

51262
3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

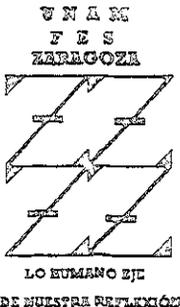
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DETECCION DE DAÑO GENETICO A CORTO PLAZO POR
EXPOSICION TERAPEUTICA A YODO 131 (¹³¹I) EN
PACIENTES CON CANCER DE TIROIDES, MEDIANTE
ELECTROFORESIS UNICELULAR Y ABERRACIONES
CROMOSOMICAS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE:
MAESTRIA EN CIENCIAS
(BIOLOGIA DE LOS SISTEMAS HUMANOS)
P R E S E N T A :
ANGELICA MARIA HERNANDEZ JARDINES

DIRECTOR DE TESIS: D en C SARA FRIAS VAZQUEZ



MEXICO, D.F.

2000



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DETECCIÓN DE DAÑO GENÉTICO A CORTO PLAZO
POR EXPOSICIÓN TERAPÉUTICA A YODO 131 (^{131}I)
EN PACIENTES CON CÁNCER DE TIROIDES,
MEDIANTE ELECTROFORESIS UNICELULAR
Y ABERRACIONES CROMOSÓMICAS.

T E S I S

QUE PARA TENER EL GRADO ACADÉMICO DE

MAESTRÍA EN CIENCIAS
(BIOLOGÍA DE LOS SISTEMAS HUMANOS)

P R E S E N T A

ANGÉLICA MARIA HERNÁNDEZ JARDINES

DIRECTOR DE TESIS: D en C SARA FRÍAS VÁZQUEZ

La tesis fue desarrollada en el Laboratorio de Citogenética del Departamento de Investigación en Genética Humana Instituto Nacional de Pediatría con la colaboración del servicio de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cancerología y del departamento de Física de la Universidad Autónoma Metropolitana "Iztapalapa".

Durante el desarrollo de esta tesis se contó con el apoyo de CONACYT No. de registro 96287

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Sara Frías, porque gracias a sus conocimientos y paciencia he iniciado el camino de esta ciencia complicada y maravillosa que es la genética

A los miembros del comité tutorial

Dra Victoria del Castillo

Dr. Miguel Betancourt Rule

Dr Mario Altamirano Lozano

Por sus valiosos consejos y cooperación en la revisión y corrección de ésta tesis

Al Dr Miguel Papadakis Solís del Departamento de Medicina Nuclear del INCan

Al Dr Juan Azorín Nieto y al M. en C Teodoro Rivera Montalvo del Departamento de Física de la UAM-I

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

Agradezco infinitamente su apoyo y valiosa colaboración para el desarrollo de éste proyecto.

A Bertha, porque confiaste en mí y a pesar de todo el trabajo que tenías, trabajaste conmigo con ese entusiasmo que te caracteriza siempre que lo necesité, eres una amiga excepcional y te considero mi maestra

A Maricarmen, por todo el apoyo que me has dado tanto en lo académico como en lo personal, y porque sin tu ayuda algunos aspectos de esta tesis habrían sido más complicados

A Laura, por tu paciencia para escucharme, transmitirme tu alegría y compartir conmigo algunos momentos desquiciados pero maravillosos de nuestra vida

A Sandra, porque hemos compartido algunos sueños y también momentos difíciles de nuestras vidas, gracias por escuchar y soportar tantas veces lo mismo

A Lupita, porque hemos recorrido juntas este camino con algunas dificultades

A Luz, por tu amistad y por ser mi primera maestra en los albores de este camino

A Silvia, por tu alegría y cordial amistad

A Bety, por tu amistad y tus enseñanzas, apoyo y consejos tan valiosos en mi vida académica, gracias por confiar en mí y tomar en cuenta mi trabajo

A Paty, por ser mi maestra y amiga, gracias por escucharme, comprenderme y levantar mi ánimo

A Angélica, porque hemos experimentado la lucha para alcanzar nuestros objetivos en ésta área, gracias por ser mi amiga.

A Chelo, por tu disposición para ayudar, y por tu amistad desinteresada

A Ari, por tu amistad y apoyo en los momentos difíciles

A Esther, por tu amistad

A Silvia Vidal, por tu apoyo y amistad

A Roberto, Magda y Conchita por su amistad y su trabajo

A Lulú Vega , amiga y compañera de estudios, gracias por tu apoyo durante todo este tiempo

A Jorge, por tu apoyo incondicional en todos los momentos de mi vida

INDICE	Página
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
Glándula tiroides	3
Cáncer de tiroides	7
Radiación ionizante	11
JUSTIFICACIÓN	16
OBJETIVOS	17
HIPÓTESIS	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
Diseño experimental	18
Análisis estadístico	18
Población de estudio	19
Toma de muestras	19
Dosímetros	19
Electroforesis unicelular	21
Aberraciones cromosómicas	22

RESUMEN:

El tratamiento establecido para los pacientes con cáncer de tiroides consiste en resección quirúrgica de la glándula tiroides, seguida de una o varias dosis de ^{131}I y sustitución de hormonas tiroideas. La terapia con ^{131}I incrementa considerablemente la supervivencia de estos pacientes, no obstante, es bien conocido que las radiaciones ionizantes dañan al ADN.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el daño al ADN en células de sangre periférica y de mucosa oral, de pacientes con cáncer de tiroides expuestos a ^{131}I con fines terapéuticos, mediante las técnicas de electroforesis unicelular alcalina y aberraciones cromosómicas.

Se incluyeron 10 pacientes con cáncer de tiroides expuestas por primera vez a dosis terapéuticas de ^{131}I . Se tomaron muestras de sangre periférica y mucosa oral antes del tratamiento, 2 y 24 horas después del mismo. El daño al ADN se evaluó mediante electroforesis unicelular alcalina en ambos tipos celulares y aberraciones cromosómicas en linfocitos. Las dosis de radiación en ambos tipos de muestras se midieron mediante dosímetros termoluminiscentes de sulfato de calcio activados con disprosio.

Los resultados obtenidos mostraron que la cantidad de radiación en las muestras tomadas 2 horas después del tratamiento fue mayor con respecto a la de las muestras tomadas pretratamiento y 24 horas después.

La técnica de electroforesis unicelular no mostró aumento significativo de daño después del tratamiento en ninguno de los dos tejidos celulares en estudio.

Con respecto a las Aberraciones Cromosómicas (AC) en las 10 pacientes, se encontró 0.85% de aberraciones en el grupo pretratamiento, dos horas después del tratamiento aumentó a 3.65% (U de Mann-Whitney $p = 0.002$) y 24 horas después disminuyó a 2.25% (U de Mann-Whitney $p = 0.2$). Las pacientes que presentaron metástasis tuvieron una mayor cantidad de AC en comparación con las pacientes sin metástasis.

La metodología de electroforesis unicelular no mostró correlación entre la cantidad de radiación y el daño al ADN en ninguno de los dos tipos celulares estudiados; mientras que las aberraciones cromosómicas mostraron concordancia con los valores registrados en la dosimetría, es decir que un aumento de radiación condicionó mayor daño al ADN que sin embargo no presentó diferencia estadística ($r = 0.3749$).

Es evidente que a pesar de los beneficios que proporciona el ^{131}I a los pacientes, este estudio demuestra que sí hay alteración en el ADN que si bien es reparado, constituye un factor de riesgo para producir daño cromosómico estable, que se puede correlacionar con cáncer secundario e infertilidad, descritos previamente en estudios realizados en este tipo de pacientes.

INTRODUCCIÓN

GLÁNDULA TIROIDES

La glándula tiroides se origina del endodermo, está constituida por dos lóbulos y cubierta por tejido conjuntivo que penetra al interior en forma de trabéculas dividiéndola en lobulillos conocidos como folículos. En la tiroides existen dos tipos de células: 1) células "C" o parafoliculares que sintetizan y secretan calcitonina, indispensable en el metabolismo del calcio y prostaglandinas y 2) células epiteliales también conocidas como células foliculares, principales o células "A", que están organizadas en folículos tiroideos y contienen una masa gelatinosa o coloide folicular constituido por tiroglobulina (TG), enzimas peroxidasa, iodinasas, hormonas tiroideas: triyodotironina (T3), tiroxina (T4), monoyodotirosina (MIT), diyodotirosina (DIT), otras proteínas y agua, en la edad adulta existen aproximadamente 3 millones de folículos de diversos tamaños, su peso es muy variable (1 a 2 g en el niño y 15 a 35 g en el adulto) influenciado por factores geográficos, genéticos y ambientales, está irrigada por las arterias tiroideas derivadas de la carótida externa y por el tronco tirocervical derivado de la subclavia e inervada por ganglios simpáticos en su función secretora y por el parasimpático en su función inhibitoria (Flores, 1992).

En condiciones fisiológicas normales la glándula tiroides a través de las hormonas tiroideas participa de manera muy importante en el control de la actividad metabólica basal, en la diferenciación y maduración de los tejidos, en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, en la regulación de reacciones bioquímicas en tejidos periféricos tales como esqueleto, músculo cardíaco, riñón e hígado, así como en las funciones de los aparatos cardiovascular, respiratorio y digestivo, en la modulación de la actividad hormonal de otras glándulas (insulina, glucagón, catecolaminas, corticoesteroides), también participa sobre los efectos del sueño y la actividad sexual (Flores, 1992, Ninomiya y cols , 1995)

Para la formación de hormonas tiroideas en el humano es esencial el yodo, el cual ingresa al cuerpo por vía oral en el agua y en los alimentos en forma de yodo inorgánico, pero también puede penetrar por absorción en la piel o por inhalación en los pulmones

La mayoría de los compuestos yodados se ingieren, inmediatamente se reducen a yodo iónico y se absorben aproximadamente en 1 hora en el tracto gastrointestinal, al entrar al torrente sanguíneo circulan en forma de yoduro hacia los siguientes destinos a) glándula tiroides, b) glándulas salivales, c) orina

La ingesta de yodo con la dieta muestra amplias variaciones geográficas (entre 10 y 1000 $\mu\text{g}/\text{día}$) (Labhart, 1990) pero la secreción de yodo por la tiroides en forma hormonal es relativamente estable (Greenspan, 1993)

En presencia de función renal normal, el yoduro inorgánico del líquido extracelular se depura rápidamente, con una vida media de 2 h. Las únicas dos vías importantes para la depuración del yoduro del líquido extracelular, son los riñones y la tiroides. La tiroides puede regular la cantidad total de yoduro que capta del líquido extracelular y toma sólo la que necesita (en promedio 75 $\mu\text{g}/\text{día}$) para la síntesis de hormona tiroidea, razón por la cual, cuando aumenta la ingestión del mineral con los alimentos, disminuye la captación fraccionada de yoduro del líquido extracelular por la tiroides y aumenta la excreción proporcional del mineral por la orina, por el contrario cuando disminuye la ingestión, aumenta la captación proporcional del yoduro presente en el líquido extracelular por la tiroides (Greenspan, 1993, Ninomiya y cols., 1995)

La actividad de las hormonas tiroideas está regulada de la siguiente manera: bajo el estímulo hipotalámico del factor liberador de tirotropina (TRF), se libera de la hipófisis anterior la hormona estimulante del tiroides (TSH), lo que aumenta la síntesis de tiroglobulina (TG) por las células foliculares, que la liberan por exocitosis al lumen folicular, la TSH también activa la bomba de yodo lo que incrementa su captación por la glándula tiroides, transformándolo de yodo inorgánico a yodo orgánico por acción de una peroxidasa e incluido en la tirosina de la TG, la sustitución de un hidrógeno de la tirosina por un yodo da lugar a la MIT y la de dos hidrógenos por dos yodos a la DIT (Greenspan, 1993; Ninomiya y cols., 1995)

La unión de una molécula de MIT con una de DIT originan T3 y la unión de dos moléculas de DIT forman T4. Tanto MIT como DIT son hormonas inactivas que solo son precursoras de T3 y T4 que son las hormonas activas que quedan almacenadas en el coloide unidas a la TG

La liberación de las hormonas se realiza por hidrólisis de la TG bajo la acción de proteasas y peptidasas, la T3 y T4 pasan a la circulación, mientras que MIT y DIT son destruidas y sus elementos son reutilizados (Greenspan, 1993, Ninomiya y cols, 1995 (Fig.1)

REGULACIÓN DE HORMONAS TIROIDEAS

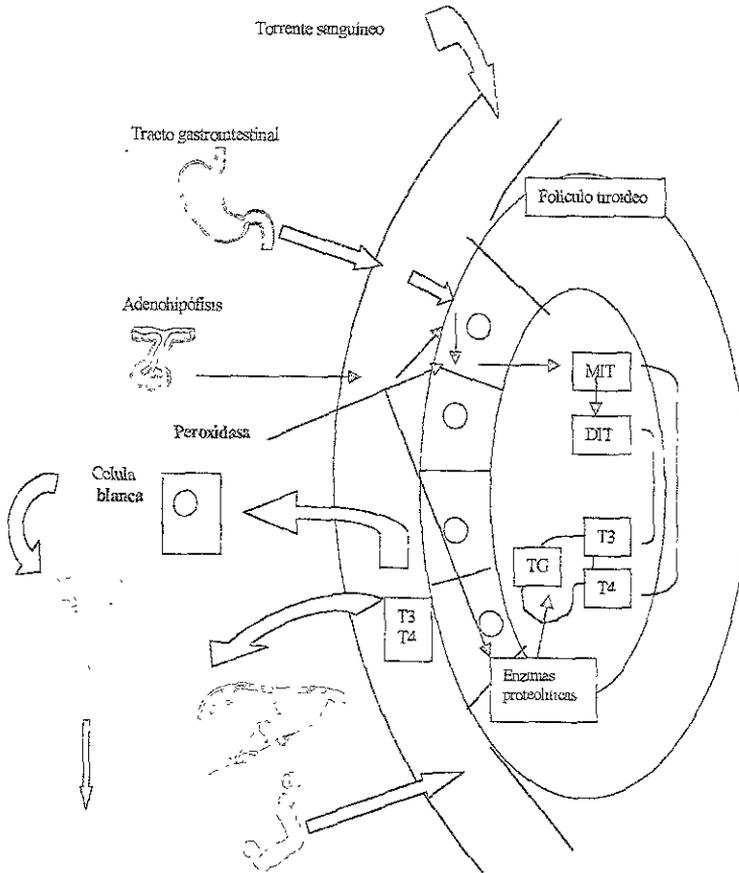


Figura 1.

Esquema que ilustra la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. El yodo plasmático es captado por la glándula tiroidea en forma activa, transformándolo de yodo orgánico a yodo inorgánico, que es utilizado para la yodación de la tirosina que se encuentran en el coloide folicular. La sustitución de un hidrógeno de la tirosina, por un yodo, da lugar a la monoyodotirosina (MIT); la introducción de dos partículas de yodo, a la diyodotirosina (DIT). La unión de una molécula de MIT con una molécula de DIT dan lugar a la formación de triyodotironina (T3), y la unión de dos moléculas de DIT a la tiroxina (T4). Tanto T3 como T4 quedan almacenadas en el coloide folicular ligadas a la tiroglobulina (TG), en el momento que son requeridas se liberan por hidrólisis de la TG y pasan a la circulación (Prado, 1981)

CÁNCER DE TIROIDES

Comúnmente el término cáncer (Ca) se ha utilizado para todas las neoplasias o tumores malignos, y es considerado como un proceso patológico que presenta una serie progresiva de eventos genéticos en una sola clona de células lo que da lugar a proliferación excesiva e incontrolable de un tipo celular específico que en ocasiones invade otros tejidos, con alteración progresiva de la homeostasis del organismo y compromiso de la vida (Solomon y cols., 1991)

El Ca tiroideo es raro, su incidencia varía en los diferentes grupos étnicos, algunas de las tasas más altas son vistas en Hawái (8.1 casos por 100,000 para mujeres y 3.1/100,000 para hombres) y algunas de las tasas más bajas son vistas en Polonia (1.4/100,000 para mujeres y 0.4/100,000 para hombres), estas tasas cambian con el tiempo

En las etapas prepuberal y postmenopáusica no existe diferencia entre ambos sexos sin embargo en etapa reproductiva, el Ca tiroideo es 2-3 veces más frecuente en mujeres que en hombres lo que probablemente está muy relacionado al hecho de que una parte de los carcinomas tiroideos bien diferenciados tienen receptores a estrógenos (13-50%) así como a progestágenos

Estudios de rutina postmortem realizados en varios países sugieren una incidencia alta de Ca de tiroides oculto, esto se ha encontrado también en estudios realizados en tiroidectomías, lo que indica que un alto número de ellos se escapa al diagnóstico, probablemente debido a que la mayoría de estos Ca son microscópicos (Ain, 1995)

Existen observaciones clínicas y experimentales que sugieren que tanto la radiación externa como la interna pueden jugar un papel importante en la patogénesis del Ca de tiroides, lo anterior está apoyado en el efecto de promoción de la transformación maligna entre los habitantes de Hiroshima, Nagasaki y las islas Marshall en donde se observó una alta incidencia de Ca de tiroides después de la explosión de la bomba atómica.

De manera experimental se puede inducir Ca de tiroides por bociógenos, rayos roentgen y yodo radiactivo, así mismo, se ha observado que cuando se aplica irradiación externa a la cara o cuello en la infancia o adolescencia se puede causar Ca de tiroides de aparición tardía en edades posteriores (Stephan y Oestreicher, 1993, Ain, 1995, McClellan y Francis, 1996, Williams, 1996, Nikiforov y cols ,1996)

Clasificación

Las variantes morfológicas del Ca tiroideo son papilar, folicular, medular y anaplásico

Los tumores bien diferenciados corresponden al Ca papilar y folicular y representan el 90-95% de todos los cánceres tiroideos con una mortalidad del 9%

a) **Carcinoma papilar** de tiroides es el tipo más común de Ca tiroideo (75-85%) y es uno de los tipos menos agresivos, la multifocalidad es una de sus características, con frecuencia hay metástasis en ganglios linfáticos cervicales en el momento del diagnóstico y es rara la diseminación a distancia

Existe una clasificación por etapas clínicas del carcinoma papilar, basada en la extensión del tumor propuesta por DeGroot y cols (Ain, 1995)

I - Tumores intratiroideos

II - Metástasis nodal local

III.-Tumores primarios con invasión extratiroidea o alteración nodal fija local resecada incompletamente

IV.- Metástasis distantes.

b) **Carcinoma folicular** puro representa del 1 al 20% de los casos, tiende a presentarse en personas mayores de 50 años puede ser bien diferenciado simulando folículos tiroideos normales (Emerick y cols , 1993, Grebe y Hay, 1995)

c) El **carcinoma medular** (5%) más frecuente en la 5ª o 6ª décadas de la vida y el **carcinoma anaplásico** (raro) más común en ancianos, afectan las células parafoliculares y son de los tumores más malignos. (Robbins 1995, Ain, 1995)

Diagnóstico

El examen físico de la glándula tiroides permite discernir entre enfermedad clínica y oculta. El paciente con Ca de tiroides puede ser asintomático, debe sospecharse al detectar un nódulo tiroideo casi siempre aislado o como bocio difuso, algunas veces se encuentran grandes nódulos linfáticos cervicales, raramente existe dolor en la etapa temprana y ocasionalmente puede existir disnea o disfonía. Ya que esta enfermedad tiende a ser familiar, debe realizarse una historia clínica enfocándose hacia antecedentes familiares y exposición a radiación como terapia para otras patologías como amigdalitis, acné severo, hipertrofia del timo, etc. La mayoría de los pacientes con Ca de tiroides son eutiroideos, es decir que los niveles de hormonas tiroideas (T3, T4 y TSH) generalmente están dentro de rangos normales.

La aplicación de la ultrasonografía de alta resolución ha sido de gran utilidad para detectarlo (Burch, 1995). Las adenopatías también deben ser analizadas mediante su obtención por biopsia o aspiración, la presencia de tiroglobulina o de células foliculares tiroideas indicará malignidad tiroidea (Ain, 1995).

Tratamiento

El tratamiento del cáncer de tiroides consiste en:

- 1) Resección quirúrgica de la glándula tiroides y de ser el caso, de los tejidos involucrados
- 2) Ablación total mediante ^{131}I
- 3) Substitución farmacológica de hormonas tiroideas (T3)

La ablación mediante ^{131}I destruye las células tumorales remanentes después de la cirugía y se reduce el riesgo de recurrencia del cáncer. La dosis terapéutica de ^{131}I para estos pacientes varía entre individuos [75 a 200 milicurios (mCi)], cuando no hay metástasis se puede conseguir la ablación con la primera dosis, pero con metástasis se requieren dosis individuales mayores y acumulativas (Galofré y García, 1995; McClellan, 1996, Menzel y cols, 1996, Solomon y cols, (1996), Sweeney y cols, 1995)

La respuesta al tratamiento varía de acuerdo a los órganos en donde se localizan las metástasis cuando se encuentra en las regiones cervicales y mediastinales, usualmente es más favorable la terapia con ^{131}I que cuando está en hígado, cerebro, pulmón y hueso ya que no hay ablación total y los pacientes finalmente mueren por Ca tiroideo (Emerick y cols, 1993; Baudin y cols, 1996, Solomon y cols, (1996), Shaha, 1998)

Los efectos secundarios inmediatos al tratamiento con ^{131}I generalmente son leves (tiroiditis, psialoadenitis, odinofagia, edema facial) y se autolimitan (DiRusso, 1994), sin embargo, aunque rara vez, con grandes dosis de ^{131}I se han reportado fibrosis pulmonar, hipotiroidismo, depresión de la médula ósea (seguida por hemorragia o infecciones), leucemia, (Bushnell, 1992, Ishikawa y cols, 1996), otros tipos de cáncer (Hall y cols, 1991, Dottorini y cols, 1995), y en raras ocasiones alteraciones de la fertilidad (Balan y Critchley, 1992; Pacini y cols., 1994, Haynie y Sellin, 1995, Dottorini y cols, 1995) por lo que es recomendable realizar seguimiento de los pacientes.

Pronóstico

El carcinoma papilar es usualmente de crecimiento lento y las metástasis a distancia pueden progresar tan lentamente que los pacientes pueden sobrevivir por muchos años. En los pacientes tratados con ^{131}I el pronóstico es excelente con una supervivencia de 20 años en el 90% (Robbins, 1995, An, 1995)

En 1964 Crile sugirió que un paciente que se encuentra libre de enfermedad después de 5 años de cirugía por Ca papilar de tiroides, tiene una excelente oportunidad de curarse, sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de recurrencia (Baudín y cols., 1998, Shaha, 1998)

El carcinoma folicular es de mal pronóstico y su carácter maligno sólo puede demostrarse mediante la detección de invasión capsular o vascular o su diseminación a sitios distantes como hueso, pulmones, hígado, etc. (Robbins, 1995)

El carcinoma medular se acompaña de un pronóstico intermedio, mientras que la mayoría de los pacientes con carcinomas tiroideos anaplásicos muere en menos de 1 año (Robbins, 1995).

Radiación ionizante

La radiación ionizante es un agente ambiental ubicuo, se denomina ionizante porque su acción sobre la materia se traduce en desplazamiento de electrones de las capas periféricas de los átomos con subsecuente formación de iones (fenómeno de ionización). Un átomo ionizado puede dar origen a una transformación química de la molécula irradiada (efecto ionizante directo), puede actuar indirectamente y crear en los tejidos radicales libres muy tóxicos que extienden la acción de la radiación a otras moléculas, este efecto se acentúa en un medio oxigenado y cuanto más fuerte es la dosis de radiación, más importante es el número de iones que aparecen (Errera, 1984)

Las radiaciones ionizantes emitidas por las sustancias radiactivas por su grado de penetración creciente y de ionización decreciente se clasifican en alfa, beta y gamma, el poder de penetración en todos los elementos depende de las propiedades de la carga, masa, energía, etc., por lo que tanto el espectro de absorción como la penetración son diferentes (Kiefer, 1990). Las características físicas iniciales de las radiaciones ionizantes determinan sus efectos sobre el material biológico (Goodhead, 1994)

Las radiaciones de poca energía (LET* baja) como los rayos X o gamma son muy penetrantes y la ionización se dispersa a lo largo de la trayectoria. Por el contrario las radiaciones con mucha energía (LET alta) como los rayos alfa, beta y los neutrones, recorren un trayecto más corto, penetran menos pero la ionización es más concentrada y el ataque a una misma molécula más grave (Errera, 1984)

Las radiaciones alfa están formadas por partículas con un alto poder de ionización producida por interacción directa con el medio por atracción electrostática o por repulsión, su poder de penetración es bajo (aprox 0.1 mm de tejido) por lo que no representan un grave peligro. Ejemplos de emisores de radiaciones alfa son ^{222}Rn , ^{226}Ra , ^{239}Pu ; ^{241}Am (Kiefer, 1990)

Las radiaciones beta están formadas por partículas con un poder de penetración y de ionización intermedio, penetra pocos mm dependiendo de su energía y se requiere una fuente blindada para detenerla, al igual que las radiaciones alfa, las radiaciones beta producen ionización de manera directa. Algunos emisores de ellas son ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{90}Sr (Kiefer, 1990)

Las radiaciones gamma están formadas por partículas sin carga por lo que producen ionización de manera indirecta, esta radiación transfiere su energía a electrones ligados fuertemente al átomo o prácticamente libres, son consideradas como radiación electromagnética con un alto poder de penetración (incluso pueden penetrar en bloque de plomo) y un bajo poder de ionización. Emisores de radiación gamma son ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{125}I , ^{131}I , ^{99}Tc , ^{198}Au (Kiefer, 1990)

Independientemente del mecanismo por el cual sea producida la ionización, la energía depositada por la radiación saca el electrón del átomo donde está, los electrones liberados son de alta energía y su interacción con la materia puede producir efectos irreversibles en el material biológico

* LET (energía de transferencia lineal) - cantidad de energía absorbida localmente por unidad de longitud según la distancia recorrida (Brandan y cols, 1995)

El blanco crítico más importante de las radiaciones ionizantes es el ADN, el destino de la célula irradiada dependerá de la eficiencia de la reparación del genoma dañado. La pérdida de una parte del genoma es una vía para la muerte celular, tanto el daño al ADN como la supervivencia celular, están ligados por una compleja cadena de eventos celulares. (Szumiel, 1994)

La mayor dificultad para estudiar los efectos de la radiación ionizante sobre el ADN es el gran número de productos inducidos por la radiación, sin considerar sus posibles combinaciones agrupadas o la influencia de otras moléculas en el medio ambiente celular (Goodhead, 1994)

La interacción de la radiación con el ADN produce una variedad de lesiones primarias, como rupturas de una hebra (SSB), rupturas de doble hebra (DSB), enlaces cruzados ADN-ADN y ADN-proteína, y daño a purinas y pirimidinas. Estas lesiones dan lugar a efectos mutagénicos, carcinogénicos y letales que han sido motivo de estudio de diversos grupos de investigadores Holmberg (1990); Singh y cols, (1990, 1988), Gedik y cols, (1992); Vijayalaxmi y cols, (1992), Tobi e Itzhaki (1993), More y Bender (1993); McKelvey y cols., (1993), Goodhead (1993,1994), Fairbairn (1995); Tice (1995).

El ^{131}I es una sustancia radiactiva que produce radiaciones ionizantes, se obtiene esencialmente a partir de los productos de fisión del uranio o como radioyoduro sódico, tiene una vida media física de 8 días, y biológica de aproximadamente 24 horas con permanencia en el organismo de aproximadamente 30 días (Macintyre, 1962).

Al igual que el yodo estable, el ^{131}I es atrapado por la glándula tiroides e incorporado a la tiroxina y a la triyodotironina y almacenado en el coloide folicular de la glándula tiroides, esta interacción produce principalmente destrucción del tejido tiroideo debido a la emisión de los rayos beta y gamma por este elemento, en la glándula irradia a una profundidad media de 0.5 a 2 mm. Aunque en algunos países aún se utiliza como medio diagnóstico, su principal uso es para tratamiento de carcinoma de tiroides y algunos casos de hipertiroidismo. Para empleo terapéutico se administra en solución para uso oral y en cápsulas con dosis únicas que van de 3 a 150 milicuries (Sweeney y Johnston, 1995)

Como se ha mencionado, el ^{131}I es ampliamente utilizado tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de los pacientes con cáncer de tiroides. sin embargo se sabe que es una substancia que emite radiación ionizante la cual es un conocido mutágeno (Gundy y cols., 1996)

Entre los trabajos realizados para la detección de daño al ADN inducido por yodo radiactivo se tienen los siguientes

Boyd 1961 y Cantolino 1966 publicaron estudios sobre mutagénesis por el uso de ^{131}I y encontraron que en general las aneuploidías y poliploidías así como alteraciones estructurales tipo fragmentos y dicéntricos observadas no son muy diferentes de las presentes en la población general

Hedde en 1973 y Gutiérrez y cols, en 1997 encontraron un aumento significativo en la frecuencia de micronúcleos postratamiento en pacientes hipertiroideos que recibieron más de 500 MBq* de ^{131}I , considerando que en general los pacientes que recibieron más dosis también eran mayores, es posible que la expresión de micronúcleos inducidos por el tratamiento pueda estar parcialmente influenciada por la edad.

En 1998 Gutiérrez y cols., estudiaron pacientes hipertiroideos tratados con ^{131}I , tomaron muestras antes del tratamiento, una semana y un mes después y realizaron electroforesis unicelular (SCGE) alcalina, sus resultados mostraron gran variabilidad intra e interindividuos y las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.

Livingston y cols, (1993) detectaron lesiones celulares persistentes por varios meses utilizando la técnica de micronúcleos post exposición a radiación con ^{131}I como tratamiento ablativo para Ca de tiroides.

Ramírez y cols, (1997) emplearon la técnica de FISH para estudiar el origen de micronúcleos, así como la no disyunción del cromosoma X y alteraciones numéricas de este cromosoma en linfocitos de mujeres con Ca de tiroides tratadas con ^{131}I y encontraron que este radioisótopo indujo efectos clastogénicos y aneugénicos dependientes de la edad

* 1073 megabequerels(MBq) = 29 millicuries (mCi) La vida de la radiación efectiva y el consumo varía en cada paciente Swcney y Johnston (1995)

Ardito y cols., (1987) compararon la frecuencia de aberraciones cromosómicas (AC) e intercambio de cromátidas hermanas (ICH's) 4 días antes y después del tratamiento con ^{131}I en dos grupos de pacientes con cáncer de tiroides. El grupo A correspondió a 10 pacientes con su primera dosis de ^{131}I . El grupo B correspondió a 10 pacientes con dos o más dosis de ^{131}I y encontraron un incremento de AC similar en los dos grupos: de 2.5% a 3.7% en el grupo A y de 4.7% a 9% en el grupo B. Sin embargo, el aumento en el número de células con AC fue mayor en el grupo A. No obstante la frecuencia de AC encontrada en el grupo B demuestra la persistencia de este tipo de daño. Con la metodología de ICH's no encontraron diferencias.

Bagnet y cols., (1994) determinaron AC en linfocitos circulantes postratamiento con ^{131}I para Ca tiroideo, concluyendo que éstas no son de utilidad como indicador biológico de daño corporal total.

JUSTIFICACIÓN

El uso diagnóstico y terapéutico de ^{131}I implica una exposición aguda a radiación ionizante que produce daño al ADN de manera directa e indirecta y aunque en varias ocasiones se ha tratado de determinar el daño al material genético por este elemento mediante estudios cromosómicos, los resultados han mostrado controversia, por lo cual en el presente proyecto se propuso estudiar el daño directo al ADN en sangre y mucosa oral de pacientes con cáncer de tiroides antes y después de exposición terapéutica a ^{131}I por medio de electroforesis unicelular que detecta daño directo e inmediato y el daño tardío al ADN en las muestras de sangre de los mismos pacientes mediante la búsqueda de AC inestables y estables

Para cuantificar las lesiones primarias del ADN inducidas por la radiación se han utilizado diferentes métodos bioquímicos que en general requieren de un gran número de células y tienen que ser marcados con radioisótopos, esto último restringe el análisis a células en división y afecta la sensibilidad intrínseca de la prueba, además los datos obtenidos y el análisis se basan en poblaciones celulares completas lo cual excluye la posibilidad de evaluar diferencias intercelulares a nivel de daño y reparación del ADN (Vijayalaxmi, 1992) La electroforesis unicelular es una técnica muy sensible, con la cual es posible evaluar el daño inmediato al material genético como detección de rupturas de hebra sencilla y rupturas cromosómicas (Fairbairn, 1995) mientras que la técnica de aberraciones cromosómicas detecta alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales estables e inestables y se utiliza para evaluar exposición a diferentes mutágenos y/o carcinógenos, entre ellos la radiación ionizante. La detección de daño al material genético en estos pacientes es importante ya que puede tener consecuencias indeseables en los pacientes como cánceres secundarios y daño en el sistema reproductivo

OBJETIVOS

- 1 - Evaluar el daño al ADN utilizando la técnica de electroforesis unicelular en células de sangre periférica y en células de mucosa oral de pacientes con cáncer de tiroides expuestos con fines terapéuticos a ^{131}I
- 2 - Detectar posibles aberraciones cromosómicas, tipo y frecuencia de éstas en linfocitos de sangre periférica de pacientes tratados con ^{131}I
- 3 - Correlacionar la magnitud del daño genético con la dosis de radiación absorbida por cada paciente.

HIPÓTESIS

La administración de ^{131}I ocasiona daño al ADN en las células sanguíneas y de mucosa bucal, la magnitud del daño dependerá de la dosis de radiación recibida por cada tejido analizado

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño experimental

Los experimentos se realizaron en muestras de sangre periférica y mucosa bucal de pacientes con cáncer de tiroides expuestos por primera vez a dosis terapéuticas de ^{131}I . Las muestras se obtuvieron antes del tratamiento, 2 y 24 horas después del mismo. En ambos tipos celulares se realizó detección de daño directo al ADN mediante la técnica de electroforesis celular alcalina, mientras que los linfocitos de sangre periférica se cultivaron y cosecharon a las 72 h para detección de AC. Para cuantificar la radiación absorbida tanto en los pacientes como en sus muestras se utilizaron dosímetros termoluminiscentes de sulfato de calcio activados con disprosio. De cada muestra se leyeron 200 células que fueron codificadas por una persona ajena al estudio.

Análisis estadístico

En la electroforesis unicelular se aplicó análisis de varianza de un factor

En aberraciones cromosómicas se aplicó Kruskal Wallis para comparar pre vs 2h y 24h de las diez pacientes consideradas como un grupo. Posteriormente se realizó la prueba U de Mann Whitney para identificar en cual de los tiempos muestreados había diferencia. Las diferencias entre los tratamientos dentro de cada uno de los grupos, se analizaron mediante t pareada tanto para el grupo I como para el grupo II. Para conocer si existía correlación entre la radiación y el daño genético se aplicó la correlación de Pearson.

Todos los valores de p inferiores a 0.05 se consideraron significativos

Población de estudio:

Criterios de inclusión:

Pacientes con cáncer de tiroides sometidas por primera vez a tratamiento con ^{131}I .

Criterios de exclusión:

- Pacientes con uno o varios tratamientos previos con ^{131}I o con algún proceso infeccioso al momento del tratamiento.

- Pacientes con transfusión sanguínea en los 6 meses previos a la toma de muestras

Criterios de eliminación:

- Pacientes cuyas células fueron insuficientes para el análisis en cualquiera de los tiempos seleccionados

Toma de muestras

Las muestras se obtuvieron de 10 pacientes del sexo femenino con Ca de tiroides tratadas con ^{131}I por primera ocasión. Todas las pacientes fueron canalizadas por el servicio de medicina nuclear del Instituto Nacional de Cancerología. Las pacientes se internaron para su tratamiento y permanecieron en el hospital aproximadamente 3 días. La dosis de yodo radiactivo que se administró en forma de solución oral fue de 100 milicurios (mCi) en 9 pacientes y de 200 mCi en una paciente.

Dosímetros

Dos días antes de todo procedimiento se prepararon los dosímetros termoluminiscentes (DTL) de sulfato de calcio activados con disprosio ($\text{CaSO}_4 \cdot \text{Dy}$) de la siguiente manera: para retirarles toda la radiación que pudieran tener captada, se sometieron a un tratamiento térmico de 300°C durante 30 minutos y posteriormente se colocaron en un lector térmico automático (Harshaw TLD syst 4000) para conocer sus valores basales.

Una vez obtenidas las muestras, los dosímetros se pegaron con micropore sobre los tubos de ensayo de las muestras de mucosa oral en 3 ml de PBS y sobre las jeringas de plástico de las muestras con 4 ml de sangre, se retiraron 24 horas después y se leyeron dentro de los 7 días posteriores a que fueron retirados de las muestras. Una vez terminada la lectura de los dosímetros del último paciente, se procedió a realizar una curva de calibración para convertir los valores obtenidos de nanoCoulombs (nC) a Grays (Gy), para ello los dosímetros se desexcitaron con calor y se irradiaron* a diferentes tiempos de exposición con cesio 137 (^{137}Cs) ya que este elemento emite una radiación similar a la del ^{131}I y a diferencia de este último se conoce el tiempo de exposición para obtener determinada cantidad de radiación.

Se tomaron 4 ml de sangre con jeringa heparinizada antes del tratamiento, 2 y 24 horas después del mismo a cada una de las pacientes, se colocó un dosímetro termoluminiscente (DTL) y se introdujo en un termo con hielo para retardar los mecanismos de reparación durante el transporte al laboratorio de citogenética del Instituto Nacional de Pediatría.

Las muestras de mucosa oral se obtuvieron mediante raspado con un abatelenguas, previo enjuague bucal; la muestra se recolectó en un tubo de ensayo con 3 ml de PBS, se le colocó el dosímetro y se transportó en hielo al laboratorio, las muestras llegaban al laboratorio en aproximadamente 30 minutos.

* la irradiación de los dosímetros con ^{137}Cs se realizó en el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ), en la Comisión de Salvaguardias y en el Instituto Politécnico Nacional (IPN)

Electroforesis Unicelular Alcalina

Se preparó agarosa de bajo punto de fusión al 0.5% (125 mg en 25 ml), agarosa normal al 0.7% (175 mg en 25 ml), y se almacenaron a -4°C hasta ser utilizadas. Una vez que iban a utilizarse se calentaron en el horno de micro-ondas y se mantuvieron a 37°C y 60°C respectivamente.

Se prepararon laminillas esmeriladas con una capa de agarosa normal un día antes de tomar las muestras y se guardaron a temperatura ambiente. De cada paciente, se tomó una alícuota de 10 µl de sangre por cada muestra y se mezcló con 75 µl de agarosa de bajo punto de fusión (BIO-RAD) que se colocó sobre el portaobjetos previamente preparado con agarosa normal (GIBCO), se colocó un cubreobjetos para extender el gel sobre el portaobjetos y se dejó solidificar aproximadamente 3 minutos a 4°C, se retiró el cubreobjetos y enseguida se adicionaron 75 µl de una segunda capa de agarosa de bajo punto de fusión, nuevamente se colocó un cubreobjetos y se dejó solidificar el gel por aproximadamente 3 minutos, a 4°C, después de lo cual se retiró el cubreobjetos.

Para las células de mucosa oral, con una pipeta Pasteur se colocó parte de la muestra en un tubo Eppendorf y se centrifugó 3 min. a 3000 r.p.m., posteriormente se tomó una alícuota con 10 µl de cada una de las muestras para elaborar los minigeles como se describió.

Los minigeles con las células se colocaron por lo menos 1 h en solución de lisis 100mM Na-EDTA, 10mM tris, pH 10 y tritón X-100 al 1%, antes de desnaturalizar el ADN los minigeles con células de mucosa oral se sumergieron en una caja Koplín con 40 ml de PBS más 140 µl de proteinasa K (10 mg / ml) a 37°C durante 20 minutos para desqueratinizar las células, posterior a ello se desnaturalizó el ADN en buffer Na - EDTA y NaOH 300 mM con un pH de 13, durante 40 min y se realizó la electroforesis con el mismo tiempo y en el mismo amortiguador a 25 V y 300mA, los minigeles se sumergieron en metanol absoluto durante 5 minutos, se dejaron secar al aire libre y se tiñeron con bromuro de etidio. Todas las muestras se corrieron por duplicado y se leyeron 100 células en un microscopio de fluorescencia marca Zeiss utilizando un ocular micrométrico y un filtro de excitación de 564 nm.

La medición se hizo en unidades que después se convirtieron a micrómetros. Se midió la longitud de la cola del cometa teniendo en cuenta el espacio comprendido entre la periferia del núcleo y el final de la cola de migración de ADN, el tamaño de la cola se consideró directamente proporcional al daño al ADN. El análisis se hizo en ciego sobre minigeles codificados. Cada paciente fue su propio control, como control negativo se utilizó un minigel elaborado con células de la muestra tomada a las pacientes antes del tratamiento, como control técnico positivo se utilizó un minigel previamente irradiado con luz UV-C, como ya se mencionó, los resultados postirradiación se compararon con los de la muestra previa al tratamiento en cada paciente mediante un ANOVA.

Aberraciones cromosómicas

Se hicieron cultivos de linfocitos de acuerdo a la técnica convencional, que se describe brevemente. Siembra de cada una de las muestras de sangre en dos tubos con 4.5 ml de medio McCoy 5A modificado (GIBCO) suplementado con fitohemaglutinina 125 μ l (GIBCO) y antibiótico penicilina-estreptomicina 50 μ l (GIBCO). Las células se mantuvieron en incubación a 37° C por 72 h (se sembraron con el plasma autólogo, que conservaba el yodo radiactivo), posteriormente se realizó la cosecha con bloqueo de metafases con colcemida (GIBCO) 0.2 ml a cada tubo durante 30 min. a 37° C, se retiró la colcemida mediante centrifugación durante 10 minutos a 1500 r.p.m. se retiró el sobrenadante, se resuspendió el paquete celular, y se agregaron 8 ml de solución hipotónica de KCL 0.075M (SIGMA), se dejó actuar durante 20 minutos a 37° C, y se retiró mediante centrifugación durante 10 minutos a 1500 r.p.m., posterior a esto se fijaron con metanol ácido acético 3:1 (MERCK) durante 10 minutos y se realizaron 3 lavados sucesivos del paquete celular con fijador, que se retiró mediante centrifugación. Una vez terminado este proceso se hicieron laminillas por goteo las cuales se tiñeron con Giemsa 10% (MERCK) y Wright 50% (MERCK) en buffer Sorensen, se leyeron 200 metafases por cada muestra de cada una de las pacientes, el análisis estadístico se describió anteriormente.

RESULTADOS

Las pacientes provinieron de diferentes Estados de la República Mexicana y acudieron para su estudio y tratamiento al Instituto Nacional de Cancerología. En el transcurso del período en que se tomaron las muestras, no se presentó ningún paciente masculino de primer ingreso al tratamiento por lo que en este trabajo todas las pacientes fueron del sexo femenino. Entre las pacientes que ingresaron al estudio se detectó que algunas tenían metástasis, lo que podría dar una variante en la respuesta al tratamiento así que con el fin de obtener información específica se asignaron 2 grupos para su descripción y análisis; en el grupo I se incluyeron las siete pacientes que tenían metástasis y en el grupo II las tres pacientes con cáncer limitado a tiroides.

En el cuadro uno se describen las características generales de las 10 pacientes, su edad oscila entre 17 y 57 años (promedio 43.7 años), la mitad de ellas cursaron con hipertensión arterial (HTA) de diferente tiempo de evolución y con tratamiento variable; todas las pacientes estuvieron bajo esquemas individuales de tratamiento con hormonas tiroideas y calcio, dos pacientes tomaban anticonceptivos orales y una anticonvulsivantes. El tabaquismo, en quienes fue positivo era ocasional.

El diagnóstico histoiológico en nueve pacientes fue de cáncer papilar y en una de cáncer folicular. Siete de las diez pacientes presentaron metástasis de localización y extensión variable en 4 de ellas las metástasis fueron de localización ganglionar, en una sobre tejidos blandos y en dos pacientes a distancia: una a plexo braquial y una a fémur.

El ^{131}I se administró en solución oral a una dosis de 100 mCi para nueve pacientes y 200 mCi a una paciente. (Ver historias clínicas en el anexo 1.)

Grupo I CON METASTASIS									
Número de Paciente	1	4	5	6	7	8	10		
Edad (años)	52	57	55	24	37	50	49		
Tabaquismo	negativo	negativo	positivo	positivo	negativo	negativo	positivo		
Medicamentos ingeridos	negativo	anti hipertensivos	difenhidanto lina	negativo	anticonceptivos orales	anti hipertensivos	antihipertensivos y anticonceptivos orales		
Otras enfermedades y tiempo de dx	negativo	Hipertensión arterial 22 años	negativo	negativo	negativo	Hipertensión arterial	Hipertensión arterial		
Localización de las metástasis	fémur	plexo braquial	5 ganglios	2 ganglios	1 ganglio	1 ganglio	tejidos blandos		
Tiempo de haber dx el Cancer	20 años	5 meses	2 años	se desconoce	3 años	2 meses	se desconoce		
Clasificación histopatológica del Ca	folicular	papilar	papilar	papilar	papilar	papilar	papilar		
Dosis terapéutica de ¹³¹ I (milicuries)	100	200	100	100	100	100	100		

Grupo II SIN METASTASIS									
	2	3	9						
	53	17	43						
	negativo	negativo	negativo						
	anti hipertensivos	negativo	anti hipertensivos						
	Hipertensión arterial 15 años	negativo	Hipertensión arterial 5 años						
	negativo	negativo	negativo						
	9 años	3 años	5 años						
	papilar	papilar	papilar						
	100	100	100						

Edad promedio = 43.7 años
 El número de grupo se asignó por la presencia o ausencia de metástasis

DOSIS DE RADIACIÓN GAMMA (Gy) DE LAS MUESTRAS DE LINFOCITOS Y MUCOSA ORAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE TIROIDES TRATADOS CON ¹³¹I

TEJIDO	CONDICIÓN	Grupo I								
		1	4	5	6	7	8	10		
Sangre	PRE	0.00069	0.00013	0.0031	0.00016	0.00055	0.00006	0.0021		
	2 h	0.01	0.0114	0.0128	0.0089	0.0076	0.0064	0.0048		
	24 h	0.0018	0.0073	0.0064	0.0024	0.0017	0.0037	0.0013		

	Grupo II		
	2	3	9
	0.0001	0.00006	0.00028
	0.0092	0.0041	0.0057
	0.0022	0.012	0.0023

Mucosa	PRE	0.00062	0.00019	0.0016	0.00019	0.001	0.00003	0.00059
	2 h	0.0018	0.0113	0.0035	0.0045	0.0042	0.007	0.0064
	24 h	0.00034	0.0097	0.0055	0.0012	0.00052	0.00059	0.00022

	0.00006	0.00003	0.00038
	0.004	0.0022	0.0033
	0.00073	0.00022	0.00069

Se utilizaron dosímetros de sulfato de calcio activados con disproso (CaSO₄:Dy) que se colocaron sobre jeringas. p/sangre; tubos de ensayo p/mucosa oral); los dosímetros se cuantificaron en un lector termoluminiscente (Harshaw TLD system 4000) que registra la lectura en nanocolumbios (nC).

Se realizó una curva de calibración para convertir los valores de nC a Gy.

Grupo I pacientes con metástasis

Grupo II pacientes sin metástasis

t pareada pre- vs 2 hs p < 0.05

Electroforesis Unicelular

Linfocitos

En el **cuadro 3** se muestra el número de linfocitos con daño en el ADN y el promedio de migración de las células dañadas de las pacientes antes del tratamiento a las 2 y 24 horas después del mismo. En general se observa que no hay diferencia en la migración del ADN en ninguna de las pacientes antes y después del tratamiento (**fig.2-5**)

En cuanto al número de células con daño se observa gran variabilidad entre las pacientes.

Mucosa oral

La **cuadro 4** muestra el número de células de mucosa oral con coña, no se observaron diferencias en el número de células dañadas ni en el promedio de migración entre pacientes antes o después del tratamiento, a diferencia de los linfocitos, todas las células de mucosa presentan daño antes y después del tratamiento (**fig.2-5**)

Se encontró variabilidad inter e intra individuos en el número de células con daño y en el promedio de migración del ADN tanto para linfocitos como para mucosa oral. Con la finalidad de obtener mayor información, las células se clasificaron por grados de daño, los niveles de daño asignados fueron: 1) células sin daño, 2) células con daño leve (1 a 30 micrómetros), 3) células con daño moderado (31 a 70 micrómetros), 4) células con daño severo (71 a 100 micrómetros). Los resultados mostraron que la mayor parte de las células se localizaron en el intervalo de daño leve en los tres tiempos estudiados (no se incluyen estas tablas)

NÚMERO DE CÉLULAS EN SANGRE Y MUCOSA ORAL CON DAÑO AL ADN

ELECTROFORESIS UNICELULAR LINFOCITOS

	No. Pac.	PRE		2 h		24 h	
		céls con daño/200	Promedio Migra (μm) \pm DE	céls con daño/200	Promedio Migra (μm) \pm DE	céls con daño/200	Promedio Migra (μm) \pm DE
Grupo I	1	1	66	1	44	0	0
	4	182	20 \pm 17	186	29.7 \pm 29.8	191	23 \pm 9
	5	200	55 \pm 28	200	71 \pm 25	137	16 \pm 27
	6	83	12 \pm 17	189	22 \pm 14	91	10 \pm 7
	7	10	22 \pm 12	27	23 \pm 18	12	4 \pm 3
	8	10	29 \pm 24	74	17 \pm 32	44	6 \pm 7
	10	53	14 \pm 7	51	10 \pm 6	41	21 \pm 20
Grupo II	2	122	33 \pm 28	86	8.6 \pm 8.4	104	29 \pm 20
	3	70	25 \pm 30	139	13 \pm 9	103	28 \pm 28.1
	9	97	27 \pm 17	126	37 \pm 22	31	12 \pm 5

DE= desviación estándar
ANOVA grupo I p>0.05
ANOVA grupo II p>0.05

Cuadro 3

ELECTROFORESIS UNICELULAR MUCOSA ORAL

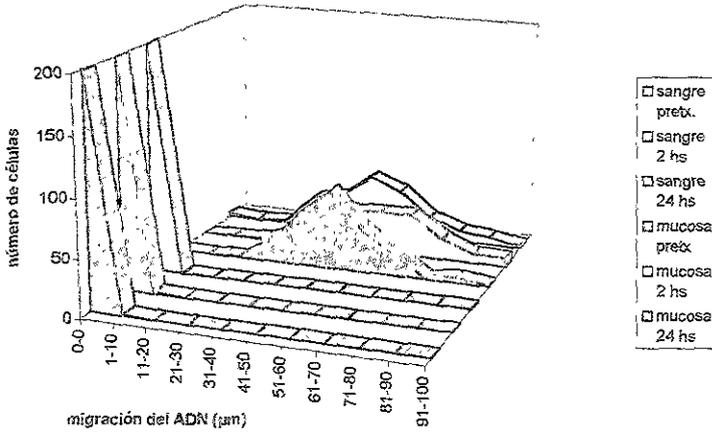
	No. Pac.	PRE		2 h		24 h	
		céls con daño/200	Promedio Migra (μm) \pm DE	céls con daño/200	Promedio Migra (μm) \pm DE	céls con daño/200	Promedio Migra (μm) \pm DE
Grupo I	1	200	46 \pm 2	200	54 \pm 7	197	47 \pm 9
	4	200	90 \pm 20	200	85 \pm 7	200	74 \pm 5
	5	198	112 \pm 4	200	103 \pm 8	200	104 \pm 6
	6	200	118 \pm 11	200	107 \pm 19	200	94 \pm 14
	7	200	49 \pm 9	200	57 \pm 10	200	42 \pm 8
	8	200	110 \pm 22	200	118 \pm 24	200	102 \pm 15
	10	200	98 \pm 4	200	104 \pm 27	200	89 \pm 2
Grupo II	2	200	89 \pm 13	200	95 \pm 11	200	108 \pm 3
	3	200	93 \pm 16	200	93 \pm 20	200	104 \pm 7
	9	200	128 \pm 14	200	114 \pm 11	200	124 \pm 4

DE= desviación estándar
ANOVA grupo I p>0.05
ANOVA grupo II p>0.05

Cuadro 4

GRUPO I PACIENTES CON METÁSTASIS

Pac.No.1 MIGRACIÓN DEL ADN SANGRE Y MUCOSA ORAL



Pac. No. 4 MIGRACIÓN DEL ADN SANGRE Y MUCOSA ORAL

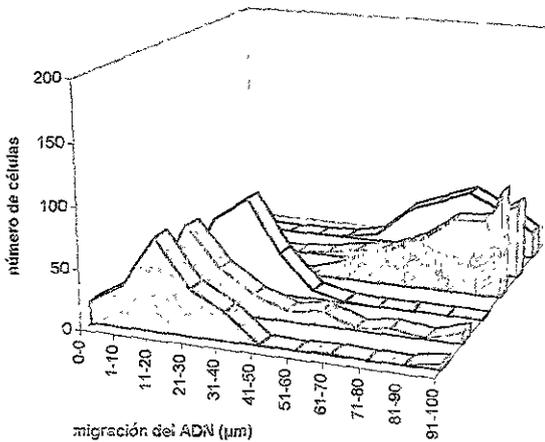
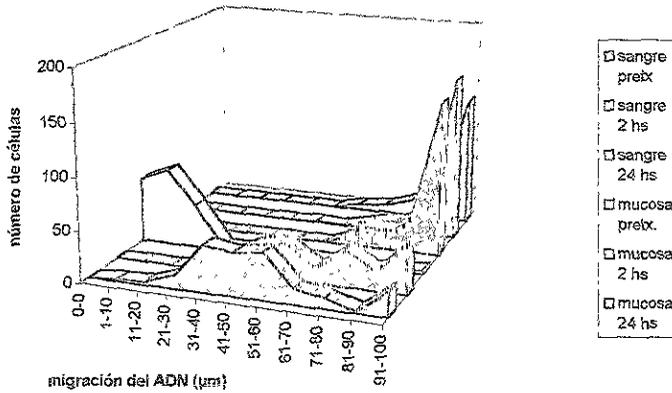
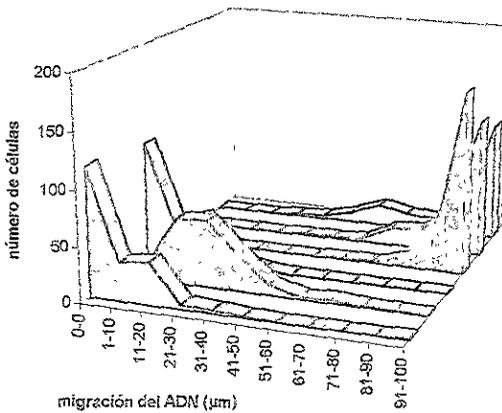


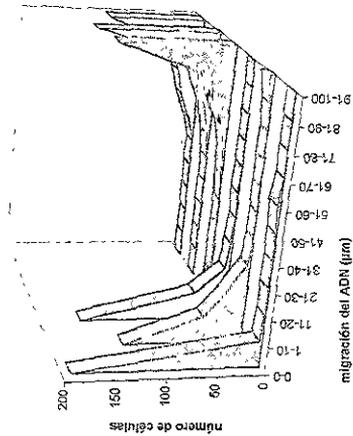
Figura 2

Pac. No. 5 MIGRACIÓN DEL ADN SANGRE Y MUCOSA ORAL

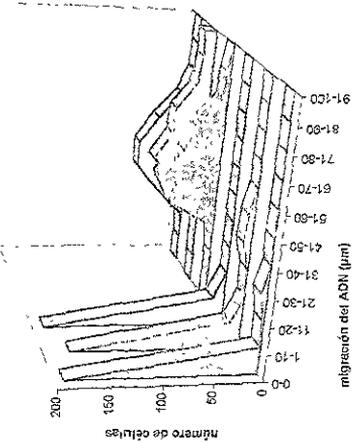


Pac. No.6 MIGRACIÓN DEL ADN SANGRE Y MUCOSA ORAL

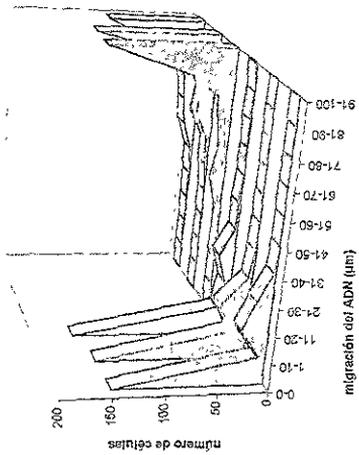


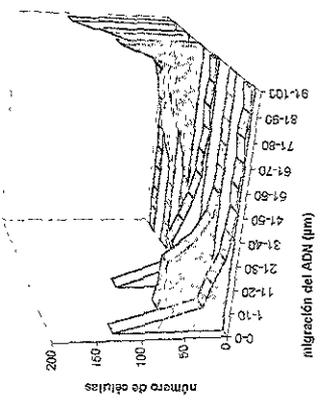


- sangre prex
- sangre 2 hs
- sangre 24 hs
- mucosa prex
- mucosa 2 hs
- mucosa 24 hs

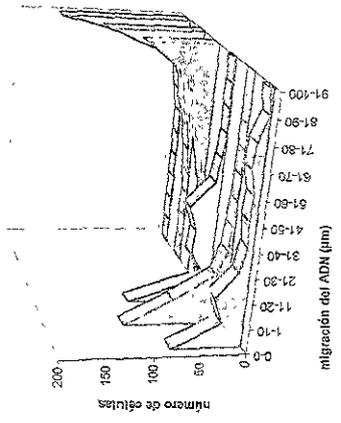


Pac. No.10 MIGRACIÓN DEL ADN SANGRE Y MUCOSA ORAL.

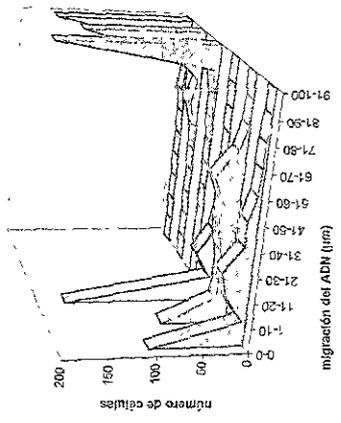




□	sangre
□	prex.
□	sangre 2 hs
□	sangre 24 hs
□	mucosa 2 hs
□	mucosa 24 hs



Pac. No. 9 MIGRACIÓN DEL ADN SANGRE Y MUCOSA ORAL



Aberraciones cromosómicas (AC)

Al considerar a las diez pacientes como un grupo, el porcentaje promedio de AC pretratamiento fue de 0.85%, 2 horas después del tratamiento se encontró una elevación al 3.65% AC y 2.25% AC a las 24 h postratamiento (**cuadro 5**), estos datos también se presentan por separado para los grupos I y II en los cuadros 5.1 y 5.2 respectivamente

Para hacer un análisis estadístico integral de este estudio, a los resultados se les aplicó una prueba de Kruskal Wallis para comparar pre vs 2h y 24h entre las diez pacientes el cual dio como resultado una diferencia significativa ($p=0.03$). Para conocer en cuál de los tiempos muestreados se hallaba esta diferencia, se aplicó la prueba U de Mann Whitney que dio los siguientes resultados: pretratamiento vs 2 h postratamiento son estadísticamente diferentes ($p=0.002$), pretratamiento vs 24 h postratamiento no mostró diferencia significativa ($p=0.2$)

Para analizar estos datos por grupo de pacientes (grupo I y Grupo II), de acuerdo a la presencia o no de metástasis, se realizó una prueba de t pareada cuyos valores de p se muestran en el **cuadro 6**

En las células de las pacientes con metástasis, se observó un aumento significativo en el número de AC a las 2 horas post- tratamiento, que no disminuyó significativamente a las 24 horas después de éste, mientras que en las pacientes sin metástasis, se observó un aumento significativo y transitorio de AC únicamente en el tiempo de 2 h después del tratamiento, lo que significa que el daño es mayor y se sostiene por más tiempo en el grupo de pacientes con metástasis que en el grupo de pacientes sin ellas, **cuadros 5.1, 5.2, 7 y fig. 6**

En el **cuadro 7** se presentan el número y el tipo de AC observadas en las 10 pacientes antes del tratamiento ($t=0$) y 2 y 24 horas después de este. Las AC más frecuentes en los tres tiempos fueron las rupturas cromosómicas y cromatídicas (75%) le siguen los trirradios (14%) los fragmentos (6%) anillos y dicéntricos (4%) en menor proporción

NUMERO TOTAL DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS POR TRATAMIENTO Y POR PACIENTE

Tiempo de muestreo	Pacientes grupo I						Pacientes grupo II			Tot.AC	Frec.ab/cél	% AC	promedio AC	desviación estándar	
	1	4	5	6	7	8	10	2	3						9
Pretrat.	2	3	2	2	1	2	2	3	0	0	17	0.008	0.85	1.7	1.059349905
2 h post.	21	12	2	4	4	4	7	11	6	2	73**	0.0365	3.65	7.3	5.907622195
24 h post.	9	5	6	2*	1*	2*	14	6	0	0	45***	0.0225	2.25	5.71428571	4.929220007

Se leyeron 200 células por tiempo y por paciente

Kruskal Wallis p<0.05

U de Mann Whitney

Pre vs 2 hs p<0.05**

Pre vs 24hs p>0.05 ***

* regresión a niveles basales

Cuadro 5

Aberraciones cromosómicas en pacientes con metástasis (grupo I)

Tiempo de muestreo	1	4	5	6	7	8	10	Tot.AC	Frec.ab/cél	% AC	promedio AC
Pretrat.	2	3	2	2	1	2	2	14	0.01	1	2
2 h post.	21	12	2	4	4	4	7	54	0.0395	3.85	7.7
24 h post.	9	5	6	2	1	2	14	39	0.0278	2.78	5.5

Se leyeron 200 células por tiempo y por paciente

Pre vs 2 hs p<0.05

Pre vs 24hs p<0.05

Cuadro 5.1

Aberraciones cromosómicas en pacientes sin metástasis (grupo II)

Tiempo de muestreo	2	3	9	Tot.AC	Frec.ab/cél	% AC	promedio AC
Pretrat.	3	0	0	3	0.005	0.5	1
2 h post.	11	6	2	19	0.0316	3.16	6.3
24 h post.	6	0	0	6	0.01	1	2

Se leyeron 200 células por tiempo y por paciente

Pre vs 2 hs p<0.05

Pre vs 24hs p>0.05

Cuadro 5.2

t pareada

	Gpol		Gpoli	
	Pre	2 h	Pre	2 h
2 h	0.029	0.047	0.047	
24 h	0.041	0.203	0.211	0.147

Cuadro 6

NUMERO Y TIPO DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS EN 10 PACIENTES CON CANCER DE TIROIDES TRATADAS CON ¹³¹I

GRUPO I PACIENTES CON METASTASIS

PRETRATAMIENTO									
No. Paciente	Rup. cromos	Rup. cromat	Fgmo. cent	Fgmo. acent	Anillos	Dicéncric	Trirradios	Tetrrarrad.	Total
1	0	1	0	0	0	0	0	1	2
4	1	2	0	0	0	0	0	0	3
5	1	0	0	0	0	0	1	0	2
6	2	0	0	0	0	0	0	0	2
7	0	1	0	0	0	0	0	0	1
8	1	1	0	0	0	0	0	0	2
10	1	1	0	0	0	0	0	0	2
Total	6	6	0	0	0	0	1	1	14
promedio ± desviación estándar									2 ± 0.53
%									1
2 HORAS POST-TRATAMIENTO									
1	8	8	1	3	1	0	0	0	21
4	10	2	0	0	0	0	0	0	12
5	2	0	0	0	0	0	0	0	2
6	3	0	0	0	0	0	0	1	4
7	3	0	0	0	0	0	1	0	4
8	2	2	0	0	0	0	0	0	4
10	5	0	1	0	0	0	1	0	7
Total	33	12	2	3	1	0	2	1	54
promedio ± desviación estándar									7.7 ± 6.2
%									3.85
24 HORAS POST-TRATAMIENTO									
1	4	2	0	0	0	0	2	1	9
4	2	0	0	0	0	0	3	0	5
5	3	1	0	0	0	0	2	0	6
6	0	1	0	0	0	0	1	0	2
7	1	0	0	0	0	0	0	0	1
8	2	0	0	0	0	0	0	0	2
10	7	0	2	1	1	1	1	1	14
Total	19	4	2	1	1	1	9	2	39
promedio ± desviación estándar									5.6 ± 4.3
%									2.78

GRUPO II PACIENTES SIN METASTASIS

PRETRATAMIENTO									
No. Paciente	Rup. cromos	Rup. cromat	Fgmo. cent	Fgmo. acent	Anillos	Dicéncric	Trirradios	Tetrrarrad.	Total
2	0	2	0	0	0	0	1	0	3
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	0	2	0	0	0	0	1	0	3
promedio ± desviación estándar									1 ± 1.4
%									0.5
2 HORAS POST-TRATAMIENTO									
2	6	4	0	0	0	0	1	0	11
3	3	0	0	0	0	2	1	0	6
9	2	0	0	0	0	0	0	0	2
Total	11	4	0	0	0	2	2	0	19
promedio ± desviación estándar									6.3 ± 3.7
%									3.16
24 HORAS POST-TRATAMIENTO									
2	0	4	0	0	0	2	0	0	6
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	0	4	0	0	0	2	0	0	6
promedio ± desviación estándar									2 ± 2.8
%									1

NUMERO DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS
 EN LOS TRES TIEMPOS ESTUDIADOS
 EN CADA UNA DE LAS PACIENTES

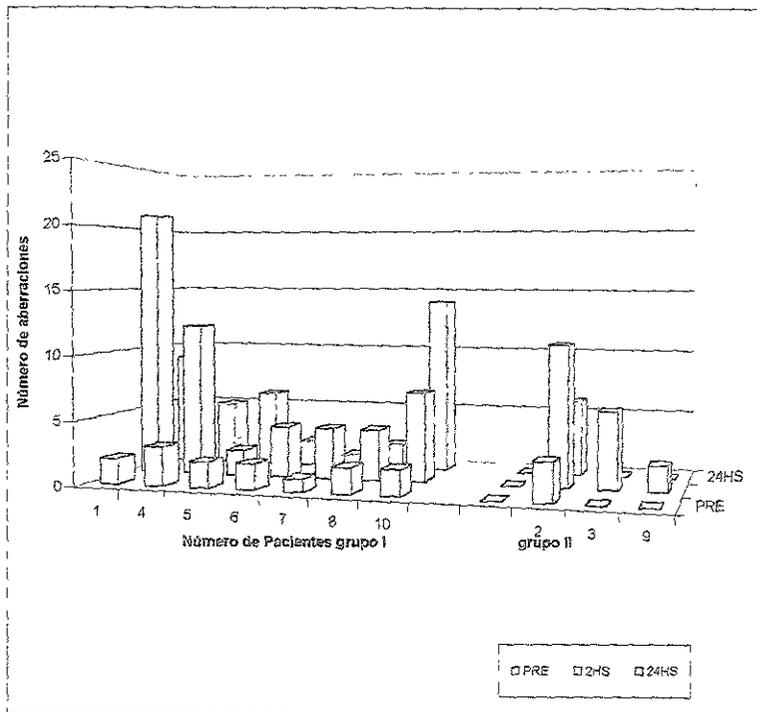


Figura 6

Muestra el número de aberraciones cromosómicas en las 10 pacientes estudiadas. Como se observa, el número mayor de AC se encontró 2 horas después del tratamiento, y disminuyó 24 horas después sin llegar a los valores basales en el grupo I, observarse que la paciente núm. 2 se comporta como si perteneciera al grupo I, lo que sugiere que pudieran existir metácrisis que aún no se han detectado.

Se leyeron 200 células por cada uno de los tiempos en cada paciente

Radiación y Daño al ADN Electroforesis Unicelular (Sangre)

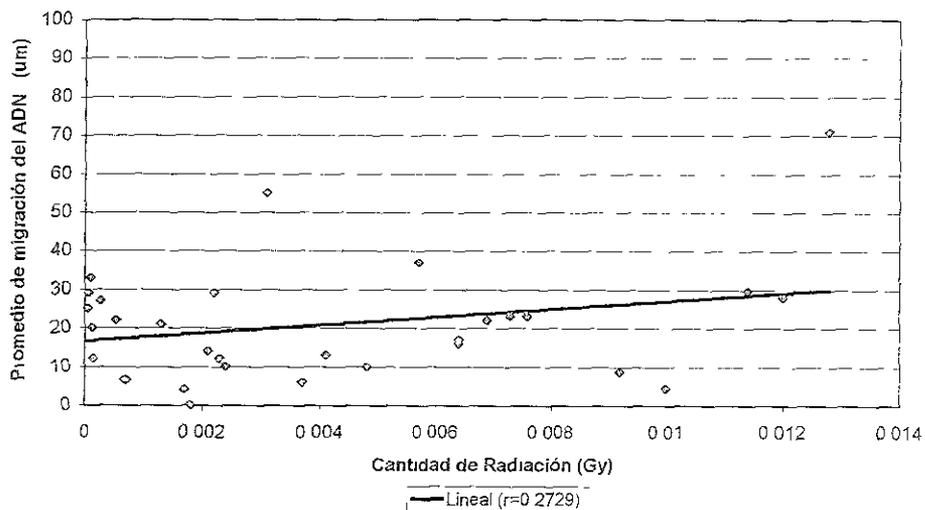
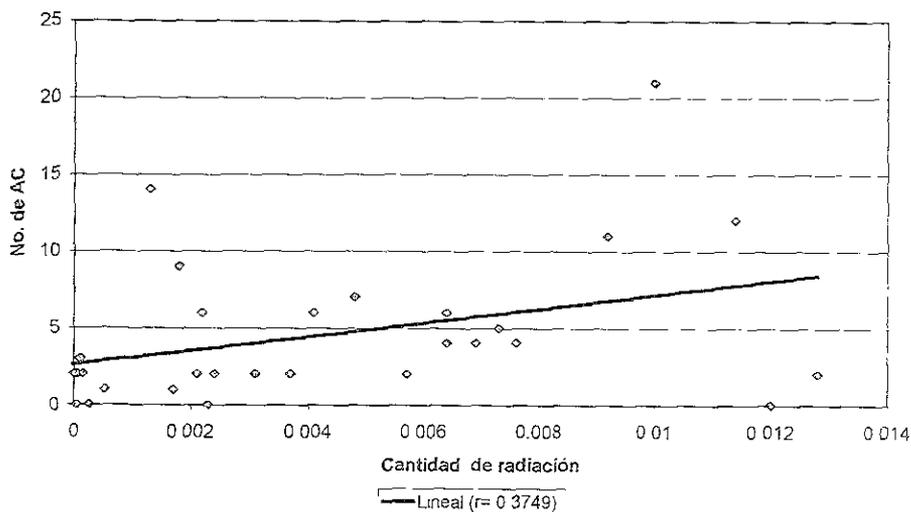


Figura 7 Muestra la correlación entre la cantidad de radiación de las muestras y el promedio de la migración del ADN en sangre en los tres tiempos.

Radiación y Aberraciones cromosómicas



DISCUSIÓN

El daño al ADN producido por la radiación ionizante ha sido motivo de numerosos estudios, hasta el momento se conoce el ocasionado por dosis altas mas no por las dosis menores, esto se considera importante para evaluar las consecuencias de la radiación en su uso terapéutico como en pacientes con Ca de tiroides

En nuestro grupo de estudio la dosis terapéutica de radiación fue de 100 millicuries (mCi) en nueve de diez pacientes, y de 200 mCi en una. La cantidad de radiación en sangre y en mucosa oral fue mayor a las 2 horas en todas las pacientes y disminuyó a las 24 horas sin llegar a los valores basales en la mayoría de ellas. Esto concuerda con lo referido en cuanto a la circulación del radioisótopo que presenta un pico a las 2 horas, eliminación del 70% a las 24 horas y el resto, en el transcurso de un mes (Macintyre y cols, 1962)

Existen diversas metodologías para detectar daño genético, en este trabajo se utilizaron dos de las más sensibles aberraciones cromosómicas (AC) y electroforesis uncelular alcalina (EU)

La frecuencia basal de AC se encontró entre 0 y 1.5% lo cual no fue diferente de lo reportado en la literatura (Ardito y cols, 1987), a pesar de que 3 de las pacientes en este grupo tenían antecedentes de tabaquismo y 7 tomaban medicamentos

El número de AC aumentó después de la terapia con ^{131}I , este incremento fue mayor a las 2 h y disminuyó a las 24 h lo que sugiere que el daño producido al ADN se repara. Sin embargo se pudieron detectar dos tipos de respuesta que concordaba con el hecho de que las pacientes tuvieran o no metástasis

En el grupo I, con metástasis, los niveles basales de daño son altos encontrándose AC complejas, aunado a esto, en este grupo el daño cromosómico no disminuye en algunas pacientes a las 24 h post- tratamiento lo que sugiere que los mecanismos de reparación están afectados con el riesgo de presentar AC estables, aunque se requeriría de estudios longitudinales para demostrarlo. Este comportamiento indica que aún cuando en la dosimetría exista una disminución de radiación a las 24 h, que mide el radioisótopo libre y circulante, existe una mayor exposición de los linfocitos en estas pacientes, que probablemente se deba a la presencia de metástasis en su cuerpo de localización y extensión variables, lo que implica una mayor cantidad de células provenientes de tiroides, que emigraron y se establecieron anormalmente en

otros puntos del cuerpo, generando nuevos centros celulares capaces de captar ^{131}I y creando una mayor área celular de emisión de radiación

Esta radiación extra es *in vivo* y no la detecta la dosimetría, la cual se realizó *in vitro*. En contraste las pacientes que no tienen metástasis, al no tener otros focos captadores y emisores de radiación más que el de las células tiroideas remanentes después de la tiroidectomía, están expuestas a dosis mucho menores de ^{131}I

En el grupo II, sin metástasis, el daño que se registró a las 2 h fue transitorio y disminuyó a las 24 h a niveles que si bien no regresaron a los niveles basales no fueron diferentes estadísticamente al compararlos; en una de las pacientes de este grupo, se encontró que las AC se mantuvieron, lo que puede ser una alerta, ya que parece comportarse como perteneciente al grupo con metástasis a pesar de que clínicamente no se le han detectado lo que debe obligar a realizar estudios adicionales sobre la presencia de metástasis en ella

Aún con diferencias significativas entre los grupos de comparación, llama la atención el bajo número de AC encontradas, es probable que esto se deba a factores como.

1) muerte de las células más dañadas, 2) dosis acumulada de radiación baja, 3) radiosensibilidad propia de cada paciente y/o de cada tejido (Elyan y cols., 1993, Aldridge y Radford, 1998). 4) tiempo de cosecha de los linfocitos que fue de 72 horas 5) todas las pacientes recibieron 15 días antes de la aplicación de la dosis terapéutica una pequeña dosis diagnóstica de ^{131}I (5 mCi) Como es bien sabido existe el fenómeno de radio-resistencia que pudo ser inducido en estas pacientes, por la pequeña dosis diagnóstica de ^{131}I La radio-resistencia se ha fundamentado *in vitro* en varios tipos celulares incluyendo las células humanas, así como en modelos animales *in vivo*. Se expresa como protección contra una exposición a radiación subsecuente y en consecuencia el daño cromosómico generado por la segunda dosis disminuye considerablemente en comparación con las células sin un contacto previo a radiación (Shadley y Dai 1993; Joiner, 1994, Gourabi y Mozdarani. 1998) El o los mecanismos aún no se conocen, pero es posible que se activen los mecanismos de reparación del ADN por inducción de síntesis de proteínas de novo, por activación de genes específicos de reparación (Gourabi y Mozdarani, 1998)

Por otra parte, se observa que el número de AC es directamente proporcional a la cantidad de radiación en las muestras aunque presenta una correlación baja ($r=0.3749$)

Es difícil que se pudiera obtener una correlación mayor debido a que los dosímetros midieron la cantidad de ^{131}I circulante y como se mencionó anteriormente, existen otros factores de exposición *in vivo*, como la presencia y cantidad de metástasis, que pueden ser muy importantes en cuanto al grado de exposición y la dosis acumulada de radiación que recibieron los linfocitos en los que se estudiaron las AC

Los resultados de EU muestran una gran heterogeneidad, los promedios de migración del ADN de linfocitos fueron muy variables entre pacientes aún cuando se estratificó para el análisis de acuerdo a si la paciente tenía metástasis (grupo I) o no (grupo II) Esta variabilidad se puede atribuir al estado propio de cada paciente como estado de salud, metabolismo, nutrición, factores ambientales, genéticos, estrés, diferentes niveles de reparación del ADN, etc. (Gutiérrez y cols.,1998)

En las células de mucosa oral, se encontró migración del ADN en todas las células, incluso antes del tratamiento con un promedio de migración mayor al que presentaron los linfocitos, esto puede ser un efecto secundario del tratamiento con proteinasa K para remover queratina antes de realizar la electroforesis unicelular, que podría ocasionar daño al ADN manifestado como un alargamiento de la cola del cometa Este comportamiento ya ha sido referido previamente (Rojas y cols.,1996)

Aunque esta metodología es muy sensible para detectar el daño que produce la radiación, en este estudio no encontramos diferencia entre ningún grupo en los dos tipos celulares analizados, es probable que se deba a que la cantidad de radiación captada en las muestras fue tan baja que no alcanzó el nivel umbral de daño para ser detectado con esta técnica, según Singh y cols ,(1988) el mínimo de radiación capaz de ser detectada por EU es de 0.25 Gy y de acuerdo a nuestros resultados de dosimetría, las células se expusieron a una cantidad de radiación inferior a 0.1 Gy (0.00022 a 0.0128 Gy), y las radiaciones extra que *in vivo* pudieran haber recibido

las pacientes no se pueden cuantificar con nuestra metodología. pero es muy posible que no alcanzaran esta dosis umbral para poder detectar el daño al ADN

En este estudio proponemos que la exposición a dosis diagnósticas de ^{131}I podría condicionar una respuesta adaptativa. Sería interesante corroborar esto, ya que la respuesta adaptativa podría ocasionar falla terapéutica con las dosis de ^{131}I y se debería entonces buscar un método de rastreo con otro radioisótopo que no emita el mismo tipo de radiación para que no afecte la eficiencia del tratamiento con este elemento

CONCLUSIONES

1. El daño al ADN en estas pacientes no se pudo detectar por EU por lo cual nuestro estudio nos permite concluir que a estas dosis de radiación, la EU no es una metodología de elección para demostrar daño al ADN en las células de los pacientes con cáncer de tiroides tratados con ^{131}I
2. Se detectaron AC de tipo mestable en linfocitos de sangre periférica que fueron más numerosas a las 2 horas después del tratamiento y disminuyeron a las 24 horas
3. En las pacientes con metástasis las aberraciones cromosómicas se presentan en mayor número y a las 24 horas disminuyen en menor proporción que lo observado en las pacientes sin metástasis.
4. La correlación entre el daño producido al ADN y la dosis de radiación cuantificada en las pacientes no mostró significancia estadística
5. Es necesario realizar estudios adicionales sobre la presencia de metástasis en la paciente No. 2, catalogada como "sin metástasis", que mostró un comportamiento similar a las pacientes del grupo I. De ser positivo el resultado, se podría pensar en el estudio de AC como un método predictivo de metástasis en estadio temprano.

Referencias Bibliográficas:

- **Ain K.** Papillary Thyroid Carcinoma *Endocrinol Metab Clin N Amer* 1995, 24 711-760.
- **Aldridge D, Radford L.** Explaining Differences in Sensitivity to Killing by Ionizing Radiation between Human Lymphoid Cell Lines *Cancer Res.* 1998, 58. 2817-2824
- **Ardito G, Lamberti L, Bigatti P, Cottino F.** Comparison of Chromosome Aberration Frequency Before and After Administration of ¹³¹I in two Groups of Thyroid Cancer Patients *Tumori.* 1987; 73: 257-262
- **Azorin J.** (1987). Dosimetría Termoluminiscente Segunda edición México Cuadernos del ININ. Serie de divulgación técnico científica. pp 6-27
- **Balan K, Critchley M.** Outcome of pregnancy following treatment of well-differentiated thyroid cancer with 131 iodine *Brit J Obstet Gynaecol.* 1992, 99 1021-1024
- **Baudin E, Travagli J, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, Cailleux A, Lombroso J, Parmentier C, Schlumberger M.** Microcarcinoma of the Thyroid Gland *Am Cancer Society* 1998, 83. 553-559
- **Baugnet L, Lemaire M, Léonard E, Léonard A, Gerber G.** Chromosome Aberrations after Treatment with Radioactive Iodine for Thyroid Cancer *Radiat Res* 1994; 140. 429-431
- **Boyd E, Buchanan W, Lennox B.** Damage to Chromosomes by Therapeutic Doses of Radioiodine. *Lancet* 1961, 977-978
- **Brandan M, Diaz R, Ostrosky P.** (1995) La radiación al servicio de la vida La Ciencia / 99 desde México SEP Fondo de Cultura Económica. pp20-23
- **Burch H.** Evaluation and Management of the Solid Thyroid Nodule *Endocrinol Metab Clin N Amer* 1995; 24: 663-709
- **Bushnell D, Boles M, Kaufman G, Wadas M, Barnes E** Complications, Sequela and Dosimetry of Iodine 131 Therapy for Thyroid Carcinoma *J Nucl Med* 1992; 33. 2214-2221
- **Cantolino S, Schmickel R, Ball M, Cisar C.** Persistent Chromosomal Aberrations Following Radioiodine Therapy, for Thyrotoxicosis *N Engl J Med* 1966, 275 739-745
- **DiRusso G, Kern K.** Comparative analysis of complications from I 131 radioablation for well differentiated thyroid cancer. *Surgery* 1994; 116: 1024-1030
- **Dottorini M, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L.** Assessment of Female Fertility and Carcinogenesis After Iodine- 131 Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Nucl Med* 1995, 36: 21-27.
- **Elyan S, West C, Roberts S, Hunter R.D** Use of low-dose rate irradiation to measure the intrinsic radiosensitivity of human T- lymphocytes. *Int J Radiat Biol* 1993; 64 375-383
- **Zmerick G, Duh Q, Siperstein A, Burrow G, Clark O.** Diagnosis, Treatment, and Outcome of Follicular Thyroid Carcinoma. *Cancer* 1993; 72. 3287-3295
- **Errera M.** Los efectos de las radiaciones nucleares a pequeñas dosis *Mundo Científico.* 1984, 5: 1053-1062
- **Fairbairn D, Olive P, O'Neill K.** The comet assay. a comprehensive review *Mutat Res* 1995; 339 37-59.

- Flores L. (1992) *Endocrinología Tercera edición Méndez editores México D F* pp 195-215.
- Galofré M, García B. Optimización del tratamiento con yodo radiactivo del cáncer diferenciado de tiroides *Rev Esp. Med Nucl* 1995, 14. 126-130
- Gedik C, Ewen S, Collins A. Single cell gel electrophoresis applied to the analysis of UV-C damage and its repair in human cells *Int J. Radiat Biol* 1992, 62: 313-320
- Goodhead D. Initial events in the cellular effects of ionizing radiations clustered damage in DNA *Int. J Radiat Biol* 1994; 65: 7-17
- Goodhead D, Thacker J, Cox R. Weiss Lecture Effects of radiations of different qualities on cells: molecular mechanisms of damage and repair. *Int J Radiat Biol* 1993, 63: 543-556
- Gourabi H, Mozdarani H. A cytokinesis-blocked micronucleus study of the radioadaptive response of lymphocytes of individuals occupationally exposed to chronic doses of radiation. *Mutagenesis* 1998, 13 475-480
- Grebe S, Hay I. Follicular Thyroid Cancer *Endocrinol Metab Clin N Amer* 1995, 24 761-801
- Greenspan F. (1993) *Endocrinología Básica y Clínica 2ª edición El manual moderno S A de C.V. México* pp 204-206
- Gundy S, Katz N, Füzy M, Ézik O. Cytogenetic study of radiation burden in thyroid disease patients treated with external irradiation or radioiodine. *Mutat Res* 1996, 360. 107-113
- Gutierrez S, Carbonell E, Galofré P, Creus A, Marcos R. Application of the single cell gel electrophoresis (SCGE) assay to the detection of DNA damage induced by ¹³¹I treatment in hyperthyroidism patients *Mutagenesis* 1998, 3 95-98
- Gutierrez S, Carbonell E, Galofré P, Creus A, Marcos R. Micronuclei induction by ¹³¹I exposure: Study in hyperthyroidism patients. *Mutat Res* 1997, 373 39-45.
- Hall P, Holm L, Lundell G, Bjelkengren G, Larsson L.G, Lindberg S, Tennvall J, Wicklund H, Boice J. Cancer risk in thyroid cancer patients. *Brit J Cancer* 1991, 64. 159-163
- Haynie T, Sellin R. How Safe for the Patient is Iodine-131 Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma *J Nucl Med* 1995, 36 27-28
- Heddle J. A Rapid In Vivo Test For Chromosomal Damage *Mutat Res* 1973, 18 187-190.
- Holmberg M. On the time course of the interactions between DNA breaks in the production of a radiation-induced chromosome exchange aberration. *Mutat Res* 1990; 232. 267-272
- Ishikawa N, Eguchi K, Ohmori T, Momotani N, Nagayama Y, Hosoya T, Oguchi H, Mimura T, Kimura S, Nagataki S, Ito K. Defective Organification of Iodide Causing Congenital Goitrous Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 376-383
- Joiner M. Induced radioresistance an overview and historical perspective *Int J Radiat Biol* 1994, 65. 79-84
- Kiefer J. (1990). *Biological Radiation Effects Springer-Verlag New York* pp 1-23

- **Labhart A**, (1990) *Endocrinología clínica México* Salvat pp 163-178
- **Livingston G, Foster A, Eison H**. Effect of in Vivo Exposure to Iodine- 131 on the Frequency and Persistence of Micronuclei in Human Lymphocytes *J Toxicol Environ Health* 1993; 40: 367-375
- **Macintyre M, Dobyns B**. Anomalies in Chromosomes of the Circulating Leukocytes in Man Following Large Doses of Radioactive Iodine *Nucl Damage Irradiated Cells* 1962; 22: 1171-1181
- **McClellan D, Francis G**. Thyroid Cancer in Children, Pregnant Women, and Patients with Graves Disease *Endocrinol Metab Clin N Amer* 1996, 25 27-48
- **McKelvey-Martin V.J, Green M.H, Schmezer P, Pool-Zobel B.L, De Méo M.P, Collins A**. The single cell gel electrophoresis assay (comet assay) A European review *Mutat Res* 1993, 288 47-63
- **Menzel C, Grünwald F, Schomburg A, Palmedo H, Bender H, Späth G, Jürgen H**. "High Dose" Radioiodine Therapy in Advanced Differentiated Thyroid Carcinoma *J Nucl Med* 1996, 37. 1496-1503
- **Moore R.C, Bender M.A**. Time Sequence of Events Leading to Chromosomal Aberration Formation. *Environ Mol Mutagen* 1993, 22. 208-213
- **Nikiforov Y, Gnepp D, Fagin J**. Thyroid Lesions in Children and Adolescents after the Chernobyl Disaster: Implications for the Study of Radiation Tumorigenesis *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81. 9-14
- **Ninomiya J, P. de Coronado I, Aguilar R** (1995) *Fisiología Humana Endocrinología y Metabolismo. México. Manual Moderno* pp 73-98
- **Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Centoni R, Martino E, Pinchera A**. Testicular Function in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Treated with Radioiodine. *J Nucl Med* 1994, 35.1418-1422
- **Prado V.R** (1981) Documento Programático de Endócrino. *Medicina General Integral México U.N.A.M* p 61-64
- **Rabinowitz J, Días Z** (1984) *Aplicaciones de los Radioisótopos en Química, Biología y Medicina (clínica y veterinaria) México U.N.A.M* p 302
- **Ramírez M, Surrallés J, Galofré P, Creus A, Marcos R**. Radioactive iodine induces clastogenic and age dependent aneugenic effects in lymphocytes of thyroid cancer patients as revealed by interphase FISH *Mutagenesis* 1997, 12: 449-455
- **Robbins S, Cotran R**. (1995). *Patología estructural y funcional 5ª edición México Interamericana-McGraw Hill* pp 1247-53
- **Rojas E, Valverde M, Sordo M, Ostrosky P**. DNA damage in exfoliated buccal cells of smokers assessed by the single cell gel electrophoresis assay *Mutat Res* 1996; 370 115-120
- **Shadley D, Dai G**. Evidence that the adaptative response of human lymphocytes to ionizing radiation acts on lethal damage in nonaberrant cells *Mutat Res* 1993. 301: 171-176
- **Shaha A**. Thyroid Carcinoma *Am Cancer Society* 1997. 83: 401-404
- **Singh N, Danner D, Tice R, Brant L, Schneider E**. DNA damage and repair with age in individual human lymphocytes *Mutat Res* 1990, 237 123-130
- **Singh N, McCoy M, Tice R, Schneider E**. A Simple Technique for Quantitation of Low Levels of DNA Damage in Individual Cells *Exp Cell Res* 1988, 175 184-191

- **Solomon B, Wartofsky L, Burman K.** Current Trends in the Management of Well Differentiated Papillary Thyroid Carcinoma *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81 333-339
- **Solomon E, Borrow J, Goddard A. D.** Chromosome Aberrations and Cancer Science 1991, 254: 1153-1159
- **Stephan G, Oestreicher U.** Chromosome investigation of individuals living in areas of Southern Germany contaminated by fallout from the Chernobyl reactor accident. *Mutat Res* 1993, 319. 189-196
- **Sweeney D, Johnston G.** Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer *Endocrinol Metab Clin N Amer* 1995; 24 803-839
- **Szumiel I.** Ionizing radiation- induced cell death *Int J Radiat Biol* 1994, 66 329-341
- **Tice R.** The single cell gel/ Comet assay a microgel electrophoretic technique for the detection of DNA damage and Repair in individual cells. *Environ Mutagenesis* 1995; 315-339
- **Tobi S, Itzhaki R.** DNA double strand breaks measured by pulsed -field gel electrophoresis in irradiated lymphocytes from normal humans and those with Alzheimer's disease *Int J Radiat Biol* 1993, 63 617-622
- **Vijayalaxmi, Tice R, Strauss G.** Assessment of radiation – induced DNA damage in human blood lymphocytes using the single cell gel electrophoresis technique *Mutat Res* 1992; 271 243-252
- **Williams D.** Editorial. Thyroid Cancer and the Chernobyl Accident *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81 6-8.

APÉNDICE

DOSIMETRÍA

La dosimetría mide la "energía absorbida por unidad de masa" como una medida del efecto de la radiación ionizante, surgiendo así el concepto de dosis absorbida que actualmente se define como la energía promedio depositada por la radiación ionizante en un elemento de materia y su unidad es el gray (Gy) el cual es igual a un joule por kilogramo (J/kg)

Los procedimientos para medir la dosis absorbida se clasifican en absolutos y secundarios. Un dosímetro se considera absoluto cuando se puede construir y usar en forma subsecuente para medir la energía absorbida sin necesidad de calibrarlo en un campo de radiación conocido; ejemplo de estos métodos son la calorimetría y la ionización de gases.

Los dosímetros secundarios deben ser calibrados para medir la energía absorbida. Pueden ser dosímetros químicos (que determinan la dosis absorbida mediante el cambio químico producido en un medio apropiado por el paso de la radiación) o dosímetros de estado sólido útiles para efectuar mediciones precisas por métodos indirectos, estos últimos son los que se emplearon en este estudio (Azorín, 1987)

En este aspecto se ha demostrado la eficacia de la termoluminiscencia en su aplicación a la dosimetría personal, industrial, clínica, ambiental, en geología, en arqueología, en criminalística, en el estudio de muestras lunares, etc.

La dosimetría termoluminiscente (DTL), que es la que se utilizó en este trabajo, se basa fundamentalmente en el hecho de que la cantidad de luz emitida por el material termoluminiscente irradiado es proporcional a la dosis de radiación recibida. El fenómeno de termoluminiscencia (TL) o luminiscencia térmicamente estimulada consiste en la emisión de fotones de luz visible por un material que ha sido previamente expuesto a la radiación al calentarlo por debajo de su temperatura de incandescencia.

Los dosímetros termoluminiscentes tienen la ventaja de no necesitar un empaque especial, ser de fácil ubicación, tamaño pequeño, cubrir un intervalo amplio de dosis, algunos materiales son casi equivalentes al aire y/o al tejido, retienen la información por mucho tiempo, no necesitan conexiones entre el dosímetro y el equipo electrónico asociado, son casi independientes de la rapidez de dosis, son altamente sensibles a casi cualquier tipo de radiación, son reutilizables, baratos y se pueden preparar en un laboratorio. Los materiales más utilizados para esta dosimetría son los compuestos inorgánicos preparados sintéticamente, a los que se les han incorporado impurezas en forma artificial para que actúen como activadores. Entre los materiales más usados se encuentran el fluoruro de litio (LiF), fluoruro de calcio (CaF₂), borato de litio (Li₂B₄O₇), y sulfato de calcio (CaSO₄), estos materiales se pueden utilizar en forma de polvo o cristales. En este estudio se utilizaron dosímetros de CaSO₄ activados con disprosio (Dy).

La instrumentación necesaria para la lectura de los dosímetros termoluminiscentes consiste de un sistema para calentar las muestras en forma controlada y un sistema para medir la luz emitida y transformarla en una señal fácilmente integrable (Azorín, 1987).

Curie. Unidad de medición de la actividad de una muestra radiactiva.

Dosis absorbida. Energía depositada por la radiación ionizante en una unidad de masa en materia irradiada, se mide en rads.

Gray. Unidad de dosis absorbida, igual a 100 rads.

Rad. Unidad de dosis absorbida, igual a 100 ergs absorbidos en un gramo de materia irradiada (Brandan y cols., 1995).

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

Fecha _____

Nombre del paciente _____

Domicilio _____

Edad _____ Sexo _____ Peso _____

Registro _____

Fecha de diagnostico _____

Fecha de cirugía _____

Fecha de ingreso al tratamiento _____

Dosis anteriores _____

Número de dosis actual _____

Antecedentes de importancia:

Tratamientos a los que ha sido sometido:

Enfermedades virales, bacterianas y parasitarias durante este mes

Otros

ESTUDIO DE DAÑO GENETICO EN PACIENTES CON EXPOSICIÓN
TERAPEUTICA A YODO 131

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D F , a de de 199

Yo _____ registro _____
estoy enterado(a) de que padezco de _____ y que seré
tratado con ¹³¹I.

Se me ha explicado que es importante detectar los efectos de este medicamento sobre mis células por lo que es necesaria la donación de sangre, y mucosa oral antes del tratamiento, 2 y 24 horas después del mismo sin que esto implique algún gasto para mí por lo cual estoy dispuesto(a) a colaborar siendo esta decisión totalmente voluntaria, y que tengo derecho a retirarme del estudio cuando lo considere conveniente sin que ello tenga repercusión en la atención por parte de la Institución

ATENTAMENTE

PACIENTE

TESTIGO

TESTIGO

ANEXO I

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

Fecha. 2 diciembre 1996

Paciente 1: L M H

Domicilio. conocido Chiapas

Edad 52 Sexo F Peso 76 Kg

Registro: 962740

Fecha de cirugía 21 oct 96

Fecha de ingreso al tratamiento 2 dic 96

Dosis de rastreo: 5 mCi 14 nov 96

Dosis de tratamiento 100 mCi

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA.

AHF - madre y tía maternas diabéticas, resto negativos

APNP - originaria de Chiapas (Ixtapa); toxicomanías negativas

APP - hernioplastía umbilical, tiroidectomía total, biopsia de fémur izquierdo

AGO -men 13 años, ritmo 30x3, IVSA 26 años, G IV, PIV, A0, C0, control con hormonales orales entre embarazos, menopausia a los 51 años.

PA.- inició crecimiento en línea media de cuello hace 20 años, el crecimiento fue paulatino y aumento considerablemente en los últimos dos años; presenta además dolor y edema en MPI, hace dos meses se realizó biopsia de éste.

Tratamientos a los que ha sido sometido: hormonas tiroideas

Enfermedades virales, bacterianas y parasitarias durante este mes ninguna

Exámenes de Laboratorio y gabinete

Perfil Tiroideo:

12 sep.96	23 ene 97	valores normales
T3 2.4	2.2	0.8 -2 ng/ ml
T4 3.5	7.2	4.6 -11.7 mg/ dl
TSH 2	0.1	0.3 -3.1 mU/ ml

Patología. Ca folicular con permeación vascular extensa e infiltración capsular y tumor a escasas micras del borde quirúrgico. Hiperplasia nodular del tiroides. Tumor de aproximadamente 12x10 cm adherido a tráquea, tiroides multilobulada

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

Fecha 17 febrero 97

Paciente 2: X F N.

Domicilio conocido Chiapas

Edad 53 Sexo F Peso 67 Kg

Registro S/E

Fecha de cirugía 28 nov. 96

Fecha de ingreso al tratamiento 17 feb 97

Dosis de rastreo se desconoce

Dosis de tratamiento. 100 mCi

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

AHF.- un hermano con embolia, 2 tías abuelas maternas con bocio, finadas, una tía materna con bocio

ANPN.- originaria de Chiapas , toxicomanías negativas

APP.- HTA diagnosticada a los 38 años de edad

AGO -men 14 años, G V, PV,A0, FUP 21 años, menopausia a los 48 años

PA - inicia aproximadamente hace 9 años, crecimiento lento con aumento considerable en los últimos dos años; tratada en el ISSSTE con medicamentos probablemente antitiroideos

Tratamientos a los que ha sido sometido: antihipertensivos y antitiroideos

Enfermedades virales, bacterianas y parasitarias durante este mes ninguna

Exámenes de Laboratorio y gabinete se desconocen

Perfil Tiroideo: se desconoce

Patología Ca papilar.

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

Fecha 17 febrero 97
Paciente 3: M E M S
Domicilio. conocido Chiapas
Edad 17_ Sexo F Peso 77 Kg
Registro: 963250
Fecha de cirugía 2 dic. 96
Fecha de ingreso al tratamiento 17 febrero 97
Dosis de rastreo. se desconoce
Dosis de tratamiento 100 mCi

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

AHF - sin importancia

APNP - originaria de Chiapas, toxicomanías negativas

APP. - sin importancia

AGO -men 12 años, ritmo irregular, FUM 15 feb 97

PA - inició aproximadamente hace 3 años, con aumento progresivo de volumen en cara anterior de cuello, asintomática

Tratamientos a los que ha sido sometido: hormonas tiroideas

Enfermedades virales, bacterianas y parasitarias durante este mes ninguna

Exámenes de Laboratorio y gabinete

Perfil Tiroideo:

	30 oct 96	18 ago 97	valores normales
T3	1.8	0.3	0.8 -2 ng/ ml
T4	10.8	1.1	4.6 -11.7 mg/ dl
TSH	0.1	135.1	0.3 -3.1 mU/ ml

Patología. Ca papilar con áreas de patrón insular

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

Fecha 10 marzo 97

Paciente 4: C G G

Domicilio conocido Lerma Edo De Méx

Edad 57 Sexo F Peso 80 Kg

Registro: S/E

Fecha de cirugía 13 ene 97

Fecha de ingreso al tratamiento 10 marzo 97

Dosis de rastreo. se desconoce

Dosis de tratamiento 200 mCi

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

AHF - sin importancia

APNP - toxicomanías negativas

APP.- HTA hace 22 años, hipersensibilidad a penicilina, histerectomía a los 35 años

AGO GIV, PII, AII

PA.- inició aproximadamente en oct del 96 con dolor en brazo izq. al tomar TAC se observó masa tiroidea mediastinal que se resecó en enero de 97

Tratamientos a los que ha sido sometido antihipertensivos, hormonas tiroideas

Enfermedades virales, bacterianas y parasitarias durante este mes: ninguna

Exámenes de Laboratorio y gabinete.

Perfil Tiroideo:

26 feb 97	valores normales
T3 0.6	0.8 - 2 ng/ ml
T4 2.1	4.6 - 11.7 mg/ dl
TSH 39.5	0.3 - 3.1 mU/ ml

Patología. Ca papilar con compromiso de plexo braquial izquierdo

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

Fecha: 7 abril 97
Paciente 5: A A L
Domicilio: conocido Chiapas
Edad 55 Sexo F Peso 68 Kg
Registro. 970146
Fecha de cirugía dic. 96
Fecha de ingreso al tratamiento: 7 abril 97
Dosis de rastreo: 5 mCi feb 97
Dosis de tratamiento. 100 mCi

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

AHF - madre hipertensa, diabética y con Ca de mama finada

APNP - tabaquismo ocasional

APP -infecciones respiratorias frecuentes en la juventud, apendicectomía en 1996, HTA de diagnóstico reciente; crisis convulsivas

AGO -men 15 años, ritmo 28x3, IVSA 37 años, G IV, CII,AII FUC 14 años, menopausia hace 6 años.

PA.- inició hace 2 años con aumento de volumen en cara anterior de cuello , hipoparatiroidismo secundario a cirugía que requirió hospitalización por hipocalcemia

Tratamientos a los que ha sido sometido antihipertensivos, hormonas tiroideas

Enfermedades virales, bacterianas y parasitarias durante este mes. ninguna

Exámenes de Laboratorio y gabinete:

Perfil Tiroideo:

21 ene 97	6 mayo 97	valores normales
T3 1.0	0.6	0.8 -2 ng/ ml
T4 6.7	5.6	4.6 -11.7 mg/ dl
TSH 9.1	43.4	0.3 -3.1 mU/ ml

Patología. glándula tiroides con Ca papilar multicéntrico, con hemorragia antigua, fibrosis e infiltrado linfocitario, 5 ganglios linfáticos con hiperplasia folicular y sinusoidal con hemorragia reciente, paratiroides con infiltración grasa

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

Fecha 14 abril 97

Paciente 6: M G C G

Domicilio conocido Acolman

Edad 24 Sexo F Peso 70 Kg

Registro 962946

Fecha de cirugía 12 feb 97

Fecha de ingreso al tratamiento 14 abril 97

Dosis de rastreo: 5 mCi 31 marzo 97

Dosis de tratamiento. 100 mCi

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

AHF - abuelo mat Ca en estómago, tía mat CaCu tratada, hermana asmática en tratamiento

APNP.-tabaquismo ocasional, cerveza cada 15 días

APP - amigdalitis de repetición y hepatitis en la infancia

AGO -men.12 años, ritmo 5x30, IVSA 14 años, GILAIJ inducidos, FUR 22 feb 97, control anticonceptivo con hormonales orales por 3 meses e inyectables 4 meses

PA - inició crecimiento en línea media de cuello hace 20 años, el crecimiento fue paulatino y aumento considerablemente en los últimos dos años. presenta además dolor y edema en MPI, hace dos meses se realizó biopsia de éste.

Tratamientos a los que ha sido sometido. hormonas tiroideas

Enfermedades virales, bacterianas y parasitarias durante este mes: ninguna

Exámenes de Laboratorio y gabinete

Perfil Tiroideo:

3 feb 97	23 jul 97	valores normales
T3 1.6	1.1	0.8 -2 ng/ ml
T4 7.9	6.4	4.6 -11.7 mg/ dl
TSH 5.2	61.2	0.3 -3.1 mU/ ml

Patología Ca papilar bien definido, metástasis a 2 ganglios linfáticos

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

Fecha 21 abril 97
Paciente 7 O C M
Domicilio. conocido Edo de Morelos
Edad 37 Sexo F Peso 66 Kg
Registro. 963467
Fecha de cirugía 7 marzo 97
Fecha de ingreso al tratamiento 21 abril 97
Dosis de rastreo 5 mCi 7 abril 97
Dosis de tratamiento 100 mCi

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

AHF - padre finado a los 75 años con probable AR, madre aparentemente sana. resto negativos

APNP.- originaria de Hidalgo, residente en Morelos y Veracruz, toxicomanías negativas

APP.- sin importancia

AGO -men 14 años, ritmo 28x3, IVSA 19 años, G VII, PVII,A0 control con hormonales orales desde hace 4 años.

PA - inició aproximadamente en 1994 con aumento de volumen en región submaxilar derecha, crecimiento lento y progresivo, asintomática, hace aproximadamente un año y medio apareció otra neoformación en cara ant. de cuello, no dolorosa

Tratamientos a los que ha sido sometido hormonas tiroideas

Enfermedades virales, bacterianas y parasitarias durante este mes ninguna

Exámenes de Laboratorio y gabinete.

Perfil Tiroideo:

17 marzo 97	valores normales
T3 1.1	0.8 -2 ng/ ml
T4 4.3	4.6 -11.7 mg/ dl
TSH 26.9	0.3 -3.1 mU/ ml

Patología: Ca papilar bien diferenciado de 8.5x5.5x4 cm, con metástasis a conglomerado ganglionar.

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

Fecha 28 abril 97
Paciente 8: A.R.M
Domicilio: conocido en Milpa Alta
Edad 50 Sexo F Peso 62 Kg
Registro: 971225
Fecha de cirugía 29 feb 97
Fecha de ingreso al tratamiento 28 abril 97
Dosis de rastreo: 5 mCi 7 abril 97
Dosis de tratamiento: 100 mCi

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

AHF.- negativos

APNP.- toxicomanías negativas

APP - HTA de diagnóstico reciente

AGO -men 12 años, IVSA 25 años, G III, PIII, menopausia a los 47 años

PA - inició en febrero con disfagia y disfonía, refiere aumento de volumen en cara anterior de cuello desde su juventud.

Tratamientos a los que ha sido sometido antihipertensivos, hormonas tiroideas

Enfermedades virales, bacterianas y parasitarias durante este mes. ninguna

Exámenes de Laboratorio y gabinete

Perfil Tiroideo:

24 mar 97	valores normales
T3 0.5	0.8 -2 ng/ ml
T4 2.1	4.6 -11.7 mg/ dl
TSH 86.8	0.3 -3.1 mU/ ml

Patología. Ca papilar de células oxifílicas con metástasis a un ganglio y ruptura capsular

RECIBIÓ EL PACIENTE
DIP. A. R. M. 28/04/97

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

Fecha 26 mayo 97

Paciente 9: L L A

Domicilio conocido Ixtapaluca Edo de México

Edad 43 Sexo F Peso 59 Kg

Registro S/E

Fecha de cirugía 10 abril 97

Fecha de ingreso al tratamiento 26 mayo 97

Dosis de rastreo se desconoce

Dosis de tratamiento. 100 mCi

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

AHF.- padre con Ca pancreático finado, hermana con Ca de mama finada, madre hipertensa y diabética

APNP -toxicomanías negativas

APP - transfusión hace aprox 20 años por embarazo extrauterino, HTA diagnosticada hace 5 años

AGO.-men 12 años, ritmo 28x3, G VIII, PVII, AI, FUP 10 años, FUR 24 abril 97

PA.- inicia a los 17 años de edad con adenoma tiroideo que es reseado. hace 5 años se detecta tumor maligno y también es reseado, el 10 de abril acude nuevamente por neoformación maligna

Tratamientos a los que ha sido sometido antihipertensivos, hormonas tiroideas

Enfermedades virales, bacterianas y parasitarias durante este mes ninguna

Exámenes de Laboratorio y gabinete se desconoce

Patología Ca.papilar

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

Fecha 9 junio 97
Paciente 10: D L B
Domicilio. conocido D F
Edad_49_ Sexo F Peso 67 Kg
Registro 971135
Fecha de cirugía 5 feb 95
Fecha de ingreso al tratamiento 9 junio 97
Dosis de rastreo 5 mCi 25 mayo 97
Dosis de tratamiento 100 mCi

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

AHF - madre con Ca mamario finada, tía materna con leucemia, abuela materna con Ca de esófago, tía materna con cirugía de tiroides desconoce la causa. padre diabético e hipertenso finado, tios pat. diabéticos

APNP - originaria de Zacatecas, tabaquismo por 34 años suspendido hace 4 años, grupo sanguíneo O Rh negativo

APP - apendicectomía a los 16 años, HTA de diagnóstico reciente

AGO -men 17 años, ritmo 30x3, G VI, PIV,CII(uno por placenta previa y uno postmaduro), anticonceptivos orales entre embarazos, salpingoclasia en 1978, menopausia a los 37 años.

Tratamientos a los que ha sido sometido. antihipertensivos, hormonas tiroideas

Enfermedades virales, bacterianas y parasitarias durante este mes: ninguna

Exámenes de Laboratorio y gabinete.

Perfil Tiroideo:

18 abril 97	valores normales
T3 1.2	0.8 -2 ng/ ml
T4 6.4	4.6 -11.7 mg/ dl
TSH 26.6	0.3 -3.1 mU/ ml

Patología: Ca papilar con ruptura capsular e invasión a tejidos blandos