



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE CIENCIAS

Efecto de las radiaciones X, gama y UV sobre poblaciones de Dugesia dorotocephala (Platyhelminthes: Turbellaria), bajo la acción del complejo Serotonina - Sulfato de Creatinina.

P O R

ALFREDO LAGUARDA-FIGUERAS

T E S I S

PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE

DOCTOR EN BIOLOGIA

U. N. A. .M.

MEXICO

1969



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	Pág.
INTRODUCCION	2
ANTECEDENTES HISTORICOS	6
MATERIALES Y METODOS	9
ANALISIS ESTADISTICO	13
RESULTADOS	34
DISCUSION:	40
CONCLUSIONES	46
RESUMEN	48
REFERENCIAS	49
APENDICE I	
APENDICE II	
APENDICE III	
APENDICE IV	
APENDICE V	



INSTITUTO
BIOLOGIA

INTRODUCCION.

La respuesta de los organismos a las radiaciones se expresa de acuerdo a la radiosensibilidad o sensibilidad a las radiaciones, que es inherente a todos los seres vivos.

Las radiaciones al atravesar la materia viva, excitan los electrones de los átomos de las moléculas o ionizan a estas por " acción directa ", sobre las estructuras críticas de la materia sensible, o por " acción indirecta ", producida por medio de los radicales libres del agua que constituye el mayor porcentaje del material celular de casi todos los organismos. Lo anterior produce cambios moleculares, que se manifiestan en efectos fisiológicos tempranos, los cuales son, usualmente, reversibles; daño bioquímico, producto de la evolución de las modificaciones de las lesiones moleculares a través del metabolismo celular y mutaciones que en general modifican el valor adaptativo de los genes, el que se expresa en forma de mutaciones génicas y en efectos somáticos retardados, como el cáncer, la leucemia y el acortamiento de la vida.

Las lesiones bioquímicas producidas en las moléculas que intervienen en el metabolismo celular, pueden expresarse a nivel de lesiones submicroscópicas en las diversas estructuras de la célula, a nivel de lesiones visibles, muerte de las células y de los organismos. Por lo tanto, los organismos pueden sufrir desde una lesión sin trascendencia aparente, hasta la muerte.

El grado de radiosensibilidad puede ser expresado dentro de una amplia gama que va desde la reducción del crecimiento del hongo Phycomyces blakesleeanus, para lo cual se requiere únicamente 0.01 roentgens (R), hasta la muerte de ciertos protozoarios, donde la dosis necesaria para matar a la mitad de una población después de 30 días

(DL-50/30) es de 350,000 R (Bacq y Alexander 1966).

La radiosensibilidad de los organismos puede evaluarse por medio del estudio de las mutaciones, las frecuencias de los distintos tipos de aberraciones cromosómicas, la inhibición del desarrollo, la letalidad y otros efectos de la radiación.

El daño o grado de radiosensibilidad, puede ser modificado por :

- a) agentes químicos protectores, propios de la célula o introducidos al sistema.
- b) reversión en las lesiones bioquímicas que pueden recuperar su estado primitivo, ya sea, en forma natural o por medio de sustancias introducidas artificialmente.
- c) por reparación intracelular.
- d) sustitución de las células dañadas por otras sanas, ya sea propias del organismo o injertadas.

La modificación al daño o grado de radiosensibilidad, como ya se indicó, puede ser lograda mediante agentes químicos protectores, propios de la célula o introducidos al sistema.

Existen diversas sustancias que protegen a los organismos de los efectos producidos por las radiaciones, o radioprotectoras, entre las cuales se encuentra la 5-hidroxitriptamina o serotonina, la cual es utilizada en forma de complejo serotonina-sulfato de creatinina (C S-SC).

El C S-SC ha sido utilizado en años recientes en numerosos experimentos como agente radioprotector. La efectividad de esta sustancia fué considerada por - - -

Langendorff et al (1959), como la más poderosa substancia radioprotectora conocida - hasta la fecha. Por esta razón, el mecanismo mediante el cual radioprotege ha sido estudiado extensamente. Desde los descubrimientos realizados por Bacq et al (1952) y - Gray et al (1952), sobre la protección aportada por el C S-SC, han sido propuestas muchas hipótesis para explicar este mecanismo. Diversos autores han propuesto que el - C S-SC produce hipoxia como resultado de la vasoconstricción, considerando que la disminución en la tensión del oxígeno en los tejidos es la causa de la disminución del daño producido por la radiación.

Lozeron et al (1964), demostraron que el pretratamiento con serotonina - evita la inhibición de la aparición de raíces laterales en las plántulas de Vicia faba cau - sada por los rayos X. La vasoconstricción no existe en los vegetales, por lo tanto el me - canismo radioprotector no puede basarse, en este caso, en la hipoxia tisular.

Esto fue apoyado por Villalobos-Pietrini y Laguarda-Figueras (1967), que - nes demostraron que el C S-SC protege a las plántulas de Vicia faba de la mortalidad - inducida por los efectos letales de los rayos X.

Laguarda-Figueras y Villalobos-Pietrini (1967), probaron que el C S-SC - - protege a Dugesia tigrina de los efectos letales de los rayos X. Por lo anterior, que - da descartada la teoría que considera a la vasoconstricción e hipoxia tisular como los úni - cos causantes de la protección aportada por la serotonina, debido a que estos animales ca - recen de aparato circulatorio.

En este trabajo se estudia el efecto letal de las radiaciones X, γ y UV en po - blaciones de Dugesia dorotocephala, así como también, los efectos del C S-SC, consi - derada por Langendorff (1959) como la substancia protectora más efectiva, bajo la acción de las radiaciones mencionadas. Por otra parte, se analizan los efectos del pretratamien -

to con el C S-SC en estos animales irradiados con rayos X.

Para conocer el comportamiento de una población de Dugesia dorotocephala irradiada, es necesario determinar la relación dosis mortalidad, así como, la relación - - porcentaje de mortalidad-tiempo; esta última nos expresa el comportamiento de una población irradiada conforme transcurre dicho tiempo. Los análisis se realizaron en poblaciones irradiadas con rayos X, γ , y UV en la sustancia que representa su medio natural -- (agua) y bajo la acción del C S-SC.

Por otra parte se analizan los resultados obtenidos por el pretratamiento del - C S-SC.

Finalmente, se hace el análisis de la importancia de la radioprotección lograda con el C S-SC en lo que respecta a la interpretación de los mecanismos de radioprotección.

En estos experimentos se utilizó el C S-SC, soluble en agua, debido a que la serotonina no es soluble en dicha sustancia.

ANTECEDENTES HISTORICOS.

Es importante, antes de abordar este trabajo, hacer una revisión bibliográfica de los principales trabajos publicados en relación a la serotonina y sus propiedades radioprotectoras.

La serotonina fué descubierta por Rapport et al (1948), bajo la forma del complejo sulfato de creatinina 5-hidroxi 3 beta- aminoetilindol . Fué sintetizada por Hamlin y Fisher (1951), que determinaron su estructura química como 5-hidroxi - 7 - triptamina. Erspamer y Asero (1952), aislaron la 5-hidroxi triptamina en forma de picrato identificándola con la enteramina, estableciendo que la serotonina, la enteramina y la 5 - - hidroxitriptamina son la misma substancia, y atribuyéndoseles las mismas aplicaciones químicas, biológicas y farmacológicas (Garattini y Valzelli, 1965).

Gray et al (1952), consideran que el mecanismo de radioprotección de la serotonina se debe a sus propiedades vasoconstrictoras. Esto es apoyado por Van den Brenk et al - (1958) y por Van den Meer (1961).

Bacq y Herve (1952), establecieron las relaciones entre las propiedades radioprotectoras de la serotonina y sus derivados indólicos.

Alexander et al (1955), demostraron, in vitro, que la serotonina evita la degradación del ácido polimetacrílico inducida por los rayos X.

Van den Brenk y Moore (1959), establecieron la relación entre la acción radioprotectora del C S-SC con sus propiedades farmacológicas y consideraron que, debido a que el C S-SC produce vasoconstricción, hace descender la tensión de oxígeno dentro de los tejidos.

Langendorff et al (1959), obtuvieron una alta protección con el C S-SC en los ratones tratados con rayos X. El factor de amplificación de dosis obtenido (FAD) por los au -

tores en las curvas de supervivencia, fue de 1.85. En otras palabras, para lograr el mismo efecto por cada roentgen utilizado sin la acción de la serotonina se necesitan 1.85 roentgens cuando es empleada esta substancia.

Langendorff y Melching (1959) y Langendorff (1960), consideran que la radioprotección puede ser debida a que el C S-SC puede interferir con las reacciones bioquímicas producidas en el momento de la irradiación.

Renson (1960), indica que la serotonina se localiza en diversos tejidos como los del hígado, cerebro, tracto digestivo, etc., siendo liberada del contenido celular por la radiación, junto con otras aminas, en el sistema nervioso y en el músculo liso. Este autor establece relaciones entre las propiedades radioprotectoras y la estructura química de la serotonina y sus derivados indólicos, los cuales ya habían sido estudiados por Bacq y Herve (1952). Posteriormente, esto es apoyado por las observaciones de Van den Brenk y Haas (1961) y Maggiora y Brun (1963).

Dukor (1962), considera que los efectos protectores de la serotonina no pueden deberse a la hipoxia o a la captura de radicales libres, y establece que la radioprotección es debida a la formación de un complejo entre el blanco radiosensible y la molécula radioprotectora. Esto fue también apoyado por Lohmann et al (1967), quienes al estudiar el efecto protector de la serotonina en presencia de iones férricos, contra la acción inactivadora de los rayos X sobre la catalasa, consideran que dicho efecto se debe a la formación de un complejo en el sitio activo de la enzima, entre los iones férricos y la serotonina.

Lozeron et al (1964), demuestran que el pretratamiento con serotonina evita la inhibición de la aparición de raíces laterales de las plántulas de Vicia faba causada por los rayos X.

Bacq (1965), demuestra que la duración de la hipoxia del bazo, después de dosis muy grandes es corta (15 a 25 minutos), en tanto que utilizando pequeñas dosis de esta sustancia protectora (C S-SC), la duración es mayor (60 a 75 minutos). Asimismo, demuestra que los fármacos bloquean la acción de la 5-hidroxitriptamina en la periferia e inhiben los efectos cardiovasculares haciendo cesar la acción radioprotectora de esa sustancia.

Laguarda-Figueras y Villalobos-Pietrini (1967), demuestran que el C S-SC protege a -- Dugesia tigrina de los efectos letales de los rayos X. Debido a que este animal no tiene aparato circulatorio, queda descartada totalmente la teoría que considera la vasoconstricción e hipoxia tisular como únicos causantes de la protección aportada por la serotonina.

Villalobos-Pietrini y Laguarda-Figueras (1967), prueban que el C S-SC protege a las -- plántulas de Vicia faba de la mortalidad inducida por los efectos letales de los rayos X.

Aznavurian (1968), demuestra que la protección aportada por la serotonina no es efectiva a nivel cromosómico.

MATERIALES Y METODOS. -

El animal utilizado en estos experimentos fue la planaria Dugesia dorotocephala (Woodworth); su posición taxonómica es la siguiente:

Phylum Platyhelminthes

Clase Turbellaria

Orden Tricladida

Familia Planariidae

Dugesia dorotocephala (Woodworth)

La planaria vive en aguas dulces, -en estanques, lagos, arroyos y ríos- deslizándose sobre las plantas, las piedras o en la película constituida por la interfase agua-aire. Su cuerpo es dorsalmente pardo oscuro o casi negro, siendo la región ventral más clara.

La forma es alargada aplanada y su simetría es bilateral, con la extremidad anterior o cabeza ensanchada, triangular, con dos prolongaciones laterales; y dos ojos con una zona pigmentada negra, arriñonada, rodeada de una porción clara; la parte posterior es delgada y terminada en punta. El tamaño es variable y en general es de 15 a 20 mm. de longitud.

Este animal carece de aparato respiratorio y circulatorio, siendo la respiración cutánea.

El cuerpo se halla cubierto de cilios vibrátiles. El epitelio epidérmico que posee células ectodérmicas ciliadas, rabdites, células glandulares y sensoriales, descansa sobre una membrana basal. Por debajo de la membrana basal se extiende una capa muscular de fibras circulares longitudinales y diagonales; también existen fibras dorsoventrales.

Dentro del animal y rodeado por la capa muscular longitudinal, existe una especie de parénquima de origen mesodérmico, que no es otra cosa que un sincitio de límites imprecisos, en cuyo seno existen células embrionarias o neoblastos que tienen gran importancia en la regeneración del animal. La planaria no posee cavidad del cuerpo careciendo, por lo tanto, de celoma. Sin embargo, sus tejidos se forman a expensas de los tres estratos embrionarios, ectodermo, endodermo y mesodermo, pues son organismos triploblásticos.

El aparato digestivo consta de boca, en la parte media ventral, que comunica con una faringe móvil y musculosa, protráctil y útil para capturar presas. La faringe, dentro de una envoltura o vaina, desemboca en el intestino que posee tres ramas, una anterior mediana y dos posteriores laterales, ramificadas; carece de ano.

El aparato excretor, constituye dos grandes conjuntos de canales laterales que se unen en la región anterior, de los cuales parten gran número de canalículos repartidos por todo el cuerpo formando una red y recogen los productos de excreción que son expulsados al exterior por un gran número de pequeños poros laterales. Los productos de excreción son recogidos por tubos más finos en los que existen células en flama provistas de un haz de cilios que por su movimiento establecen una corriente que facilita la filtración de las sustancias de excreción a través de la pared del tubo.

Estos animales son hermafroditas. Poseen numerosos testículos de los cuales parten canalículos espermáticos que desembocan en dos grandes canales deferentes longitudinales, colocados lateralmente, que se hallan en comunicación con las vesículas seminales y terminan en un órgano copulador o pene que desemboca en el atrio genital, el cual se abre al exterior por medio del poro genital, situado en posición posterior con respecto a la boca. El aparato genital femenino consta de los ovarios, productores de óvulos y las

glándulas vitelógenas que producen células vitelinas que sirven de alimento al embrión durante el desarrollo. Los ovarios son dos y están en la parte anterior del cuerpo, de ellos parten dos oviductos (uno de cada ovario) que reciben los óvulos y las células vitelinas y desembocan en una vagina impar que se abre en el atrio genital y se prolonga con un útero, receptáculo seminal o saco copulador. La fecundación es cruzada.

El sistema nervioso está constituido por dos ganglios cerebroides, cerebrales o cerebro, de los que parten hacia la región posterior dos nervios laterales longitudinales, con conectivos transversos que los unen. Existen también nervios procedentes de la masa nerviosa ganglionar bilobulada, oculares y las dos prolongaciones laterales de la cabeza donde existen los órganos sensoriales auriculares. Asimismo, existen nervios periféricos que forman un plexo subcutáneo.

La carencia de aparato circulatorio y cavidad del cuerpo en este animal (como se analizará más adelante), así como su fácil manipulación y mantenimiento son los motivos principales por los cuales se le seleccionó para estos experimentos.

Las planarias fueron recolectadas en los estanques del Jardín Botánico del Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México, en Ciudad Universitaria, D.F.

Los animales se mantuvieron en el laboratorio en recipientes con agua marca " electropura "; se alimentaron con hígado fresco dos veces a la semana y se lavaron cada tres días.

En los experimentos con rayos X, los grupos control (C) fueron irradiados en cajas de petri de 5 cm. de diámetro con 10 ml. de agua " electropura ". Después de la irradiación, fueron transferidas a vasos de precipitado de 100 ml. con 80 ml. de agua " electropura " (su medio habitual en el laboratorio). Los grupos tratados (T) se intro -

dujeron igualmente en cajas de petri, en 10 ml. de una solución de 3.14×10^{-5} M del C S -SC (Hycel, Houston, Texas) desde una hora antes de la irradiación y se cambiaron a recipientes de agua " electropura " después de realizada esta. En el caso de los animales pretratados (P), estos se colocaron en los recipientes ya mencionadas con 10 ml. de una solución del C S -SC (3.14×10^{-5} M) durante una hora; posteriormente fueron sacados y colocados en otras cajas de petri con agua " electropura ", dentro de la cual fueron irradiados; finalmente se cambiaron, asimismo, a recipientes con agua " electropura ".

La fuente utilizada para los experimentos con rayos X, fue un aparato Siemens Stabilipan de 250 Xv; 15 mA y filtro de cobre de 0, 5mm, que a 41 cms. de distancia del objeto, produjo un rendimiento de 119 R/minuto. Las tablas, I, II, III, y IV, muestran las diversas dosis a que fueron sometidos los grupos, así como el número de individuos irradiados con cada dosis.

En el caso de los experimentos con rayos γ , los C y T fueron manipulados en la misma forma ya descrita para los rayos X, salvo que la fuente de radiación fue un aparato Siemens Gammatron II, que a una distancia de 41 cms. del objeto, produjo un rendimiento de 129. 4 R/ minuto. Las tablas V y VI muestran las diversas dosis a que fueron sometidos los grupos, así como el número de animales empleado para cada dosis.

Las planarias utilizadas en los experimentos con rayos UV fueron, asimismo, tratados en la forma ya descrita en el caso de los rayos X y γ . Ambos grupos el control (C) y el tratado (T) fueron irradiados con una lámpara " General Electric " de 15 watts; la distancia entre la lámpara y los animales fue de 50 cm. Las tablas VII y VIII muestran los diversos tiempos de exposición a que fueron sometidas las planarias así como el número de individuos utilizados para cada dosis.

Para todos los grupos irradiados se llevaron registros de mortalidad durante -- 100 días.

ANALISIS ESTADISTICO.

El diseño experimental de este trabajo obedece a un doble planteamiento. - Por una parte, se trata de considerar el problema desde un punto de vista estático; en consecuencia, se investigó la relación existente entre las dosis y el porcentaje de mortalidad, es decir, la evaluación de la intensidad de la dosis sobre la mortalidad observada en una población, en un período determinado que se ha fijado en 100 días (Finney, 1960). Por otra parte, se consideró a la población de planarias como una entidad dinámica, cuyo índice de mortalidad observado varía con el tiempo y, por tanto, se examinó la relación -- tiempo-porcentaje de mortalidad (Kendall, 1967). Es necesario hacer hincapié que -- ambos planteamientos se complementan.

En el primer planteamiento el interés se enfoca hacia el exámen de la función existente entre la dosis-mortalidad, para un tiempo fijo. En tanto que, para el segundo se elige una dosis determinada y se enfoca su examen en el transcurso del tiempo.

El resumen, se divide el análisis estadístico en dos grandes incisos : a) Examen de la dosis-mortalidad y b) Análisis del tiempo-mortalidad. A continuación, se explica la mecánica de ambos análisis.

a) Examen de la dosis-mortalidad.

1. - Experimento sobre los efectos de los rayos X en poblaciones de Dugesia dorocephala sin tratamiento (grupo control) y con tratamiento (grupo tratado) con el C S-SC.

2. - Experimento sobre los efectos de los rayos X en poblaciones de Dugesia dorocephala sin tratamiento (grupo control) y con pretratamiento (grupo pretratado) con C S-SC.

3. - Experimento sobre los efectos de los rayos γ en poblaciones de Dugesia dorotocephala sin tratamiento (grupo control) y con tratamiento (grupo tratado) con - C S-SC.

4. - Experimento sobre los efectos de los rayos UV en poblaciones de Dugesia dorotocephala sin tratamiento (grupo control) y con tratamiento (grupo tratado) del C S-SC.

Considerando que el análisis matemático utilizado es el mismo para cada uno de los experimentos mencionados, se elegirá el primero de los antes citados con el objeto de ilustrar lo más claramente posible, tanto el desarrollo seguido en la realización de los cálculos, como la discusión e interpretación de las conclusiones inferidas a partir de las - constantes biométricas estimadas en dicho análisis (Finney, 1952 b). La secuencia ilustrada será la misma para el resto de los experimentos. Por ello, posteriormente a la exposición de este ejemplo se muestran en cuadros de concentración los resultados finales de - los cuatro experimentos.

El diseño del primer experimento exige tomar de una población, muestras alea torias de 40 individuos. De esta manera, se formaron dos grupos de 23 muestras cada uno. El primero constituye el grupo control (**C**), el segundo el grupo tratado (**T**).

Cada muestra, tanto en el grupo **C** como en el grupo **T**, fue sometida a una do sis específica de irradiación desde 300 roentgens (R) hasta 2500 R, con intervalos de - - 100 R.

Al cabo de 100 días se totalizó el número de planarias muertas como resultado de la aplicación de cada dosis, expresándose el resultado como un índice porcentual de - mortalidad. Debido a que en el grupo **c** en las dosis inferiores a 400 R no se observó mor- talidad y en las dosis superiores a 1300 R, el índice de mortalidad fue de 100 %, se elimi-

naron, para los fines estadísticos, los grupos de planarias irradiadas a dosis inferiores a 400 R y superiores a 1300 R (ver columnas 1, 2, 3 y 4 de la tabla I). Siguiendo este mismo criterio, en el grupo T se eliminaron los grupos de planarias sometidos a dosis inferiores a 1300 R y superiores a 2400 R (ver columnas 1, 2, 3, y 4 de la tabla II).

Utilizando un sistema de coordenadas cartesianas se anotó, en el eje de las abscisas la escala de las dosis y en el eje de las ordenadas el porcentaje de mortalidad. Mediante puntos, se situaron las dosis y su porcentaje de mortalidad observado. Uniendo dichos puntos con líneas rectas, se trazó una curva que se asemeja a una S " itálica " o sigmoide, que es la típica curva dosis-respuesta examinada en Toxicología. Esta sigmoide recibe el nombre de curva logística (Bliss, 1952).

La curva logística es, quizá, la de mayor aplicación en las investigaciones en torno al crecimiento de las poblaciones. Su aplicación es muy frecuente en el análisis de la dinámica de las poblaciones.

Para comprender esta curva es necesario examinar, aunque sea someramente y evitando la teoría matemática, el carácter de la misma.

Si se denomina Y_d al valor del índice de mortalidad observado, en una dosis específica de irradiación, la ecuación de la curva logística es :

$$Y_d = \frac{K}{1 + be^{-ad}}$$

donde K es una constante que determina la dosis a la cual la curva se inflexiona en su parte superior, se hace asíntota y corre paralela al eje de las abscisas. Este punto corresponde a la dosis en la cual se presenta el 100% de la mortalidad. La curva logística tiene otro punto de inflexión en la parte media, así como, una asíntota inferior que está determinada por el parámetro b. Finalmente, el exponente $-ad$ indica que la curva es negativamente acelerada, esto es, aunque procede por incrementos acumulados, estos incrementu

tos disminuyen a medida que aumenta la dosis.

Es importante hacer notar que el recíproco de Y_d con respecto a la dosis es una regresión lineal, hecho que es trascendental, ya que constituye la base del análisis matemático utilizado en este inciso (Finney 1952 a).

Si a cada porcentaje de mortalidad se le asigna un valor de probit que se lee en las tablas (Fisher y Yates, 1963) y se grafica utilizando el mismo sistema de coordenadas, pero en lugar de utilizar los índices de mortalidad se emplean los probit correspondientes, la curva sigmoide se transforma en una línea recta que constituye el punto de partida de los cálculos concentrados en las tablas I y II. La columna 6 de estas tablas contiene dichos probit.

Cuando se hace un estudio comparativo entre dos grupos experimentales (el control y el tratado) se requiere que las líneas rectas interpoladas a los probit sean paralelas; esto implica que ambas líneas tengan el mismo coeficiente de regresión. Para ello se calculan los parámetros a y b que definen a la línea recta utilizando la siguiente fórmula :

$$b = \frac{n \sum xy - (\sum x)(\sum y)}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$a = \bar{y} - b \bar{x}$$

donde \bar{x} y \bar{y} corresponden a las medias aritméticas obtenidas con las fórmulas - - - -

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n} \quad \text{y} \quad \bar{y} = \frac{\sum y}{n} \quad (\text{Snedecor y Cochran, 1962}).$$

Los resultados son los siguientes :

Para el grupo control :

$$y = 2.45 + 0.0036.x$$

Para el tratado :

$$Y = -2.19 + 0.0036x$$

Como puede observarse, ambas líneas tienen el mismo valor para el coeficiente de regresión, o sea, b , y por ello satisfacen el requisito primario del análisis probit, es decir, son paralelas. Substituyendo x en la ecuación para el grupo control, para cada una de las dosis examinadas, se obtienen los probit calculadas para el grupo control. (Tabla I, columna 7). Del mismo modo, substituyendo el valor de X por cada una de las dosis del grupo tratado se tienen los probit calculados (tabla II, columna 7).

Con los probit calculados en ambos grupos se consultan las tablas (Fisher y Yates, 1963) para obtener una probabilidad correspondiente a estos probit teóricos; estas -- probabilidades están contenidas en las Tablas I y II columna 5. Por último, con los probit calculados, se consultan las tablas y se lee para cada uno de ellos su correspondiente rango (tablas I y II, columna 9), mínimo (tablas I y II columna 10) y coeficiente de ponderación (tablas I y II columna 11).

Aplicando la fórmula :

$$Y = y_0 + PA$$

donde y_0 es el mínimo, p la probabilidad y A el rango, se calcula, para cada dosis, su probit de trabajo (tablas I y II, columna 8).

El resto de las columnas se obtiene del siguiente modo:

Columna No. 12. - Es el producto del número de planarias examinadas en cada dosis (columna 2) por su correspondiente coeficiente de ponderación (columna 11). Esta columna se titula "nw".

Columna No. 13. - Es el producto de cada dosis (columna 1) por su corres -

pendiente "nw" (columna 12). A esta columna se representa con las siglas "nwx".

Columna No. 14. - Es el producto de cada probit de trabajo (columna 8) - por su respectivo "nw" (columna 12). Le fue asignada la nomenclatura "nwy";

Columna No. 15. - Cada una de las dosis (columna 1) se elevan al cuadrado (x^2). Estos productos se multiplican por sus "nw" (columna 12). Estos valores son representados como "nwx²".

Columna No. 16. - Cada uno de los probit de trabajo (columna 8) se elevan al cuadrado. Estos productos se multiplican por sus "nw" (columna 12). A estos valores se les asignaron las literales "nwy²".

Columna No. 17. - Cada uno de los valores de "nwx" (columna 13) se multiplica por su correspondiente probit de trabajo (columna 8), al resultado se le denomina "nwx_y".

Los totales de cada una de estas columnas se encuentran abajo de ellas, en las tablas. Con ellos se procede a calcular para cada grupo los siguientes parámetros - - (Moroney, 1951):

$$1) \bar{x} = \frac{\sum nwx}{\sum nw}$$

$$2) \bar{y} = \frac{\sum nwy}{\sum nw}$$

$$3) \sum xx = \sum nwx^2 - \frac{(\sum nwx)^2}{nw}$$

$$4) \sum xy = \sum nwx_y - \frac{(\sum nwx)(\sum nwy)}{\sum nw}$$

$$5) \Sigma yy = \Sigma nwy^2 - \frac{(\Sigma nwy)^2}{\Sigma nw}$$

Substituyendo para el grupo control, tenemos :

$$1) \bar{x} = \frac{132780}{172.87} = 768.0916$$

$$2) \bar{y} = \frac{895.18}{172.87} = 5.1783$$

$$3) \Sigma xx = 111677800 - \frac{(132780)^2}{172.87} = 9690593.43$$

$$4) \Sigma xy = 722010.82 - \frac{(132780)(895.18)}{172.87} = 34430.56$$

$$5) \Sigma yy = 4758.11 - \frac{(895.18)^2}{172.87} = 122.57$$

Substituyendo para el grupo tratado :

$$1) \bar{x} = \frac{363550}{185.37} = 1961.2127$$

$$2) \bar{y} = \frac{896.59}{185.37} = 4.8367$$

$$3) \Sigma xx = 725.769800 - \frac{(363550)^2}{185.37} = 12770919.39$$

$$4) \Sigma xy = 1805036.67 - \frac{(363550)(896.59)}{185.37} = 46632.97$$

$$5) \sum yy = 4506.40 - \frac{(896.59)^2}{185.37} = 169.82$$

En los párrafos anteriores, se había establecido el hecho de que las líneas de regresión eran paralelas por la circunstancia de que el parámetro b en las ecuaciones de regresión era el mismo. Sin embargo, se necesita contar con una medida que cuantifique dicha suposición. Para tal fin se calcula la χ^2 en los siguientes términos :

$$6) \chi^2 = \sum \left(\frac{(\sum xy)^2}{\sum xx} \right) - \frac{[\sum (\sum xy)]^2}{\sum (\sum xx)}$$

Substituyendo con los valores anteriores en la fórmula precedente (6) tenemos :

$$\begin{aligned} \chi^2 &= \left[\frac{(34430.56)^2}{9690593.43} + \frac{(46632.97)^2}{12770919.39} \right] - \left[\frac{(34430.56 + 46632.97)^2}{9690593.43 + 12770919.39} \right] \\ &= 0.22 \end{aligned}$$

$$0 \text{ sea, } \chi^2 = 0.22$$

Este valor es notablemente inferior al calculado en las tablas (Fisher y Yates, 1963), ya que con un grado de libertad se obtiene el valor de 3.85, por lo cual se demuestra que la suposición del paralelismo está plenamente comprobada y, en consecuencia, los anteriores parámetros calculados partiendo de las tablas, tienen validez desde el punto de vista estadístico.

En consecuencia, se calcula el parámetro denominado LD_{50}^{100} que representa a la dosis necesaria para matar al 50 % de la población después de 100 días. Este cálculo se logra aplicando la fórmula :

$$LD_{50/100} = \bar{x} + \frac{5 - \bar{y}}{b}$$

Substituyendo para el grupo control :

$$LD_{50/100} = 768 + \frac{5 - 5.1783}{0.0035} = 717.14$$

o sea, $LD_{50/100} = 717.14$

substituyendo para el grupo tratado :

$$LD_{50/100} = 1961 + \frac{5 - 4.8367}{0.0036} = 2005.9242$$

o sea, $LD_{50/100} = 2005.9242$

para establecer los límites de ambas $LD_{50/100}$ se aplica la fórmula :

$$E.E. = \sqrt{\frac{1}{b^2} + \frac{1}{\sum nw} + \frac{(\bar{X}_2 - \bar{X}_1)^2}{\sum xx}}$$

substituyendo para el grupo control :

$$E.E. = \sqrt{\frac{1}{0.0035^2} + \frac{1}{172.87} + \frac{(768 - 717.14)^2}{9690593.43}} = \pm 13.012$$

o sea, $E.E. = 13.012$

Entonces para la $LD_{50/100}$ del grupo control se tiene :

$$717.14 \pm 13.012$$

Substituyendo para el grupo tratado :

$$E.E. = \sqrt{\frac{1}{0.0036} + \frac{1}{185.37} + \frac{(1961 - 2005.9242)^2}{12770919.39}} =$$

o sea, $E.E. = \pm 13.4443$

Entonces, para la $LD_{50/100}$ del grupo tratado se tiene:

$$2005.9242 \pm 13.4443$$

Examinando los anteriores errores estandar, se llega a la conclusión de que la consistencia en ambos experimentos, es altamente significativa, ya que los errores estandar son del mismo grado.

Si se comparan los valores de ambos $LD_{50/100}$ se ve que existe una diferencia. Si ésta es pequeña, puede concluirse que no existe una diferencia significativa entre ambos grupos. Por el contrario, si la diferencia es grande, es significativa y ambos grupos difieren notablemente. Para aceptar o rechazar alguna de estas suposiciones, es necesario calcular la prueba "t" (student) mediante la fórmula :

$$t = \frac{LD_C - LD_T}{\sqrt{\frac{1}{\sum 1nw} + \frac{1}{\sum 2nw} + \frac{(\bar{X}_2 - \bar{X}_1 - d)^2}{\sum xx}}}$$

Si el valor de la prueba "t" es mayor que 1.96 se concluye que la diferencia es significativa y que ambos grupos difieren.

Substituyendo la fórmula de la prueba "t", se tiene :

$$t = \frac{717.14 - 2005.9242}{\sqrt{\frac{1}{172.87} + \frac{1}{185.37} + \frac{(1961 - 768 - 1.96)^2}{9690593.43 + 1277091.39}}} = 5.60$$

$$\text{o sea, "t" = -5.60}$$

Consecuentemente, como este valor es mayor al establecido de 1.96, se concluye que la diferencia existente entre ambas LD es significativa y se puede asegurar que tal divergencia se debe a los efectos protectores de la substancia examinada. Finalmente, se calcula el factor de amplificación de dosis, es decir, la relación existente entre ambas dosis.

$$\text{f.a.d.} = \bar{x}_C - \bar{x}_T - \frac{y_C - \bar{y}_T}{b_T}$$

Substituyendo:

$$\text{F.A.D.} = 717.1400 - 2005.9242 - \frac{5.1783 - 4.8365}{0.0036} = 2.6975$$

Esto quiere decir que, para obtener el mismo índice de mortalidad en el grupo tratado que en el grupo control se necesitan 2.6975 r en el grupo control por cada roentgen del tratado.

Una vez expuesto el método del análisis para el examen de la curva sigmoide dosis-mortalidad obtenidas en el grupo control y el tratado y, además, un estudio comparativo entre ellas, se presentan en las tablas, III a VIII, los cálculos previos que explicamos para las tablas I y II. A partir de estas tablas se calculan, en la forma ya indicada, los parámetros siguientes:

LD, E.E. de la LD, prueba de la χ^2 para la linealidad y paralelismo de los datos, prueba "t" para juzgar la diferencia entre las $LD_{50/100}$, y en caso de existir diferencia significativa entre el control y el grupo "tratado", respectivo, establecer el F.A. D..

A continuación se resumen estos parámetros para los experimentos restantes, - utilizando cuadros de concentración para cada uno de los experimentos.

2) Experimento sobre los efectos de los rayos X en poblaciones Dugesia dorotocephala sin tratamiento (grupo control) y con pretratamiento (grupo pretratado) del C S-SC.

CUADRO No. 1

Parámetros	Grupo control	Grupo pretratado
$\sum XX$	0.7643	0.2494
$\sum XY$	6.9234	1.9207
$\sum YY$	70.2990	19.3993
$LD_{50/100}$	698.5000 R	648.0000 R
$EE_{LD_{50/100}}$	34.0000 R	29.0000 R
Límites $LD_{50/100}$	663.7 - 732.8	619.4 - 677.6
b	9.0584	7.7012
Inferencia estadística		$\chi^2 = 0.1146$ "t" = 0.034 FAD = 0.2071

Los resultados expuestos en el cuadro anterior, estadísticamente tienen un 99 % de significatividad, ya que la prueba de la $\chi^2 = 0.1146$ está notablemente por debajo de la $\chi^2 = 3.85$, valor límite determinado por el cruce de la columna 0.99 y la hilera 1 (grados de libertad) en las tablas de distribución para la χ^2 . Por lo tanto, la mejor estimación de la dosis capaz de matar al 50 % de la población en los grupos control y pretratado es de 698.5 R y 648.0 R, respectivamente; existiendo una diferencia de 50.5 R, la cual no es significativa ya que el valor de "t" es igual a 0.034 inferior al límite crítico de 1.96 (ver tablas de distribución "t"). Esta conclusión está apoyada por el hecho de que los límites para cada $LD_{50/100}$ se superponen, parcialmente, existiendo una zona de transvariación y, por ello, el factor de amplificación de dosis (FAD), aunque está calculado por el hecho de encontrarse programado, no es significativo.

En otras palabras, las conclusiones estadísticas expuestas, indican que el pretratamiento con el C S-SC no confiere protección a las planarias.

3) Experimento sobre los efectos de los rayos γ en poblaciones de Dugesia - dorotocephala sin tratamiento (grupo control) y con tratamiento (grupo tratado) del C S-SC.

CUADRO No. 2

Parámetro		
$\sum XX$	26088582.0300	22891484.3400
$\sum XY$	72768.8800	65152.4000
$\sum YY$	202.8300	309.0600
$LD_{50/100}$	1223.9952	1651.8222
EE. $LD_{50/100}$	± 15.4525	± 15.2246
Límites $LD_{50/100}$	1208.54 - 1239.4477	1636.59 - 1667.04
b	0.0027	0.0028
Inferencia estadística		$\chi^2 = 0.04$
		"t" = 2.6666
		FAD = 1.25

El valor de la χ^2 para medir la validez estadística del tratamiento matemático, $\chi^2 = 0.04$ demuestra que existe entre ambas líneas de regresión un grado máximo de paralelismo; hecho que se hace aún más evidente si se comparan los valores de b, es decir, los coeficientes de regresión. Por lo tanto, la $LD_{50/100}$ para el grupo control es de 1223.9952 en tanto que, para el grupo tratado es de 1651.8222. Es notable la discrepancia existente entre ambas $LD_{50/100}$, es decir, existe un desplazamiento de - - - 427.8270 R, discrepancia que es significativa situándose en el límite del 99 % de certidumbre, ya que es ligeramente mayor al valor crítico de 2.58 (véase tablas de distribu-

ción "t").

Debido a que esta diferencia es significativa cabe calcular el factor de ampliación de dosis, cuyo valor es de 1.25, lo cual significa que para lograr los mismos efectos letales a una determinada dosis es necesario 1.25 R en el grupo tratado por cada -- roentgen en el grupo control.

En resumen, los resultados indican que el C S-SC protege a las planarias de los efectos letales inducidos por los rayos γ .

4) Experimento sobre los efectos de los rayos UV en poblaciones de Dugesia dorotocephala sin tratamiento (grupo control) y con tratamiento (grupo tratado) del C S-SC.

C U A D R O No. 3

Parámetros	Grupo control	Grupo tratado
$\sum XX$	4803.05	9838.83
$\sum XY$	436.77	902.30
$\sum YY$	39.68	82.55
$LD_{50/100}$	43.2088 min.	45.2174 min.
EE $LD_{50/100}$	± 2.8616	± 3.1219
Límites $LD_{50/100}$	39.34 - 45.07	42.09 - 48.33
b	0.0909	0.0917
Inferencia estadística		$\chi^2 = 0.2362$ "t" = 0.5419 FAD = nulo

El valor calculado de la χ^2 de 0.2362 es ostensiblemente inferior al tabulado de 3.85 y, por lo tanto, existe un notable paralelismo enfatizado por la gran similitud de los valores de b para ambos grupos. La diferencia existente entre ambas $DL_{50/100}$ es pequeña y aplicando la prueba "t", cuyo calor es de 0.59, tenemos que concluir que la diferencia no es significativa.

De acuerdo con lo anterior, se concluye que la serotonina no protege a las planarias de los efectos letales inducidos por la radiación UV.

b) Análisis del tiempo-mortalidad.

En el inciso precedente se ha llegado a valiosas conclusiones comparando los grupos controles y tratados, utilizando una serie de parámetros en un período determinado, mediante el tratamiento estadístico denominado análisis probit.

Ahora se procede a efectuar un segundo análisis estadístico cuyo planteamiento discrepa del anterior, pero indispensable ya que constituye un examen dinámico de las poblaciones de los grupos controles y tratados de los experimentos en los cuales la diferencia entre ambos grupos, fue significativa. (Burn et al, 1950). Si en el primer planteamiento la preocupación era definir la respuesta en función de la dosis, para un tiempo fijo (100 días), ahora este enfoque pasa a segundo término constituyendo el interés básico, la evolución de las poblaciones examinadas a través del tiempo para determinadas dosis, elegidas arbitrariamente. Para tal fin, se seleccionaron dos experimentos: a) Experimento sobre los efectos de los rayos X en planarias sin tratamiento (C) y con tratamiento (T), con el C S-SC. b) Experimento sobre los efectos de los rayos γ en planarias sin tratamiento (C) y con tratamiento (T) con el C S-SC.

Esta elección obedece al hecho estadístico, de que las diferencias entre las

de los grupos controles y tratados fueron significativas.

LD^{50/100}

Con el objeto de ilustrar la relación existente entre el tiempo y el porcentaje de mortalidad, se utiliza el sistema de coordenadas cartesianas ya descrito. Graficando el tiempo en el eje de las abscisas y el número de muertos en el eje de las ordenadas, se obtiene una serie de puntos que se agrupan en torno de una curva de tipo exponencial denominada curva Gompertz. Aunque la discusión de la teoría matemática de esta curva -- cae fuera de los límites de esta tesis, es necesario realizar algunas consideraciones, de tipo empírico en torno de ella.

Tomando como ejemplo cualquiera de las curvas obtenidas y analizándola se observa que: la curva en un primer período asciende rápidamente, podría decirse que tiende a ser paralela al eje de las ordenadas, en un segundo período la línea se flexiona hacia el eje de las abscisas y finalmente, en el tercer período, la curva se torna recta y paralela a dicho eje de las abscisas. Esto último, utilizando la terminología matemática, se denomina la asíntota de la curva de Gompertz.

Estos tres períodos citados están determinados por el incremento de mortalidad logrado diariamente y, aunque parezca contradictorio, este incremento va en "decremento", es decir, a medida que transcurre el tiempo el incremento es cada vez menor; en el primer día en el que se observa mortalidad, el incremento es igual a la unidad, a medida que el tiempo transcurre va disminuyendo hasta llegar a un período en el que es igual a 0 , en otras palabras, ya no hay incremento y, por tanto, la curva se torna asíntota. Si existiera un punto que se desplazara a lo largo de esta curva, después de haber adquirido una aceleración máxima, la velocidad adquirida por dicho punto se tornaría constante. Por ello, se dice que la curva de Gompertz es una curva exponencial, negativamente -- acelerada.

En consecuencia, este índice de incremento que va declinando con un ritmo constante, se expresa matemáticamente, de la siguiente manera $\left(\frac{1}{Y}\right)\left(\frac{dy}{dt}\right) = -c$

como puede observarse, la derivada de Y (mortalidad) sobre la derivada de t (tiempo), es igual a $-c$, parámetro que define el índice del incremento; pero además, dicho parámetro está precedido del signo negativo, lo cual indica que el incremento va declinando. Cuando $c > 0$ la curva se incrementa, pero si $c = 0$, la curva no sufre incremento y representa el punto de la asíntota. La ecuación que describe la función Gompertz es $Y = ab^{c^x}$ donde a es el punto de inflexión, donde la curva tiende a hacerse asíntota; b es la diferencia existente entre un punto de la curva y la asíntota; y x es la desviación existente entre el principio de la curva y cualquier punto de la misma.

Con el objeto de ilustrar numericamente el cálculo de los parámetros descritos, se eligió del experimento No. 2 (efectos de los rayos X en planarias sin tratamiento (ϵ) y con tratamiento (T) con el CS-SC) la dosis de 2400 R en el grupo T. Una vez sometida una población de planarias tratadas con el CS-SC a la dosis mencionada, se registra diariamente la mortalidad observada hasta los 100 días. Después de transcurrido este período, se procede al ajuste de la curva Gompertz de la siguiente manera :

a) obtención del logaritmo correspondiente al número de muertos observado diariamente: Esta escala logarítmica se totaliza parcialmente, obteniéndose tres subtotales representados mediante los signos S1, S2 y S3. Los valores de estas literales fueron: S1 = 23.8823, S2 = 26.7252 y S3 = 26.8566; b) con estos valores se calculó el parámetro c utilizando la siguiente fórmula :

$$c = \sqrt[n]{\frac{S_3 - S_2}{S_2 - S_1}}$$

donde n corresponde al tamaño del intervalo en el cual se divide la escala tiempo : substituyendo.

$$c = \sqrt[17]{\frac{26.8566 - 26.7252}{26.7252 - 23.8823}}$$

efectuando operaciones :

$$c = \sqrt[17]{0.046820}$$

$$c = 0.834567$$

c) el cálculo del parámetro $\log.a$ se realiza aplicando la fórmula :

$$\text{Log. } a = \frac{1}{n} \left[S_1 - \frac{D_1}{c^n - 1} \right]$$

substituyendo :

$$\text{Log. } a = \frac{1}{17} \left[23.8823 - \frac{2.8429}{0.04622 - 1} \right]$$

Por lo tanto $\log. a = 1.5801$

d) para calcular el parámetro b , se utiliza la fórmula :

$$\text{Log. } b = \frac{D_1 (c-1)}{(c^n - 1)^2}$$

substituyendo:

$$\text{Log. } b = \frac{2.8429 (0.834567 - 1)}{(0.04622 - 1)^2}$$

Efectuando operaciones :

$$b = -0.5169$$

Utilizando el método explicado en los cuatro incisos se calcularon los parámetros $\log. a$, $\log. b$ y c para cada una de las dosis elegidas en los grupos control y tratado correspondientes a los experimentos X y Y.

Los valores de dichos parámetros se presentan en la tabla 1. Una vez calculados dichos parámetros, se prosigue el análisis estadístico; para lo cual se elabora, para cada dosis estudiada, una tabla donde se concentran los cálculos intermedios y finales del ajuste. Estas tablas están numeradas del IX al XXIII.

Pero según este ejemplo numérico es menester tener a la vista la tabla No. XVI cuya explicación es la siguiente:

La columna No. 1 corresponde a los días de observación, iniciándose el examen con el primer día en el que se observó mortalidad, en este caso corresponde al décimo día; la columna 2, representada con la x , contiene las desviaciones de los días de observación con respecto al origen o primer día en el que se observó mortalidad; la columna 3 contiene el valor del parámetro c elevado a la potencia correspondiente a la desviación; la columna 4 corresponde al logaritmo de la frecuencia teórica, es decir al número de muertos esperados en cada período de acuerdo con la ecuación de Gompertz; esta columna se obtiene multiplicando cada hilera de la columna 3 por el valor del logaritmo de b y sumando algebraicamente este producto al valor del logaritmo de a . Por último, la columna 5 representa los antilogaritmos correspondientes a cada valor de la columna 4. Esta misma secuencia es seguida para cada una de las dosis examinadas. La representación gráfica de las curvas tiempo-mortalidad se logra ubicando los puntos de las columnas 1 y 5 en un sistema de coordenadas. La línea denominada curva de Gompertz interpolada a los datos, representa la tendencia teórica del fenómeno, es decir, se asume que se han estudiado poblaciones con un infinito número de individuos ($n = \infty$) y reducido al mínimo

los errores experimentales inherentes a toda investigación biológica.

RESULTADOS.

a) Experimento sobre los efectos letales de los rayos X en poblaciones de Dugesia dorotocephala sin tratamiento (C) y con tratamiento (T) con el C S-SC.

Como se puede ver en las tablas I y II y en la Fig. 1, la mortalidad tanto en el grupo control (C) como en el grupo tratado (T), aumenta conforme lo hace la dosis. Sin embargo, en el grupo C los animales comenzaron a morir a los 400 R y la mortalidad - aumentó hasta los 1300 R, observándose el 100% de mortalidad más allá de esta dosis - - (1400, 1500, 1600, etc.). El grupo T a estas mismas dosis sólo presentó mortalidad a los 1300 R, siendo necesario incrementar las mismas hasta los 2400 R. Con dosis mayores - - (2500, 2600, 2700 etc.) todas las planarias murieron en T.

De acuerdo a los resultados del proceso estadístico, la dosis letal necesaria - para matar a la mitad de la población después de 100 días fue, para C de $717.1488 \text{ R} \pm 13.013070 \text{ R}$, y, para T de $2005.924294 \pm 13.444322 \text{ R}$. El Factor de Amplificación de Dosis (FAD) fue de 2.6975; o sea, se necesitan 2.6975 Roentgens en T por cada Roen gen empleado en C para lograr los mismos efectos letales.

Este FAD es mayor a los presentados por Langendorff et al (1959), en el ratón y por Laguarda-Figueras y Villalobos-Pietrini (1947), en Dugesia dorotocephala.

La planaria utilizada por Laguarda-Figueras y Villalobos-Pietrini (1967) fue la especie Dugesia tigrina. La especie utilizada en estos experimentos fue Dugesia dorotocephala, siendo irradiada en la misma fuente de rayos X. El número de dosis aplicado fue mayor cubriendo desde el 0 % hasta el 100% de mortalidad. Por otra parte el tratamiento estadístico fue realizado con mayor amplitud y rigurosidad.

Lo anterior permitió conocer el comportamiento de las planarias sometidas al

mayor número de dosis posible, dentro de los intervalos establecidos, con y sin tratamiento del C S-SC. El mecanismo mediante el cual el C S-SC protege a los mamíferos fue -- atribuído a sus propiedades vasoconstrictoras por Gray et al (1952), Van den Brenk y Moore (1959), Van den Brenk y Jamieson (1962) y Rothe et al (1963). Laguarda-Figueras y Villalobos-Pietrini (1967), demostraron que la planaria Dugesia tigrina (animal carente de aparato circulatorio) podía ser protegido por el C S-SC. Con este experimento se apoya lo establecido por estos autores, haciendo un amplio examen de la relación dosis-mortalidad, mediante la técnica estadística denominada análisis probit.

La función existente entre el tiempo y el índice de mortalidad observado en una población de planarias está definida por la ecuación de la curva de Gompertz. Esta curva describe la mortalidad como un proceso de expansión acumulativa que llega hasta un valor máximo. Esta expansión procede por incrementos " decrecientes " en las últimas etapas, que continúan hasta el final sin retroceso. El estudio comparativo (tabla IX) -- de los diversos parámetros que definen a la ecuación de la curva de Gompertz (Figs. 5 y 6), establece los siguientes hechos :

1. - Que la primera fase de la curva, en la cual adquiere su máxima velocidad el incremento de mortalidad, se ve influenciado por el tratamiento con el C S-SC, el cual frena dicho incremento.

2. - Una vez que las curvas tiempo-mortalidad han alcanzado su máxima aceleración (incremento de mortalidad), entran en una fase en la cual el incremento de la mortalidad es reducido iniciándose la asintotía de la curva, la cual se acentúa conforme disminuye dicho incremento. Finalmente, cuando éste tiene un valor 0, la mortalidad ya no aumenta constituyéndose la meseta, la cual permanecerá paralela al eje de las abscisas por tiempo indefinido.

3. - Como ya indicamos el punto de la escala tiempo (o abscisa) perpendicular a la inflexión de la curva, se denomina asíntota. Ahora bien, la asíntota es también influenciada por el tratamiento, ya que su aparición es retrasada por él.

4. - La curva tiempo-mortalidad es una curva negativamente acelerada, pues a medida que el tiempo transcurre disminuye su velocidad. El decremento de la velocidad en las curvas es constante, es decir, constituye una función exponencial negativa con respecto al tiempo. El tratamiento no parece tener influencia en este aspecto, más bien, el factor responsable de la diferencia existente entre las curvas Gompertz de los grupos control y tratados es debida a que en estos últimos, las dosis son notablemente mayores.

b). - Experimento sobre los efectos de los rayos X en poblaciones de *Dugesia dorotocephala* sin tratamiento (C) y con pretratamiento (P) con el C S-SC.

(ver en las tablas III y IV, cuadro No. 1 y Fig. 2).

Tanto en las plantas (Lozeron, 1964 y Villalobos- Pietrini y Laguarda-Figuerras, 1967), como en los mamíferos (Bacq y Herve, 1952, Langendorff y et al 1959 y - Maggiora y Brun, 1967), se ha demostrado que el C S-SC protege de los efectos letales de la radiación X, cuando es aplicado previamente a esta.

En los anteriores trabajos, el pretratamiento de los animales o plantas, implica la presencia del C S-SC dentro del organismo en el momento de la irradiación. Esto es debido a que la substancia radioprotectora se halla incorporada en el medio líquido interno, desde el momento en que es absorbida por las raíces de las plántulas o inyectada en los animales.

Los organismos pretratados en este trabajo (planarias), son sometidos, como en los casos anteriores, a la acción del C S -SC durante un tiempo prolongado (en este experimento 1 h.). No obstante, en el momento en que las planarias van a ser irradiadas

son sacadas de la solución del C S-SC y colocadas en agua, la cual substituye a dicha solución y a la vez ejerce su acción como medio exterior diluyendo la solución del C S-SC que embebe a la planaria; formando una película húmeda, cuando es extraída del recipiente que contiene esta substancia. Por consiguiente, debido a la carencia de espacios internos, característicos de las plantas (vasos liberianos y leñosos etc.), o de los animales (aparato circulatorio, cavidad del cuerpo, etc.), en donde puede almacenarse la solución del C S-SC, las planarias pretratadas, en el momento de la irradiación carecen del C S-SC necesario para ser protegidas o recuperadas de los daños producidos por los rayos X, como en los experimentos de Laguarda-Figuera y Villalobos-Pietrini y Villalobos-Pietrini y Laguarda Figueras en 1967, en los cuales el C S-SC fue aplicado en el momento de la irradiación o antes de la irradiación, respectivamente.

De acuerdo con lo anterior, el pretratamiento con el C S-SC no confirió protección a las planarias irradiadas con rayos X, bajo las condiciones experimentales conocidas, pues la $DL_{50/100}$ para C fue de 698.5 ± 34 R y para P fue de 648.0 ± 29 R. La diferencia entre los dos grupos no es significativa.

c) Experimento sobre los efectos de los rayos γ en poblaciones de *Dugesia dorotocephala* sin tratamiento (C) y con tratamiento (T) con el C S S-C (tablas V y VI, cuadro No. 2 y Fig. No. 3).

Como se ha señalado en el análisis estadístico la $DL_{50/100}$ para C fue de 1223.9952 ± 15.4525 R y para T fue de 1651.8222 ± 15.2246 R; el FAD fue de 1.25.

De acuerdo con lo anterior, es indudable que estos organismos son protegidos por el C S-SC de la mortalidad inducida por los rayos γ . Sin embargo, esta protección comparada con la obtenida en los experimentos de Laguarda-Figuera y Villalobos-Pietri-

ni (1967) y con los resultados presentados en este trabajo (sobre la protección conferida por el tratamiento del C S-SC contra los efectos letales de los rayos X), resulta mucho menor (FAD con rayos γ 1.25 y FAD con rayos X = 2.6975). No se sabe cuales puedan ser las causas que originen tal diferencia entre ambas protecciones .

Con respecto al análisis de las curvas tiempo-mortalidad, utilizando la ecuación de la curva de Gompertz, las conclusiones son las mismas que las explicadas en el experimento con rayos X para los grupos C y T. Lo anterior constituye una afirmación de dichas conclusiones. (ver tabla IX y figuras 7 y 8).

d) Experimento sobre los efectos de los rayos UV en poblaciones de Dugesia dorotocephala sin tratamiento (C) y con tratamiento (T) con el C S-SC. (Tablas VII y VIII cuadro 3 Fig. 4.).

Alexander et al (1965), establecen que el daño producido por la radiación X puede verificarse en la estructura crítica o en el proceso de reparación. Este último es improbable, según este autor, debido a que las enzimas involucradas en dicho proceso presentan un blanco tan pequeño que se necesitarían millones de roentgens para su inactivación. Sin embargo, Alexander et al (1965) consideran que la radiosensibilización de las bacterias por medio de la iodoacetamida, demostrada por Dean y Alexander (1965), puede ser explicada satisfactoriamente asumiendo la posible interferencia con el proceso de reparación metabólica, a pesar de no existir datos suficientes que expliquen los mecanismos involucrados en este problema. Además, sugieren que la reacción de la iodoacetamida con los radicales producidos por la radiación X en bacterias, sería la causante de la sensibilización. Boling y Setlow en (1966), indican que en la radiación de Micrococcus radiodurans con rayos UV, el proceso de escisión del ADN es interferido por la iodoacetamida. La escisión es importante para la supervivencia de las células, debido a que im-

plica la eliminación de dímeros y la recuperación del daño por medio de la incorporación posterior de nucleótidos que no han sido afectados por la radiación UV. En otras palabras, la iodoacetamida sensibiliza a las bacterias a los efectos de la radiación UV. Según estos autores el mecanismo de reparación al daño producido por los rayos X en Micrococcus radiodurans es similar al producido por la radiación UV.

De acuerdo con lo anterior, la iodoacetamida produce radiosensibilización en las bacterias sometidas a la acción tanto de los rayos UV como de los rayos X. En nuestro experimento el tratamiento con el C S-SC no protege a las planarias de los efectos de la radiación UV, mientras que la misma substancia protege a estos animales de los efectos de la radiación X y γ . Por tanto, el comportamiento del complejo C S-SC es totalmente diferente según el tipo de radiación y organismo que se utilicen.

DISCUSION.

Las propiedades radioprotectoras de la serotonina fueron descubiertas por -- Bacq y Herve (1952) y Gray et al (1952). Estos hallazgos fueron realizados en forma in-- dependiente. No obstante, fueron experimentos posteriores los que tuvieron por objeto-- explicar cual era el mecanismo por medio del cual la serotonina protegía a los organis-- mos de las radiaciones ionizantes. Los primeros experimentos que tuvieron tal fin fueron hechos en mamíferos.

Gray et al (1952), Van den Brenk y Moore (1959) y Rothe et al (1963) traba-- jando en mamíferos, adjudicaron a las propiedades vasoconstrictoras, aportadas por la - serotonina, sus propiedades radioprotectoras. Se consideró que ha hipoxia en los teji-- dos, provocaba disminución de la sensibilidad a las radiaciones, o radiosensibilidad, de bida a la disminución de la tensión de oxígeno en los tejidos. Van den Brenk y Moore - (1959) y Van den Brenk y Jamieson (1962) dan apoyo a la hipótesis de la anoxia de los tejidos, debido a que probaron que la radioprotección, aportada por la serotonina, se - inhibe por medio de la respiración de oxígeno a 4 ó 5 atmósferas de presión (3120 -3900 mm. de Hg), siendo facilitada esta inhibición por el cianuro de sodio, el cual es un in-- hibidor respiratorio.

Lozaron et al (1964) y Villalobos-Pietrini y Laguarda-Figueras (1967), de mostraron que el C S-SC protege a las plantas (Vicia faba) de las radiaciones inoizantes (rayos X), demonstrando que la vasoconstricción no puede ser la única causa por la cual-- esta substancia tiene propiedades radioprotectoras. Laguarda-Figueras y Villalobos-Pie-- trini (1967), probaron que el complejo C S-SC también protege a la Dugesia tigrina -- (animales carentes de aparato circulatorio) de los efectos letales de la radiación X.

Alexander et al (1955), consideraron que la captura de radicales libres es la causa de la radioprotección. Dukor (1962), atribuye a la formación de un complejo entre el C S-SC y las moléculas críticas que establecen el umbral de radiosensibilidad, las propiedades radioprotectoras aportadas por esta sustancia. Un ejemplo de esto es el complejo formado entre el Fe^{+} y la C S-SC en la fracción activa de la catalasa. Esto fué demostrado por Lohman et al 1966, los cuales realizaron estudios de absorción a nivel óptico y de resonancia paramagnética del "spin" electrónico. Radda. (1966) considera que la formación de ciertos complejos químicos permiten la transferencia de carga, inhibiendo la fotoreducción del mononucleótido de flavina por medio de donadores de electrones.

Radvojevic et al (1960), probaron que el ácido lisérgico bromurado (BOL -- 148), sustancia antiserotonínica, disminuye los efectos de la 5-hidroxitriptamina, que actúa contra la pérdida del pelo de los ratones originada por los rayos X. Sin embargo, - Maggiora y Brun (1963) demostraron que la buta-ionamida del ácido-l-metil lisérgico -- (U.M.L.), el cual es un antiserotonínico más potente que los mencionados, es incapaz de impedir los efectos de la serotonina, como sustancia que protege a los ratones contra la pérdida del pelo producida por la radiación.

Parece ser que en sistemas in vivo no se presenta la competencia por los radicales oxidantes que son producidos al irradiar tejidos, debido a que el efecto radioprotector de la serotonina es bloqueado en forma selectiva, por ciertas sustancias antagonistas como son: el ácido lisérgico bromurado (Bol. 148), la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y el 1, bencil-2,5, dimetil-serotonina (BAS-fenol). Esto es demostrado por los experimentos de Van den Brenk y Elliot (1958) y Van den Brenk y Hans (1961).

Radiovojevic et al (1960) evitaron la pérdida del pelo de los ratones sometidos a los efectos de los rayos X, utilizando triptamina y 5-hidroxitriptamina. La triptamina relacionada con la 5-hidroxitriptamina no es una sustancia vasoconstrictora; sin embargo, sus efectos como sustancia radioprotectora no son despreciables, como lo podemos comprobar en los trabajos de Bacq y Herve (1952) y Alexander et al (1955). No obstante, sabemos que sus propiedades radioprotectoras son más modestas que las demostradas por la serotonina, como es probado por Van den Brenk y Elliot (1958).

El triptofano protege in vitro al ácido polimetacrílico, cuando es irradiado en una solución de agua oxigenada, pero no protege a los ratones (in vivo), de acuerdo a los experimentos de Alexander et al (1955), mientras que la triptamina si protege in vivo. Asimismo, el 5-hidroxitriptofano es una sustancia protectora menos potente que la 5-hidroxitriptamina, según Renson (1960). Estos hechos indican que el grupo funcional carboxilo y el grupo funcional amino del aminoácido y de la amina, respectivamente, tienen diferente poder radioprotector, pues las sustancias radioprotectoras con radical amino son más efectivas que las que poseen radical carboxilo. Renson (1960) demostró que cuando el grupo funcional hidroxilo de la serotonina, es metilado la potencia protectora de esta sustancia es reducida considerablemente, pero no perdida. Por otra parte, el grupo funcional amino de la triptamina confiere, a esta sustancia, propiedades protectoras. Por lo anterior, se concluye que el grupo funcional amino es esencial para el comportamiento radioprotector de la 5-hidroxitriptamina, siendo el radical hidroxilo de segunda importancia en la función radioprotectora.

Van den Brenk y Hans (1961), consideran que la protección aportada por el

5-hidroxitriptofano en las ratas, la cual es muy ligera, es debida a la decarboxilación de esta substancia para transformarse en 5-hidroxitriptamina. La seotonina no penetra a través de la barrera sanguínea del encéfalo, pero esta barrera es penetrada por su precursor el 5-hidroxitriptofano, que es decarboxilado inmediatamente, aumentando la reserva de la 5-hidroxitriptamina.

La 5-metoxitriptamina suministra una ligera protección en los ratones, de acuerdo con los experimentos de Renson (1960). Existen dos substancias relacionadas con la serotonina que presentan un índice radioprotector casi tan elevado como la serotonina, según Dukor (1962), la 5-metoxitriptamina y la 5-hidroxi-N-monometrilriptamina. --- Leitch (1961), prolongó el tiempo de supervivencia de los ratones que fueron tratados con el C S-SC y con la amino-etil-isotiourea, administrados en la misma solución.

El C S-SC produce contracción muscular en las planarias. Por otra parte el C S-SC, cuya eficacia como Radioprotector de las planarias fué demostrada por Laguarda-Figueras y Villalobos-Pietrini (1967), demostró ser ineficaz cuando fué utilizado como pretratamiento antes de la radiación X, o probado contra los efectos de los rayos ultravioleta.

El C S-SC utilizado para proteger a las planarias fué aplicado una hora antes y en el momento de la irradiación por Laguarda-Figueras y Villalobos-Pietrini (1967). Belokonski y Manoloff (1965) no lograron radioprotección cuando la serotonina fué inyectada de 12 a 14 hr., antes de la irradiación en conejos y amistos. Sin embargo, la protección fué clara cuando fué aplicada 10' a 20' antes de iniciar la irradiación.

El postratamiento con el C S-SC, aplicado por Villalobos Pietrini y Laguarda-Figueras (trabajo en preparación), inmediatamente después de la irradiación con ---

rayos X, produjo la recuperación del efecto letal de los rayos X en las planarias.

Esto es importante porque Alexander et al (1965), indican que las sustancias radiosensibilizadoras pueden actuar: a) alterando a las enzimas que intervienen en la recuperación, b) induciendo cambios que modifican las fracciones críticas de las moléculas, que impiden los procesos de reparación. La serotonina, por lo tanto, puede actuar: a) ayudando a la acción de las enzimas que intervienen en la recuperación, o b) actuando a nivel de las fracciones críticas de las moléculas necesarias para que se realice la recuperación.

En los vegetales el C S-SC impide la inhibición de la aparición de raíces secundarias producidas por los rayos X, como fué probado por Lozeron et al (1964) y Maggiora et al (1965). Asimismo Villalobos-Pietrini y Leguarda-Figueras (1967), lograron proteger a las plántulas de Vicia faba contra los efectos de la inhibición del crecimiento producido por la radiación ionizante (rayos X).

Lange (1968) demostró que la distribución de los tiempos de mortalidad en 5 especies de planarias, dentro de las cuales está incluida la especie utilizada en estos experimentos, es unimodal y la curva de respuesta a la dosis de rayos X es sigmoide. - La mortalidad de las planarias, según este autor, no fué modificada por organismos comensales inyectados ni por los antibióticos utilizados para eliminar los organismos comensales que pueden actuar después de la irradiación. Considera este autor que la mortalidad de las planarias debida a los efectos de la radiación es el resultado de una pérdida de las células (noblastos) que llevan a cabo la recuperación, substituyendo a las células dañadas o eliminadas de los tejidos vitales. Asimismo, este autor (1968b) demuestra que la decapitación de las planarias antes o después de la irradiación, la edad

y madurez sexual y las condiciones de hipoxia a la irradiación, son tres factores que no afectan a la letalidad producida por la radiación X. Esta es sólo afectada por el grado de eliminación de las poblaciones de las células (neoblastos) cuya función es la recuperación del daño producido. El estudio anterior es complementado por los experimentos de Lange y Gilbert (1968), quienes establecen que la probabilidad de repoblación de cada neoblasto es independiente del número de neoblastos, y como la recuperación dependería del número inicial de neoblastos disponible y de la probabilidad de la recuperación, ésta última dependería de la dosis con que fueron irradiadas las planarias. Finalmente Lange (1969) demuestra que la mortalidad de las planarias decrece exponencialmente, conforme al número de neoblastos reproductivamente intactos aumenta. Asimismo agrega que la LD 50 decrece como una función logarítmica del número de neoblastos reproductivamente intactos, los cuales se multiplican para reparar algún daño subletal, durante unas horas después de la irradiación, a partir del desencadenamiento de su reproducción (algunas de cuyas fases son relativamente comparadas con el estado de reposo).

Es muy probable que la protección observada en Dugesia dorotocephala tratada con C S-SC bajo la acción de las radiaciones ionizantes tenga lugar a nivel intracelular en los neoblastos, dependiendo su mortalidad de la mortalidad de estas células.

CONCLUSIONES.

Una vez discutidas las diversas hipótesis acerca de los posibles mecanismos de la radioprotección, se hace el análisis de las conclusiones a las que se ha llegado en este trabajo:

a) El tratamiento con el C S-SC confiere una alta protección a las poblaciones de Dugesia dorotocephala sometidas a la radiación X.

b) El C S-SC no confiere protección en estos animales cuando es utilizado antes de la irradiación, como pretratamiento.

c) El C-S-SC confiere protección a estos organismos cuando son sometidos a la radiación γ , aunque esta es muy inferior a la conferida en el caso de los rayos X.

d) El C S-SC no confiere protección cuando estas poblaciones son irradiadas con radiación UV.

e) La relación existente entre la intensidad de la dosis y el índice de mortalidad en una población de Dugesia dorotocephala, está descrita por la ecuación de la curva sigmoide denominada logística.

f) La evolución de esta población de planarias a través del tiempo, está descrita por la ecuación de la curva de Compertz.

g) Conforme el tiempo transcurre la mortalidad de los animales irradiados, sean o no protegidos, va en aumento siguiendo una función exponencial negativa conforme aumenta la dosis; o sea, inicialmente, momentos después de que las planarias fueron irradiadas, no se presenta mortalidad; unos días después la mortalidad es mínima o no existe; transcurrido un cierto número de días la mortalidad se incrementa aceleradamente; posteriormente, se reduce el aumento de la mortalidad y finalmente ya no aumenta-

más, haciéndose asíntota la curva de Gompertz, para permanecer constante en función del tiempo. El porcentaje de mortalidad depende de la dosis. Cuando dos dosis son muy elevadas y el porcentaje de mortalidad es asimismo alto, o llega al 100%, los organismos mueren más pronto a la dosis más alta, pero el porcentaje de mortalidad final es similar o igual.

h) El momento en que las poblaciones alcanzan el 100% de mortalidad difiere significativamente, según la dosis y de acuerdo a la ausencia o existencia de protección.

i) Se considera que las conclusiones de los incisos e y f, inferidas del análisis de las planarias de la especie utilizada en este trabajo, son extensibles a cualesquiera de otras especies de planarias, y, aún más, a cualquier otro tipo de organismos.

j) Los resultados apoyan en general la teoría de que la vasoconstricción no puede ser el mecanismo exclusivo de radioprotección, aportado por el C S-SC.

k) Los datos obtenidos concuerdan con la hipótesis emitida por Lange y Gilbert (1968), en el sentido de que la protección de las planarias tratadas con el C S-SC bajo la acción de los rayos X o γ tiene lugar a nivel intracelular en los neoblastos, los cuales pueden ser protegidos por alguno o varios de los mecanismos ya expuestos en este capítulo. No obstante, no parece tener relación con la disminución del oxígeno en los tejidos, puesto que éste en "condiciones naturales" (aire disponible en el medio acuático) tiene los mismos efectos que en condiciones de sobreaireamiento.

RESUMEN.

Se demuestra el efecto radioprotector del complejo serotonina sulfato de creatinina, contra los efectos de la radiación X y γ , objetivizado mediante el análisis estadístico de los resultados de acuerdo a las variables dosis-mortalidad. Asimismo, se estudia la importancia del factor tiempo con respecto a la mortalidad presentada en los grupos de animales irradiados con y sin tratamientos del C S-SC, tanto para las planarias irradiadas con rayos X como para las irradiadas con rayos γ . Lo anterior se probó mediante el análisis estadístico utilizando el método de Gompertz.

Por otra parte se habló de la ineffectividad del pretratamiento del C S-SC para proteger a las planarias contra la acción de los rayos X.

Los efectos de las radiaciones no ionizantes (UV) en la planaria Dugesia do rotocephala y la ineficacia del C S-SC para proteger a estos animales bajo la acción de los rayos ultravioleta también fueron examinados en este trabajo.

Finalmente, se hace un análisis de la importancia de estos trabajos, con respecto a los realizados con anterioridad. No obstante, el problema sigue en pie y el conocimiento pleno de los mecanismos de radioprotección todavía no ha sido logrado; se requerirán muchos más experimentos para que estos mecanismos sean dilucidados.



INST. DE BIOLOGIA

REFERENCIAS.

- Alexander, P., et al. , 1955. Mode of action of some substances which protect against the lethal effects of x-rays. *Radiation Res.* 2, 392-415.
- Alexander, P., et al. , 1965. The role of post-irradiation repair processes in chemical protection and sensitization. *Prog. biochem. pharmacol.* , 1, 22-40.
- Bacq, Z.M., y A. Herve, 1952. Protection chimique contre le rayonnement X. *Bull. Acad. Roy. Med. Belg.* , 18, 13-58.
- Bacq. Z.M., y P. Alexander, 1952. *Fundamentals of Radiobiology*. Pergamon Press.
- Belokonski, I, y E. Manoloff, 1965. Prolongation of the radioprotective effect of serotonin. *Progr. biochem. pharmacol.* , 1, 537-541
- Bliss, C.I., 1952. *The Statistics of bioassay*. Academic Press, New York.
- Burn. J.H., et al. , 1950. *Biological standardization*. Oxford University Press, London.
- Dukor, P., 1962. Versuche zum Mechanismus der Strahlenschutzwirkung von Oxytryptamin derivaten. *Strahlentherapie*, 117, 330-355.
- Erspamer, V. y B. Asero, 1952. Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system as 5-hydroxytryptamine. *Nature*, 169, 800-801
- Finney, D.J., 1952a. *Probit Analysis*. 2nd ed. Cambridge University Press, London.
- Finney, D.J., 1952b. *Statistical method in biological assay*. Charles Griffin and Co., - London.
- Finney, D.J., 1960. *Experimental Design and its Statistical Basis*. 2nd ed., The University of Chicago Press, Chicago.
- Garattini, S., y L. Valzelli, 1965. *Serotonin*. Elsevier Publishing Co.
- Gray, J. L., et al. , 1952. Protective effect of serotonin and of paraaminopropiophenone

against lethal doses of X-radiation.

Proc.Soc.Exp. Biol. Med, 80, 604-607.

Hamlin, K., y F.E. Fisher. The synthesis of 5-Hidroxytryptamine. J.Amer. Chem.Soc.,
73, 5007-5008.

Holmström, B., y G. Oster., 1960. Riboflavin as an Electron Donor in Photochemical Reac-
tions. J. Amer. Chem. Soc., 83, 1867-1871.

Kendal, M.G., y W.R. Buckland, 1967. A dictionary of statistical terms. Oliver and - -
Boyd, 2nd ed., London.

Laguarda-Figueras, A., y R. Villalobos-Pietrini, 1967: Protection by serotonin-creatini-
ne sulfate complex of the planaria Dugesia tigrina against the lethal effects
of X-Rays. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 126, 667-669.

Lange, C.S., 1968a. Studies on the cellular basis of radiation lethality. I. The pattern of
mortality in the whole-body irradiated planarian (triclada, paludicola).
Int. J. Radiat. Biol., 13, 511-530.

Lange, C.S., 1968b. Studies on the cellular basis of radiation lethality. II. Survival-Cur-
ve parameters for standardized planarian populations. Int. J. Radiat. Biol.,
14, 119-132.

Lange, C.S., y W. Gilbert, 1968. Studies on the cellular basis of radiation lethality. III.
The measurement of stem-cell repopulation probability. Int. J. Radiat. Biol.,
14, 373-388.

Lange, C.S., 1969. Studies on the cellular basis of radiation lethality. IV. Confirmation
of the validity of the model and the effects of dose fractionation. Int. J.
Radiat. Biol., 14, 539-551.

Langendorff, H., y H.J. Melching, 1959. Untersuchungen über einen biologischen Strahlen-

Schutz. XXIII Mitteilung: Weitere untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des 5-Hydroxytryptamin im Strahlenschutzversuch. Strahlentherapie 110, 505-509.

Langendoff, H., et al., 1959. 5-hydroxytryptamine as a radiation protective substance in animals. Intern. J. Radiation. Biol. 1, 24-27.

Leitch, J.L. 1961. X-Irradiation protection studies. II. Modification of the radiation syndrome in female Dal-swissmice by AET and 5-HT. Radiation. Res. 15, 641-647.

Lohmann, W., et al., 1966. Studies on the molecular mechanism of radioprotective effect of serotonin. Radiation. Res., 29, 115-165.

Lozeron, H., et al., 1964. Protection of Vicia faba equina against X-rays by serotonin. Experientia, 20 390-391.

Maggiara, A., y R. Brun, 1963. Serotonin et effect local des rayons X. Dermatologica 126, 30-39.

Maggiara, A., et al., 1965. Guinea pig skin and Vicia faba in test of chemical protection against X-irradiation. Progr. Biochem. pharmacol 1, 528-532.

Moroney, M.J., 1951. Facts from figures. Penguin Books, London.

Radda, G.K., 1966. The chemistry of flavins and flavoproteins II.

Inhibition of the photoreduction of flavin nucleotides and analogues. Biochim. Biophys. Acta, 112, 448-458.

Radivojevic, D.V., et al., 1960. Histamine 5-hydroxytryptamine et protection du systeme pileux des souris irradiées in toto. Compt. Rend. Soc. Biol., 154, 1489-1493.

Renson, J., 1960. Radioprotection de la souris par la 5-hydroxytryptamine et quelques substances voisines. Arch. Intern. Physiol. Biochim. 68, 531-534.

- Rothe, W.E., et al., 1963. Radioprotection of mice by hypoxia and chemical agents. Nature, 198, 403.
- Snedecor, G.W., y W.G. Cochran, 1962. Statistical methods, 5 th. ed., Press Ames. The Iowa State University, Iowa.
- Van den Brenk, H.A.S., y K. Elliot, 1958. Radioprotective action of 5-hydroxytryptamine. Nature, 182, 1506-1507.
- Van den Brenk, H.A.S., y R. Moore, 1959. Effect of high oxygen pressure on the protective action of cystamine and 5-hydroxytryptamine in irradiated rats. Nature, 183, 1530-1531.
- Van den Brenk, H.A.S., y M. Haas, 1961. Studies of mechanisms of chemical radiation protection in vivo. I. 5-hydroxy tryptamine in relation to effect of antimetabolites, antagonists and releasing agents. Int. J. Radiation. Biol. 3, 73-94.
- Van den Brenk, H.A.S., y D. Jamieson, 1962. Studies of mechanisms of chemical radiation protection in vitro. II. Effect of high pressure oxygen poisoning. In. J. Rad. Biol. 4, 379-402.
- Villalobos-Pietrini, R., y A. Laguarda-Figueras, 1967. Radioprotection of Vicia faba by serotonin-creatinine sulfate complex. Radiation Bot. 7, 369-373.

A P E N D I C E I

CUADROS DE CONCENTRACION DE

LOS CALCULOS DEL ANALISIS

PROBIT

TABLA I

Cuadro de concentración de los cálculos del Análisis Probit del

Grupo Control de las planarias sometidas a la irradiación X.

Experimento No. 1.										
Dosis 1	n 2	r 3	p 4	p' 5	y _e 6	y _c 7	y _t 8	Rango 9	Mínimo 10	w 11
400	40	2	0.050	0.13	3.35	3.89	3.86	4.5903	3.2773	0.40474
500	40	4	0.100	0.22	3.72	4.25	4.21	3.4519	3.4687	0.50260
600	40	10	0.250	0.34	4.32	4.61	4.58	2.7154	3.6643	0.60052
700	40	24	0.600	0.48	5.25	4.97	4.94	2.5066	3.7467	0.63662
800	40	29	0.725	0.62	5.60	5.33	5.29	2.6220	3.6798	0.61609
900	40	33	0.825	0.75	5.93	5.69	5.67	3.2025	3.2724	0.53159
1000	40	37	0.925	0.85	6.44	6.05	6.03	4.1327	2.5230	0.43863
1100	40	38	0.950	0.92	6.64	6.41	6.40	6.6788	0.2606	0.30199
1200	40	39	0.975	0.96	6.96	6.77	6.73	12.6660	5.4110	0.17994
1300	40	39	0.975	0.97	6.96	7.13	6.82	22.7360	15.2300	0.11026

TABLA I

(Continuación)

Cuadro de concentración de los cálculos del Análisis Probit del Grupo control de las planarias sometidas a la irradiación X.

Experimento No. 1.

nw 12	nwx 13	nwy 14	nwx ² 15	nwy ² 16	nwxy 17
16.18	6472	62.45	2588800	241.05	24918.92
20.10	10050	84.62	5025000	356.25	42310.50
24.02	14412	110.01	8647200	503.84	66006.96
25.46	17822	125.77	12475400	631.30	88040.68
24.64	19712	130.34	15769600	689.49	104276.48
21.26	19134	120.54	17220600	683.46	108489.78
17.54	17540	105.76	17540000	637.73	105766.20
12.07	13277	77.24	14604700	494.33	84972.80
7.19	8628	48.38	10352600	325.59	58066.44
4.41	5733	30.07	7452900	205.07	39099.06

$$\Sigma nw = 172.87 \quad \Sigma nwx = 132780$$

$$\bar{\Sigma} nwy = 895.18$$

$$\Sigma nwx^2 = 111677800 \quad \Sigma nwy^2 = 4758.11 \quad \Sigma nwxy = 722010.82$$

TABLA II

Cuadro de concentración de los cálculos del Análisis Probit del Grupo Tratado de las planarias a la irradiación X.

Experimento No. 1.

Dosis 1	n 2	r 3	P 4	p' 5	y _e 6	y _c 7	y _t 8	Rango 9	Mínimo 10	w 11
1300	40	1	0.025	0.006	3.04	2.49	2.48	57.0500	2.1457	0.04979
1400	40	1	0.025	0.010	3.04	2.85	2.68	28.1890	2.4081	0.09179
1500	40	2	0.050	0.030	3.35	3.21	3.11	12.6660	2.7449	0.17994
1600	40	4	0.100	0.070	3.72	3.57	3.52	6.6788	3.0606	0.30199
1700	40	5	0.125	0.140	3.85	3.93	3.91	4.5903	3.2773	0.40474
1800	40	6	0.150	0.230	3.96	4.29	4.25	3.2025	3.5251	0.53159
1900	40	11	0.275	0.360	4.40	4.65	4.63	2.7154	3.6643	0.60052
2000	40	20	0.500	0.500	5.00	5.01	4.99	2.5066	3.7467	0.63662
2100	40	22	0.550	0.640	5.12	5.37	5.35	2.7154	3.6203	0.60052
2200	40	24	0.600	0.760	5.25	5.73	5.70	3.2025	3.2724	0.53159
2300	40	36	0.900	0.860	6.28	6.09	6.07	4.5903	2.1324	0.40474
2400	40	38	0.950	0.920	6.64	6.45	6.40	6.6788	0.2606	0.30199

T A B L A II

(Continuación)

Cuadro de concentración de los cálculos del Análisis Probit del

Grupo Tratado de las planarias sometidas a la irradiación X.

Experimento No. 1

nw 12	nwx 13	nwy 14	nwx ² 15	nwy ² 16	nwxy 17
1.99	2587	4.93	3363100	12.22	6415.76
3.67	5138	9.63	7193200	26.34	13769.84
7.19	10785	22.36	16177500	69.53	33541.35
12.07	19312	42.48	30899200	149.52	67978.24
16.18	27506	63.26	46760200	247.34	107548.46
21.26	38268	90.35	68882400	383.98	162639.00
24.02	45638	111.21	86712200	514.90	211303.94
25.46	50920	127.04	101840000	633.92	254090.80
24.02	50442	128.50	1105928200	687.47	269864.70
21.26	46772	121.18	102898400	690.72	266600.40
16.18	37214	98.21	85592200	559.71	225888.98
12.07	28968	77.24	69523200	494.33	185395.20

$\Sigma nw = 185.37$ $nwx = 363550$ $\Sigma nwy = 896.59$ $\Sigma nwx^2 = 725769800$ $\Sigma nwy^2 = 4506.40$ $\Sigma nwxy = 1805036.67$

TABLA III

(continuación)

Cuadro de concentración de los cálculos del Análisis Probit del Grupo control de las planarias sometidas a la irradiación X.

Experimento No. 2.

nw 12	nwx 13	nwy 14	nwx ² 15	nwy ² 16	nwxy 17
20.23	55.43	78.08	151.90	301.38	213.95
26.57	73.81	112.92	205.05	479.91	313.69
30.02	84.44	138.09	237.52	635.21	388.42
31.71	90.21	156.33	256.65	770.70	444.73
31.37	90.19	164.06	259.30	858.03	417.69
29.04	84.30	160.30	244.73	884.85	465.33
25.13	73.61	145.50	215.63	842.44	426.20

$\Sigma nw = 194.07$ $\Sigma nwx = 551.99$ $\Sigma nwy = 955.28$ $\Sigma nwx^2 = 1570.78$ $\Sigma nwy^2 = 4772.52$ $\Sigma nwxy = 2724.01$

TABLA IV

Cuadro de concentración de los cálculos del Análisis Probit del Grupo Pretratado de las planarias sometidas a la irradiación X.

Experimento No. 2.

Dosis Log.Dosis 1	n 2	r 3	P 4	p' 5	Y _e 6	Y _c 7	Y _t 8	Rango 9	Mínimo 10	w 11
550 2.7404	30	2	6.66	0.218	3.49	4.22	4.21	3.4519	3.4687	0.50260
600 2.7782	30	3	10.00	0.347	3.71	4.60	4.60	2.7154	3.6643	0.60052
650 2.8129	30	19	63.33	0.485	5.33	4.96	4.95	2.5066	3.7467	0.63662
700 2.8451	30	24	80.00	0.615	5.84	5.29	5.28	2.6220	3.6790	0.61609
750 2.8751	30	27	90.00	0.725	6.28	5.59	5.59	3.0010	3.4220	0.55788

TABLA IV

(continuación)

Cuadro de concentración de los cálculos del Análisis Probit del Grupo Pretratado de las planarias sometidas a la irradiación X.

Experimento No. 2.

nw 12	nwx 13	nwy 14	nwx ² 15	nwy ² 16	nwxy 17
15.07	41.29	63.44	113.15	267.08	173.83
18.01	50.03	82.84	138.99	381.06	230.13
19.09	53.69	94.49	151.02	467.72	265.76
18.48	52.57	97.57	149.56	515.16	277.56
16.73	48.10	93.52	138.29	522.77	268.87
Σ nw = 87.38	Σ nwx = 245.68	Σ nwy = 431.86	Σ nwx ² = 691.01	Σ nwy ² = 2153.79	Σ nwxy = 1216.15

TABLA V

Cuadro de concentración de los cálculos del Análisis Probit del
Grupo control de las planarias sometidas a la irradiación gamma.

Experimento No. 3.

Dosis 1	n 2	r 3	p 4	p' 5	y _e 6	y _c 7	y _t 8	Rango 9	Mínimo 10	W 11
600	40	2	0.05	0.04	3.35	3.28	3.30	10.6330	2.8261	0.20744
700	40	4	0.10	0.07	3.72	3.56	3.52	6.6788	3.0606	0.30199
800	40	6	0.15	0.12	3.96	3.84	3.81	5.1497	3.2074	0.37031
900	40	8	0.20	0.19	4.16	4.12	4.11	3.7582	3.4083	0.47144
1000	40	17	0.42	0.27	4.81	4.40	4.38	3.0010	3.5770	0.55788
1100	40	18	0.45	0.37	4.87	4.68	4.66	2.6220	3.6982	0.61609
1200	40	18	0.45	0.48	4.87	4.96	4.94	2.5066	3.7467	0.63662
1300	40	22	0.55	0.59	5.12	5.24	5.21	2.5573	3.7186	0.62742
1400	40	26	0.65	0.69	5.38	5.52	5.48	2.8404	3.5360	0.58099
1500	40	30	0.75	0.78	5.67	5.80	5.76	3.4519	3.0794	0.50260
1600	40	34	0.85	0.86	6.04	6.08	6.07	4.5903	2.1324	0.40474
1700	40	35	0.87	0.91	6.15	6.36	6.33	6.6788	0.2606	0.30199
1800	40	37	0.92	0.95	6.44	6.64	6.68	9.0150	1.9210	0.23753
1900	40	39	0.97	0.97	6.96	6.92	6.87	15.2400	7.9020	0.15436

TABLA V

(Continuación)

Cuadro de concentración de los cálculos del Análisis Probit del Grupo control de las planarias sometidas a la irradiación gamma.

Experimento No. 3.

nw 12	nwx 13	nwy 14	nwx ² 15	nwy ² 16	nwxy 17
8.30	4980	27.39	2988000	90.38	16434.00
12.07	8449	42.48	5914300	149.52	29749.48
14.81	11848	56.42	9478400	214.96	45140.88
18.85	16965	77.47	15268500	318.40	69726.15
22.31	22310	97.71	22310000	427.96	97717.80
24.66	27104	114.82	29814400	535.06	126304.64
25.46	30552	125.77	36662400	621.30	150926.88
25.09	32617	130.71	42402100	680.99	169934.57
23.23	32522	127.30	45530800	697.60	178220.56
20.10	30150	115.77	45225000	666.83	173664.00
16.18	25888	98.21	41420800	596.13	157140.16
12.07	20519	76.40	34882300	483.61	129885.27
9.50	17100	62.98	30780000	417.55	113373.00
6.17	11723	42.32	22273700	291.15	80537.01

$\Sigma nw = 238.78$ $\Sigma nwx = 292727$ $\Sigma nwy = 1195.81$ $\Sigma nwx^2 = 384950700$ $\Sigma nwy^2 = 6191.44$ $\Sigma nwxy = 1538745.40$

T A B L A VI

Cuadro de concentración de los cálculos del Análisis Probit del Grupo Tratado
de las planarias sometidas a la irradiación gamma.

Experimento No. 3

Dosis 1	n 2	r 3	p 4	p' 5	y _e 6	y _c 7	y _t 8	Rango 9	Mínimo 10	w 11
1000	40	2	0.05	0.03	3.35	3.20	3.11	12.6660	2.7449	0.17994
1100	40	2	0.05	0.06	3.35	3.48	3.44	7.7210	2.9842	0.26907
1200	40	2	0.05	0.10	3.35	3.76	3.71	5.1497	3.2074	0.37031
1300	40	3	0.07	0.16	3.56	4.04	4.00	4.1327	3.3443	0.43863
1400	40	5	0.12	0.24	3.85	4.32	4.28	3.3025	3.5251	0.53159
1500	40	11	0.27	0.34	4.40	4.60	4.58	2.7154	3.6643	0.60052
1600	40	19	0.47	0.45	4.94	4.88	4.87	2.5192	3.7407	0.63431
1700	40	28	0.70	0.56	5.52	5.16	5.14	2.5573	3.7186	0.62742
1800	40	29	0.72	0.67	5.60	5.44	5.43	2.7154	3.6203	0.60052
1900	40	33	0.82	0.76	5.93	5.72	5.70	3.2025	3.2724	0.53159
2000	40	36	0.90	0.84	6.28	6.00	5.99	4.1327	2.5230	0.43863
2100	40	37	0.92	0.90	6.44	6.28	6.27	5.8354	1.0295	0.33589
2200	40	39	0.97	0.94	6.96	6.56	6.54	9.0150	1.9210	0.23753

T A B L A VI
(Continuación)

Cuadro de concentración de los cálculos del Análisis Probit del Grupo Tratado
de las planarias sometidas a la irradiación gamma.
Experimento No. 3

nw 12	nw _x 13	nw _y 14	nw _x ² 15	nw _y ² 16	nw _{xy} 17
7.19	7190	22.36	7190000	69.53	22360.90
10.76	11836	37.01	13019600	251.15	40715.84
14.81	17772	54.94	21326400	203.82	65934.20
17.54	22802	70.16	29642600	280.64	91208.00
21.26	29764	90.99	41669600	389.43	127389.92
24.02	36030	110.01	54045000	503.84	165017.40
25.37	40592	123.55	64947200	601.68	197683.04
25.09	42653	128.96	72510100	662.85	219236.42
24.02	43236	130.42	77824800	708.16	234771.48
21.26	40394	121.18	76748600	690.72	230245.80
17.54	35080	105.06	70160000	629.30	210129.20
13.43	28203	84.20	59226800	527.93	176832.81
9.50	20900	62.13	45980000	406.33	136686.00
$\Sigma mw = 231.79$	$\Sigma nw_x = 376452$	$\Sigma nw_y = 1140.97$	$\Sigma nw_x^2 = 634290200$	$\Sigma nw_y^2 = 5925.40$	$\Sigma nw_{xy} = 1918210.93$

TABLA VII

Cuadro de concentración de los cálculos del Análisis Probit del Grupo control de las planarias sometidas a la irradiación UV.

Experimento No. 4

Dosis 1	n 2	r 3	p 4	p' 5	Y _e 6	Y _c 7	Y _t 8	Rango 9	Mínimo 10	W 11
20	35	1	0.028	0.022	3.08	2.98	2.97	18.5220	2.5786	0.13112
25	35	3	0.085	0.060	3.63	3.44	3.44	9.0150	2.9060	0.23753
30	35	7	0.200	0.136	4.15	3.89	3.89	4.5903	3.2773	0.40474
35	35	8	0.228	0.260	4.25	4.35	4.35	3.0010	3.5770	0.55788
40	35	12	0.342	0.425	4.59	4.81	4.80	2.5573	3.7241	0.62741
45	35	18	0.514	0.606	5.03	5.26	5.25	2.6220	3.6798	0.61609

T A B L A VII
(Continuación)

Cuadro de concentración de los cálculos del Análisis Probit del
Grupo control de las planarias sometidas a la irradiación UV.

Experimento No. 4

nw 12	nwx 13	nwy 14	nwx ² 15	nwy ² 16	nwxy 17
4.58	91.60	13.60	1832.00	40.39	272.05
8.31	207.75	28.58	5193.75	98.31	714.66
14.16	424.80	55.08	12744.00	214.26	652.47
19.52	683.20	84.91	23912.00	369.35	2971.92
21.95	878.00	105.36	35120.00	505.72	4214.40
21.56	970.20	113.19	43659.00	594.24	5093.55
<hr/>					
$\Sigma nw = 90.08$	$\Sigma nwx = 3255.55$	$\Sigma mwy = 400.72$	$\Sigma nwx^2 = 122460.75$	$\Sigma nwy^2 = 1822.27$	$\Sigma nwxy = 14919.05$

TABLA VIII

Cuadro de concentración de los cálculos del Análisis Probit del Grupo Tratado de las planarias sometidas a la irradiación UV.

Experimento No. 4.

Dosis 1	n 2	r 3	p 4	p' 5	y _e 6	Y _c 7	Y _f 8	Rango 9	Mínimo 10	W 11
25	30	1	0.033	0.033	3.16	3.16	3.15	12.6666	2.7449	0.17994
30	30	2	0.066	0.084	3.50	3.61	3.62	6.6788	3.0606	0.30199
35	30	6	0.200	0.177	4.15	4.07	4.06	3.7582	3.4083	0.47144
40	30	10	0.333	0.320	4.56	4.53	4.52	2.8404	3.6236	0.58099
45	30	11	0.366	0.495	4.66	4.98	4.98	2.5066	3.7467	0.63662
50	30	16	0.533	0.672	5.08	5.44	5.44	2.7154	3.6203	0.60052
55	30	26	0.866	0.816	6.11	5.90	5.89	3.7582	2.8335	0.47144
60	30	29	0.966	0.914	6.83	6.35	6.36	6.6788	0.2606	0.30199

TABLA VIII
(continuación)
Cuadro de concentración de los cálculos del Análisis Probit del
Grupo tratado de las planarias sometidas a la irradiación UV.

Experimento No. 4.

nw 12	nwx 13	nwy 14	nwx ² 15	nwy ² 16	nwxy 17
5.39	134.75	16.97	3368.75	53.45	424.46
9.05	271.50	32.76	8145.00	118.59	982.83
14.14	494.90	57.40	17321.50	233.04	2009.29
17.42	696.80	78.73	27872.00	355.85	3149.53
19.09	859.05	95.06	38657.25	473.39	4278.06
18.01	900.50	97.97	45025.00	532.95	4898.72
14.14	777.70	83.28	42773.50	490.51	4580.65
9.05	543.00	57.55	32580.00	366.01	3453.48

$\Sigma nw = 106.29$
 $\Sigma nwx = 4678.20$
 $\Sigma nwy = 519.72$
 $\Sigma nwx^2 = 215743.00$
 $\Sigma nwy^2 = 2623.78$
 $\Sigma nwxy = 23777.02$

APENDICE II

CONCENTRACION DE LOS PARAMETROS DE LAS CURVAS

TIEMPO-MORTALIDAD

T A B L A IX

Cuadro de concentración de los parámetros: log.a, log.b y c, correspondientes a las curvas Tiempo-Mortalidad (Gompertz) de diversas dosis.

PARAMETROS	R A Y O S				X			
	Control				T r a t a d o			
	800	1000	1200	1300	1800	2000	2200	2400
log . a	1.4801	1.5872	1.5923	1.5913	0.0989	1.6650	1.6642	1.5801
log . b	-1.2441	-0.4606	-2.0198	-1.0928	- 0.3306	- 9.4615	- 0.4404	-0.5169
<u>c</u>	0.888105	0.900080	0.797198	0.768713	1.021349	0.997215	0.983561	0.834567

T A B L A IX
(Continuación)

Cuadro de concentración de los parámetros: long.a, long.b y c, correspondientes
a las curvas Tiempo-Mortalidad (Compertz) de diversas dosis.

PARAMETROS	R A Y O S				G A M M A			
	C o n t r o l				T r a t a d o			
	1000	1300	1600	1900	1600	1800	1900	2000
log. a	1.2142	1.3370	1.5684	1.5912	1.2766	1.8113	1.5189	1.5590
log. b,	-0.1565	-0.2221	-1.9672	-1.5418	-1.8380	-1.1938	-1.4151	-2.8540
c	0.847667	0.897703	0.725792	0.714132	0.812549	0.952257	0.805967	0.862625

APENDICE III

CUADROS DE CONCENTRACION DE LOS CALCULOS
PARA EL AJUSTE DE LAS CURVAS DE GOMPERTZ.

T A B L A X

AJUSTE DE LA CURVA DE GOMPertz A LOS RESULTADOS
OBSERVADOS EN LA DOSIS DE 800 R DEL GRUPO CONTROL
EN EL EXPERIMENTO CON RAYOS X.

Días	x	c^x	log. Y	antilog.
20	0	1.0000	0.2360	1.722
21	1	0.8881	0.3846	2.421
22	2	0.7887	0.4989	3.148
23	3	0.7000	0.6092	4.064
24	4	0.6220	0.7063	5.082
25	5	0.5520	0.7934	6.209
26	6	0.4903	0.8702	7.413
27	7	0.4355	0.9383	8.670
28	8	0.3868	0.9989	9.954
29	9	0.3427	1.0538	11.300
30	10	0.3044	1.1014	12.620
31	11	0.2704	1.1437	13.900
32	12	0.2402	1.1813	15.170
33	13	0.2134	1.2147	16.370
34	14	0.1896	1.2443	17.580
35	15	0.1684	1.2706	18.620
40	20	0.0912	1.3667	23.230
45	25	0.0506	1.4172	26.120
50	30	0.0282	1.4451	27.860
60	40	0.0004	1.4797	30.130
70	50	0.0004	1.4797	30.130
80	60	0.0004	1.4797	30.130

T A B L A X I

AJUSTE DE LA CURVA DE GOMPERTZ A LOS RESULTADOS
OBSERVADOS EN LA DOSIS DE 1000 R DEL GRUPO CONTROL
EN EL EXPERIMENTO CON RAYOS X.

Días	x	c^x	log.Y	antilog
26	0	1.0000	1.1226	13.370
27	1	0.90000	1.1727	14.860
28	2	0.8101	1.2142	16.370
29	3	0.7290	1.2515	17.820
30	4	0.6562	1.2850	19.280
31	5	0.5901	1.3154	20.650
32	6	0.5312	1.3426	21.980
33	7	0.4782	1.3670	23.280
34	8	0.4305	1.3890	24.490
35	9	0.3866	1.4092	25.640
36	10	0.3480	1.4270	26.730
37	11	0.3133	1.4429	27.670
38	12	0.2820	1.4574	28.640
39	13	0.2539	1.4703	29.510
40	14	0.2286	1.4820	30.340
41	15	0.2058	1.4925	31.050
46	20	0.1204	1.5318	33.960
51	25	0.0713	1.5544	35.810
56	30	0.0423	1.5678	36.900
66	40	0.0083	1.5834	38.280
76	50	0.0032	1.5858	38.460
86	60	0.0015	1.5866	38.550

T A B L A X I I

AJUSTE DE LA CURVA DE GOMPERTZ A LOS RESULTADOS
OBSERVADOS EN LA DOSIS DE 1200 R DEL GRUPO CONTROL
EN EL EXPERIMENTO CON RAYOS X.

Días	x	e^x	log. Y	antilog.
19	0	1.0000	-0.4275	0.000
20	1	0.7971	-0.0178	0.350
21	2	0.6355	0.3088	2.032
22	3	0.5065	0.5693	3.707
23	4	0.4038	0.7768	5.970
24	5	0.3215	0.9430	8.770
25	6	0.2563	1.0747	11.860
26	7	0.2044	1.1795	15.100
27	8	0.1630	1.2631	18.320
28	9	0.1288	1.3322	21.480
29	10	0.1027	1.3849	24.210
30	11	0.0819	1.4269	26.670
31	12	0.0653	1.4605	28.840
32	13	0.0521	1.4871	30.690
33	14	0.0416	1.5083	32.210
34	15	0.0332	1.5253	33.500
39	20	0.0079	1.5764	37.670
44	25	0.0027	1.5869	38.550
49	30	0.0001	1.5903	38.900
59	40	0.0000	1.5903	38.900

TABLA XIII

AJUSTE DE LA CURVA DE GOMPERTZ A LOS RESULTADOS
OBSERVADOS EN LA DOSIS 1300 R DEL GRUPO CONTROL
EN EL EXPERIMENTO CON RAYOS X.

Días	x	c^x	log.Y	antilog.
20	0	1.0000	0.4985	3.148
21	1	0.7687	0.7513	5.636
22	2	0.5909	0.9456	8.810
23	3	0.4541	1.0951	12.450
24	4	0.3491	1.2099	16.180
25	5	0.2670	1.2986	19.860
26	6	0.2060	1.3662	23.230
27	7	0.5184	1.4183	26.180
28	8	0.1218	1.4582	28.710
29	9	0.0923	1.4905	30.900
30	10	0.0710	1.5138	32.580
31	11	0.0546	1.5317	33.960
32	12	0.0420	1.5455	35.080
33	13	0.0323	1.5561	35.970
34	14	0.0249	1.5641	36.640
35	15	0.0192	1.5704	37.150
40	20	0.0002	1.5911	38.990
45	25	0.0002	1.5911	38.990
50	30	0.0002	1.5911	38.990
60	40	0.0002	1.5911	38.990

T A B L A X I V

AJUSTE DE LA CURVA DE GOMPERTZ A LOS RESULTADOS
OBSERVADOS EN LA DOSIS DE 1800 R DEL GRUPO TRA-
TADO EN EL EXPERIMENTO CON RAYOS X.

Días	x	c ^x	log.Y	antilog.
21	0	1.0000	0.4295	2.685
22	1	1.0213	0.4365	2.729
23	2	1.0431	0.4437	2.773
24	3	1.0652	0.4510	2.825
25	4	1.0880	0.4585	2.871
26	5	1.1108	0.4661	2.924
27	6	1.1346	0.4739	2.972 ⁴
28	7	1.1589	0.4820	3.034
29	8	1.1837	0.4902	3.090
30	9	1.2083	0.4983	3.148
31	10	1.2341	0.5068	3.206
32	11	1.2605	0.5156	3.273
33	12	1.2875	0.5245	3.342
34	13	1.3150	0.5336	3.412
35	14	1.3431	0.5429	3.483
36	15	1.3718	0.5524	3.565
41	20	1.5227	0.6023	3.999
46	25	1.6927	0.6585	4.550
51	30	1.8817	0.7208	5.248
61	40	2.3200	0.8658	7.328
71	50	2.8663	1.0464	11.120
81	60	3.5409	1.2695	18.580

T A B L A XV

A JUSTE DE LA CURVA DE GOMPERTZ A LOS RESULTADOS
OBSERVADOS EN LA DOSIS DE 2200 R DEL GRUPO TRATA-
DO EN EL EXPERIMENTO CON RAYOS X.

Días	x	c^x	log. Y	antilog.
28	0	1.0000	1.2238	16.710
29	1	0.9835	1.2311	17.020
30	2	0.9673	1.2383	17.300
31	3	0.9512	1.2453	17.580
32	4	0.9356	1.2522	17.860
33	5	0.9198	1.2592	18.160
34	6	0.9047	1.2658	18.410
35	7	0.8899	1.2723	18.710
36	8	0.8753	1.2788	18.970
37	9	0.8601	1.2855	19.280
38	10	0.8460	1.2917	19.540
39	11	0.8321	1.2978	19.820
40	12	0.8185	1.3038	20.090
41	13	0.8051	1.3097	20.370
42	14	0.7919	1.3155	20.650
43	15	0.7789	1.3212	20.940
48	20	0.7154	1.3492	22.340
53	25	0.6088	1.3741	23.660
58	30	0.6066	1.3971	24.950
68	40	0.5111	1.4392	26.850
78	50	0.4335	1.4733	29.720
88	60	0.3670	1.5026	31.770

T A B L A X V I

A JUSTE DE LA CURVA DE GOMPERTZ A LOS RESULTADOS
OBSERVADOS EN LA DOSIS DE 2400 R DEL GRUPO TRATADO
EN EL EXPERIMENTO CON RAYOS X.

Días	x	c ^x	log. Y	antilog
10	0	1.0000	1.0632	11.560
11	2	0.8345	1.1488	14.060
12	2	0.6965	1.2201	17.600
13	3	0.5812	1.2797	19.010
14	4	0.4851	1.3294	21.330
15	5	0.4046	1.3710	23.500
16	6	0.3377	1.4056	25.410
17	7	0.2819	1.4344	27.160
18	8	0.2353	1.4585	28.710
19	9	0.1956	1.4790	30.130
20	10	0.1633	1.4957	31.260
21	11	0.1363	1.5097	32.280
22	12	0.1138	1.5213	33.190
23	13	0.0950	1.5310	33.960
24	14	0.0793	1.5392	34.590
25	15	0.0662	1.5459	35.890
30	20	0.0239	1.5678	36.900
35	25	0.0098	1.5751	37.580
40	30	0.0041	1.5780	37.840
50	40	0.0000	1.5780	37.840
60	50	0.0000	1.5780	37.840
70	60	0.0000	1.5780	37.840

T A B L A XVII

AJUSTE DE LA CURVA DE GOMPERTZ A LOS RESULTADOS
OBSERVADOS EN LA DOSIS DE 1000 R DEL GRUPO CON-
TROL EN EL EXPERIMENTO CON RAYOS GAMMA .

Días	x	c^x	log. Y	antilog
25	0	1.0000	1.0577	11.400
26	1	0.8476	1.0816	12.050
27	2	0.7185	1.1018	12.620
28	3	0.6089	1.1190	13.150
29	4	0.5162	1.1335	13.580
30	5	0.4371	1.1458	13.960
31	6	0.3706	1.1563	14.320
32	7	0.3142	1.1651	14.620
33	8	0.2664	1.1726	14.860
34	9	0.2250	1.1790	15.100
35	10	0.1908	1.1844	15.280
36	11	0.1618	1.1889	15.420
37	12	0.1372	1.1928	15.560
38	13	0.1168	1.1889	15.420
39	14	0.1372	1.1928	15.560
40	15	0.1163	1.1960	15.700
45	20	0.0986	1.1988	15.780
50	25	0.0836	1.2012	15.890
55	30	0.0344	1.2089	16.140
65	40	0.0152	1.2119	16.260
75	50	0.0068	1.2132	16.330

TABLA XVIII

AJUSTE DE LA CURVA DE GOMPERTZ A LOS RESULTADOS OBSERVADOS EN LA DOSIS DE 1300 R DEL GRUPO CONTROL EN EL EXPERIMENTO CON RAYOS GAMMA .

Días	x	c^x	log.Y	antilog.
25	0	1.0000	1.1149	13.000
26	1	0.8977	1.1377	13.710
27	2	0.8058	1.1581	14.390
28	3	0.7232	1.1764	15.000
29	4	0.6493	1.1928	15.560
30	5	0.5825	1.2077	16.111
31	6	0.5230	1.2209	16.600
32	7	0.4695	1.2328	17.060
33	8	0.4215	1.2434	17.500
34	9	0.3776	1.2532	17.910
35	10	0.3390	1.2618	18.240
36	11	0.3044	1.2694	18.580
37	12	0.2733	1.2764	18.880
38	13	0.2454	1.2825	19.140
39	14	0.2203	1.2881	19.410
40	15	0.1978	1.2931	19.630
45	20	0.1137	1.3118	20.460
50	25	0.0665	1.3223	20.990
55	30	0.0389	1.3284	21.280
65	40	0.0774	1.3354	21.630
75	50	0.0028	1.3364	21.680
85	60	0.0013	1.3368	21.680

T A B L A X I X

AJUSTE DE LA CURVA DE GOMPERTZ A LOS RESULTADOS
OBSERVADOS EN LA DOSIS 1600 R DEL GRUPO CONTROL
EN EL EXPERIMENTO CON RAYOS GAMMA.

Días	x	$\frac{x}{c}$	log.Y	antilog.
13	0	1.0000	-0.3988	0.2419
14	1	0.7257	0.1407	1.380
15	2	0.5267	0.5323	3.404
16	3	0.3822	0.8166	6.546
17	4	0.2774	1.0227	10.520
18	5	0.2010	1.1730	14.890
19	6	0.1459	1.2814	19.100
20	7	0.1059	1.3601	22.910
21	8	0.0769	1.4172	26.120
22	9	0.0544	1.4614	28.910
23	10	0.0395	1.4907	30.900
24	11	0.0287	1.5120	32.510
25	12	0.0209	1.5273	33.650
26	13	0.0152	1.5385	34.510
27	14	0.0111	1.5466	35.160
28	15	0.0081	1.5525	35.650
33	20	0.0000	1.5525	35.650
38	25	0.0000	1.5525	35.650
43	30	0.0000	1.5525	35.650
53	40	0.0000	1.5525	35.650

TABLA XX

AJUSTE DE LA CURVA DE GOMPERTZ A LOS RESULTADOS
OBSERVADOS EN LA DOSIS DE 1900 R DEL GRUPO CON-
TROL EN EL EXPERIMENTO CON RAYOS GAMMA.

Días	x	c^x	log. Y	antilog.
13	0	1.0000	0.0494	1.096
14	1	0.7141	0.4902	3.090
15	2	0.5099	0.8051	6.383
16	3	0.3639	1.0302	10.720
17	4	0.2599	1.1905	15.490
18	5	0.1852	1.3057	20.180
19	6	0.1323	1.3873	24.380
20	7	0.0945	1.4455	27.860
21	8	0.0675	1.4872	30.690
22	9	0.0470	1.5188	32.960
23	10	0.0336	1.5394	34.590
24	11	0.0240	1.5542	35.810
25	12	0.0172	1.5647	36.640
26	13	0.0123	1.5723	37.330
27	14	0.0088	1.5777	37.760
28	15	0.0063	1.5815	38.110

T A B L A XXI

AJUSTE DE LA CURVA GOMPERTZ A LOS RESULTADOS
OBSERVADOS EN LA DOSIS DE 1600 R DEL GRUPO TRA
TADO EN EL EXPERIMENTO CON RAYOS GAMMÄ.

Días	x	c ^x	log. Y	antilog
12	0	1.0000	-0.5614	0.000
13	1	0.8125	0.2168	0.270
14	2	0.6602	0.0632	1.079
15	3	0.5363	0.2909	1.950
16	4	0.4358	0.4756	2.980
17	5	0.3539	0.6262	4.227
18	6	0.2876	0.7480	5.598
19	7	0.2337	0.8471	7.010
20	8	0.1899	0.9276	8.453
21	9	0.1534	0.9947	9.863
22	10	0.1247	1.0475	11.140
23	11	0.1014	1.0903	12.300
24	12	0.0824	1.1252	13.340
25	13	0.0670	1.1535	14.220
26	14	0.0545	1.1765	15.000
27	15	0.0443	1.1952	15.670
32	20	0.0115	1.2555	17.990
37	25	0.0043	1.2687	18.540
42	30	0.0017	1.2735	18.750
52	40	0.0000	1.2735	18.750
62	50	0.0000	1.2735	18.750

T A B L A XXII

AJUSTE DE LA CURVA DE GOMPERTZ A LOS RESULTADOS
OBSERVADOS EN LA DOSIS DE 1900 R DEL GRUPO TRA--
TADO EN EL EXPERIMENTO CON RAYOS GAMMA

Días	x	c^x	log.Y	antilog
12	0	1.0000	0.1038	1.268
13	1	0.8059	0.3784	2.388
14	2	0.6495	0.5998	3.972
15	3	0.5233	0.7784	5.998
16	4	9.4218	0.9211	8.356
17	5	0.3397	1.0382	10.910
18	6	0.2738	1.1315	13.520
19	7	0.2207	1.2066	16.070
20	8	0.1779	1.2672	18.490
21	9	0.1428	1.3169	20.700
22	10	0.1151	1.3561	22.700
23	11	0.0928	1.3876	24.380
24	12	0.0748	1.4131	25.880
25	13	0.0603	1.4336	27.200
26	14	0.0486	1.4502	28.180
27	15	0.0392	1.4635	29.040
32	20	0.0098	1.5051	31.990
37	25	0.0034	1.5141	32.660
42	30	0.0013	1.5171	32.890
52	40	0.0000	1.5171	32.890
62	50	0.0000	1.5171	32.890

TABLA XXIII

A JUSTE DE LA CURVA DE GOMPERTZ A LOS RESULTADOS
OBSERVADOS EN LA DOSIS DE 1900 R DEL GRUPO TRA--
TADO EN EL EXPERIMENTO CON RAYOS GAMMA.

Días	x	c^x	log. Y	antilog
2	0	1.0000	-1.2950	0.0000
3	1	0.8626	-0.9029	0.0000
4	2	0.7441	-0.5646	0.0000
5	3	0.6417	-0.2724	0.3179
6	4	0.5536	-0.0209	0.4130
7	5	0.4771	0.1974	1.574
8	6	0.4116	0.3843	2.421
9	7	0.3551	0.5456	3.508
10	8	0.3064	0.6846	4.831
11	9	0.2634	0.8073	6.412
12	10	0.2273	0.9103	8.128
13	11	0.1961	0.9994	9.997
14	12	0.1692	1.0762	11.910
15	13	0.1460	1.1424	13.870
16	14	0.1260	1.1994	15.810
17	15	0.1087	1.2488	17.700
22	20	0.0493	1.4183	26.180
27	25	0.0238	1.4911	30.970
32	30	0.0115	1.5262	32.810
42	40	0.0000	1.5262	32.810
52	50	0.0000	1.5262	32.810
62	60	0.0000	1.5262	32.810

A P E N D I C E I V

FIGURAS 1-4. REGRESIONES LINEALES DE LOS
PROBITS DE MORTALIDAD SOBRE LAS DOSIS
DE IRRADIACION.

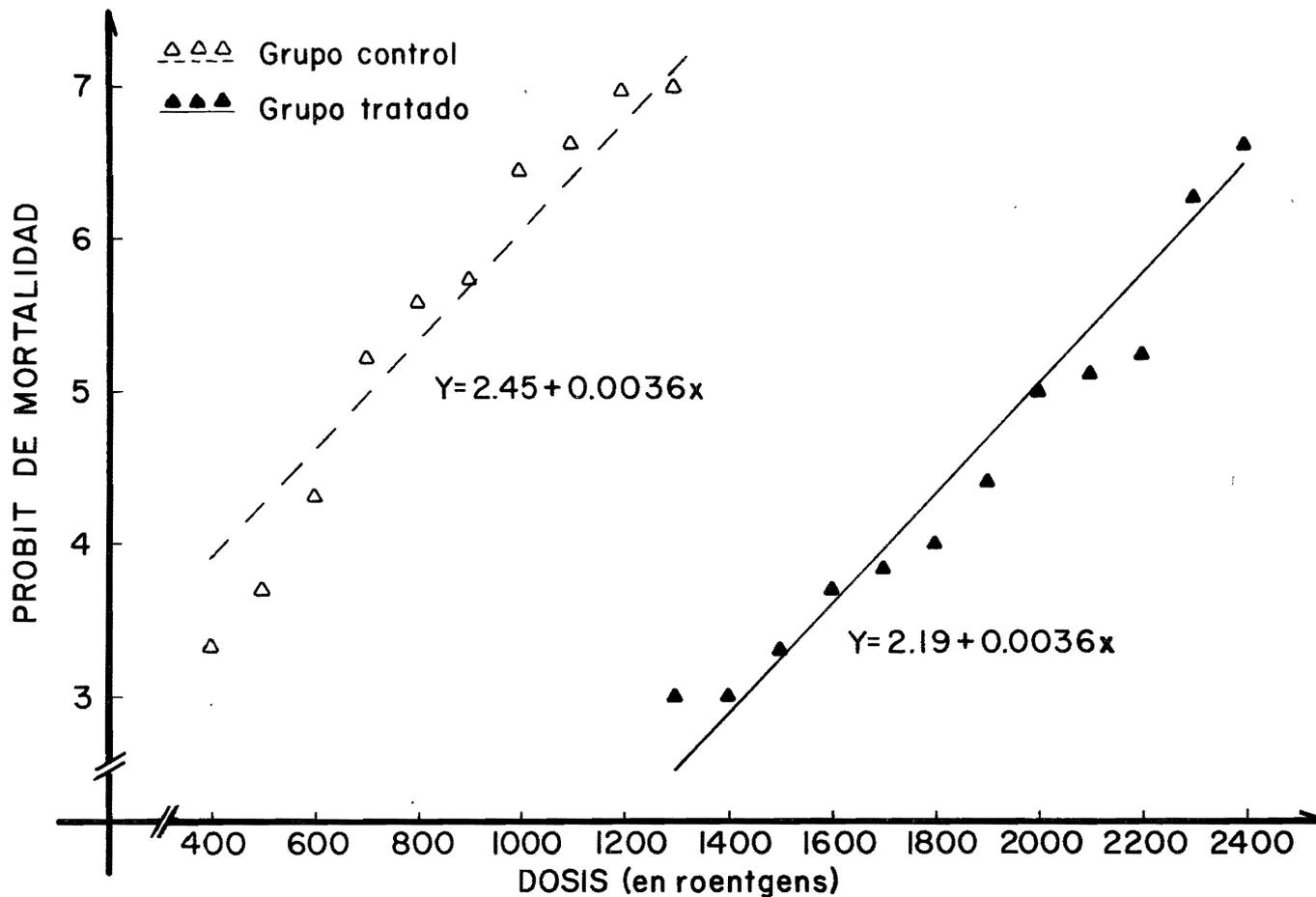


Fig.1 Análisis probit de la influencia del tratamiento con el CS-SC, en la planaria Dugesia dorocephala sometida a la acción de los rayos "X"

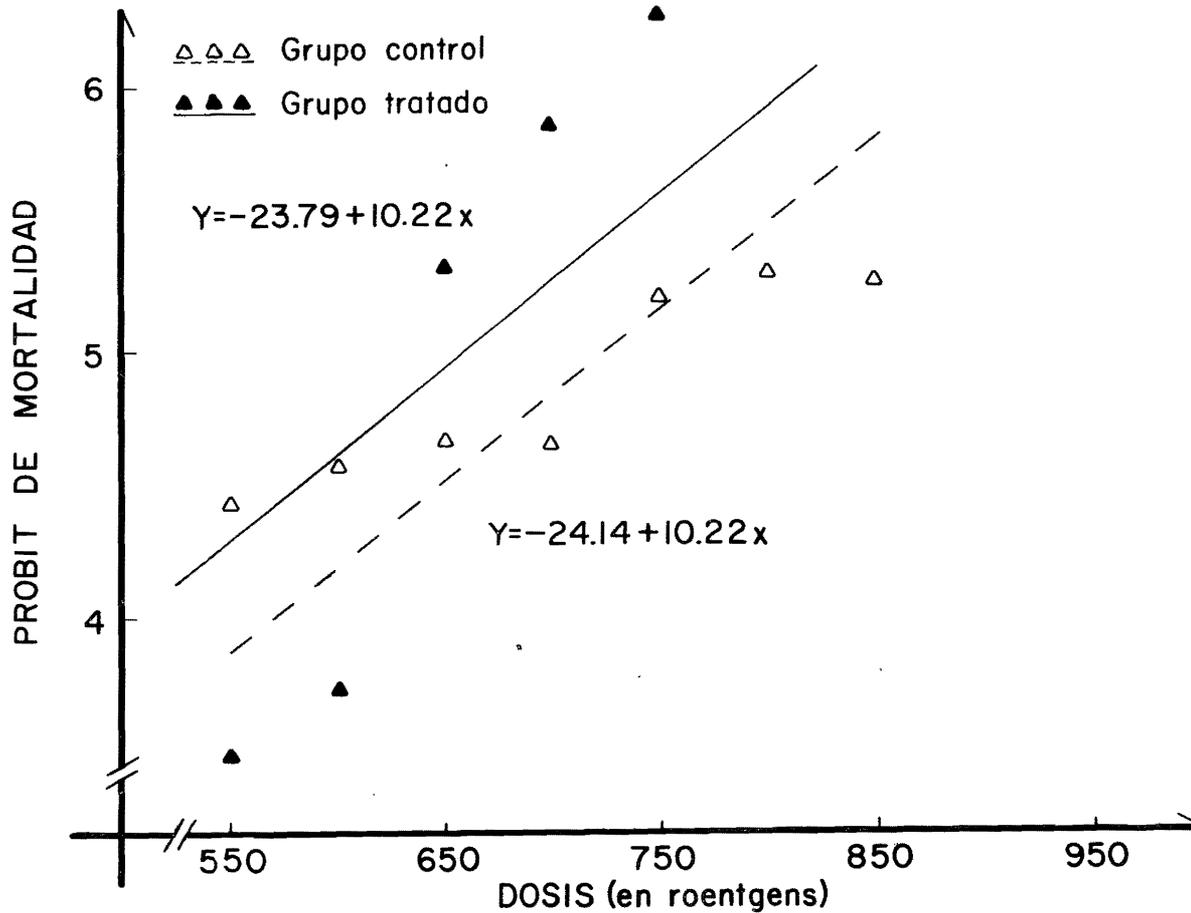


Fig.2 Análisis probit de la influencia del pretratamiento con el CS-SC, en la planaria Dugesia dorotocephala sometida a la acción de los rayos "X"

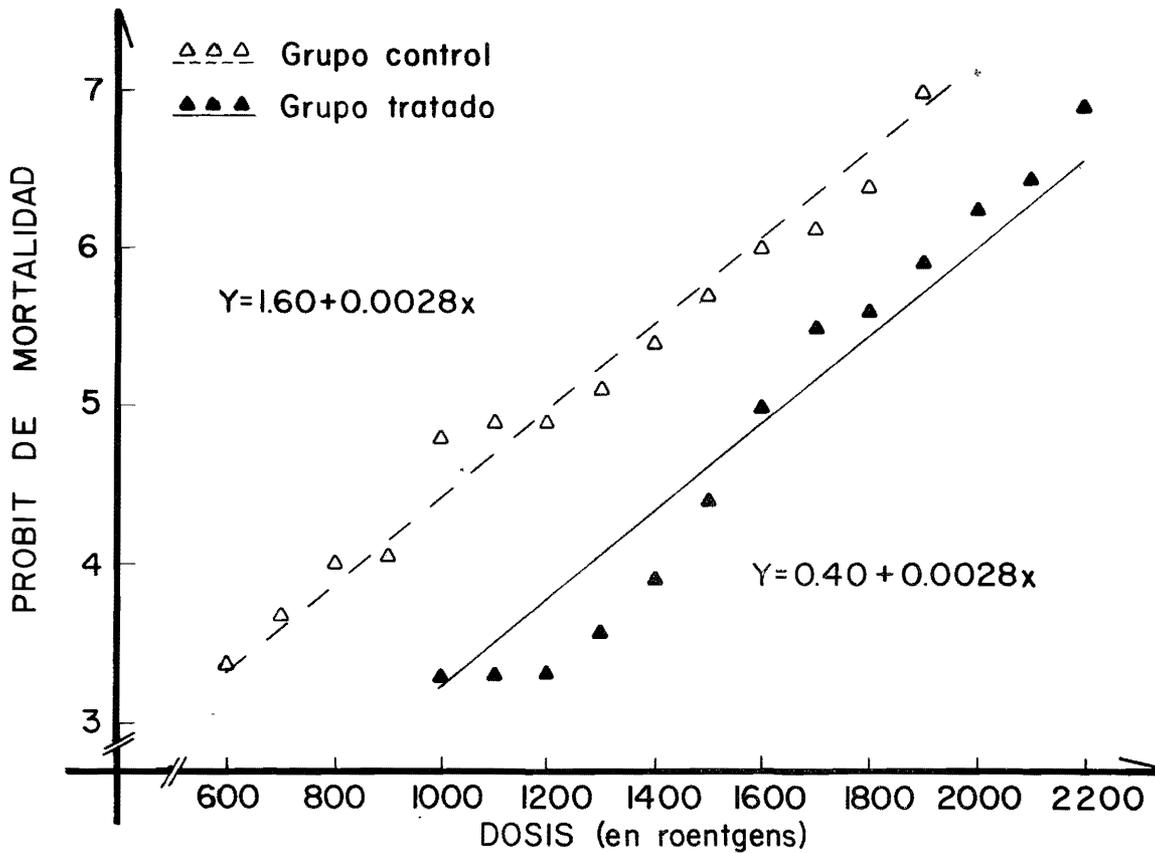


Fig.3 Análisis probit de la influencia del tratamiento con el CS-SC, en la planaria Dugesia dorotocephala sometida a la acción de los rayos "γ"

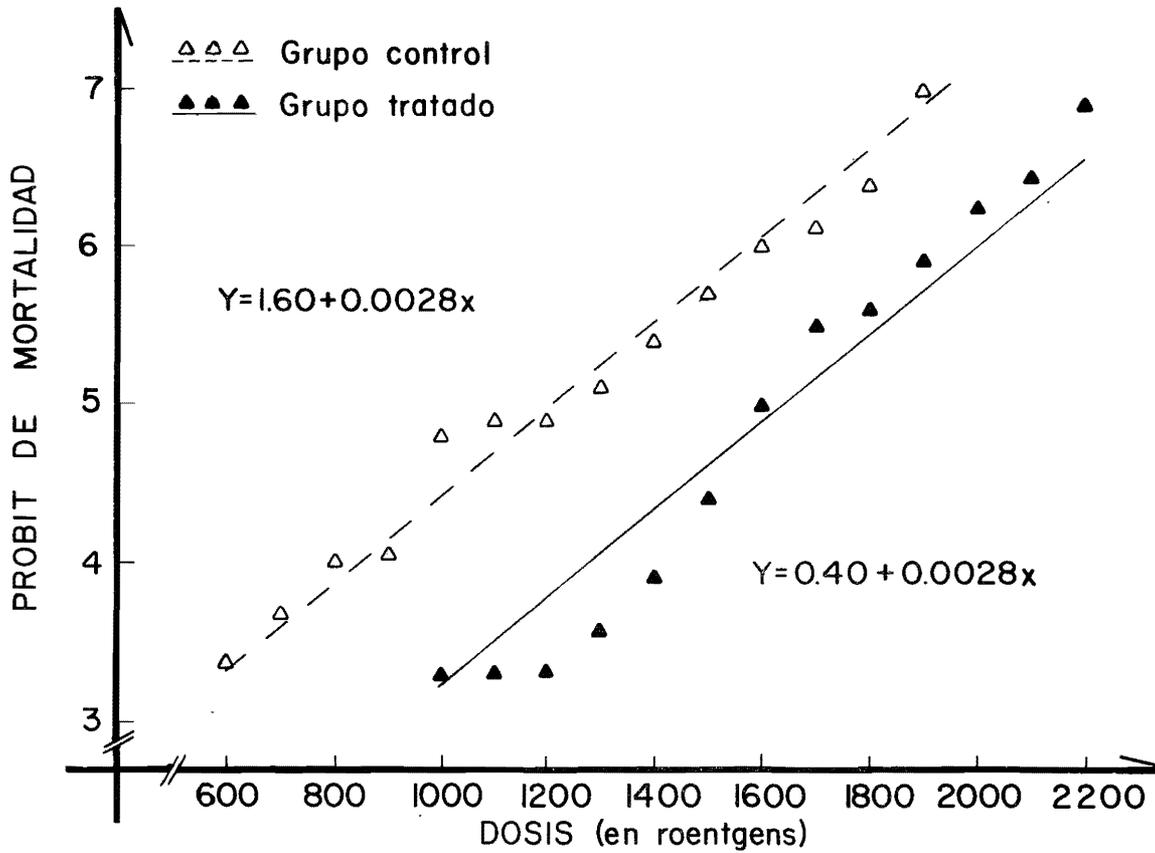


Fig.3 Análisis probit de la influencia del tratamiento con el CS-SC, en la planaria Dugesia dorotocephala sometida a la acción de los rayos "γ"

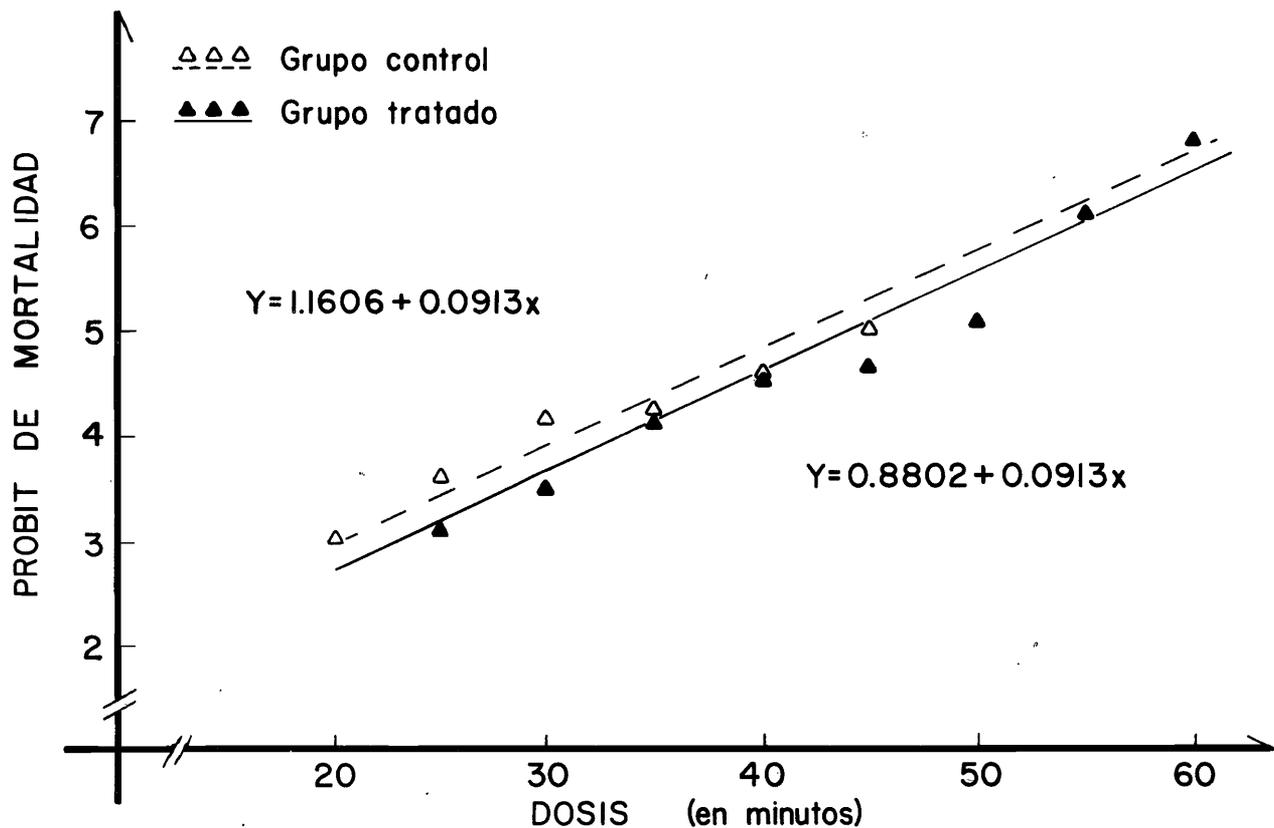


Fig.4 Análisis probit de la influencia del tratamiento con el CS-SC, en la planaria Dugesia dorotocephala sometida a la acción de los rayos "UV"

APENDICE V

FIGURAS 5-8 CURVAS TIEMPO_
MORTALIDAD (GOMPertz).

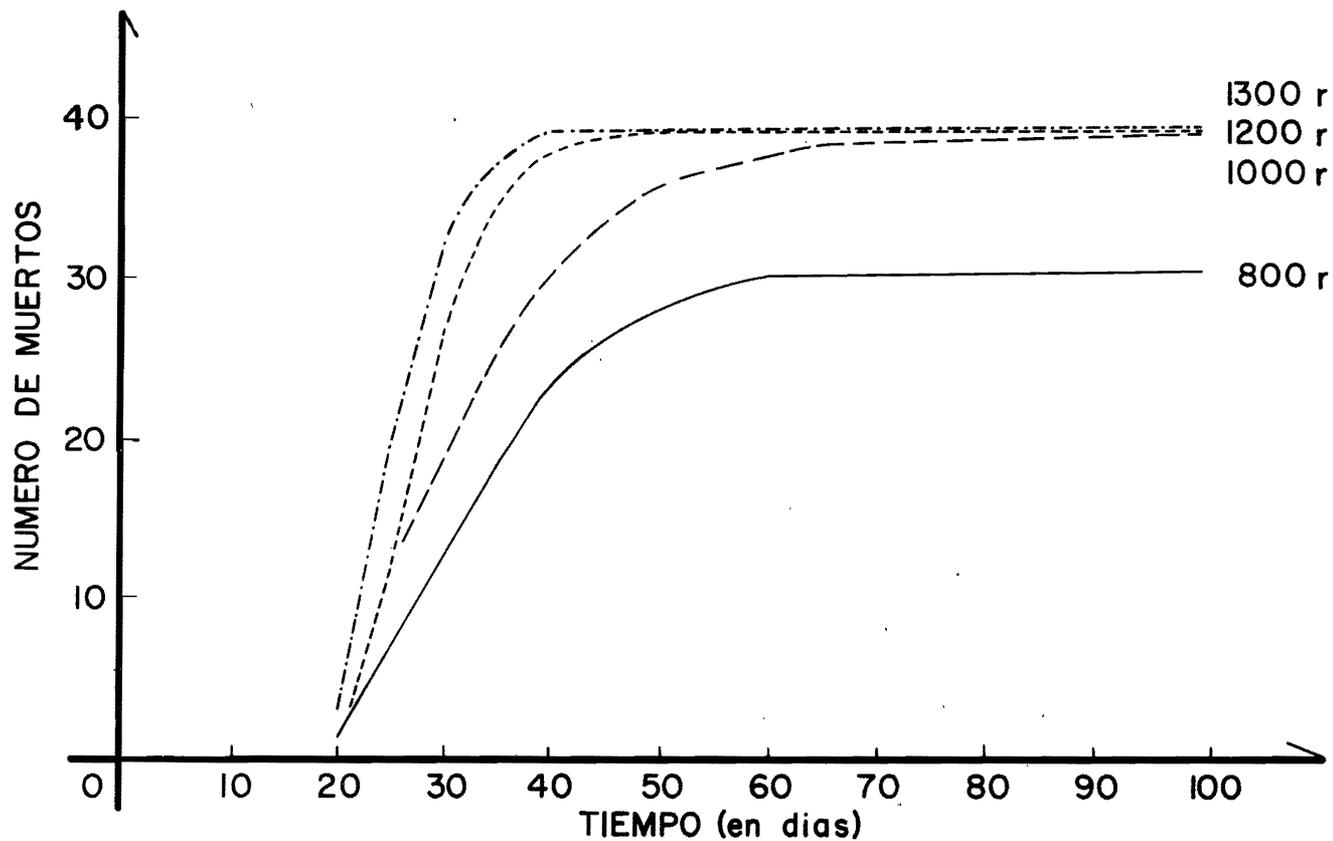


Fig.5 Análisis de la mortalidad con respecto al tiempo (Gompertz), en el grupo control de la planaria Dugesia dorotocephala, bajo la acción de los rayos "X"

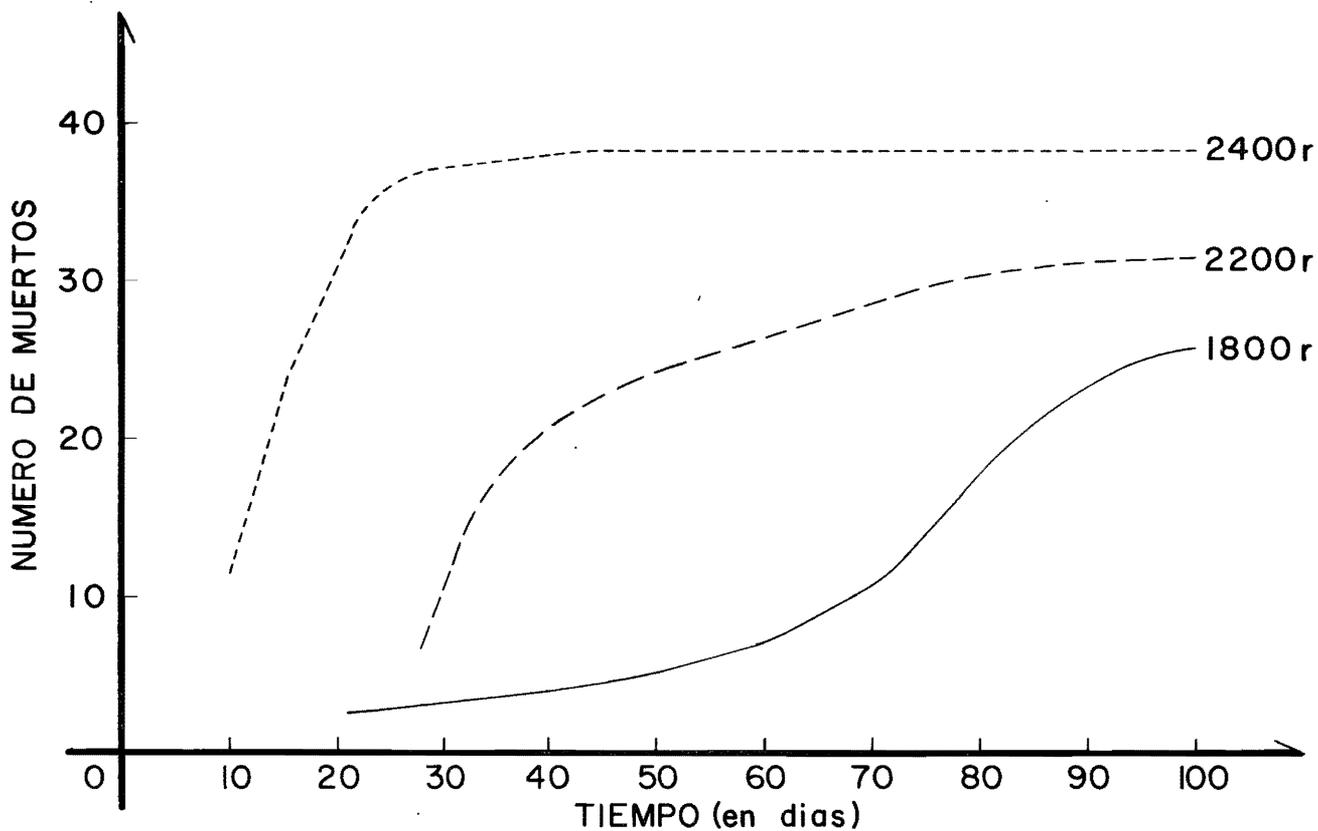


Fig.6 Análisis de la mortalidad con respecto al tiempo (Gompertz), en el grupo tratado con el CS-SC de la planaria Dugesia dorotocephala, bajo la acción de los rayos "X"

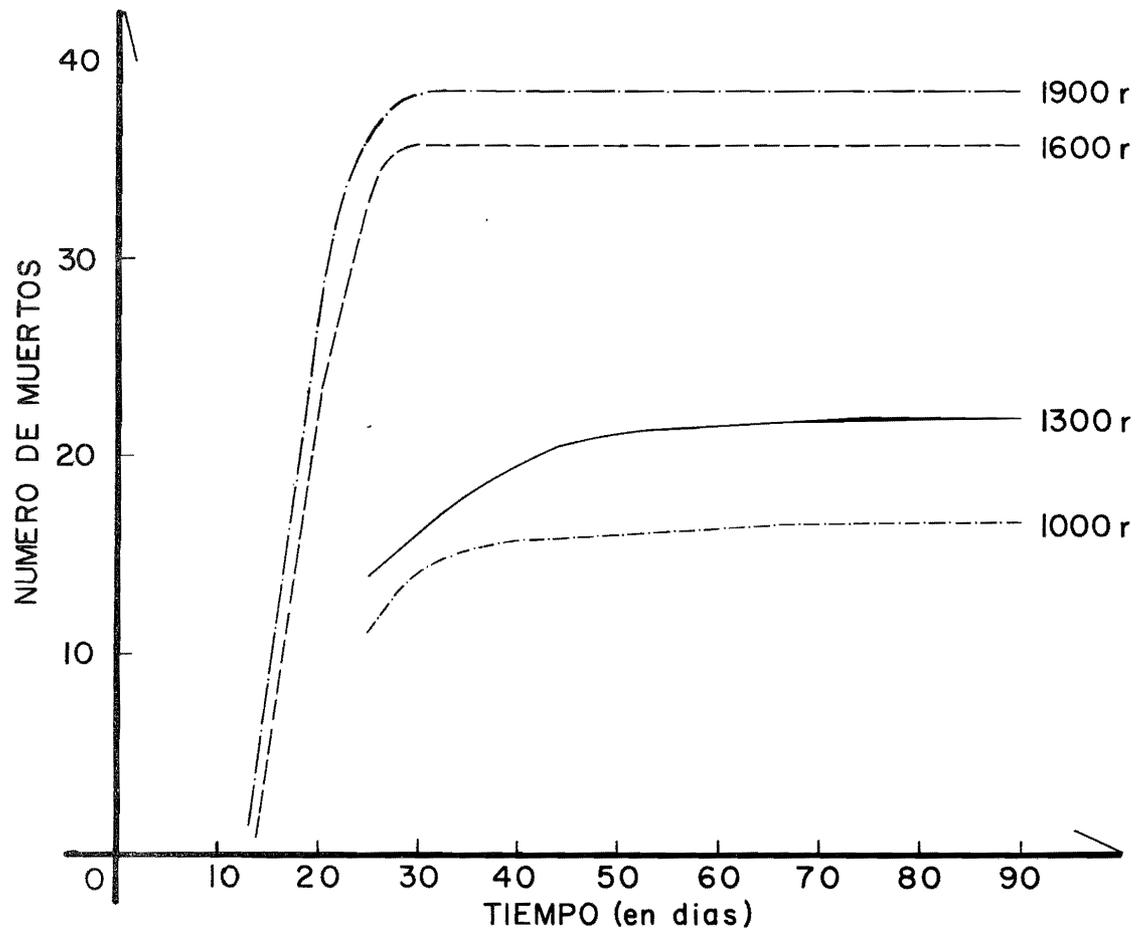


Fig.7 Análisis de la mortalidad con respecto al tiempo (Gompertz), en el grupo control de la planaria Dugesia dorotocephala, bajo la acción de los rayos "γ"

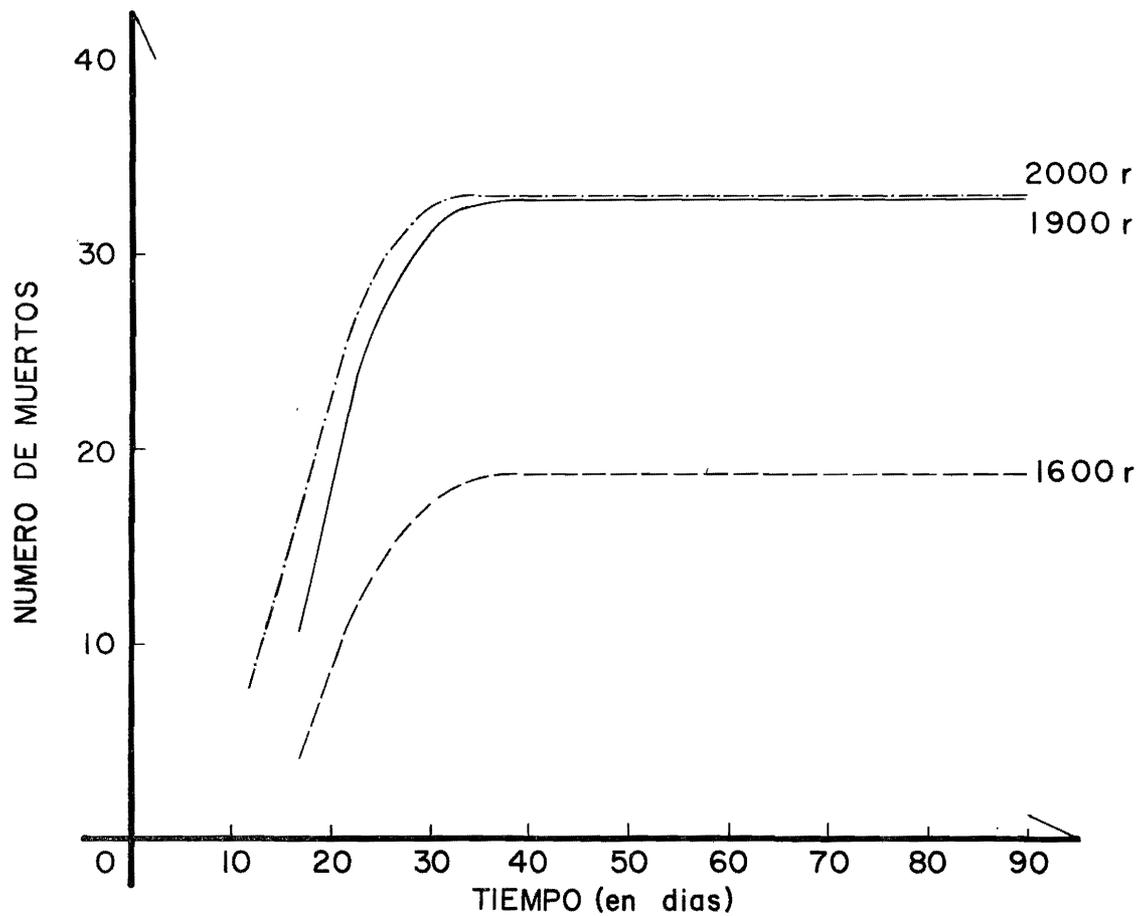


Fig. 8 Análisis de la mortalidad con respecto al tiempo (Gompertz), en el grupo tratado con el CS-SC de la planaria Dugesia dorocephala, bajo la acción de los rayos "γ"

LA IMPRESION DE ESTA TESIS SE HIZO
GRACIAS A LA AYUDA ECONOMICA -
PROPORCIONADA POR LA COMISION
NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR .