energy web site / <http://www.british-energy.com/education/factfiles/items/item51.html>
13. O'Connor R. 2003. Medicine in Traveller-Radiation. Freelance Traveller web site / <http://www.freelancetraveller.com/features/rules/tmed/med5.html>
14. SEA-US. 1998. Ionizing radiation and health effects: There is no safe dose. The Sustainable Energy and Anti-Uranium Service INC (SEA-US) web site / <http://www.sea-us.org.au/sickening.Html>
15. El Proyecto Internacional de Campos electromagnéticos (CEM). 2003. Agenda de investigación. Página web de la Organización Mundial de la Salud (OMS) / [www.who.int/peh-emf/research/agenda/es/print.Html](http://www.who.int/peh-emf/research/agenda/es/print.Html)

16. Radiación y radioprotección. [http://atenea.udistrital.edu.co/profesores/jsarta/radiacion\\_proteccion/rad\\_proteccion.htm](http://atenea.udistrital.edu.co/profesores/jsarta/radiacion_proteccion/rad_proteccion.htm)
17. UNSCEAR. 2000. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation to the General Assembly. Resolution 55/121
18. The National Academy of Sciences (NAS). 1998. Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) VI Report: The Health Effects of Exposure to Indoor Radon.
19. Gil CJ, Martínez GP, Díaz TI, López AJ. 1999. Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos, Capítulo 9.1. Lesiones por radiaciones ionizantes. Página web de la Universidad de Burgos (UNINET) / <http://www.uninet.edu/tratado/c090104.html#CLASIFICACION>
20. Brandan ME, Díaz PR, Ostrosky P. 1990. La radiación al servicio de la vida. 1a ed. México. La ciencia desde México, Fondo de Cultura Económica S.A de C.V.
21. Jha AN, Sharma T. 1991. Enhanced frequency of chromosome aberrations in workers occupationally exposed to diagnostic X-rays. **Mutat Res** 260:343-348.
22. Gordon E. Health and environmental issues linked to the nuclear fuel chain, Section B: Biological effects of ionizing radiation. The Canadian Coalition for Nuclear Responsibility (CCNR) web site / [http://www.ccnr.org/ceac\\_B.html](http://www.ccnr.org/ceac_B.html)
23. Torregrosa J. 2001. Radiación y transporte aéreo. [http://www.prevencion.com/articulos/descargables/hig/h2/h2\\_indice.shtml](http://www.prevencion.com/articulos/descargables/hig/h2/h2_indice.shtml)
24. Bauchinger M. 1995. Quantification of low-level radiation exposure by conventional chromosome aberration analysis. **Mutat Res** 339:177-189.
25. Barquinero JF, Barrios L, Caballín MR, Miró R, Ribas M, Subias A, Egozcue J. 1993. Cytogenetic analysis of lymphocyte from hospital workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. **Mutat Res** 286:275-279.
26. Rozgaj R, Kasuba V, Simic D. 2002. The frequency of dicentric and acentric and the incidence of rogue cells in radiation workers. **Mutagenesis** 17(2):135-9.
27. Bonassi S, Forni A, Bigatti P, Canevarollo N, De Ferrari M, Lando C, Padovani P, Bevegni M, Stella M, Vecchio D, Puntoni R. 1997. Chromosome aberrations in hospital workers: Evidence from surveillance studies in Italy (1963-1993). **Am J Ind Med** 31:353-360.
28. UNSCEAR. 2001. Annex of the Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: Hereditary effects of Radiation. Resolution 56/50.
29. European Commission. 2001. Radiation Protection 125: Low dose ionizing radiation and cancer risk.
30. Boice JD. Jr, Morin M.M, Glass A.G, Friedman G.D, Stovall M, Hoover R.N, Fraumeni JF. Jr. 1991. Diagnostic x-ray procedures and risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. **JAMA** 265(21):2810.

31. Sont W.N, Zielinski J.M, Ashmore J.P, Jiang H, Krewski D, Fair M.E, Band P.R, Letourneau E.G. 2001. First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. **Am J Epidemiol** 153(4):309-318.
32. Siede W. 2001. DNA Crosslink repair. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group/ [www.els.net](http://www.els.net).
33. Gama T.G, Álvarez R.JT. 1998. Estimate of Genetically Significant Dose (GSD) in the Mexican population for the years 1996 and 1997. [http://www.irpa.net/pub/pr/i10\\_scientific\\_07.html](http://www.irpa.net/pub/pr/i10_scientific_07.html)
34. 2002. Manual General de Protección Radiológica. Página web de la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) / <http://www.sepr.es/noticias/MPR%20General%20final%20Oct%2002.doc>
35. Simpson DR. Basic radiation physics and radiological protection. <http://www.bumc.bu.edu/www/bumc/emc/nap/powerPointSlides/oct.2001/English/Section2.ppt>
36. Ward J.F. 1988. DNA Damage produced by ionizing radiation in Mammalian Cells: Identities, mechanisms of formation, and reparability. **Nucl Acid Res Mol Biol** 35:95-125.
37. Boreham D.R. 2000. Cellular defense mechanisms against the biological effects of ionizing radiation. **IRPA-10 Eye opener**:E0-10.
38. Doetsch P.W. 2001. DNA Damage. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group/ [www.els.net](http://www.els.net).
39. Radulescu I, Elmroth K, Stenerlow B. 2004. Chromatin organization contributes to non-randomly distributed double-strand breaks after exposure to high-LET radiation. **Radiat Res** 161(1):1-8.
40. Iliakis G. 1991. The role of DNA double strand breaks in ionizing radiation-induced killing of eukaryotic cells. **BioEssays** 13(12):641-648.
41. Boissiere A, Eschenbrenner A, Gobert F, Herve du Penhoat M.A, Abel F, Lamoureux M, Martins L, Politis M.F, Ricoul M, Touati A, Sage E, Sabatier L, Chetioui A. 2004. Cellular inactivation and chromosomal aberrations: initial damage. **J Environ Pathol Toxicol Oncol** 23(2):107-115.
42. Gobert F.N, Lamoureux M, Herve du Penhoat M.A, Ricoul M, Boissiere A, Touati A, Abel F, Politis M.F, Fayard B, Guigner J.M, Martins L, Testard I, Sabatier L, Chetioui A. 2004. Chromosome aberrations and cell inactivation induced in mammalian cells by ultrasoft X-rays: correlation with the core ionizations in DNA. **Int J Radiat Biol** 80(2):135-145.
43. Halliwell B. 2001. Free radicals and other reactive species in disease. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group/ [www.els.net](http://www.els.net).
44. Miyagi Y, Zhang H, Wheeler K.T. 1997. Radiation-induced DNA damage in tumors and normal tissues: IV. Influence of proliferation status and cell type on the formation of oxygen-dependent DNA damage in cultured cells. **Radiat Res** 148:29-34.
45. Goodhead DT. 1994. Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered damage in DNA. **Int J Radiat Biol** 65(1):7-17.

46. Marcon F, Andreoli C, Rossi S, Verdina A, Galati R, Crebelli R. 2003. Assessment of individual sensitivity to ionizing radiation and DNA repair efficiency in a healthy population. **Mutat Res** 541:1-8.
47. Stein G.S, Van Wijnen A.J, Stein J.L, Lian J.B, Owen T.A. 2002. Cell cycle. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group/ [www.els.net](http://www.els.net).
48. Smith A.PL, Giménez-Abián J.F, Clarke D.J. 2002. DNA-Damage-Independent Checkpoints: Yeast and Higher Eukaryotes. **Cell Cycle** 1:16-33.
49. Salvesen G.S, Duckett C.S. 2002. IAP Proteins: Blocking the road to death's door. **Nat Rev Mol Cell Biol** 3(6):401-410.
50. Zhou B-B.S, Elledge S.J. 2000. The DNA damage response: putting checkpoints in perspective. **Nature** 408:433-439.
51. Berg A, Kanaar R. 2002. Repair mechanisms of radiation-induced DNA damage. [www.swcc.nl/SWCNews/articles/9902/Repair.html](http://www.swcc.nl/SWCNews/articles/9902/Repair.html)
52. Erenpreisa J, Cragg M.S. 2001. Mitotic death: a mechanism of survival? A review. **Cancer Cell Int** 1(1):1.
53. Iliakis G, Wang H, Perrault A.R, Boecker W, Rosidi B, Windhofer F, Wu W, Guan J, Terzoudi G, Pantelias G. 2004. Mechanisms of DNA double strand break repair and chromosome aberration formation. **Cytogenet Genome Res** 104(1-4):14-20.
54. Rigaud O, Kazmaier M. 2000. Radiation-induced genes: Early responses and repair processes. **Clefs CEA** 43:51-57
55. D'Amours D, Jackson S.P. 2002. The MRE11 complex: at the crossroads of DNA repair and checkpoint signalling. **Nat Rev Mol Cell Biol** 3:317-327.
56. Van Gent D.C, Hoeijmakers J.HJ, Kanaar R. 2001. Chromosomal stability and the DNA double strand break connection. **Nature Review Genet** 2:196-206.
57. Pinchera J, Lopez I, San S, Ferruz P, Navarrete M.H, Santos M.J, Lopez-Saez J.F. 1999. G2 repair and chromosome damage in lymphocytes from workers occupationally exposed to low-level ionizing radiation. **Biol Res** 32(4):297-306.
58. Wu M, Ding H-F, Fisher D.E. 2001. Apoptosis: Molecular mechanisms. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group/ [www.els.net](http://www.els.net).
59. Pines J, Rieder C.L. 2001. Re-staging mitosis: a contemporary view of mitotic progression. **Nat Cell Biol** 3:E3-E6.
60. Malumbres M, Barbacid M. 2001. To cycle or not to cycle: A critical decision in cancer. **Nat Rev Cancer** 1:222-230.
61. Savage J.RK. 1998. A brief survey of aberration origin theories. **Mutat Res** 404:139-147.
62. Savage J.RK. 2001. Chromosomes rearrangements. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group/ [www.els.net](http://www.els.net).

63. Khanna KK, Jackson S.P. 2001. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. **Nat Genet** 27:247-254.
64. Garaj-Vrhovac V, Fucic A, Kubelka D, Andrija H. 1997. Assessment of genome damage in occupational exposure to ionising radiation and ultrasound. **Mutat Res** 395:101-105.
65. Moore C.M, Best R.G. 2001. Chromosomal genetic disease: structural aberrations. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group/ [www.els.net](http://www.els.net).
66. Mueller RF, Young ID. 2001. Emery's Elements of Medical Genetics, 11th ed. Milan. Churchill Livingstone. pp. 23-43
67. Savage J.RK. 1982. Frequency and distribution studies of asymmetrical versus symmetrical chromosome aberrations. **Mutat Res** 95:7-18.
68. Sachs R.K, Hlatky L.R, Trask B.J. 2000. Radiation-produced chromosome aberrations. **TIG** 16(4):143- 146.
69. Sachs R.K, Chen A.M, Brenners D.J. 1997. Review: Proximity effects in the production of chromosome aberrations by ionizing radiation. **Int J Radiat Biol** 71(1):1-19
70. ISCN. 1995. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (1995). USA. Karger.
71. Virsik-Kopp P, Rave-Frank M, Hofman-Huther H, Schmidberger H. 2004. Role of DNA-dependent protein kinase in the process of radiation-induced aberration formation. **Int J Radiat Biol** 80(2):125-133.
72. Wu H, Durante M, George K, Goodwin E.H, Yang T.C. 1996. Rejoining and misrejoining of radiation-induced chromatin breaks.II.Biophysical model. **Radiat Res** 145:281-288.
73. Vyas R.C, Darroudi F, Natarajan A.T. 1991. Radiation-induced chromosomal breakage and rejoining in interphase-metaphase chromosomes of human lymphocytes. **Mutat Res** 249:29-35.
74. Savage J.RK, Papworth D.G. 1996. Comment on the ratio of chromosome-type dicentric interchanges to centric rings for track-clustered compared with random breaks. 1996. **Radiat Res** 146:236-240.
75. Bigatti P, Lamberti L, Ardito G, Armellino F. 1988. Cytogenetic monitoring of hospital workers exposed to low-level ionizing radiation. **Mutat Res** 204:343-347.
76. Kašuba V, Šentija K, Garaj-Vrhovac V, Fučić A. 1995. Chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes from control individuals. **Mutat Res** 346:187-193.
77. Rozgaj R, Kašuba V, Perić Mladen. 1999. Chromosome aberrations in operating room personnel. **Am J Ind Med** 35:642-646
78. Smerhovsky Z, Landa K, Rossner P, Brabec M, Zudova Z, Hola N, Pokorna Z, Mareckova J, Hurychova D. 2001. Risk of cancer in an occupationally exposed cohort with increased level of chromosomal aberrations. **Environ Health Perspect** 109(1):41-45.

79. Stewart A.M, Kneale GW. 1996. Relations between age at occupational exposure to ionising radiation and cancer risk. **Occup Environ Med** 53(4):225-230.
80. Ritz B, Morgenstern H, Moncau J. 1999. Age at exposure modifies the effects of low-level ionizing radiation on cancer mortality in occupational Cohort. 1999. **Epidemiology** 10(2):135-140.
81. Gustavsson P, Reuterwall C, Sadigh J, Soderholm M. 1999. Mortality and cancer incidence among laboratory technicians in medical research and routine laboratories (Sweden). **Cancer Causes Control** 10(1):59-64.
82. IARC Study group on cancer risk among nuclear industry workers. 1994. Direct estimates of cancer mortality due to low doses of ionising radiation: an international study. **Lancet** 344(8929):1039-1043.
83. Jallepalli P.V, Lengauer C. 2001. Chromosome segregation and cancer: Cutting through the mystery. **Nat Rev Cancer** 1:109-116.
84. Perry A.R. 2001. Oncogenes. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group/[www.els.net](http://www.els.net).
85. Summer D. 1990. Low-level radiation-how dangerous is it? **Med War** 6(2):112-119.
86. Lorimore S.A, Wright E.G. 2003. Radiation-induced genomic instability and bystander effects: related inflammatory-type responses to radiation-induced stress and injury? A review. **Int J Radiat Biol** 79(1):15-25.
87. Limoli C.L, Ponnaiya B, Corcoran J.J, Giedzinski E, Kaplan M.I, Hartmann A, Morgan W.F. 2000. Genomic instability induced by high and low LET ionizing radiation. **Adv Space Res** 25(10):2107-2117.
88. Waldren C.A. 2004. Classical radiation biology dogma, bystander effects and paradigm shifts. **Hum Exp Toxicol** 23(2):95-100.
89. Goldberg Z, Lehnert B.E. 2002. Radiation-induced effects in unirradiated cells: A review and implications in cancer. **Int J Oncol** 21:337-349.
90. Wright E.G. 2004 Commentary on radiation-induced bystander effects. **Hum Exp Toxicol** 23(2):91-94.
91. Snyder A.R. 2004. Review of radiation-induced bystander effects. **Hum Exp Toxicol** 23(2):87-89.
92. Dubrova Y.E. 2003. Monitoring of radiation-induced germline mutation in humans. **Swiss Med Wkly** 133:474-478.
93. Dubrova Y.E. 2003. Long-term genetic effects of radiation exposure. **Mutat Res** 544:433-439.
94. Hayashi T, Kusunoki Y, Hakoda M, Morishita Y, Kubo Y, Maki M, Kasagi F, Kodama K, Macphee D.G, Kyoizumi S. 2003. Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors. **Int J Radiat Biol** 79(2):129-136.

95. Schultz S.T. 2001. Mutation rates: Data. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group/ [www.els.net](http://www.els.net).
96. Johnston M.O. 2001. Mutations and new variation: Overview. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group/ [www.els.net](http://www.els.net).
97. Spitz D.R, Azzam E.I, Jian Li J, Gius D. 2004. Metabolic oxidation/reduction reactions and cellular responses to ionizing radiation: A unifying concept in stress response biology. **Cancer Metastasis Rev** 23(3-4):311-322.
98. Brooks AL. 2004. Evidence for 'bystander effects' in vivo. **Hum Exp Toxicol** 23(2):67-70.
99. Azzam EI, Little JB. 2004. The radiation-induced bystander effect: evidence and significance. **Hum Exp Toxicol** 23(2):61-65.
100. Balasrihnan S, Rao B.S. 1999. Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes of occupational workers exposed to low levels of ionising radiation. **Mutat Res** 442:37-42.
101. Lloyd D.C, Purrott R.J, Reeder E.J. 1980. The incidence of unstable chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes from unirradiated and occupationally exposed people. **Mutat Res** 72(3):523-532.
102. Bender M.A, Awa A.A, Brooks A.L, Evans J, Groer P.G, Littlefield G, Pereira C, Preston RJ, Wachholz B.W. 1988. Current status of cytogenetic procedures to detect and quantify previous exposures to radiation. **Mutat Res** 196: 103-159.
103. Short S.C, Woodcock M, Marples B, Joiner M.C. 2003. Effects of cell cycle phase on low-dose hyper-radiosensitivity. **Int J Radiat Biol** 79(2):99-105.
104. Best R.G, Moore CM. 2001. Chromosome preparation and banding. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group/ [www.els.net](http://www.els.net).
105. Savage J.RK, Simpson P.J. 1994. FISH "painting" patterns resulting from complex exchanges. **Mutat Res** 312: 51-60.
106. Tucker J.D, Morgan W.F, Awa A.A, Bauchinger M, Blakey D, Cornforth M.N, Littlefield L.G, Natajaraan A.T, Shasserre C. 1995. PAINT: a proposed nomenclature for structural aberrations detected by whole chromosome painting. **Mutat Res** 347: 21-24.
107. Savage J.RK, Tucker J.D. 1996. Nomenclature systems for FISH-painted chromosome aberrations. 1996. **Mutat Res** 366: 153-161.
108. Bauchinger M, Eckerl H, Drexler G, Streng S, Schmid E. 1984. Chromosome dosimetry and occupational radiation exposure. **Radiat Prot Dos** 2: 93-97.
109. Canavos G.C. 1999. Probabilidad y estadística; Aplicaciones y métodos. Traducido de la primera edición, 1988. España. Mc Graw Hill.
110. Montgomery D.C. 1991. Diseño y análisis de experimentos. 2a ed. México. Iberoamericana, S.A de C.V.



111. Kumagai E, Tanaka R, Kumagai T, Onomichi M, Sawada S. 1990. Effects of long-term radiation exposure on chromosomal aberrations in radiological technologists. **J Radiat Res (Tokyo)** 3: 270-279
112. Newell A.E.H, Akkari Y.M.N, Torimaru Y, Rosenthal A, Reifsteck C.A, Cox B, Grompe M, Olson S.B. 2004. Interstrand crosslink-induced radials form between non-homologous chromosomes, but are absent in sex chromosomes. **DNA Repair** 3: 535-542.
113. Miller O.J, Therman E. 2001. Human Chromosomes. 4<sup>th</sup> ed. Springer –Verlag New York, Inc. pp 295- 319.
114. Kuhn E.M, Therman E. 1982. Origin of symmetrical triradial chromosomes in human cells. **Chromosoma** 86: 673-681.
115. Leonard A, Deknudt Gh, Leonard E.D, Decat G. 1984. Chromosomes aberrations in employees from fossil fueled and nuclear-power plants. **Mutat Res** 138: 205-212.
116. Lucas J.N. 1997. Chromosome translocations: a biomarker for retrospective Biodosimetry. **Environ Health Perspect** 105: Suppl. 6.
117. ICRU Report 68. 2002. Retrospective assessment of exposures to Ionising Radiation. ICR News, Internet Edition web site [www.icru.org](http://www.icru.org).
118. Simpson P.J, Savage R.K. 1996. Dose-response curves for simple and complex chromosome aberrations induced by X-rays and detected using Fluorescence In Situ Hybridization. **Int J Radiat Biol** 69 (4): 429-436.

### VIII. NORMATIVIDAD VIGENTE.

- Ley General de Salud. Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación, 7 de febrero de 1984, 14 de junio de 1991 y 7 de mayo de 1997.
- NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-002-SSA2-1993. Para la organización, funcionamiento e ingeniería sanitaria del servicio de radioterapia. Secretaria de Salud. Diario Oficial de la Federación. 30 de mayo de 2004.
- NORMA OFICIAL MEXICANA **NOM-005-NUCL-1994**. Límites anuales de incorporación (LAI) y concentraciones derivadas en aire (CDA) de radionúclidos para el personal ocupacionalmente expuesto. Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias, Secretaría de Energía. Diario Oficial de la Federación.
- NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-012-NUCL-1995. Requerimientos y calibración de monitores de radiación ionizante. Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias, Secretaría de Energía. Diario Oficial de la Federación. 10 de enero de 1997.
- NORMA OFICIAL MEXICANA **NOM-013-STPS-1993**. Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo donde se generan radiaciones electromagnéticas no ionizantes. Secretaría del Trabajo y Previsión Social. Diario Oficial de la Federación. 26 de octubre de 1996.
- NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-024-NUCL-1995. Requerimientos y calibración de dosímetros de lectura directa para radiación electromagnética. Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias, Secretaría de Energía. 29 de octubre de 1996.
- NORMA OFICIAL MEXICANA **NOM-026-NUCL-1999**. Vigilancia médica del personal ocupacionalmente expuesto a radiaciones ionizantes. Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias, Secretaría de Energía.
- NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-033-SSA1-1993 Bienes y Servicios. Irradiación de alimentos. Dosis permitidas en alimentos, materia primas y aditivos alimentarios. Secretaria de Salud. Diario Oficial de la Federación. 29 de noviembre de 1994.
- NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-088-SSA1-1994. Bienes y Servicios. Contaminación por radionúclidos en alimentos de consumo masivo importados. Límites máximos permisibles. Secretaria de Salud. Diario Oficial de la Federación. 10 de mayo de 1995.
- NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-146-SSA1-1996. Salud Ambiental. Responsabilidades Sanitarias en Establecimientos de Diagnóstico Médico con Rayos X. Secretaria de Salud. Diario Oficial de la Federación. 22 de julio de 1997.
- NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-156-SSA1-1996. Salud Ambiental. Requisitos técnicos para las Instalaciones en Establecimientos de Diagnóstico Médico con Rayos X. Secretaria de Salud. Diario Oficial de la Federación. 26 de septiembre de 1997.
- NORMA OFICIAL MEXICANA **NOM-158-SSA1-1996**. Especificaciones Técnicas para equipos de Diagnóstico Médico con Rayos X. Secretaria de Salud. Diario Oficial de la Federación.

- NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-157-SSA1-1996. Salud Ambiental. Protección y seguridad radiológica en el diagnóstico médico con rayos X. Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación. 4 de septiembre de 1997.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios. Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación. 18 de enero 1988.
- Reglamento de la Ley General de Seguridad Radiológica. SEMIP. Diario Oficial de la Federación. 22 noviembre 1988.

## APÉNDICE A.

### La dosis equivalente efectiva y la penetrabilidad de la radiación ionizante.<sup>5, 9, 27, NOM-157-SSA1</sup>

Anteriormente, la evaluación de la exposición de radiación se llevaba a cabo mediante la **dosis absorbida  $D$** , que es la energía depositada por la radiación ionizante en la unidad de masa de un determinado material, medida en un punto específico y expresada matemáticamente como el cociente *de* dividido entre *dm* ( $D = de/dm$ ), donde *de* es la energía promedio depositada en una masa *dm*, y cuya unidad corresponde al gray (Gy) (1Gy = 100rads, 1 rad= 100 ergs ) que equivale a 1 JKg<sup>-1</sup>.<sup>NOM-157-SSA1-1996</sup>

Sin embargo, en el estudio de los efectos biológicos de la radiación, fue evidente que dosis iguales de radiación diferente no producían los mismos efectos biológicos. Un gray de rayos X no causa el mismo efecto biológico que un gray de partículas alfa. Como las diferentes eficiencias biológicas dependen del tipo de radiación, de su energía y del efecto biológico, ha sido necesario definir factores de efectividad biológica (ó factores de calidad) para cada tipo de partícula.<sup>11</sup>

Los factores de calidad son factores adimensionales por los que se multiplica la dosis absorbida debida a cada tipo de radiación, para considerar el riesgo relativo para la salud por ese tipo de radiación (Tabla A1).<sup>NOM-157-SSA1-1996</sup>

El **equivalente de dosis  $H$**  es la dosis absorbida por el organismo, multiplicada por el factor de calidad  $Q$  y el producto de todos los demás factores modificantes  $N$ , tomándose por ahora un valor para  $N$  igual a la unidad ( $H = DQN$ ). El nombre especial para la unidad de dosis equivalente es el Sievert (Sv) (1 Sv = 100 rems)<sup>NOM-157-SSA1-1996</sup>

Un Sievert de rayos X causa el mismo efecto biológico que un Sievert de partículas alfa ó neutrones. Para los rayos X y rayos gamma el factor de calidad (ó efectividad biológica), que considera el riesgo relativo para la salud por estos tipos de radiación, es igual a 1, por lo que para estas radiaciones electromagnéticas, un Gray es igual a un Sievert . Para la radiación de partículas alfa o neutrones, los factores son mayores que uno (Tabla A1), y en estos casos, el efecto biológico causado por un Sievert se logra con dosis absorbidas menores que un Gray. Esto indica que los neutrones y partículas alfa son más “efectivos” que los rayos X y gamma en causar daño biológico.<sup>11, NOM-157-SSA1-1996</sup>

El poder de penetración de estos tipos de radiación es la clave para los distintos valores de factores de calidad. Cuando la radiación penetra a través de un trozo de cualquier material, por ejemplo un ladrillo o una mano, “choca” con los átomos del material y en cada una de las colisiones les transfiere parte de su energía.<sup>11</sup>

La forma en la cual las radiaciones electromagnéticas y las radiaciones corpusculares transfieren su energía a los cuerpos biológicos, es el principio fundamental de su efecto dañino. Debido a que la naturaleza de dicho material biológico no es constante, se ha introducido el concepto de **Factor de ponderación por tejido  $W_T$**  (Tabla A2), el cual es un factor adimensional por el que se multiplica la dosis equivalente recibida por un órgano o tejido para considerar su sensibilidad específica respecto a los efectos estocásticos de la radiación y así obtener un último parámetro de comparación: la dosis equivalente efectiva.<sup>NOM-157-SSA1-1996</sup>

**Tabla A1. Tipos de radiación ionizante y factores de Calidad.** NOM-157-SSA1-1996

Tipo de Radiación	Factor (Q) de Calidad	Energía Involucrada	Poder de penetración.
Rayos X y Rayos Gamma	1	124 eV - 1.24 MeV	Los rayos X y rayos gamma son virtualmente idénticos a excepción de que los rayos X no provienen del núcleo atómico. A diferencia del resto de la radiación electromagnética, ambos tienen un gran poder de penetración y pueden pasar a través del cuerpo humano, donde se comportan de igual manera. Al no tener carga eléctrica ni peso, penetran profundamente y crean gran cantidad de partículas ionizadas cuando colisionan con otros átomos a lo largo de su camino. Sólo barreras gruesas de concreto, LEAD o agua son usadas para protección de éstos. <sup>5,9</sup>
Partículas $\beta$	1	> 0.03 MeV	Son electrones de tamaño mucho más pequeño que las partículas alfa. Viajan alrededor de un metro a través del aire y pueden penetrar el agua y la piel a uno ó dos centímetros y alcanzar tejidos internos. Son especialmente dañinos cuando se emiten dentro del cuerpo. Son detenidos por una hoja de aluminio de tan sólo unos cuantos milímetros de espesor. <sup>5,9</sup>
	1.7	< 0.03 MeV	
Partículas $\alpha$	10	4-8 MeV	Debido a su tamaño relativamente grande, transfieren mucha energía en cada choque y son detenidas (es decir, se les acaba su energía) a unos cuarenta milímetros de aire, o bien al colisionar con la primera capa dérmica ó incluso en el grosor de una hoja de papel.; por lo que su poder de penetrabilidad es pequeño. Sin embargo, cuando son depositados dentro del cuerpo de un material que respiramos o ingerimos, las partículas alfa pueden dañar a las células más severamente que otros tipos de radiación debido a que proporcionan toda su energía a una distancia realmente corta. <sup>5,9, 27</sup>
Neutrones	2	1 keV	Los neutrones son partículas muy penetrantes también. En la tierra, provienen mayoritariamente de la división ó fisión de ciertos átomos dentro de reactores nucleares. El agua y el concreto son los escudos más comunes en contra de la radiación ejercida por neutrones que provienen del centro de un reactor nuclear. <sup>5,9</sup>
	2.5	1 keV – 10 keV	
	7.5	10 keV – 100 keV	
	11	500 keV – 1 MeV	
	10	Energía desconocida o no especificada.	

El diagrama ilustra la capacidad de penetración de cuatro tipos de radiación ionizante a través de tres materiales de blindaje: aluminio, plomo y concreto. Las líneas horizontales indican el punto en el que cada tipo de radiación es detenida:

- ALFA (ALFA):** Es detenida por una hoja de papel (no mostrada explícitamente pero indicada por la línea superior).
- BETA (BETA):** Es detenida por una hoja de aluminio.
- GAMMA, RAYOS X (GAMMA, RAYOS X):** Es detenida por una gruesa capa de plomo.
- NEUTRONES (NEUTRONES):** Es detenida por una gruesa pared de concreto.

**Tabla A2. Factores de ponderación  $W_T$  que se usan con fines de protección radiológica.** NOM-157-SSA1-1996

Órgano o tejido	$(W_T)$
Gónadas	0.20
Médula ósea roja, colon, pulmón y estómago	0.12
Vejiga, mama, esófago, hígado, tiroides	0.05
Piel y superficies óseas	0.01
Órganos o tejidos restantes *	0.05

El *equivalente de dosis efectivo*  $H_E$  es la suma ponderada de los equivalentes de dosis para los diferentes tejidos  $H_T$ , tanto por irradiación externa como por incorporación de radionúclidos, y se define como  $H_E = \sum_T W_T H_T$  donde  $W_T$  son los factores de ponderación.

\*Glándulas suprarrenales, cerebro, intestino grueso superior, intestino delgado, riñón, músculo, páncreas, bazo, timo y útero. Si alguno recibiera una dosis más alta que de la tabla, a ése se aplicaría un factor de 0.025 y un factor igual al promedio de las dosis recibidas por los demás órganos considerados "restantes".

## APÉNDICE B.

### Niveles orientativos para diagnóstico Médico con Rayos X. NOM-157-SSA1-1996

**Tabla B1. Radiografía.**

Examen	Dosis de entrada en superficie por radiografía* (mGy)	
	Proyección	Dosis (mGy)
Columna vertebral lumbar	AP	10
	LAT	30
	ASL	40
Abdomen, urografía y <del>coloscistografía</del> <del>intravenosas</del>	AP	10
Pelvis	AP	10
Articulación de cadera	AP	10
Tórax	PA	0.4
	LAT	1.5
Columna vertebral torácica	AP	7
	LAT	20
Dental	Periapical	7
Cráneo	AP	5
	PA	5
	LAT	3

PA = Proyección posteroanterior , LAT = Proyección lateral , ASL = Proyección de la articulación sacrolumbar , AP = Proyección anteroposterior .

**Tabla B2. Tomografía computarizada.**

Examen	Dosis media en barridos múltiples (mGy)*
Cabeza	50
Columna vertebral lumbar	35
Abdomen	25

\*Dosis media en barridos múltiples. Término empleado en tomografía que se abrevia como MSAD por sus siglas en inglés, se calcula con la expresión:  $MSAD = I$

donde n es el número total de barridos en una serie, I el incremento de distancia entre los barridos y D(Z), las dosis en la posición z, paralela al eje z (de rotación).

**Tabla B3. Mamografía.**

Dosis glandular media (Dg) por proyección craneocaudal : 1 mGy (sin rejilla) y 3 mGy (con rejilla)  
Dg puede calcularse con la expresión:

$$Dg = DgN Xa$$

donde DgN es la dosis glandular media absorbida debida a una exposición incidente en aire de  $2.58 \times 10^{-4}$  CKg-1 y Xa es la exposición incidente en aire. Para tubos de rayos X con blanco de molibdeno y filtro de molibdeno con una calidad de haz de capa hemirreductora de 0.3 mm de Al, para tejido con composición 50% adiposo y 50% glandular, DgN puede deducirse de los siguientes valores:

Espesor de la mama	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0
DgN	0.2	1.95	1.75	1.55	1.4	1.25	1.15	1.05	0.95

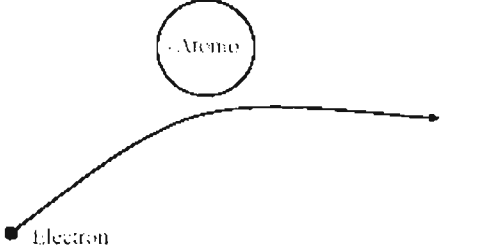
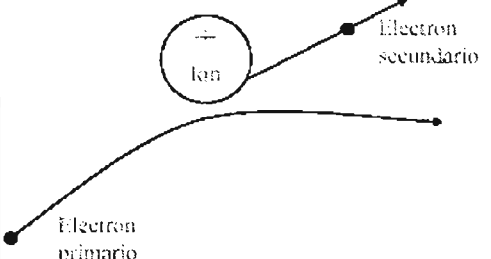
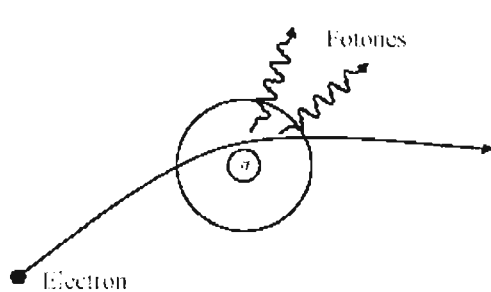
donde el espesor de la mama se expresa en cm, DgN en mGy por  $2.58 \times 10^{-4}$  CKg-1 (Dg por tanto se obtendrá en mGy).

**Tabla B4. Flurosocopia.**

Modo de funcionamiento	Tasa de dosis de entrada en superficie * (mGy/min)
Normal y alto nivel	25 y 100 respectivamente.

## APÉNDICE C

Tabla C1. Tipos de colisiones. (Transferencia de energía de las radiaciones con naturaleza corpuscular).<sup>8, 25, 30</sup>

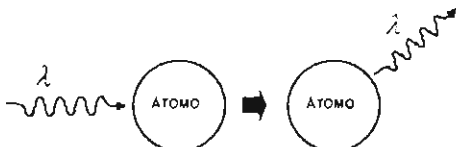
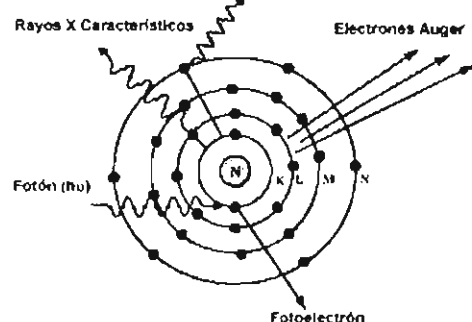
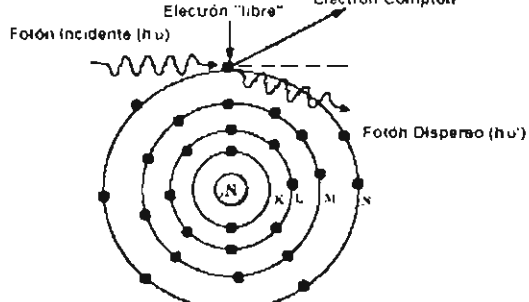
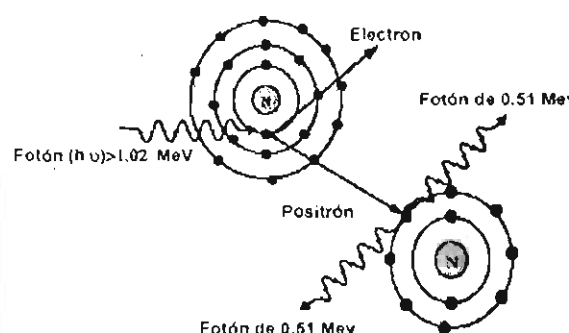
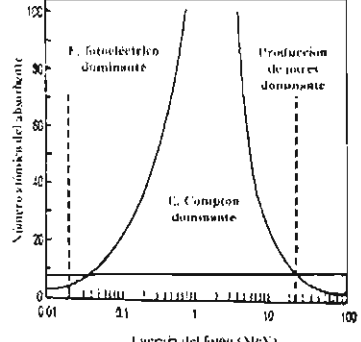
Tipo de Colisión	Características Principales.	Figura Representativa de cada tipo de Interacción.
Colisión elástica	Sólo se produce una desviación de la trayectoria del electrón incidente y una pequeña cesión de energía.	
Colisión inelástica	El electrón invierte parte de su energía en arrancar un electrón de la corteza atómica (ionizar*) y cederle parte o toda su energía cinética. Puede ocurrir que el electrón incidente no ceda suficiente energía para provocar ionización pero si para excitar el átomo. Posteriormente el átomo se des-excitará. Tanto el electrón primario como el secundario podrán seguir ionizando y excitando otros átomos.	
Colisión radiativa	<p>Si el electrón incidente pasa lo suficientemente cerca de la corteza de otro electrón o del núcleo del átomo, sufrirá una gran pérdida de energía cinética que se emite en forma de radiación electromagnética (fotones), denominada radiación de frenado. Como el electrón incidente puede tener diferente energía cinética, ya que puede venir de otras colisiones, (además de que la energía que pierda en esta colisión dependerá de la distancia a la que pase del núcleo), los fotones emitidos tendrán diferentes energías.</p> <p><b>Este fenómeno es la base física de la producción de rayos X, donde se hace incidir un haz de electrones sobre un material de alto número atómico.</b></p>	

Las partículas cargadas positiva o negativamente (protones y electrones), pueden, además, ser deflectadas por los campos magnéticos y provocar alteraciones eléctricas en la materia que irradian.<sup>25</sup>

\* Cuando un átomo recibe un electrón (o protón) adicional o pierde un electrón (o protón) de su dotación normal, queda negativa o positivamente cargado, y recibe el nombre de ión. Los iones han perdido la estabilidad eléctrica, y pueden sufrir otros cambios intermedios en su devenir, en busca de la estabilidad perdida. Estas transformaciones pueden causar daños en las moléculas colindantes y así alterar la célula de la cual estas moléculas forman parte. Los iones, en su interacción con los sistemas biológicos, son actualmente más conocidos como radicales libres.

APÉNDICE D.

Tabla D1. Eventos de absorción de energía (transferencia de energía de las REM)<sup>8, 25, 30</sup>

Tipo de Interacción.	Características Principales.	Figura Representativa de cada tipo de Interacción.
Dispersión coherente o Thomson	El fotón sólo se dispersa , no hay ionización ni excitación. Es importante a baja energía.	
Efecto fotoeléctrico	El fotón es absorbido completamente, transmitiendo toda su energía cinética al material, por tanto, existe ionización. No hay radiación dispersa. Alto contraste en la imagen radiológica.	
Dispersión Compton	El fotón se dispersa pero cede parte de su energía. Deterioro del contraste radiológico (ruido de fondo). Radiación dispersa.	
Producción de pares	El fotón desaparece, cediendo toda su energía. Se producen dos fotones secundarios. Se produce sólo a alta energía (> 1.02 MeV en agua).	
Reacciones nucleares	Los fotones con energía superior a 10 MeV pueden inducir reacciones nucleares en la materia (neutrones secundarios).	



## APENDICE E.

### Las especies reactivas y el estrés oxidativo.<sup>40, 41</sup>

Una consecuencia normal del metabolismo aeróbico de las células es la generación de especies reactivas de Oxígeno (ROS) en forma de Oxígeno molecular, peróxido de hidrógeno (o varios peróxidos orgánicos), radicales aniónicos superóxido y los radicales hidroxilo generados en la reacción de Fenton. Las principales fuentes endógenas de ROS en las células eucariontes incluyen la “fuga” de éstos desde la mitocondria, debido a una reducción incompleta de  $O_2$  a  $H_2O_2$  durante la fosforilación oxidativa, la síntesis de óxido nítrico, el metabolismo peroxisomal y la actividad fagocítica de los leucocitos. Muchos agentes exógenos al ambiente celular como las ondas largas de UV, la radiación ionizante y ciertas sustancias químicas, son también fuentes potenciales de ROS.<sup>41</sup>

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS) son, en realidad, términos colectivos (Tabla E1) que incluyen tanto a los radicales de oxígeno y nitrógeno, como a otras moléculas no-radicales que actúan como agentes oxidativos y/o como moléculas reactivas que se convierten fácilmente en radicales libres (especies capaces de existir independientemente y que contienen uno o más electrones no apareados; es decir, un electrón que se encuentra sólo en un orbital).<sup>40</sup>

**Tabla E1. Especies reactivas.**<sup>40</sup>

#### Especies reactivas de Oxígeno. (ROS)

##### Radicales.

Superóxido,  $O_2^{\bullet-}$

Hidroxilo,  $OH^{\bullet}$

Peroxilo,  $RO_2^{\bullet}$

Alcoxilo,  $RO^{\bullet}$

Hidroperoxilo,  $HO_2^{\bullet}$

##### No radicales

Peróxido de hidrógeno,  $H_2O_2$

Ácido hipocloroso,  $HOCl$

Ácido Hipobromoso,  $HOBr$

Ozono,  $O_3$

#### Especies reactivas de nitrógeno (RNS)

##### Radicales.

Oxido nítrico (monóxido de nitrógeno),  $NO^{\bullet}$

Dióxido de nitrógeno,  $NO_2^{\bullet}$

##### No radicales

Ácido nitroso,  $HNO_2$

Catión nitrosil,  $NO$

Anión nitroxil,  $NO$

Óxido de nitrógeno IV,  $N_2O_4$

Óxido de nitrógeno III,  $N_2O_3$

El término “Reactivo” no es siempre un término adecuado para  $H_2O_2$ ,  $NO^{\bullet}$  y  $O_2^{\bullet-}$  ya que reaccionan rápidamente sólo con algunas moléculas, mientras que  $OH^{\bullet}$  reacciona rápidamente con prácticamente cualquier molécula.  $RO_2^{\bullet}$ ,  $RO^{\bullet}$ ,  $HOCl$ ,  $NO_2^{\bullet}$ ,  $ONOO^{\bullet}$  y  $O_3$  tienen reactividades intermedias, mientras que  $HOCl$  y  $NO_2Cl$  podrían también nombrarse como “Especies reactivas de cloro”, y  $HOBr$  como “especies reactivas de bromo”.<sup>40</sup>

Los efectos dañinos ocasionados por la exposición a la radiación ionizante en los seres vivos es iniciada por el ataque de los radicales hidroxilo en proteínas, lípidos (peroxidación lipídica) y el DNA (cuando el  $H_2O_2$  se añade a células de mamíferos, se incrementan las rupturas de doble cadena antes de detectar la peroxidación lipídica o daño oxidativo proteico, debido a su conversión en  $OH^{\bullet}$  en el núcleo celular por una reacción con transición de iones metálicos). El estrés oxidativo formado en estas células hace referencia a una situación en la pérdida severa del balance entre la producción de las especies reactivas y la defensa oxidativa, ocasionando desde la adaptación celular y las diversas lesiones de los tejidos, hasta la muerte celular; contribuyendo de manera significativa en el desarrollo de condiciones degenerativas edad-dependientes, como el cáncer, las enfermedades cardíacas y la muerte celular neuronal.<sup>40, 41.</sup>

## APÉNDICE F.

### Vía de transducción de señales inducida por el daño en el DNA.<sup>44, 50, 52</sup>

Las proteínas que censan de manera inicial las estructuras aberrantes en el DNA, e inician la respuesta de señales aún no están bien identificadas en mamíferos. Debido a la habilidad que tienen para unirse y ser activadas por las rupturas en el DNA, la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) y la proteína cinasa dependiente de DNA (DNA-PK) se han venido proponiendo como sensores del daño ocasionado al DNA, sin embargo, evidencias genéticas indican que estas proteínas no son activadas por el proceso de respuesta global, por lo que otras proteínas, parecidas a PCNA, como Rad1, Rad9 y Hus1, así como Rad 17 (parecida a las RFC) pudieran ser las indicadas.<sup>44</sup>

En contraste con los sensores, los transductores de señales son más conocidos y se componen por cuatro grupos de familias proteicas, altamente conservadas y con dominios reconocidos. Una clase está compuesta de proteínas-quinasas de fosfoinositol (PIK) que incluyen al producto del gen que se encuentra mutado en los pacientes con Ataxia Talangectasia (ATM\*) y la ATM-Rad 3 (ATR\*), que son proteínas centrales en la respuesta generada por el daño al DNA. Debajo de estas proteínas (Fig F1), se encuentran *dos familias de cinasas* que actúan como puntos de chequeo en el ciclo celular (checkpoints, CHK), las cinasas Chk1 y Chk2, quienes actúan como blancos de la regulación por ATM y las cinasa ATR. La cuarta y última familia conservada contiene repeticiones de BRCT, cuyos candidatos, en células de mamífero, incluyen a BRCA1 y 53BP1; sin embargo, su rol preciso y su función exacta con respecto a las PIK aún no están bien entendidos.<sup>44, 52</sup>

Posteriores a la transducción de señales se encuentran las moléculas efectoras que ejecutan las funciones de respuesta al daño. Incluyen sustratos para ambas cinasas PIK y CHK, así como a las proteínas implicadas en la reparación del DNA, la regulación de la transcripción y el control del ciclo celular, como lo son BRCA1\*, Nbs1, p53\*, Cdc25C, y la recién descubierta p53R2\*\*.<sup>44</sup>

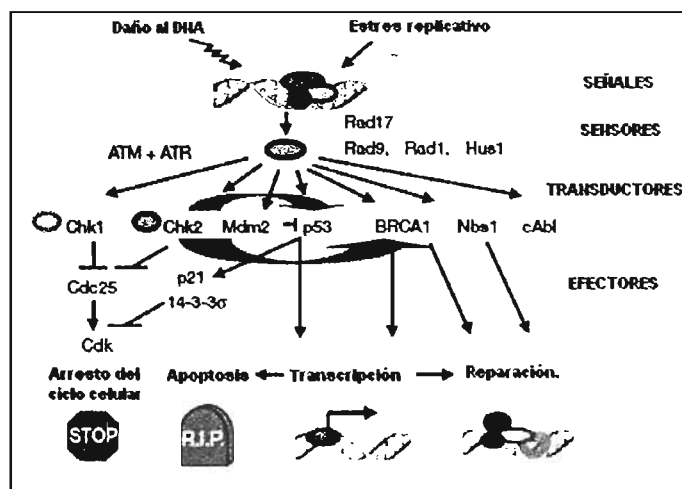


Fig. E1. Organización de las vías de respuesta al daño en el DNA en células de mamífero.<sup>44</sup>

\*ATM juega un papel crucial en la respuesta a la Radiación ionizante: controla la fosforilación inicial de diversas proteínas clave como P53, MDM2, BRCA1, CHK2 y NBS1 y regula la recombinación y la reparación, en conjunto con el complejo de la familia BASC, MRE11 (Nbs1/Xrs2-Mre11-Rad50), en donde también está contenido BRCA1, que es un sustrato requerido por la reparación por recombinación homóloga, inducida por el daño al DNA; mientras que ATR controla la fosforilación tardía de P53, por lo que se piensa, funcionan de manera paralela, siendo ATR un buen candidato para la generación de respuesta por otras formas de daño al DNA.<sup>44, 50, 52</sup>

\*\*La reductasa ribonucleotídica, P53R2, es inducida por P53, y su ausencia en expresión incrementa la muerte celular, representando una estrategia altamente conservada por las cinasas, para facilitar la reparación.<sup>44, 50, 52</sup>

## APENDICE G.

### Vías de activación intrínseca y extrínseca de la Apoptosis.<sup>37, 46</sup>

La apoptosis es un proceso biológico fundamental en mecanismos como la organogénesis, el desarrollo del sistema inmunológico (eliminación de células T y B no reactivas y auto-reactivas), la homeostasis y el proceso dinámico de regeneración de tejidos, además de lisar de manera directa aquellas células infectadas por virus, células extrañas o incipientes a neoplasia. Su exceso puede contribuir al Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA) y enfermedades neuro-degenerativas como el Alzheimer y el Parkinson, así como al daño isquémico (infarto mitocondrial), por lo que su regulación negativa, llevada a cabo por las proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP), como la XIAP, es indispensable.<sup>37, 46</sup>

De manera general, la activación del proceso apoptótico puede ocurrir mediante dos vías distintas: la vía extrínseca y la vía intrínseca. La primera es ejemplificada por un receptor-iniciador de la señal pro-apoptótica como Fas (Apo-1 ó CD95), que al unirse a su ligando Fas L, inicia el reclutamiento del Complejo de señalización de inducción de muerte (DISC), cuyas proteínas permiten el reclutamiento de la pro-caspasa-8 para su autoactivación, lo cual activa a su vez, a la pro-caspasa 3, cuya auto-activación conlleva al fallecimiento de la célula. La vía intrínseca, por su parte, también es llamada "mitocondrial" e integra ciertos activadores de señal para su desarrollo, como lo es el estrés o los fenómenos externos. Se piensa que uno de estos señaladores es la translocación a la mitocondria de un miembro pro-apoptótico de la familia Bcl-2, como Bax, cuya presencia libera al Citocromo C de la mitocondria al citosol (lo cual va algunas veces acompañado por la pérdida del potencial de la membrana mitocondrial y la desestabilización de su membrana externa). El citocromo C se une al factor pro-apoptótico Apaf-1, que, en presencia de dATP o ATP, forma un ensamblado oligomérico que ha sido designado como "apoptosoma", el cual recluta y activa a la caspasa 9, permitiendo, por último, la activación de caspasas efectoras como la caspasa 3 (Fig G).<sup>37, 46</sup>

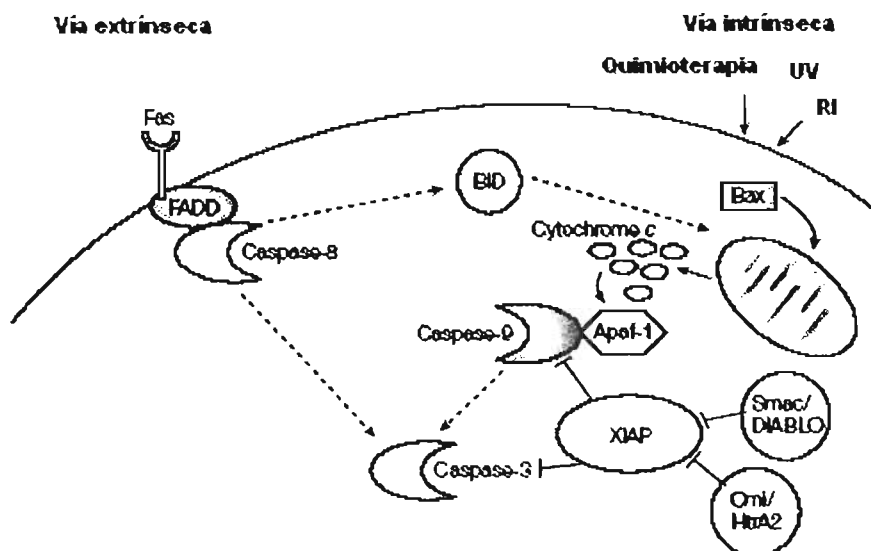


Fig. G1. Vías extrínseca e intrínseca en el proceso de apoptosis.<sup>46</sup>

## APENDICE H.

### Patrones de segregación meiótica en individuos portadores de translocaciones recíprocas y Robertsonianas.<sup>53</sup>

Daniel y Jalbert (1979-1980) enlistaron los gametos posibles resultado de una translocación recíproca balanceada (si bien existen otras cuatro combinaciones de segregación, como resultado de la recombinación en el segmento céntrico), tomando como base los 4 patrones de segregación de un cuadrivalente en paquíteno (Fig. H.1).<sup>53</sup>

**Segregación alterna.** Los dos cromosomas normales se mueven a un polo y ambos cromosomas translocados se mueven al polo opuesto; así, en un diagrama cuadrivalente estándar, los cromosomas que se encuentran en diagonal se mueven a los mismos polos. Todos los gametos que se forman de la segregación alterna son balanceados.<sup>53</sup>

**Segregación adyacente I.** Los centrómeros no homólogos se mueven al mismo polo, generando gametos con un complemento cromosómico no balanceado que resultará en un cigoto con trisomía parcial de un cromosoma y monosomía parcial del otro cuando sea fertilizado por un gameto normal haploide. Este patrón es generalmente compatible con la vida.<sup>53</sup>

**Segregación adyacente II.** Los centrómeros homólogos adyacentes se mueven al mismo polo, originando gametos con una gran cantidad de cromatina no-balanceada que es generalmente incompatible con la supervivencia del embrión.<sup>53</sup>

**Segregación 3:1.** Tres cromosomas se mueven a un polo y el otro se mueve al polo opuesto, generando a su vez, hasta cuatro tipos de segregación. Generalmente ocurre cuando uno de los cromosomas derivados es relativamente pequeño. Cuando ocurre la fertilización con un gameto normal, la concepción tendrá 47 cromosomas. A menos que el cromosoma derivado sea pequeño, el embrión no será viable.<sup>53</sup>

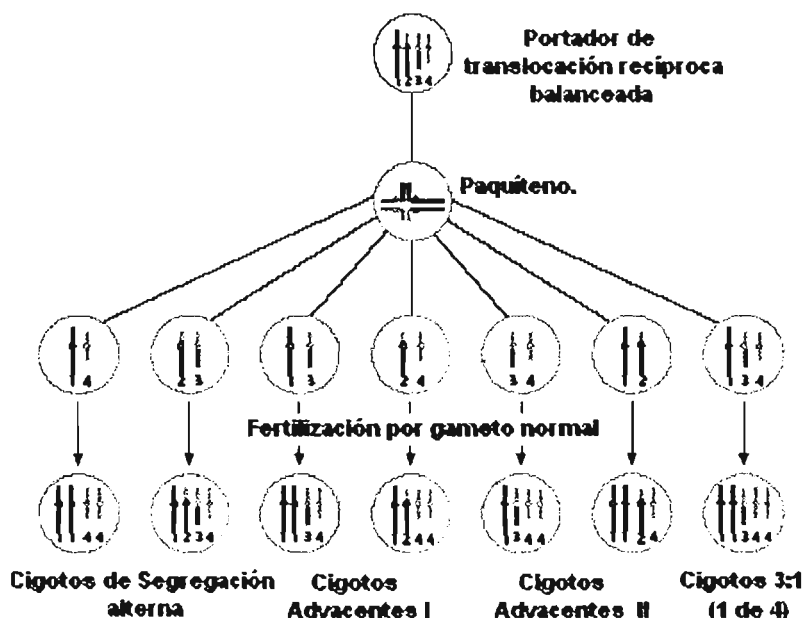


Fig. H1. Patrón de segregación de translocación recíproca: Se observa el cuadrivalente en paquíteno con los resultados de la segregación alterna, adyacente I, adyacente II y segregación 3:1 y la fertilización por un gameto normal. Nota: para la segregación 3:1, sólo una de las cuatro posibles combinaciones es representada.<sup>53</sup>

La segregación de cromosomas en paquíteno para las Translocaciones Robertsonianas involucra la formación de un trivalente entre los cromosomas homólogos normales y el translocado. Su segregación resulta en la formación de seis tipos de gametos (Fig H.2). Dos de éstos son normales y los otros cuatro producirán trisomías o monosomías cuando fertilicen a un gameto normal. La concepción puede ser viable, dependiendo de qué cromosomas acrocéntricos están involucrados. La trisomía del cromosoma 13 y 21 son compatibles con la vida, mientras que las trisomías para otros acrocéntricos (por ejemplo 14, 15 y 22) serían virtualmente perdidos como abortos espontáneos. Todas las concepciones con monosomías también se perderán de manera prenatal.<sup>53</sup>

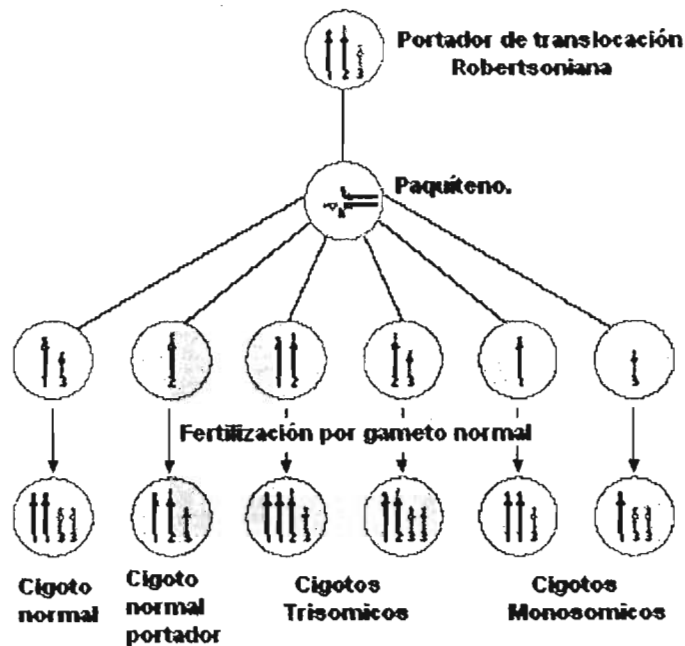


Fig. H2. Patrón de segregación de translocación Robertsoniana: Se presenta un trivalente con el resultado de los seis posibles patrones de segregación y la fertilización por un gameto normal.<sup>53</sup>

## APÉNDICE I.

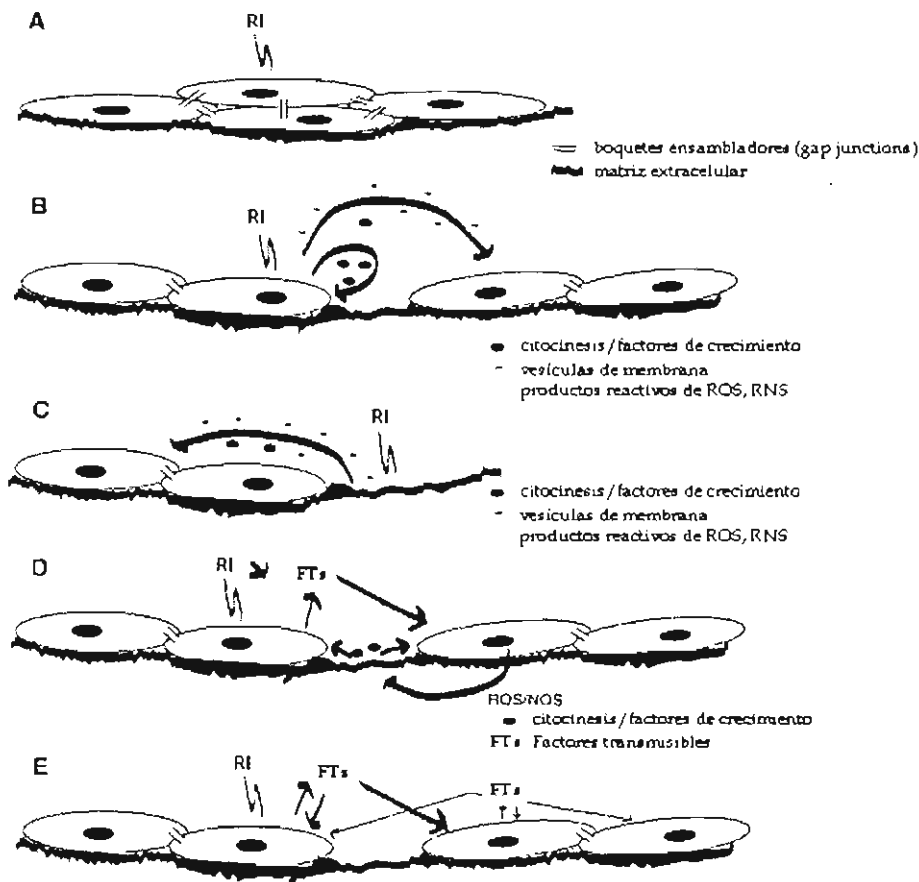


Fig. 1.1. Mecanismos implicados en la mediación de los efectos proximales inducidos por la RI (IRBE).<sup>82</sup>

(A). Las células irradiadas pueden inducir respuestas en las células vecinas a través de la transmisión de señales en las células no irradiadas, vía boquetes o separaciones ensambladoras ("gap junctions"). (B). Las células irradiadas pueden producir proteínas "señal" solubles, como las citocinas y los factores de crecimiento. Las células no irradiadas poseen receptores que reconocen a las moléculas señal, que pueden inducir adicionalmente, efectos parácrinos en las células irradiadas directamente y que originalmente las produjeron; alterando de tal modo, los efectos de su exposición inicial y las respuestas de combate subsecuentes a la exposición a la RI. Además, la irradiación directa de las células puede provocar la inducción de niveles supra-basales de ROS y RNS que pueden afectar a ambos tipos de células, irradiadas y no irradiadas (Apéndice E, Efectos indirectos, sección 2.3.2). La producción de vesículas de membrana con factores biológicamente activos puede también ser exfoliada de las células blanco y, como con los factores solubles, se pueden modificar las respuestas en las células directamente irradiadas y/o inducir efectos en la células proximales no irradiadas. (C). La irradiación del micro ambiente extracelular, incluyendo el fluido y la matriz extracelular, pueden resultar en la generación de ROS y RNS en una fase-fluida, así como la liberación de otros factores solubles limitantes a la matriz que pueden afectar a las células no irradiadas. (D). La irradiación directa de células y los fluidos extracelulares puede resultar en la producción de factores transmitidos, como se ilustra en la figura 1.1. Algunos de éstos pueden inducir la producción y liberación de ROS por sus correspondientes células proximales. Las interacciones entre los ROS y la matriz extracelular, a cambio, pueden causar la liberación de otros factores que pueden afectar a ambos tipos de células, irradiadas y proximales. (E). La irradiación directa de las células resulta en la capacidad extracelular de transmisión de factores, como se ilustra en (B). En respuesta a esto, las células proximales pueden producir otros factores que pueden afectar a unas o ambas células irradiadas o proximales.<sup>82</sup>

## APÉNDICE J.

### Medidores de radiación ionizante.<sup>25</sup>

#### Dosímetros individuales

El personal bajo vigilancia lleva durante su trabajo estos dosímetros, que son enviados a un laboratorio avalado por la CNSNS cada mes o trimestre para la evaluación de la radiación recibida por cada individuo. La radiación cuantificada pasa a la historia personal de cada afectado, lo que permite realizar un seguimiento durante toda su vida laboral.<sup>25</sup>

**Dosímetros de película sensible:** Son las tarjetas utilizadas por radiólogos, odontólogos y personal expuesto en hospitales y complejos industriales. Normalmente consisten en una película de material sensible con fragmentos metálicos contenida en un armazón plástico que se sujeta mediante una pinza a la ropa del portador. No son útiles para medir radiación cósmica.<sup>25</sup>

**Dosímetros termoluminiscentes:** Otro tipo de dosímetro son los termoluminiscentes (TLD), que consisten en elementos termoluminiscentes de isótopos de litio (7Li y 6Li) que pueden medir radiación por partículas beta, rayos X y rayos gamma, además de neutrones. Externamente tienen el mismo aspecto que los de película.<sup>25</sup>

**Dosímetros track-etch:** Se utilizan en conjunción con un dosímetro TLD, y sirven para detectar neutrones de alta energía. Funcionan mediante la identificación óptica de los orificios producidos por los neutrones sobre un material plástico y su recuento automatizado.<sup>25</sup>

#### Otros instrumentos de medida

No son de uso individual, pero pueden servir para ser instalados en las áreas expuestas a RI.<sup>25</sup>

**Detectores de burbujas:** Han sido desarrollados recientemente para medir la radiación neutrónica. Consiste en gotas microscópicas de un líquido suspendidas en un gel. Cuando un neutrón impacta con una de estas gotas, hace que el líquido se transforme en gas y se forma una burbuja de mayor tamaño. El indicador puede funcionar por la diferencia de presión que se genere, por la de tamaño o detectando el sonido de la transformación. El número de burbujas se cuenta y sirve para cuantificar la radiación neutrónica.<sup>25</sup>

**Detectores de gas:** Emplean una mezcla especial de gases que cuando recibe radiación genera un minúsculo pulso eléctrico, cuya intensidad está relacionada con la energía de la radiación. Este tipo de detector puede emplear diferentes mezclas para las distintas formas de radiación, y por su pequeño tamaño son muy adecuados para la instalación a bordo. De hecho, han sido experimentados por la USAF en aviones de reconocimiento que vuelan a grandes altitudes y por la NASA para verificar la exposición de los tripulantes del transbordador espacial.<sup>25</sup>

**TEPC:** Abreviatura de *tissue equivalent proportional counter*. Es el único sistema de medición directa que calcula la dosis absorbida por tejido y el tipo de radiación, referida a su energía lineal (LET). Consiste en una cavidad que contiene un gas rodeado de una pared de varios milímetros, de características similares a un tejido patrón. La dosis medida por el receptor es por tanto la dosis absorbida. La presión del gas en el interior de la cavidad es baja en comparación con la atmosférica, y una partícula ionizante que la cruce experimentará tantas colisiones como si hubiera pasado a través de un tejido de pocos mm. Determinando la energía absorbida cuando una partícula cruza la cavidad, puede calcularse su LET. Recientemente, y gracias a los avances de la informática, se ha conseguido fabricar TEPC de muy pequeño tamaño, incluso para permitir equipos portátiles.<sup>25</sup>

## APÉNDICE K.

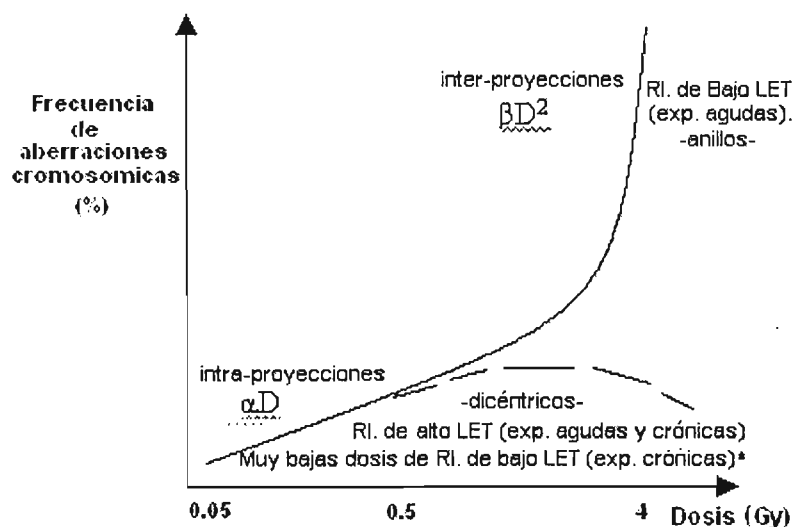
### La ecuación cuadrática linear (LQ).<sup>19, 60</sup>

El grado de aberraciones cromosómicas de tipo intercambio ha sido descrita como una relación cuadrática linear (LQ), entre la frecuencia promedio (Y) y la dosis (D), [con c = frecuencia control] como sigue:<sup>60</sup>

$$Y = c + \alpha D + \beta D^2 \quad (1)$$

De acuerdo a Sax (1940) y Lea y Catcheside (Lea 1946), los dos términos en la ecuación LQ se han interpretado como sigue: (i) el término linear ( $\alpha D$ ) proporciona la frecuencia de aberraciones producidas por la acción de una intra-proyección, involucrando rupturas cromosómicas inducidas por una única proyección de radiación primaria; y (ii) el término cuadrático ( $\beta D^2$ ) proporciona la frecuencia de aberraciones provenientes de la acción inter-proyección, involucrando dos rupturas cromosómicas inducidas por dos proyecciones de radiación, primarias e independientes. Debido a que las rupturas inducidas por la misma proyección primera tienden a estar más cercanas unas a otras, que las rupturas inducidas por diferentes proyecciones primarias, los efectos proximales son generalmente más importantes para el término intra-proyección  $\alpha D$ , y por tanto favorecen su relación para con el término inter-proyección  $\beta D^2$ .<sup>60</sup>

Claramente, el término linear ( $\alpha D$ ) en la ecuación (1) dominará a bajas dosis, y esencialmente todos los modelos de acción relacionados con la producción de las aberraciones cromosómicas en la literatura, concuerdan con esta predicción: que la frecuencia de aberraciones cromosómicas inducidas por la RI a muy bajas dosis cambiará en función linear con la dosis, siendo el coeficiente una medida de la acción intra-proyección, mientras que el término cuadrático  $\beta D^2$  dominará, en cambio, a altas dosis. El término  $\alpha/\beta$  de los dos coeficientes es igual a la dosis en la cual el componente linear y cuadrático, contribuyen de igual forma en la frecuencia de aberraciones cromosómicas inducidas. En general, a bajas LET, excepto para dosis muy bajas (Bauchinger, 1995), el término  $\beta D^2$  puede dominar, mientras que para la mayoría de los experimentos que involucran a las radiaciones de alto LET, el término  $\alpha D$  es dominante sobre el rango completo de dosis utilizado.<sup>19, 60</sup>



Las curvas cuadráticas lineares usadas para biodosimetría son comúnmente generadas sobre un rango de dosis de entre 50mGy y hasta 4 Gy. La estimación de dosis mucho muy bajas requiere por tanto, la extrapolación de los efectos a dosis elevadas, y la generación de resultados confiables sólo se pueden esperar si para la formación de dicéntricos no existe una dosis basal (c). a tomar en cuenta.

**Fig. K1. Resumen de la relación en la influencia de las RI de bajo y alto LET, con el tiempo de exposición y la ecuación cuadrática linear.**



\* *Consideraciones y desviaciones de la ecuación cuadrática-lineal (LQ).*<sup>19, 60</sup>

A dosis muy bajas de RI de bajo LET, ambas rupturas requeridas para la formación de un dicéntrico, se producen por el paso de una única proyección. La reducción en el incremento de dosis o el fraccionamiento de la dosis, no tiene ninguna influencia en la frecuencia de aberraciones producidas (es función del tiempo de exposición). Por tanto, para la estimación de dosis muy bajas por exposiciones crónicas de RI de bajo LET, es común practicar el uso de un solo componente ( $\alpha D$ ); es decir, el reflejo “agudo” de la curva de calibración (Fig K.1), que refleja una relación directa con la dosis. Sin embargo, se ha observado que ciertos *end points* como los dicéntricos, se pueden incrementar en esta relación hasta un punto de “saturación” o hasta disminución, debido a eventos de competencia por otro tipo de aberraciones cromosómicas y/o porque sólo existen un número limitado de centrómeros en el genoma. No así para otro tipo de aberraciones, como las reuniones ilegítimas, que no son susceptibles de saturación ya que son sensibles a todas las formas de aberraciones de tipo intercambio, incluyendo las aberraciones complejas, en donde teóricamente se podría seguir conservando la relación cuadrática lineal, siempre y cuando el “sabio-apareo” de una inadecuada reparación (*pairwise misrepair*), compita cinéticamente con la reparación (como la restitución), y ocurra sólo en una pequeña fracción de casos (Lea, 1946) [Tomado de Sachs y cols., 1997].<sup>19, 60</sup>

Así, el efecto ocasionado por el incremento de la dosis (exposiciones agudas de RI de bajo LET), sólo resulta aparente hasta dosis mucho más elevadas (mayores a 0.5 Gy), en donde los dicéntricos que resultan, se deben predominantemente, a la interacción de rupturas inducidas por proyecciones independientes. Sin embargo, dado que el periodo de tiempo de estas interacciones se encuentra limitado a aproximadamente 2 horas, una reducción en el grado de la dosis resulta también en un decremento en la frecuencia de dicéntricos y concomitantemente, en un decremento del término cuadrático de la dosis ( $\beta D^2$ ).<sup>19</sup>

Por último, para las RI de alto LET, la disminución en la frecuencia de aberraciones encontradas se asocian comúnmente a los efectos antes descritos para las RI de muy bajo LET (exposiciones crónicas), y más aún, a los efectos de muerte celular.<sup>60</sup>

### **Las constantes de las curvas dosis-respuesta (a bajos y altos LET).**

Los coeficientes  $\alpha$  y  $\beta$ , para la expresión general  $Y = \alpha D + \beta D^2$  previamente analizada, han sido determinados para exposiciones *in vitro*, por un número considerable de laboratorios en todo el mundo, para dosis agudas y crónicas de varios tipos de radiaciones, en ambas categorías, de bajo y alto LET (los primeros coeficientes fueron publicados por Bender y Gooch en 1962, para 250-kV de rayos X). Generalmente, muestras de sangre total o linfocitos suspendidos en medio de cultivo, son irradiados *in vitro*, usualmente a 37° C de tal manera que se imiten, lo más cercano posible, las condiciones *in vivo* previas al cultivo, el cual se realiza en precisamente la misma manera, que si se usaran muestras de personas en las que se fuera a evaluar la frecuencia de aberraciones cromosómicas inducidas por el mismo tipo de radiación ionizante. Claramente, dichos calibradores dosimétricos son mejor determinados por el laboratorio que verdaderamente los utilizará para hacer las estimaciones de dosis, citogenéticamente. De esta manera, las diferencias inter-laboratorio que puedan existir en la técnica, el criterio de medición o conteo, etc., quedan eliminados. Sin embargo, sorprendentemente existe un grado de uniformidad entre los coeficientes publicados por diferentes laboratorios, particularmente en aquellos publicados entre los años 1970 a 1985, y que en la actualidad, estimaciones de laboratorios más recientes, continúan corroborando.<sup>19, 102</sup>

Así, en las Tabla K.1. y K.2 se muestran una selección de coeficientes para la producción de dicéntricos publicados por varios grupos en distintos laboratorios, de acuerdo a lo publicado por Bender y cols., en 1988, para exposición a RI por bajos y altos LET, respectivamente.<sup>102</sup>

**Tabla. K.1. Coeficientes para la producción de dicéntricos (ejemplos seleccionados) ( $Y = \alpha D + \beta D^2$ ) para dosis agudas de rayos X y  $\gamma$ . [Modificada de Bender y cols., 1988].<sup>102</sup>**

Autores	Fecha	Fuente de RI	Rango de dosis (rad)	$\alpha$ +/- D.E. ( $10^{-4}$ )	$\beta$ +/- D.E. ( $10^{-4}$ )
<b>Rayos X</b>					
Brewen y Luippold.	1971	250 kV	50-400	9.1 +/- 2.0	6.0 +/- 0.7 <sup>a</sup>
Schmid y cols.	1972	220 kVp	25-400	7.8 +/- 1.3	4.2 +/- 0.3
Lloyd y cols.	1975	250 kVp	5-800	4.8 +/- 0.5	6.2 +/- 0.3
Schmid y cols.	1976	220 kVp	25-400	7.9 +/- 0.4	5.4 +/- 0.2
Leonard y cols.	1977	250 kVp	50-400	5.2 +/- 3.0	7.2 +/- 1.1
Muramatsu y Maruyama.	1977	200 kVp	48-384	3.7 <sup>b</sup>	8.0 <sup>b</sup>
Barjaktarovic y Savage	1980	250 kVp	100-500	3.8 +/- 2.9	7.2 +/- 0.9
<b>Rayos <math>\gamma</math></b>					
Brewen y cols.	1972	<sup>60</sup> Co	50-400	3.9 +/- 1.0	8.2 +/- 0.4 <sup>a</sup>
Balakrishnan y Bhatt. <sup>c</sup>	1989	<sup>60</sup> Co	50-400	2.7 +/-	6.5 +/- <sup>a</sup>
Lloyd y cols.	1975	<sup>60</sup> Co	25-800	1.6 +/- 0.3	5.0 +/- 0.2
Bauchinger y cols.	1979	<sup>60</sup> Co	25-400	2.7 +/- 0.7	4.8 +/- 0.3
Littlefield.	1986	<sup>60</sup> Co	25-400	1.6 +/- 0.7	5.7 +/- 0.3
Medias (“unweighted”):	Rayos X: $Y = (6.0 \pm 2.2) \times 10^{-4} D + (6.3 \pm 1.3) \times 10^{-6} D^2$				
	Rayos $\gamma$ : $Y = (2.5 \pm 1.1) \times 10^{-4} D + (5.9 \pm 1.6) \times 10^{-6} D^2$				
	Ambos: $Y = (4.7 \pm 2.6) \times 10^{-4} D + (6.2 \pm 1.3) \times 10^{-6} D^2$				
	Rayos X: $Y = 5.4 \times 10^{-4} D + 6.3 \times 10^{-6} D^2$ modificada <sup>d</sup>				

**Tabla. K.2. Coeficientes en la producción de dicéntricos (ejemplos seleccionados) ( $Y = \alpha D$ ) para neutrones de fisión. [Tomada de Bender y cols., 1988].<sup>102</sup>**

Autores	Fecha	E (MeV)	Rango de dosis (rad)	$\alpha$ +/- D.E. ( $10^{-4}$ )
Bender y Gooch	1966	0.5	25-200	56.0 +/- 6.0
Biola y cols.	1974	Fisión	68-317	90.1 +/- 0.3
Biola y cols.	1974	Fisión	100-300	87.4 +/- 0.4
Biola y cols.	1974	Fisión	22-142	64.8 +/- 0.3
Lloyd y cols.	1976	0.7	50-300	83.5 +/- 1.0
Lloyd y cols.	1976	0.9	6-265	72.8 +/- 2.4
Vulpis y cols.	1978	0.4	25-50	89.6 +/- 6.9
Media	$Y = (77.7 \pm 13.4) \times 10^{-4} D$			

<sup>a</sup> Los coeficientes de Brewen y Balakrishnan y Bhatt incluyen tanto a los dicéntricos como a los anillos.

<sup>b</sup> Información insuficiente para permitir el cálculo de la D.E. (desviación estándar)

<sup>c</sup> Se adicionaron de los coeficientes presentados por Balakrishnan y Bhatt de 1989 (posteriormente utilizados por Balakrishnan y Rao en la estimación de las dosis absorbidas equivalentes en personal ocupacionalmente expuesto a bajas dosis de RI, en el año de 1999), pero éstos no modifican la curva “media” estipulada por Bender. Se adicionan como comparación, ya que, como es notable, son muy similares a los coeficientes “medios” estipulados por Bender, para los rayos  $\gamma$ .

<sup>d</sup> Se calculó una nueva curva “media”, eliminando los coeficientes de Brewer, ya que éstos consideran tanto anillos como dicéntricos.

### **La relación dosis-respuesta linear cuadrática-linear (LQL).**

En el modelo de “Ruptura y Reunión” descrito en la Tabla 2.8, la reunión ilegítima no compite cinéticamente con la restitución sistemática. Por tanto, la dependencia LQ con la dosis de la ecuación (1), no se sostiene aún con un modelo de no-saturación; lo que genera una curva dosis-respuesta en tres regímenes diferentes, conocida como curva “linear cuadrática-linear (LQL)”.<sup>60</sup>

A dosis pequeñas, la frecuencia será linear debido a las intra-proyecciones, mientras que a dosis intermedias existiría un régimen cuadrático correspondiente a la acción de las inter-proyecciones con un número de DSB's reactivas tan pequeña, que la restitución accidental compite efectivamente con la reunión ilegítima. Finalmente, aún a dosis elevadas, las rupturas terminales de la mayoría de las DSB's reactivas experimentarán una reunión ilegítima en vez de una restitución accidental y esto traerá como consecuencia un incremento aproximadamente linear (no cuadrático) de las reuniones ilegítimas, con la dosis, teniendo como resultado, la curva LQL.<sup>60</sup>

Los efectos proximales favorecen la restitución accidental sobre la reunión accidental. Por ejemplo, en un modelo emplazado, el número de DSB's por sitio es más pequeño cuando el número de sitios es grande, implicando que la restitución accidental ocurre más frecuentemente para un número determinado de reuniones ilegítimas. Los efectos proximales por tanto, extienden el rango-medio, cercano a una porción cuadrática de la relación dosis-respuesta, a altas dosis. Así, el componente cuadrático observado en la relación de dicéntricos a bajo LET necesita no implicar a las reacciones cinéticas en las que la reunión ilegítima ocurre sólo después de que cada DSB se ha comprometido ya sea con la restitución sistemática, o bien, con hacerse reactiva.<sup>60</sup>

De hecho, existe evidencia reciente de experimentos por FISH (Simpson y Savage, 1996) que, a dosis elevadas, la frecuencia de aberraciones cromosómicas puede no incrementarse tan rápidamente como pudiera predecir una proporción cuadrática con la dosis, lo cual puede ser consistente con la saturación o con el tipo de relación dosis-respuesta LQL señalado.<sup>60</sup>