



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA**

**EVALUACIÓN DE LA GENOTOXICIDAD  
MEDIANTE EL ENSAYO DE MICRONÚCLEOS EN  
CÉLULAS DE LA MUCOSA ORAL (BMCyt) DE  
ENFERMERAS EXPUESTAS LABORALMENTE A  
MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**BIÓLOGO**

P R E S E N T A:

**HÉCTOR MARTÍNEZ CAMPOS**

**DIRECTORA DE TESIS: DRA. ELIA ROLDÁN  
REYES**

**ASESORA: DRA. MA. LILIA A. ALCÁNTAR  
ZAVALA**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2018**



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.

**FINANCIAMIENTO:**

**1) PAPIIT-UNAM IN-213013-3**

**2) Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo**, Coordinación de la Investigación Científica. Se contó con Beca-Tesis.

El presente estudio se realizó bajo la dirección de la **Dra. Elia Roldán Reyes**, en el Laboratorio 2 (primer piso) de **Citogenética y Mutagénesis**, de la Unidad Multidisciplinaria de Investigación Experimental Zaragoza (UMIEZ), en la **Facultad de Estudios Superiores Zaragoza**, UNAM.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

“ZARAGOZA”

DIRECCIÓN

JEFE DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
P R E S E N T E.

Comunico a usted que el alumno **MARTÍNEZ CAMPOS HÉCTOR**, con número de cuenta **305100922**, de la carrera de Biología, se le ha fijado el día **22 de agosto de 2018** a las **13:00 hrs.**, para presentar examen profesional, el cual tendrá lugar en esta Facultad con el siguiente jurado:

**PRESIDENTE** Dra. LETICIA MORALES LEDESMA

**VOCAL** Dra. ELIA ROLDÁN REYES

**SECRETARIO** Dr. JUAN JOSÉ RODRÍGUEZ MERCADO

**SUPLENTE** Dra. HORTENSIA ROSAS ACEVEDO

**SUPLENTE** M. en C. JOSÉ MISAEL VICENTE HERNÁNDEZ VÁZQUEZ

El título de la tesis que presenta es: **Evaluación de la genotoxicidad mediante el ensayo de micronúcleos en células de la mucosa oral (BMCyt) de enfermeras expuestas laboralmente a medicamentos antineoplásicos.**

Opción de titulación: Tesis.

Agradeceré por anticipado su aceptación y hago propia la ocasión para saludarle.

**ATENTAMENTE**  
“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”  
Ciudad de México, a 22 de junio de 2018

**DR. VÍCTOR MANUEL MENDOZA NÚÑEZ**  
DIRECTOR



RECIBI  
OFICINA DE EXÁMENES  
PROFESIONALES Y DE GRADO

VO BO  
M. en C. ARMANDO CERVANTES SANDOVAL  
JEFE DE CARRERA

## AGRADECIMIENTOS

*A la Universidad Nacional Autónoma de México por permitir ser parte de la institución, por darme la facilidad de adquirir conocimiento bajo su tutela y por mostrarme que un camino de preparación y sabiduría está al alcance de todos. Me siento profundamente orgulloso de ser universitario.*

*A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, por dejarme estudiar mi licenciatura en sus aulas, por permitir acercarme al conocimiento biológico, pero sobre todo por reafirmar que fue la carrera que quise estudiar.*

*A mis padres, por educarme, por que nunca perdieron las esperanzas, por transformar a una persona rebelde, inquieta, desorganizada, "sin futuro", en lo que soy ahora, gracias por no perder la confianza, lo que soy o seré siempre será gracias a ustedes.*

*A mis hermanos, gracias a los 4 por el apoyo incondicional que siempre he obtenido de ustedes, han sido una parte elemental de este ciclo, sin ustedes jamás habría sido posible.*

*A la Dra. Elia Roldán Reyes, por compartir gran parte de su conocimiento conmigo, por prepararme en un área difícil pero apasionante, por mostrarme el camino de la investigación, por la confianza, estoy profundamente agradecido con usted.*

*A la Dra. Lili Alcantar, por el apoyo en la tesis, gracias por las facilidades dadas.*

*A Irais y Moy, gracias por todo el apoyo brindado, para mi son un sólido ejemplo a seguir.*

*A Clarita por que desde que te conocí, siempre has estado ahí, en las buenas y en las malas, eres muy especial para mi, gracias por entrar a mi vida.*

*A todos mis amigos que han estado pero sobre todo al Bis, Val, Cynthia, Ibeth, Fer y Richie que además nunca se irán, son un pilar y lo seguirán siendo, gracias.*

*A mis padres por darme la vida, por todo lo incondicional que he recibido.*

*A mi familia en general, ya que su apoyo ha sido determinante en este logro.*

## **DEDICATORIA**

**Dedico esta tesis a mis padres y hermanos, que siempre han estado ahí en todo momento, con los que llevamos orgullosamente nuestra historia.**

**También a todos aquellos que mediante su lucha, esfuerzo, sacrificio y vida han permitido que esto sea posible, todas sus acciones nunca serán en vano.**

*En un principio fue la palabra. La palabra convirtió al mar con su mensaje, copiándose sin cesar y para siempre. La palabra descubrió cómo reordenar las sustancias químicas a fin de captar pequeños remolinos en la corriente de la entropía y hacerlos vivir. La palabra transformó la superficie terrestre del planeta de un infierno polvoriento a un paraíso de verdor. Finalmente, la palabra floreció y se tornó suficientemente ingeniosa como para construir un artilugio pastoso llamado cerebro humano, que podía descubrir y tener conciencia de la palabra misma.*

**Matt Ridley, Genoma: La autobiografía de una especie en 23 capítulos**



# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b> .....	i
<b>RESUMEN</b> .....	ii
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1.1 Medicamentos antineoplásicos .....	3
1.2 Exposición laboral a agentes antineoplásicos.....	4
1.3 Ensayo de Micronúcleos.....	5
1.4 Mucosa oral.....	6
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	7
<b>3. HIPÓTESIS</b> .....	7
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	8
4.1 Objetivo general .....	8
4.2 Objetivos particulares .....	8
<b>5. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	8
5.1 Criterio de inclusión y exclusión .....	8
5.2 Toma de muestra .....	9
5.3 Análisis citogenético .....	10
5.4 Análisis estadístico .....	10
<b>6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	10
6.1 Genotoxicidad.....	12
6.2 Citostaticidad.....	18
6.3 Muerte celular.....	22

<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	30
<b>8. PERSPECTIVAS</b> .....	31
<b>9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	32
<b>10. ANEXOS</b> .....	38
10.1 Consentimiento informado, personal no expuesto a antineoplásicos.....	38
10.2 Consentimiento informado, personal expuesto a antineoplásicos.....	41
10.3 Cuestionario aplicado a las enfermeras que manipulan antineoplásicos.....	44
10.4 Participación académica.....	46

## ABREVIATURAS

<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>BMCyt</b>	Ensayo de micronúcleos en células de mucosa oral (del inglés <i>Buccal Micronucleus Cytome</i> )
<b>EE</b>	Error Estándar
<b>MNxl</b>	Micronúcleos de células exfoliadas
<b>NPB</b>	Puentes Nucleoplásmicos
<b>YN</b>	Yemas Nucleares
<b>BN</b>	Binucleadas
<b>Cx</b>	Cariorrexis
<b>CC</b>	Cromatina condensada
<b>Pi</b>	Picnosis
<b>CI</b>	Cariolisis
<b>CB</b>	Células Basales

## RESUMEN

Existen factores químicos, físicos y biológicos que dañan el material genético. Dentro de los factores químicos, la exposición a carcinógenos puede dar como resultado neoplasias, cuya enfermedad es la principal causa de muerte a nivel mundial, esto hace necesario tratamientos que resuelvan este problema. Los medicamentos antineoplásicos son los más utilizados, sin embargo, la mayoría de estos son extremadamente tóxicos, dañando el ADN, por lo que el personal que manipula estos medicamentos enfrenta considerables riesgos para su salud. El ensayo de micronúcleos en células exfoliadas de la mucosa oral (BMCyt), es un método eficiente para la evaluación de daños en el ADN, ya que permite la detección de alteraciones nucleares debido a que más del 90% de las neoplasias son de origen epitelial. Por lo anterior, en este estudio se usó BMCyt modificado por Alcántar-Zavala *et al.*, (2017) en enfermeras expuestas a estos medicamentos. La población de estudio estuvo compuesta por 100 enfermeras expuestas y 39 no expuestas. Se usó una “*t*” de Student para determinar diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.0005$  y  $p < 0.05$ ). Los resultados mostraron genotoxicidad, evidenciada por el incremento en la frecuencia de **micronúcleos (MN)** ( $5.26 \pm 0.82$  vs  $0.500 \pm 0.14$ ), y **yemas nucleares (YN)** ( $16.8 \pm 2.5$  vs  $2.23 \pm 0.48$ ). También se encontró incremento en las **células binucleadas (BN)** ( $5.04 \pm 0.54$  vs  $0.462 \pm 0.12$ ), asociado a citostaticidad. Así mismo se observó incremento en las células con **cromatina condensada (CC)** ( $28.4 \pm 1.4$  vs  $17.10 \pm 1.6$ ) y **pícnosis (Pi)** ( $22.1 \pm 1.6$  vs  $8.51 \pm 0.88$ ), asociado con citotoxicidad por apoptosis. Mientras que se encontró una disminución significativa ( $p < 0.05$ ) en **cariorexias (Cx)** ( $127.3 \pm 6.0$  vs  $144.8 \pm 7.4$ ). Por otro lado, se realizó un coeficiente de correlación de Pearson (*r*) para determinar si el tiempo de exposición y la edad están relacionados con genotoxicidad, citostaticidad y citotoxicidad. Se encontró una relación negativa entre el número de células con MN ( $r = 0.42$ ,  $p < 0.05$ ), YN ( $r = 0.62$ ,  $p < 0.05$ ), BN ( $r = 0.85$ ,  $p < 0.05$ ), CC ( $r = 0.28$ ,  $p < 0.05$ ) y Pi ( $r = 0.60$ ,  $p < 0.05$ ) con periodos de exposición distantes. Y una relación positiva entre el número de células con Cx ( $r = 0.48$ ,  $p < 0.05$ ) en periodos de exposición también distantes. Por último se encontró un aumento en el número de células con MN ( $r = 0.85$ ,  $p < 0.05$ ), YN ( $r = 0.87$ ,  $p < 0.05$ ), BN ( $r = 0.67$ ,  $p < 0.05$ ), CC ( $r = 0.57$ ,  $p < 0.05$ ), Pi ( $r = 0.99$ ,  $p < 0.05$ ) y Cx ( $r = 0.93$ ,  $p < 0.05$ ) en los grupos de mayor edad. Con base en los resultados, se concluye que la exposición del tipo laboral a compuestos antineoplásicos por el personal de enfermería induce genotoxicidad, citostaticidad y citotoxicidad. Existe relación entre genotoxicidad, citostaticidad y citotoxicidad con el tiempo de exposición y la edad.



# 1. INTRODUCCIÓN

Durante el desarrollo normal y a través de la vida adulta, intrincados sistemas de control genéticos regulan el balance entre la mitosis y apoptosis en respuesta a señales de crecimiento, de inhibición del crecimiento y de muerte celular. En algunos tejidos adultos la proliferación celular tiene lugar como una estrategia de renovación constante de los tejidos. Sin embargo, las células en muchos tejidos adultos no suelen proliferar, excepto en los procesos de curación (Lodish *et al.*, 2005).

El cáncer (neoplasias) se debe a fallas en los mecanismos que controlan el crecimiento y la proliferación celular. Las pérdidas de regulación celular que dan origen a la mayoría o a todos los casos de cáncer se deben a daños genéticos. En la aparición del cáncer se han implicado mutaciones en dos amplias clases de genes: los protooncogenes y los genes supresores de tumores. Los protooncogenes son activados para volverse oncogenes mediante mutaciones que los hacen excesivamente activos en el crecimiento o división celular, mientras que los genes supresores de tumores normalmente restringen la mitosis, por lo que si se dañan se produce un crecimiento inapropiado (Lodish *et al.*, 2005).

Muchos de los genes en ambas clases codifican proteínas que ayudan a regular la mitosis o la muerte celular mediante apoptosis; otros codifican proteínas que participan en la reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) dañado. El cáncer suele ser el resultado de mutaciones que aparecen en el curso de la vida durante exposición a los carcinógenos, que incluyen ciertos químicos y algunas dosis de radiación. Por lo tanto, los procesos de formación de cáncer, denominados oncogénesis o tumorigénesis, son una interacción entre la genética y el medio ambiente. La mayoría de los cánceres aparecen luego de que los genes son alterados por carcinógenos o por errores en el copiado y reparación de genes. Aun si el daño genético tiene lugar sólo en una célula somática, la división de esta célula lo transmitirá a las células hijas y dará origen a un clon de células alteradas (Lodish *et al.*, 2005).

El cáncer es la principal causa de muerte en los países económicamente desarrollados y la segunda causa principal de muerte en los países en desarrollo (WHO, 2008). La carga del cáncer está aumentando en los países en vías de desarrollo económico como resultado del envejecimiento de la población y el crecimiento, así como, cada vez más,

la adopción de estilos de vida asociados con el cáncer, como el tabaquismo, la inactividad física y las dietas nocivas (Jemal *et al.*, 2011). Hasta 2008, se estima que existen 12.7 millones de casos de cáncer a nivel mundial (Ferlay *et al.*, 2008), lo que genera por sí mismo la necesidad de producir tratamientos con medicamentos que contrresten las neoplasias.

En el mercado existen diferentes tipos de medicamentos que funcionan dependiendo del tipo de neoplasia. A estos medicamentos se les puede dividir dependiendo de su modo de acción sobre la célula incluyendo el mecanismo por el cual actúa para impedir la proliferación (Tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación general de medicamentos antineoplásicos**

<b>Agentes Alquilantes</b>	
Busulfán	Ifosfamida
Carmustina	Lomustina
Clorambucilo	Melfalán
Clormetina	Semustina
Clornafazina	Streptozotocin
Clorozotocin	Tiotepa
Ciclofosfamida	Tresulfán

<b>Complejos Platinados</b>	
Carboplatino	Cisplatino
Oxiplatino	

<b>Antimetabolitos</b>	
5-Fluorouracilo	Metotrexato
Mercaptopurina	Dacarbacina
Fluoradabina	Gemcitabina

<b>Antibióticos</b>	
Azacidina	Doxorrubicina
Bleomicina	Mitomicina-C
Daunorrubicina	

<b>Generadores de Radicales Libres</b>	
Azatioprina	

<b>Inhibidores del huso mitótico</b>	
Vinblastina	Vincristina

<b>Agentes misceláneos</b>	
Procarbacina	

## 1.1 MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS

Los antineoplásicos son un grupo de medicamentos ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer y en menor medida, de otras enfermedades no oncológicas. Según sus mecanismos de acción, se dividen en varias categorías farmacológicas como son: agentes alquilantes, antimetabolitos, generadores de radicales libres, antibióticos, inhibidores mitóticos y agentes misceláneos. La mayoría de estos agentes, de forma general, interactúan en gran medida con el ADN o sus precursores e inhiben la síntesis del nuevo material genético o causan daños irreparables sobre éste (Goodman, 1998; Rang, 2001; Domínguez *et al.*, 2004; Rodríguez *et al.*, 2004; Conde-Estévez *et al.*, 2012; De Armas, 2014).

Muchos medicamentos antineoplásicos son extremadamente tóxicos para las células que se encuentran en división, por lo menos en parte debido a su habilidad para acceder a los núcleos, dañando químicamente el ADN y/o interfiriendo con la replicación, reparación del ADN y el proceso de segregación cromosómica durante la división celular (Fox y Scott, 1980; Povirk y Shuker, 1994; De Armas, 2014). Durante el tratamiento con estos fármacos, las células no tumorales pueden ser también dañadas por el modo de acción no selectivo de estos compuestos. Dentro de las consecuencias colaterales comúnmente observadas en pacientes tratados son la alopecia, diarreas, vómitos, irritación de las membranas y otras que dañan tejidos y órganos como la médula ósea (leucopenia, trombocitopenia, anemia), hígado, riñones y pulmón (Black, 1990; Bos, 1997; Martell *et al.*, 2014).

Además de los efectos no deseados, los medicamentos antineoplásicos han demostrado poseer otros efectos tóxicos como son la carcinogenicidad, mutagenicidad y teratogenicidad, por lo que el personal que manipula estos compuestos puede enfrentar considerables riesgos para su salud (Sessink, 1999; Conde-Estévez *et al.*, 2012; Martell *et al.*, 2014).

En consecuencia, estos medicamentos representan gran peligro toxicológico que puede afectar al manipulador, al enfermo y al ambiente. Algunos estudios indican que puede producirse contaminación biológica en los trabajadores expuestos ocupacionalmente (Martínez, 2002), de aquí la importancia de la detección e identificación de los cambios preneoplásicos moleculares o celulares en el personal manipulador, pues ocurren durante la fase latente de la enfermedad y pueden influir en el diagnóstico precoz (Indulski, 1999).



## 1.2 EXPOSICIÓN LABORAL A AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

La manipulación segura durante la administración de medicamentos antineoplásicos es un gran problema en oncología. Existen más de 50 diferentes medicamentos antineoplásicos en uso y de acuerdo con sus propiedades mutágenas, clastógenas y carcinógenas, la mayoría de estos medicamentos han sido clasificados como carcinógenos para los seres humanos (Sorsa *et al.*, 1985; Rodríguez *et al.*, 2004; Conde-Estévez *et al.*, 2012; Martell *et al.*, 2014).

El riesgo ocupacional por la exposición citotóxica está presente en todas las actividades que involucran el manejo de estos medicamentos (Valanis, 1992; Rodríguez *et al.*, 2004; Conde-Estévez *et al.*, 2012; Martell *et al.*, 2014; De Armas, 2014). Los riesgos para el personal que labora en el área de manipulación de medicamentos antineoplásicos provienen de una combinación de su toxicidad inherente y de la extensión de la exposición. A pesar que se han establecido normas de seguridad mejorada para el manejo de medicamentos contra el cáncer, un gran número de personal de farmacia y enfermería se encuentran expuestas ocupacionalmente a estos medicamentos. La exposición puede ocurrir de varias maneras: por inhalación del agente antineoplásico aerotransportado, absorción por contacto con la piel, ingestión durante la administración del medicamento, por medio de la eliminación del equipo donde se administró el antineoplásico o al manipular excrementos o vómito humano de pacientes con tratamientos antineoplásico (ASHP, 1990).

Las exposiciones a agentes carcinógenos en los ambientes laborales como unidades oncológicas y hematológicas, son más altas que aquellas en el ambiente general. En principio, las exposiciones pueden ser reguladas, minimizadas o eliminadas fácilmente, por lo tanto, los carcinógenos ocupacionales presentan un potencial de prevención enorme, el cual es muy importante en términos de salud pública (Pisani, 1994; Matos, 1997; Domínguez 2004; Conde-Estévez *et al.*, 2012).

Dentro de las diferentes técnicas que reconocen las primeras señales de alarma emitidas por las células expuestas a sustancias genotóxicas están la prueba de micronúcleos en células exfoliadas de la mucosa oral humana y el cultivo *in vitro* de linfocitos de sangre periférica (González, 2001; Marques, 2002). Con ellos se valora en su justa medida la

importancia de los distintos factores endógenos en la modulación de la respuesta mutagénica, ante la acción de cualquier sustancia química.

### **1.3 ENSAYO DE MICRONÚCLEOS**

La técnica de micronúcleos es una prueba rápida que facilita la evaluación de daño al ADN a partir de la identificación de micronúcleos en poblaciones expuestas a un agente tóxico durante el biomonitorio de células en una población determinada (Norppa y Falck, 2003; Torres-Bugarín *et al.*, 2013). Además, es de gran utilidad porque se puede obtener una estimación de las alteraciones en el material genético. De igual manera, posibilitan un diagnóstico del daño en el ADN, que se expresa con un incremento en la frecuencia de células con micronúcleos, binucleadas, con yemas nucleares y puentes nucleares. Los micronúcleos son el resultado de un daño previo en el ADN, evento que provoca mutaciones y por ende un cambio en la expresión del material genético (Lindberg *et al.*, 2007; Fenech *et al.*, 2011). Este fenómeno desencadena una serie de acontecimientos, dentro de los cuales está presente, ruptura de cromosomas y alteración de la formación del huso mitótico, dejando como consecuencia células con fragmentos o incluso cromosomas completos retrasados para luego formarse alrededor de los mismos la cubierta de membrana nuclear responsable de la manifestación de núcleos de menor tamaño que el núcleo principal (micronúcleos), esto durante la telofase (Norppa y Falck, 2003; Fenech *et al.*, 2011).

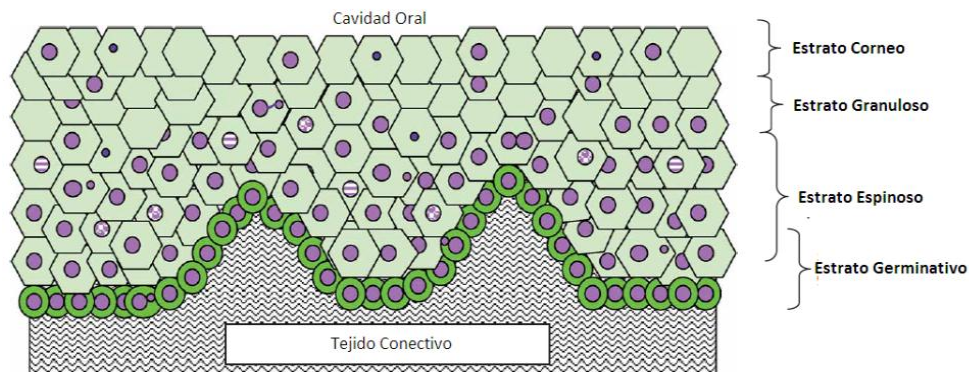
El ensayo de micronúcleos en células exfoliadas de la mucosa oral (BMCyt), es un método sensible en el monitoreo de células, durante la evaluación de genotoxicidad de poblaciones expuestas ambiental y ocupacionalmente. Esta prueba permite también la caracterización de algunas aberraciones cromosómicas evidenciadas como micronúcleos (MN), yemas nucleares (YN) y puentes nucleoplásmicos (NPB). Por otro lado, este ensayo revela los efectos citotóxicos (apoptosis y necrosis), defectos en la citocinesis (células binucleadas), de células previamente expuestas a agentes químicos, físicos y de origen biológico (Holland *et al.*, 2008; Hintzsche *et al.*, 2010).

## 1.4 MUCOSA ORAL

La mucosa oral es un epitelio escamoso estratificado que consta de cuatro capas distintas (Veiro, 1994; Masters, 1997; Shojaei, 1998; Squier, 2001; Thomas *et al.*, 2009; Torres-Bugarín *et al.*, 2013).

El estrato córneo, recubren la cavidad oral que comprende células que son constantemente arrojadas como resultado del desgaste de la superficie del tejido. El estrato granuloso y el estrato espinoso, contienen poblaciones de células diferenciadas, apoptóticas y necróticas. Por último, el estrato germinativo, contienen células basales y troncales que se dividen activamente, produciendo progenie que mantienen el perfil, la estructura y la integridad de la mucosa oral (Figura 1) (Squier *et al.*, 1976; Tolbert *et al.*, 1992; Shojaei, 1998; Holland *et al.*, 2008; Thomas *et al.*, 2009; Torres-Bugarín *et al.*, 2013; Bolognesi *et al.*, 2013).

A)



B)



Figura 1. A) Representación y descripción de los estratos en la mucosa oral, tomado de Thomas *et al.*, (2009). B) Corte histológico de mucosa oral, flecha verde señala estrato germinativo, tomado de Torres-Bugarin (2013).

La exfoliación de células epiteliales de mucosa oral es un procedimiento que permite obtener células a partir de un frotis en las paredes internas de las mejillas. Este tipo de células son excelentes candidatas, ya que están expuestas a muchas sustancias peligrosas, facilitando la determinación de micronúcleos hasta 21 días después de la exposición (Majer *et al.*, 2001; Domínguez *et al.*, 2004; Nersesyan, 2005; Thomas *et al.*, 2009; Torres-Bugarín *et al.*, 2013).

El uso de células exfoliadas de la mucosa oral provee una única oportunidad para el estudio de la capacidad regenerativa del tejido epitelial. La mucosa oral provee una barrera potencial a carcinógenos que pueden ser metabolizados generando metabolitos reactivos potenciales (Vondracek *et al.*, 2001, Spivack *et al.*, 2004). Arriba del 90% de todos los cánceres son de origen epitelial, por lo tanto, el ensayo de micronúcleos en células exfoliadas de la mucosa oral, puede ser usado para monitorear eventos genotóxicos como resultado de una potencial exposición a carcinógenos ya sea por ingestión o inhalación (Cairns, 1975; Rosin, 1992; Holland *et al.*, 2008; Thomas *et al.*, 2009; Torres-Bugarín *et al.*, 2013).

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los medicamentos antineoplásicos son la principal forma de combatir procesos neoplásicos en la actualidad; sin embargo, el manejo inadecuado de estos medicamentos puede causar problemas genotóxicos, citostáticos y/o citotóxicos en personal responsable de su preparación, administración y desecho. Con el BMCyt se pretende evaluar cómo afecta la exposición a estos medicamentos sobre el personal de enfermería y el impacto que genera considerando que el origen de más del 90% de todas las neoplasias es epitelial.

## **3. HIPÓTESIS**

Si más del noventa por ciento de todos los problemas neoplásicos son de origen epitelial y el contacto a medicamentos antineoplásicos da lugar a daño genotóxico, citotóxico y/o citostático, entonces mediante el BMCyt podemos valorar el riesgo del personal laboralmente expuesto determinando si puede originar daño celular nuclear y/o futuras neoplasias.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar mediante el ensayo de micronúcleos en células exfoliadas de la mucosa oral (BMCyt), si la exposición a agentes antineoplásicos causa efectos genotóxico, citostático y/o citotóxico en la salud del personal ocupacionalmente expuesto.

### **4.2 OBJETIVOS PARTICULARES**

- Cuantificar la frecuencia de micronúcleos y yemas nucleares como evidencia de genotoxicidad.
- Cuantificar los defectos en la citocinesis mediante la frecuencia de células binucleadas en mucosa oral.
- Evaluar muerte celular apoptótica y/o necrótica asociada (picnosis, cromatina condensada, cariorrexis y cariólisis) sobre mucosa oral.
- Establecer la relación entre los efectos genotóxicos, citostáticos y citotóxicos con factores como el tiempo de exposición, edad y género del personal expuesto.

## **5. MATERIALES Y MÉTODO**

### **5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

La población de estudio fue constituida por 100 personas de enfermería expuesta ocupacionalmente a diferentes medicamentos antineoplásicos y 39 personas de enfermería sin exposición a antineoplásicos. Se realizó un cuestionario (Anexo) para seleccionar a los trabajadores ideales tomando en cuenta algunos criterios de inclusión como los siguientes:

- Estar en contacto con medicamentos antineoplásicos durante su jornada laboral.

- Tener un lapso mínimo de 1 año de estar laborando con medicamentos antineoplásicos.
- Estar dispuesto a participar en el estudio.

Además fueron tomados como criterios de exclusión los siguientes aspectos:

- Padecer enfermedades bucales recientes.
- Haber recibido algún tipo de radiación recientemente.
- Ingerir bebidas alcohólicas y/o sustancias que interfieran con el estudio como estupefacientes, tabaco y medicamentos.

El grupo control estuvo formado por personal laboral que no estuviera en contacto a medicamentos antineoplásicos.

## **5.2 TOMA DE MUESTRA**

Para la realización del ensayo BMCyt, se tomó en cuenta el procedimiento de Thomas y colaboradores (2009) modificado por Alcántar-Zavala *et al.*, (2017), los participantes llevaron a cabo un aseo bucal con cepillo y pasta dental durante 3 minutos haciendo énfasis en ambas mejillas, inmediatamente la cavidad oral fue enjuagada en 3 ocasiones con agua purificada y un último enjuague con solución fisiológica evitando el cierre de la misma para evitar que las mejillas se impregnaran de saliva. Se realizaron una serie de raspados en la parte interior de las mejillas con dos cepillos (citobrush) estériles especiales para este tipo de tejidos; con uno se raspó la mejilla derecha, con otro la izquierda y por último, con el fin de reducir sesgos y aumentar el número de células colectadas, se raspó ambas mejillas; de cada raspado se realizó un frotis en portaobjetos esmerilado nuevo, previamente membretado, posteriormente se fijaron con un fijador comercial citológico especial para este tipo de tejidos (Alcántar-Zavala *et al.*, 2017); una vez secos fueron transportados en cajas para portaobjetos para su análisis. Se tiñeron en una solución de Giemsa al 5% y fueron observados al microscopio (Nikon, Japón) de campo claro 40X y 100X.

### **5.3 ANÁLISIS CITOGENÉTICO**

Por cada persona de este estudio se analizaron 2000 células para identificar MN, YN y 1000 células para identificar las variantes nucleares celulares incluyendo cariorexis, cariolisis, picnosis, cromatina condensada, células binucleadas y células basales (Thomas *et al.*, 2009; Bolognesi *et al.*, 2013).

### **5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el procesamiento estadístico, se generó una media  $\pm$  error estándar de la media y se realizó una “t” de Student ( $p < 0.05$ ) para determinar la existencia de diferencias significativas entre los valores de genotoxicidad (MN y YN), daño citostático (células binucleadas) y muerte celular (cromatina condensada, picnosis, cariorrexis y cariolisis) al comparar los valores de los expuestos contra los controles. Por otro lado, se realizó un coeficiente de correlación de Pearson (r) para observar si el tiempo de exposición y la edad están correlacionados con el incremento/disminución de micronúcleos, yemas nucleares, células binucleadas y células con cromatina condensada, picnosis y cariorrexis.

## **6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Este trabajo permitió la identificación de alteraciones en células epiteliales de la mucosa oral en enfermeras expuestas a medicamentos antineoplásicos. Las alteraciones observadas fueron micronúcleos (MN), yemas nucleares (YN), células binucleadas (BN), cromatina condensada (CC), cariorrexis (Cx) y picnosis (Pi). El total de datos promedio de las alteraciones en los grupos expuesto y control se presenta en la tabla 3.

La población de este estudio fue representada por un grupo de enfermeras expuesta durante mínimo una jornada laboral a medicamentos antineoplásicos, este grupo fue comparado con un grupo control representado por otro grupo de enfermeras la cual no tuvo exposición alguna a estos medicamentos. El grupo expuesto estuvo representado por 100 enfermeras de las cuales se identificaron alteraciones nucleares aumentadas significativamente en los valores relacionados con genotoxicidad (MN y YN), citostaticidad

(BN) y muerte celular apoptótica (CC, Cx y Pi) comparados con el grupo control conformado por 39 enfermeras. Los valores de células basales y cariólisis no se vieron modificados.

Se realizó un coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) a los valores celulares que presentaron diferencias significativas en la " $t$ " de Student para establecer una correlación entre genotoxicidad, citostaticidad y citotoxicidad con el tiempo de exposición y la edad del personal de enfermería.

Para correlacionar la genotoxicidad, citostaticidad y citotoxicidad con el tiempo de exposición, se generaron grupos de enfermeras de acuerdo al tiempo de exposición a antineoplásicos en 2, 4, 8, 12 y 24 semanas; las enfermeras fueron colocadas dentro de estos grupos solo si realizan algún tipo de preparación/dilución en dichos periodos de tiempo. Los resultados muestran una correlación debido a que a menor periodo de exposición, menor daño genotóxico (MN  $r=0.42$ ,  $p<0.05$ , YN  $r=0.62$ ,  $p<0.05$ ) citostático (células binucleadas  $r=0.85$ ,  $p<0.05$ ) y citotóxico (picnosis  $r=0.60$ ,  $p<0.05$  y cromatina condensada  $r=0.28$ ,  $p<0.05$ ). La cariorrexis ( $r=0.48$ ,  $p<0.05$ ) se incrementó en tiempo de exposición menor.

Por último, para correlacionar la genotoxicidad, citostaticidad y citotoxicidad con la edad del personal de enfermería se establecieron 3 grupos (20-30 años, 31-40 años y > 41 años). Los resultados muestran relación entre el aumento de edad y daño genotóxico (MN  $r=0.85$ ,  $p<0.05$ , YN  $r=0.87$ ,  $p<0.05$ ), citotóxico (cariorrexis  $r=0.93$ ,  $p<0.05$ , cromatina condensada  $r=0.57$ ,  $p<0.05$  picnosis  $r=0.99$ ,  $p<0.05$ ) y citostático (células binucleadas  $r=0.67$ ,  $p<0.05$ ).

La relación entre efectos genotóxicos, citostáticos y citotóxicos con el género, no pudo ser determinado por falta de personal masculino.

En la tabla 2 se muestra un listado de los antineoplásicos a los que estuvieron expuestos el personal de enfermería muestreado.

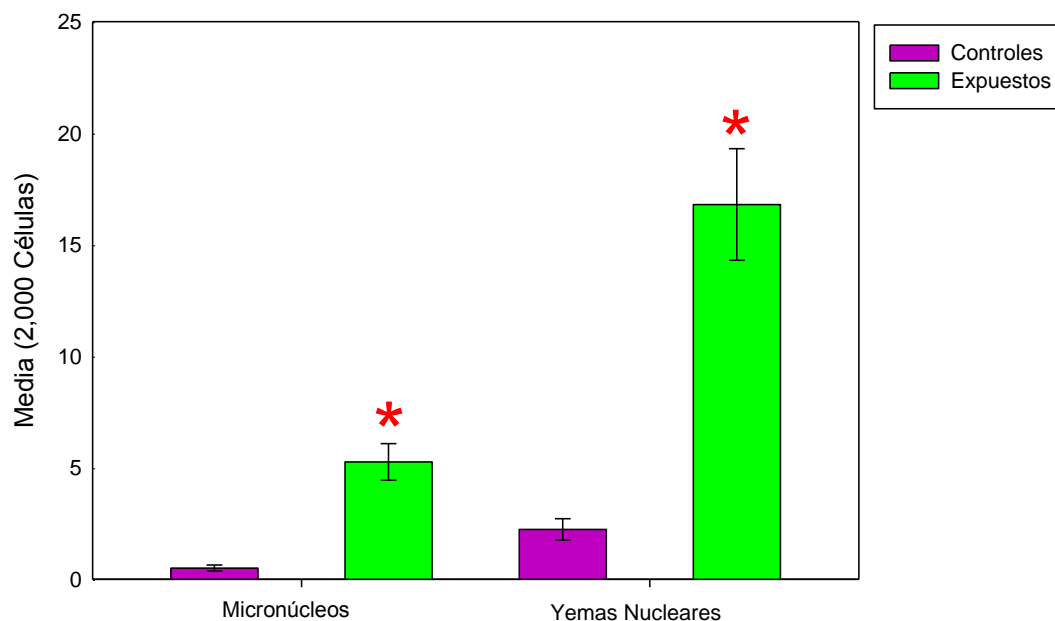


**Tabla 2. Antineoplásicos que maneja el personal de enfermería muestreado**

Agentes Alquilantes	Antimetabolitos	Complejos de Platino	Antibióticos	Productos de Origen Natural	Otros
Ciclofosfamida	Citarabina	Carboplatino	Daunorubicina	Etopósido	Tretinoína
Ifosfamida	5-fluorouracilo	Cisplatino	Doxorubicina	Vinblastina	
	Mercaptopurina	Oxaliplatino	Mitoxantrona	Vincristina	
	Metrotexato		Bleomicina	L-Asparaginasa	
	Dacarbacina		Actinomicina	Docetaxel	
	Fluradabina		D/Dactinomicina	Paclitaxel	
	Gencitabina		Epirubicina	Vinorelbina	
				Irinotecan	

## 6.1 GENOTOXICIDAD

Las enfermeras expuestas a medicamentos antineoplásicos mostraron incremento en la frecuencia de MN ( $5.26 \pm 0.82$  vs  $0.500 \pm 0.14$ ,  $p < 0.0005$ ) y de YN ( $16.8 \pm 2.5$  vs  $2.23 \pm 0.48$ ,  $p < 0.0005$ ). Estos valores expresan efectos genotóxicos (Figura 2 y 5; Tabla 3).



**Figura 2. Media  $\pm$  error estandar de micronúcleos y yemas nucleares en células de la mucosa oral de enfermeras sin exposición (controles) y expuestas a medicamentos antineoplásicos. “#” Student, \* $p < 0.0005$ .**

Existe aumento significativo de los MN en mucosa oral al ser comparados contra el grupo control. La presencia de MN es indicador de pérdida cromosómica (daño aneugénico) o fragmentación (daño clastógeno) ocurrida durante la división anterior, esto puede estar ocasionado por agentes que interactúan directamente con el ADN por ejemplo la bleomicina que puede causar rompimiento de cadena sencilla o doble en el ADN provocando daño clastógeno; los alcaloides de las vincas (vinblastina y vincristina) son antineoplásicos que se unen a las unidades  $\alpha$  y  $\beta$  de la tubulina en la fase S del ciclo celular, impidiendo la polimerización de la tubulina lo que causa la destrucción de los microtúbulos celulares, provocando la dispersión de los cromosomas por todo el citoplasma, generando daño aneugénico (Schwartz *et al.*, 2001; Domínguez *et al.*, 2004; Murata *et al.*, 2004; Benedí *et al.*, 2006; Chen *et al.*, 2011).

Por el mecanismo de acción de los antineoplásicos los cuales resultan ser clastógenos y aneugénicos, se esperaba que la presencia de MN fuera más alta en comparación con las YN (Figura 2, Tabla 3). La presencia de YN sugiere la eliminación de material nuclear excesivo como complejos de reparación de ADN no resuelto o ADN amplificado después de su segregación a la periferia del núcleo (Fenech *et al.*, 2011; Bolognesi *et al.*, 2013). Aunque su mecanismo de formación no está esclarecido, se atribuye a procesos de amplificación o mala reparación de ADN (Tomas *et al.*, 2009; Bolognesi *et al.*, 2013).

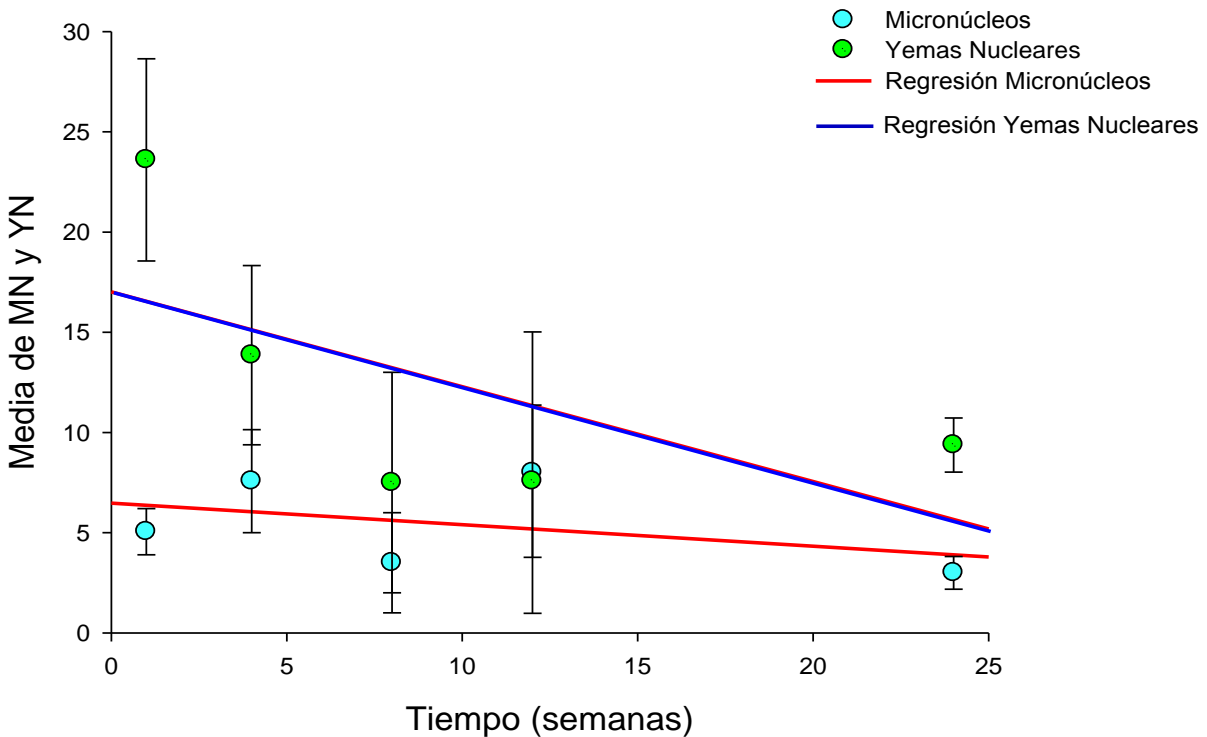
La interacción de los antineoplásicos en el personal de enfermería puede estar causando la constante activación de procesos de reparación o eliminación de ADN en la mucosa oral, por lo que el aumento de YN encontrado se asociaría a la necesidad del mismo tejido de reparar el daño provocado por dichos compuestos; por ejemplo los agentes alquilantes como la ciclofosfamida, ifostamida y dacarbacina forman enlaces covalentes en sus grupos alquilo y diversas moléculas del núcleo celular, especialmente con las bases nitrogenadas del ADN bloqueando la replicación y la transcripción, por lo tanto la mitosis. Los antibióticos como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina y D-Actinomicina, se intercalan entre las bases del ADN y producen alteraciones en la replicación, además estos compuestos provocan una inhibición de la topoisomerasa II, enzima que mantiene la estructura tridimensional del ADN alterando los procesos de reparación; los medicamentos como el cisplatino, carboplatino y oxaliplatino se activan intracelularmente quedando dos valencias del ión platino, formando dos enlaces estables con el ADN alterando así su configuración tridimensional produciendo errores de transcripción (Benedí y Gomez del Rio, 2006a). Estos

medicamentos actúan sobre el ADN generando genotoxicidad sin generar clastogénesis o aneugénesis, promoviendo la reparación a dicha molécula reflejadas como yemas nucleares.

La formación de MN está morfológicamente asociada con el de las YN, aunque el mecanismo de formación de YN parece ser diferente. Lindberg *et al.*, (2007) usando sondas centroméricas y teloméricas, investigó el mecanismo de formación de MN y YN en células deficientes de ácido fólico, sus resultados sugieren que las YN y los MN tienen un origen distinto. Por lo tanto la alta frecuencia de yemas nucleares en este estudio resultaría una forma de defensa de las células para eliminar el exceso de material nuclear y/o por otro lado la activación constante de los procesos de reparación génica provocados por los medicamentos antineoplásicos.

Domínguez (2004) hizo un estudio en 39 enfermeras expuestas a medicamentos citostáticos; sus resultados indican incremento de la frecuencia de MN, los resultados del presente estudio coinciden con lo reportado en dicho estudio. En ningún estudio en células orales se ha cuantificado la frecuencia de YN como daño genotóxico, solo hacen alusión a que son alteraciones celulares y son comparados con los demás tipos celulares (Knasmuller *et al.*, 2011), quizás esto se deba a la relación que tienen morfológicamente las YN a los MN.

El coeficiente de correlación de Pearson para tiempo de exposición (semanas) muestra una disminución de genotoxicidad (MN  $r=0.42$ ,  $p<0.05$  y YN  $r=0.62$ ,  $p<0.05$ ) en los grupos que tiene un periodo de exposición menor a medicamentos antineoplásicos (Figura 3); mientras que el coeficiente de correlación de Pearson para la edad, muestra un incremento de genotoxicidad (MN  $r=0.85$ ,  $p<0.05$  y YN  $r=0.87$ ,  $p<0.05$ ) en los grupos de mayor edad del personal expuesto (Figura 4).



**Figura 3. Resultado del coeficiente de correlación de Pearson en tiempo de exposición en MN ( $r= 0.42$ ,  $p<0.05$ ) y YN ( $r= 0.62$ ,  $p<0.05$ ).**

Este estudio demuestra que si el personal tiene periodos de exposición menos constantes con los medicamentos antineoplásicos, disminuye la genotoxicidad, reduciendo la probabilidad de afección de los medicamentos al personal encargado de su manipulación (Figura 3).

Por otro lado, al observar la correlación entre edad y genotoxicidad, se observa un incremento en el número de células conforme la edad del personal es más avanzada; además de una disminución en el número de células del personal que tiene una menor exposición a los antineoplásicos. Estos dos datos pueden estar correlacionados ya que si el personal se encuentra en una exposición constante desde edad temprana a antineoplásicos, estos medicamentos estarían afectando durante un largo periodo de tiempo, por lo que a edades avanzadas se encuentra una mayor afección de genotoxicidad y por lo tanto el incremento de MN y YN.

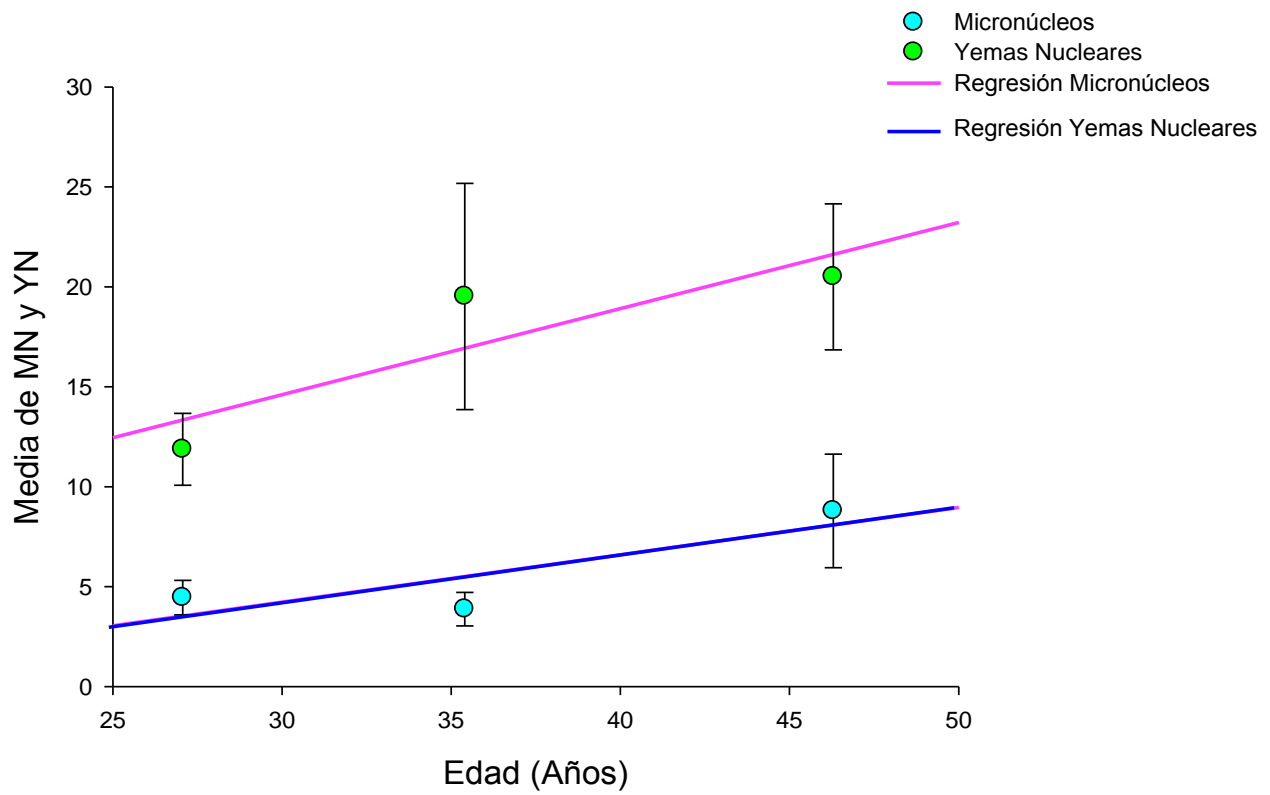
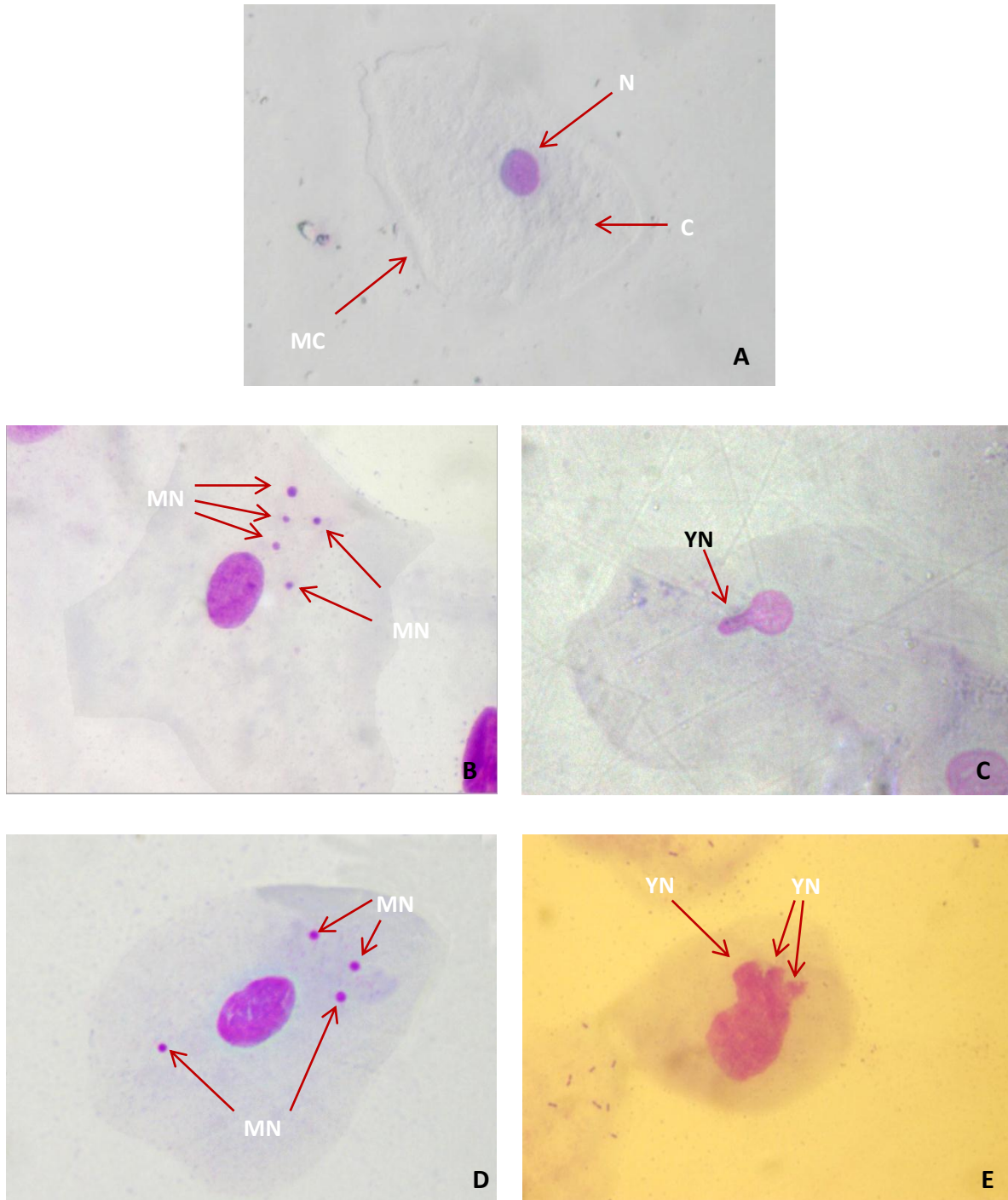


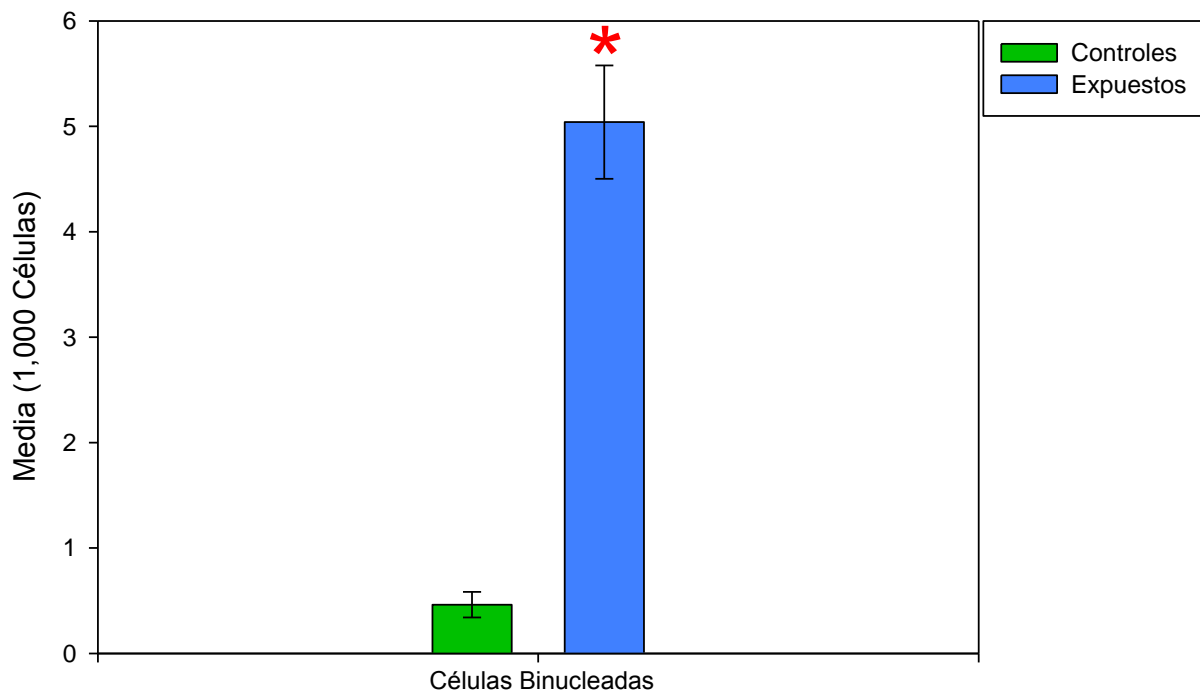
Figura 4. Resultado del coeficiente de correlación de Pearson en edad en MN ( $r= 0.85$ ,  $p<0.05$ ) YN ( $r= 0.87$ ,  $p<0.05$ ).



**Figura 5. Microfotografía de célula diferenciada (A), micronúcleos (B y D) y yemas nucleares (C y E) en células exfoliadas de la mucosa oral de enfermeras expuestas a medicamentos antineoplásicos. MN: Micronúcleos, YN: Yemas nucleares, N: Núcleo, C: Citoplasma y MC: Membrana citoplásmica (Campo claro 100 X). Laboratorio de Citogenética y Mutagénesis FESZ-UNAM.**

## 6.2 CITOSTATICIDAD

El valor asociado a defectos en la citocinesis es el de células binucleadas ya que su formación no implican una interacción directa con el ADN, sino que involucran la interferencia en los filamentos de actina y miosina II, del anillo contráctil (Alberts *et al.*, 2010). Al comparar la media en células binucleadas de los expuestos contra los controles ( $5.04 \pm 0.54$  vs  $0.462 \pm 0.12$ ), se encontró un aumento significativo en el personal expuesto (Tabla 3, Figura 6 y 9B).



**Figura 6. Media  $\pm$  error estándar de células binucleadas como reflejo de daño en la división y/o citostasis en células de mucosa oral de enfermeras expuestas y no expuestas a medicamentos antineoplásicos. “\*” Student  $p < 0.0005$ .**

El aumento significativo en células binucleadas, sugiere que existen alteraciones en la citocinesis durante la división de células basales en el estrato germinativo, debido al tiempo que las células tardan en llegar desde la capa basal hasta el estrato corneo (7-21 días) significaría que el daño se ha provocado tiempo atrás y que la relación absorción-efecto de los medicamentos ha sido constante y persistente.

El mecanismo de citocinesis está bien reportado y comprende cuatro etapas: iniciación, contracción, inserción de membrana y finalización. Durante anafase el anillo formado por filamentos de actina y miosina II se ensambla justo por debajo de la membrana plasmática. El anillo se contrae poco a poco y a la vez, se fusionan vesículas intracelulares con la membrana plasmática que insertan nueva membrana adyacente al anillo. Esta adición de membrana compensa el aumento de la superficie celular que acompaña a la división citoplasmática. Cuando la contracción del anillo se ha completado, la inserción y la fusión de membrana sella el hueco entre las células hijas, completándose la citocinesis (Alberts *et al.*, 2010).

Los mecanismos de los antineoplásicos sobre la citocinesis aún no están del todo esclarecidos. Franczkowka *et al.*, (2018) aplicando dosis menores a las establecidas de doxorubicina en cultivos de linfocitos con leucemia mieloide aguda, encontró que la forma de incorporación del medicamento al núcleo celular es por difusión pasiva, si la concentración no es suficiente y el tiempo de acción es menor, la doxorubicina no alcanza a afectar el núcleo celular pero si modifica la membrana plasmática generando su rigidez y por otro lado modifica los filamentos de actina del citoesqueleto.

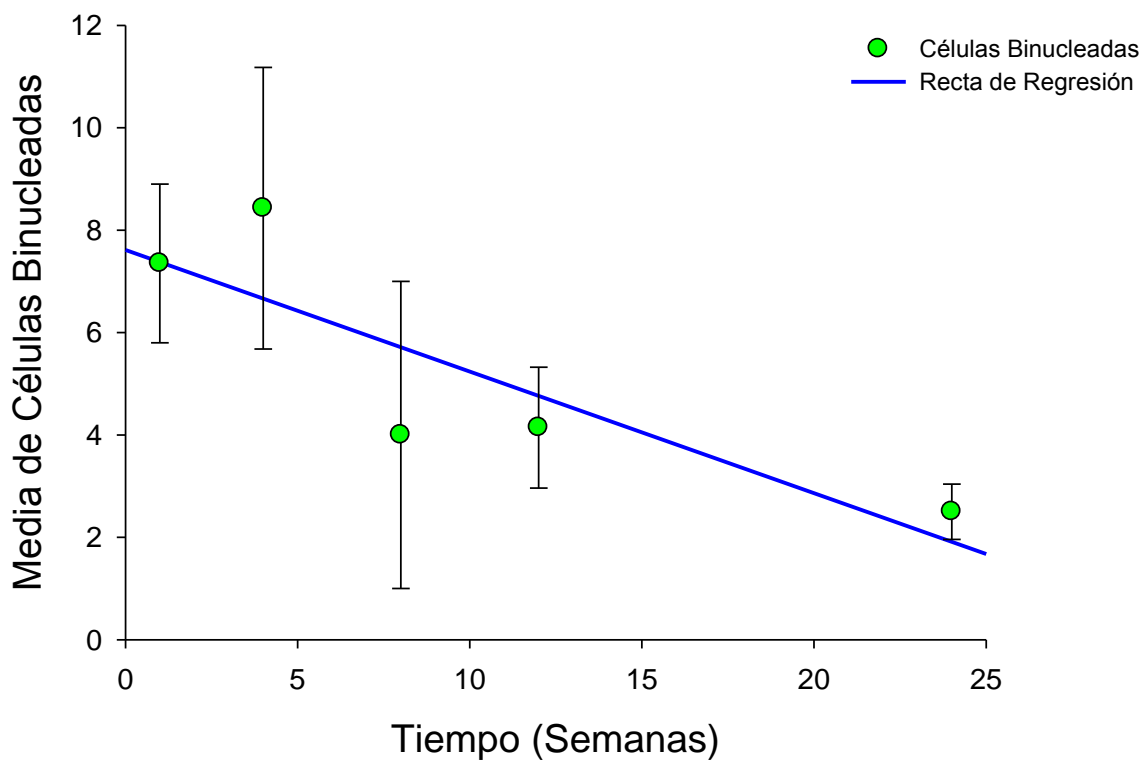
La acción de la doxorubicina sobre los filamentos sugiere que el modo de acción es multifactorial. Está reportado que modifica la estructura del ADN insertando su región tetracíclica en los pares de bases adyacentes (Franczkowka *et al.*, 2018), sin embargo, también la acción sobre los filamentos de actina y la rigidez en la membrana plasmática son componentes clave para investigar si otros medicamentos antineoplásicos que ya tienen modos de acción reportados, tienen acciones múltiples.

Por otro lado, Topham y Taylor (2013), al analizar estudios anteriores sobre cómo afectan o intervienen los medicamentos antineoplásicos en la mitosis y apoptosis, teorizan que la concentración de ciclina B1 es un componente clave para regular el proceso mitótico o bien para iniciar la cascada apoptótica. Ellos proponen que cuando una célula se encuentra en arresto mitótico prolongado por la acción de algún medicamento antineoplásico, la concentración de ciclina B1 se ve comprometida, esto depende de varios factores incluyendo el tipo de tejido; si decae la concentración de ciclina B1, la célula que se encuentra en arresto mitótico prolongado, regresa a ciclo celular en G1 con un número tetraploide, es decir, no se completa la citocinesis. A este proceso lo nombran “slippage” (o desliz). Por otro lado, si la



concentración de ciclina B1 se mantiene hasta que se active la señalización apoptótica, la célula entra en apoptosis.

El coeficiente de correlación de Pearson para tiempo de exposición (semanas), muestra una disminución de citostaticidad (células binucleadas  $r=0.85$ ,  $p<0.05$ ) en el personal que tiene menor tiempo de exposición a medicamentos antineoplásicos (Figura 7); mientras que el coeficiente de correlación de Pearson para edad, muestra un incremento de citostaticidad (células binucleadas  $r= 0.67$ ,  $p<0.05$ ) en los grupos de mayor edad (Figura 8).



**Figura 7. Resultado del coeficiente de correlación de Pearson para tiempo de exposición en células binucleadas ( $r= 0.85$ ,  $p<0.05$ ).**

Al analizar los resultados se puede asumir que los modos de acción de los antineoplásicos están presentes en el personal de enfermería expuesto comprometiendo no solo la integridad del ADN sino también las estructuras celulares involucradas en procesos de división. Esto se refuerza con los resultados del tiempo de exposición y la edad ya que sugieren la existencia de correlación entre mayor edad, mayor número de células

binucleadas, además de a menor tiempo de exposición, menor número de células binucleadas (Figuras 7 y 8).

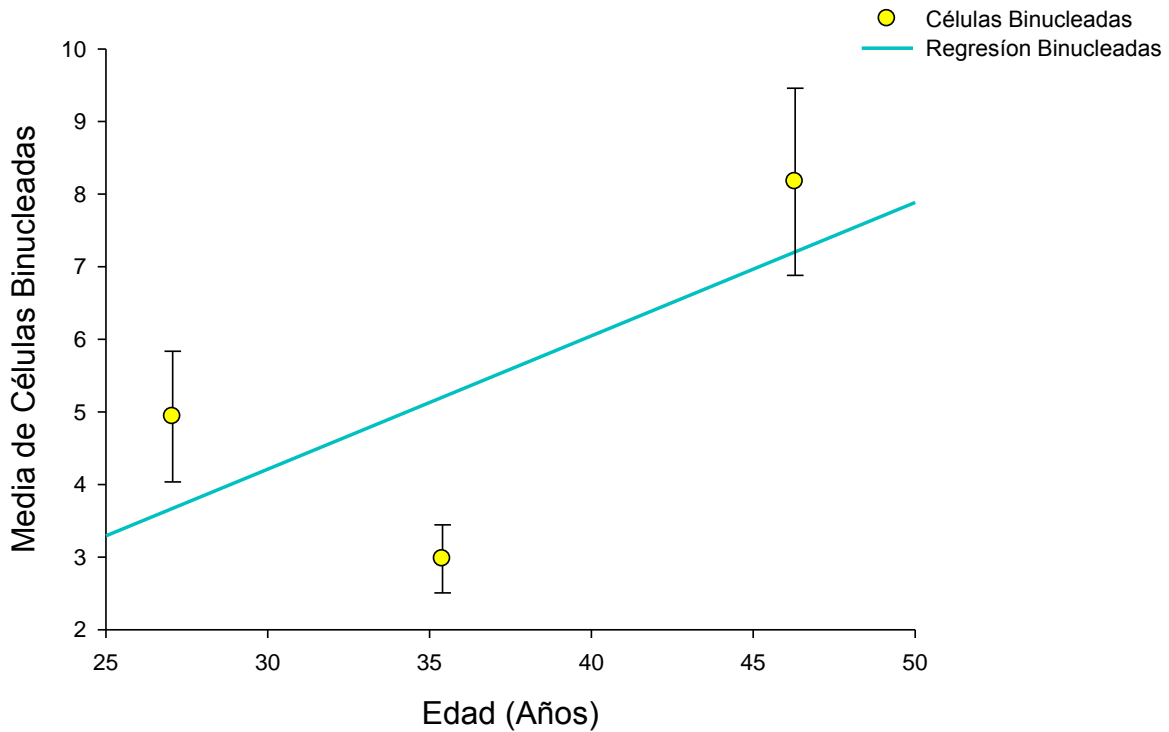


Figura 8. Resultado del coeficiente de correlación de Pearson para edad en células binucleadas ( $r= 0.67$ ,  $p<0.05$ ).

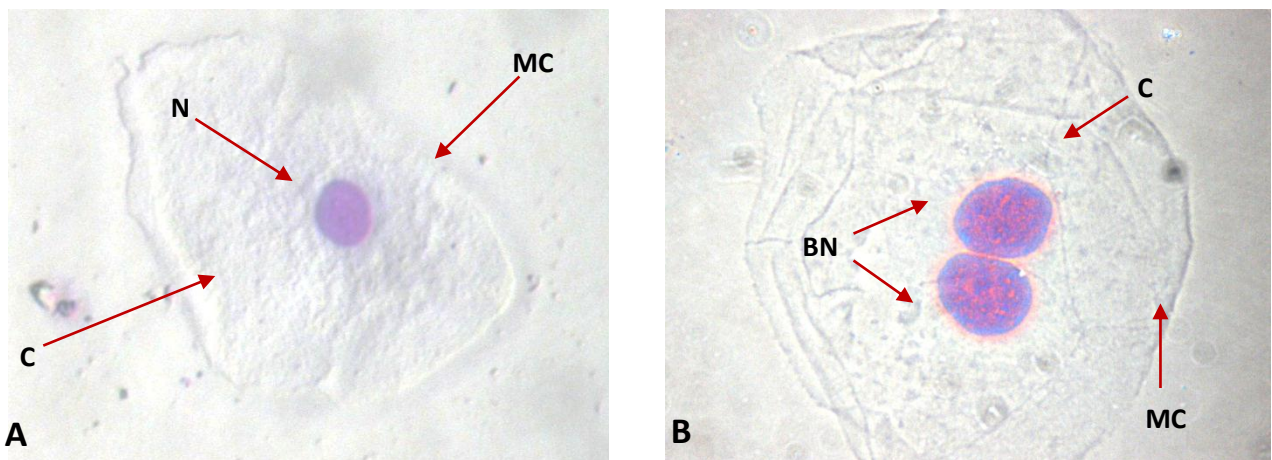
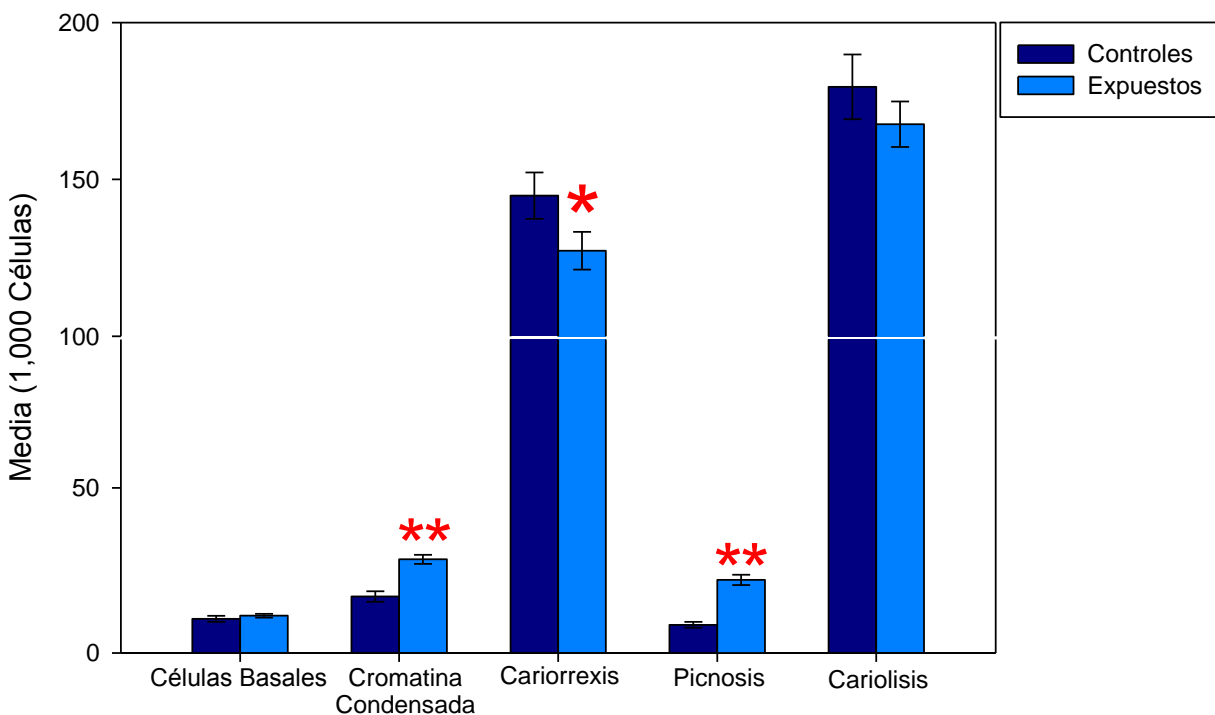


Figura 9. Microfotografía de célula exfoliada oral diferenciada (A), célula binucleada (B) BN: Binucleada, N: Núcleo, C: Citoplasma y MC: Membrana citoplásmica. (Campo claro en combinación con contraste de fases 100 X). Laboratorio de Citogenética y Mutagénesis FESZ-UNAM.

### 6.3 MUERTE CELULAR

Las células que están relacionadas con los tipos de muerte celular son la cromatina condensada, cariorrexis, picnosis y cariólisis. Estos tipos celulares están atribuidos a muerte celular por apoptosis (Tabla 3, Figuras 10 y 15), aunque la cariólisis también está asociada a necrosis. Los datos relacionados a este suceso, están aumentados significativamente en cromatina condensada ( $28.4 \pm 1.4$  vs  $17.10 \pm 1.6$ ) y picnosis ( $22.1 \pm 1.6$  vs  $8.51 \pm 0.88$ ) mientras que se encuentra disminuidas significativamente en cariorrexis ( $127.3 \pm 6.0$  vs  $144.8 \pm 7.4$ ) al comparar los valores del personal expuestos contra los controles. Los valores de células basales ( $11.27 \pm 0.56$  vs  $10.31 \pm 0.92$ ) y cariólisis ( $179.5 \pm 10$  vs  $167.6 \pm 7.2$ ), no demostraron tener diferencias significativas (Tabla 3, Figura 10).



**Figura 10. Media  $\pm$  error estándar de daño asociado a muerte celular en células de mucosa oral de enfermeras expuestas y no expuestas a medicamentos antineoplásicos. “t” Student \* $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.0005$ .**

Las células con cromatina condensada tiene poca o nula actividad trascricional y son células caracterizadas por un núcleo con un patrón estriado debido a áreas paralelas de

cromatina que están intensamente teñidas (Figura 15C) (Thomas *et al.*, 2009; Bolognesi *et al.*, 2013). La condensación de la cromatina se encuentra relacionada a procesos iniciales de apoptosis (Bolognesi *et al.*, 2013), y los cambios morfológicos propios de la apoptosis en la célula están fuertemente relacionadas con la activación de las caspasas ejecutoras (caspasas 3, 6 y 7) (Pérez, 2013). El incremento significativo de células con cromatina condensada sugiere que los medicamentos antineoplásicos ejercen citotoxicidad en el epitelio oral aumentando la apoptosis (etapas iniciales o tempranas).

Las células picnóticas son células con núcleo encogido intensamente teñido (Figura 15E); representa condensación irreversible de la cromatina en células que se encuentran en apoptosis. Aunque el significado biológico y mecanismo principal de la picnosis para la formación en células orales no está completamente entendido, se encuentra fuertemente relacionada con la cromatina condensada y se cree que precede a la cariorrexis (Thomas *et al.*, 2009; Bolognesi *et al.*, 2013). Al igual que las células con cromatina condensada, se encontró un incremento significativo en picnosis, reflejando actividad citotóxica de medicamentos antineoplásicos en el personal expuesto.

Las cariorrexis son células que se caracterizan por núcleos con cúmulos de cromatina (Figura 15D); su significado biológico aún no está completamente entendido (Holland *et al.*, 2008), pero el patrón nuclear es indicativo de la desintegración típica de estadios posteriores a la apoptosis (Thomas *et al.*, 2009; Bolognesi *et al.*, 2013). El núcleo se fragmenta en varias esferas densas; estos cambios morfológicos se acompañan de fragmentación de ADN en subunidades regulares, como resultado de rompimientos de hebras del ADN en las regiones de los lazos internucleosómicos (Pérez *et al.*, 2013).

Recordemos que en la estratificación del epitelio, dentro del estrato granuloso la célula comienza a perder el núcleo por medio de apoptosis, dando como resultado la formación de célula carioliática en el estrato corneo. Este proceso se da de manera normal y el objetivo es crear una capa final que esté en contacto con el ambiente. Para este proceso la fase previa a la cariólisis debe ser la cariorrexis. Los resultados reflejan un número de células cariorréticas significativamente menor comparada con el grupo control, esto sugiere alteraciones en fases avanzadas del proceso apoptótico provocadas por los medicamentos antineoplásicos que repercuten en la formación de células cariorréticas, bajando su frecuencia en el epitelio y alterando así el proceso natural de muerte y remplazo de las mismas. Se sabe que el epitelio oral se renueva en un periodo de 7 a 21 días (Thomas *et al.*,

2009; Bolognessi *et al.*, 2013), posiblemente el periodo de tiempo para regenerar el epitelio se vea modificado por la acción de los antineoplásicos.

Con los procesos anteriormente descritos, podemos atribuir daño al tejido epitelial causado por medicamentos antineoplásicos. El principal objetivo de los medicamentos antineoplásicos es generar citotoxicidad, ya sea por alteración estructural del ADN induciendo genotoxicidad, promoviendo los mecanismos de muerte celular, o bien generando citotoxicidad cuando el medicamento interactúa con estructuras u organelos celulares alterando la homeostasis de la célula activando también mecanismos de muerte celular (Benedí y Gomez del Rio, 2006a; Franczkowka *et al.*, 2018).

Por ejemplo, los antimetabolitos son fármacos que tienen una estructura similar a la de los componentes del metabolismo intermediario celular (tabla 2), estos interfieren en su metabolismo sustituyendo compuestos análogo (pirimidinas, purinas, adenosinas o folatos), alterando procesos metabólicos que concluyen con la activación de apoptosis (Benedí y Gomez del Rio, 2006a); otros antineoplásicos como los taxanos (docetaxel y paclitaxel) promueven la formación de microtúbulos al unirse a la  $\beta$ -tubulina generando microtúbulos excesivamente estables provocando la pérdida de función del huso mitótico, por consiguiente el arresto celular en metafase/anafase y activando la apoptosis (Benedí y Gomez del Rio, 2006b; Barrales y Soto, 2011).

Por otro lado, el coeficiente de correlación de Pearson para tiempo de exposición (semanas), muestra que las frecuencias de cromatina condensada ( $r=0.28$ ,  $p<0.05$ ) y picnosis ( $r=0.60$ ,  $p<0.05$ ) (Figura 11) disminuyen cuando existe menor exposición a agentes antineoplásicos, aunque en el caso de cariorrexis la frecuencia celular aumenta en periodos de exposición menor ( $r=0.48$ ,  $p<0.05$ ) (Figura 12), lo que reforzaría la idea de alteraciones en el proceso apoptótico, pero además sugiere un retraso en la cariorrexis (fase avanzada de apoptosis) reflejado en el aumento de la misma aún en periodos de menor exposición.

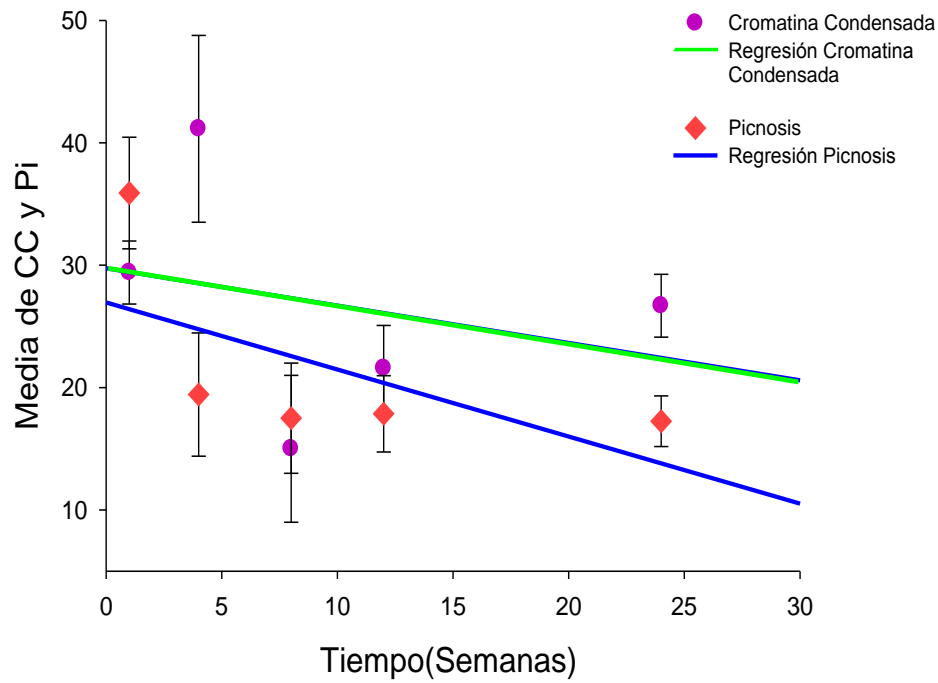


Figura 11. Resultado del coeficiente de correlación de Pearson para tiempo de exposición en células con cromatina condensada ( $r=0.28$ ,  $p<0.05$ ) y pycnosis ( $r= 0.60$ ,  $p<0.05$ )

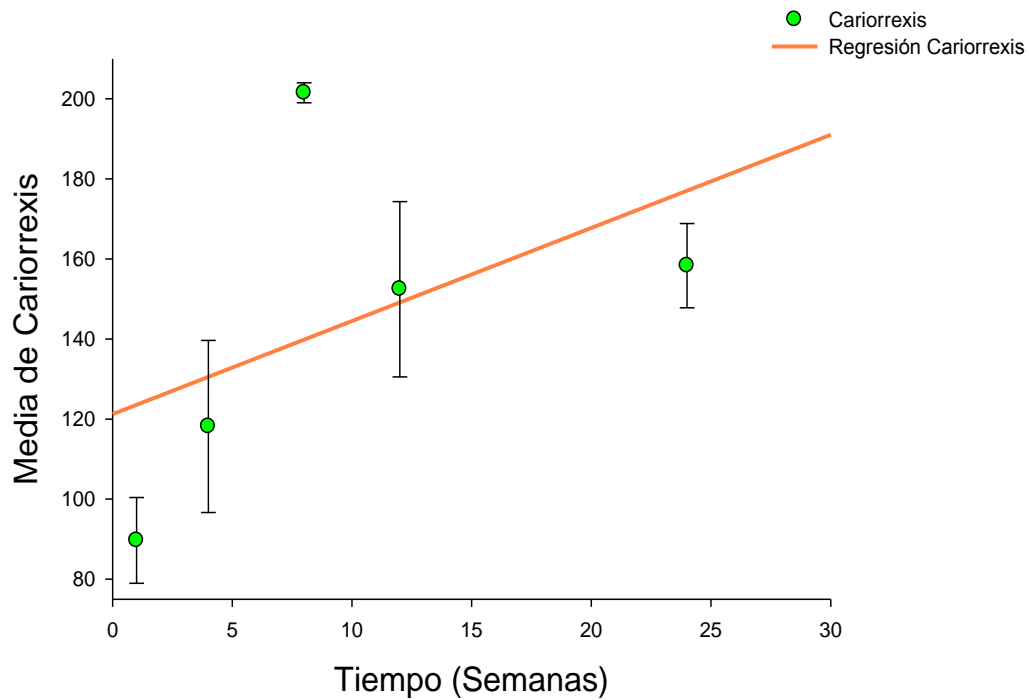
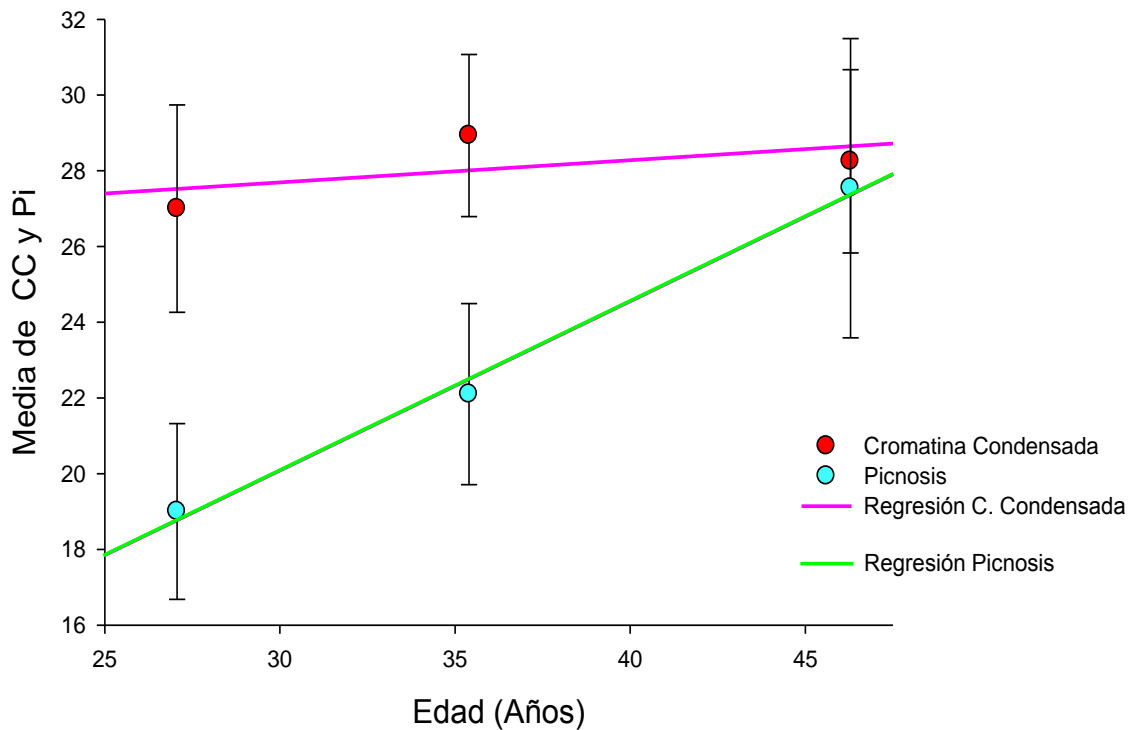
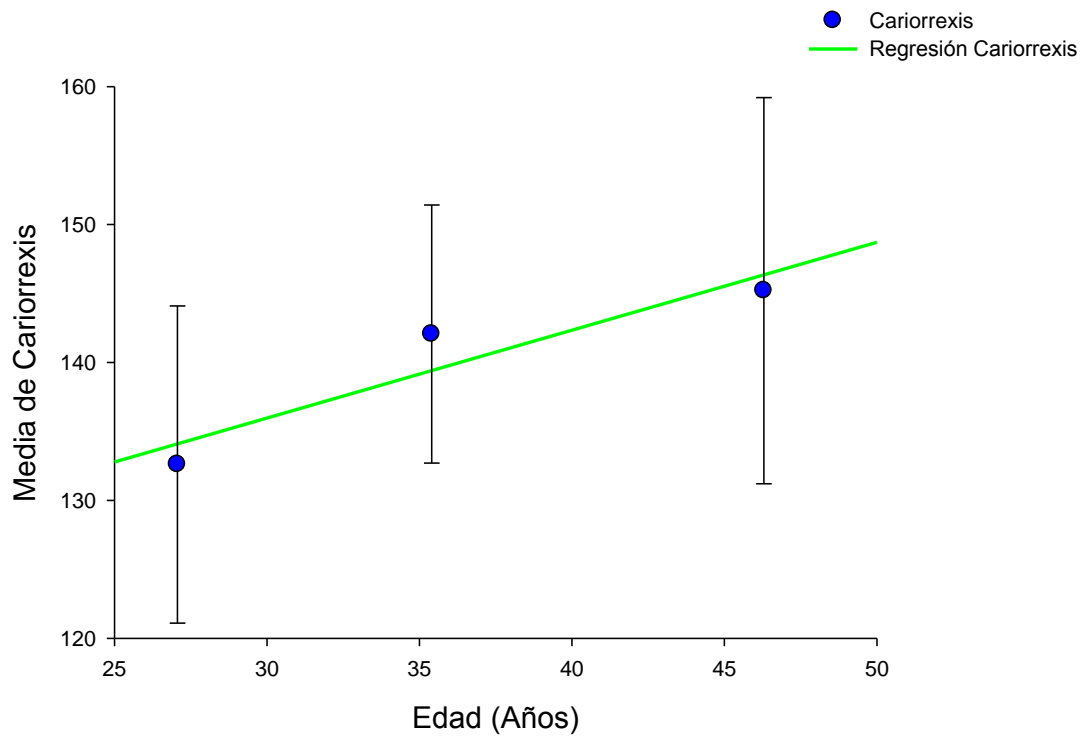


Figura 12. Resultado del coeficiente de correlación de Pearson para tiempo de exposición en cariorrexis ( $r= 0.48$ ,  $p<0.05$ )

Por último el coeficiente de correlación de Pearson para edad muestra que los medicamentos antineoplásicos causan mayor daño en individuos de edades avanzadas, ya que se encontró un incremento en la frecuencia de células asociadas a muerte celular (cromatina condensada  $r=0.57$ ,  $p<0.05$ , picnosis  $r=0.99$ ,  $p<0.05$  y cariorrexis  $r=0.93$ ,  $p<0.05$ ) en personal con mayor edad (Figura 13 y 14).



**Figura 13. Resultado del coeficiente de correlación de Pearson para edad en células con cromatina condensada ( $r= 0.57$ ,  $p<0.05$ ) y picnosis ( $r=0.99$ ,  $p<0.05$ ).**



**Figura 14. Resultado del coeficiente de correlación de Pearson para edad en cariorrexis ( $r= 0.93$ ,  $p<0.05$ )**



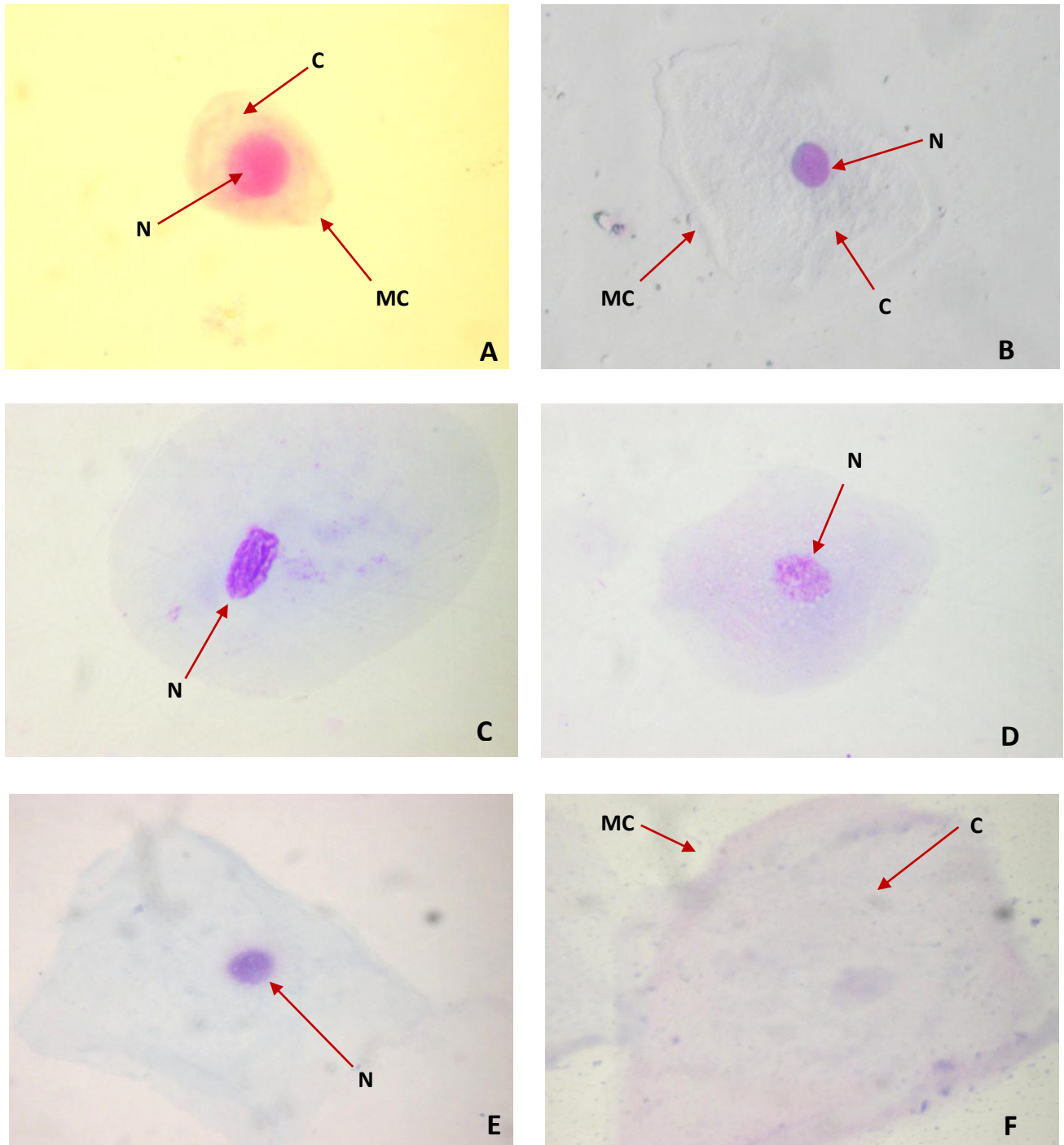


Figura 15. Microfotografía de célula basal (A), célula diferenciada (B), célula cromatina condensada (C), célula cariorréxica (D), célula picnótica (E) y célula cariolítica (F) de la mucosa oral de enfermeras expuestas a medicamentos antineoplásicos. N: Núcleo, C: Citoplasma y MC: Membrana citoplásmica (Campo claro 100X). Laboratorio de Citogenética y Mutagénesis FESZ-UNAM.

Como se constata en este estudio, los valores asociados a genotoxicidad, citostaticidad y muerte celular, están incrementados significativamente en los grupos de expuestos en relación con los controles, debido a la farmacocinética de los antineoplásicos. Los antineoplásicos más comúnmente usados por el personal de enfermería de nuestro estudio se muestra en la tabla 2. Sin embargo para aumentar la probabilidad de eliminar el problema neoplásico, los mismo servicios de oncología y hematología, hacen mezclas entre estos antineoplásicos, lo que genera que la interacción metabólica en el organismo de los pacientes, así como del personal encargado de la administración, sea más severa, resultando una mayor probabilidad de ser afectados.

Este estudio ayudaría a predecir estados precarcinógenos ya sea en el epitelio oral, tracto digestivo o bien, en algún otro tejido que se encuentre en constante renovación.

**Tabla 3. Alteraciones nucleares en personal de enfermería expuesto a medicamentos antineoplásicos en células exfoliadas de mucosa oral en 2000 células evaluadas.**

Grupos	Genotoxicidad		Citostaticidad	Citototoxicidad				
	MN	YN	Células Binucleadas	Células Basales	Cromatina Condensada	Cariorrexis	Picnosis	Cariolisis
Control	0.50±0.14	2.23±0.48	0.46±0.12	10.31±0.92	17.10±1.6	144.8±7.4	8.51±0.88	179.5±10
Expuesto	5.26±0.82**	16.8±2.5**	5.04±0.54**	11.27±0.56	28.40±1.4**	127.3±6.0*	22.1±1.6**	167.6±7.2

“t” Studen \*p<0.05, \*\*p<0.0005, datos en  $\bar{X} \pm EE$ , Expuestos n=100, Controles n=39.

## 7. CONCLUSIONES

- Los medicamentos antineoplásicos fueron capaces de inducir genotoxicidad en el personal de enfermería expuesto laboralmente, evidenciada por la presencia de micronúcleos y yemas nucleares.
- Los medicamentos antineoplásicos provocaron defectos en la citocinesis evidenciado por la alta frecuencia de células binucleadas por lo se comprueba la actividad citostática que los caracteriza.
- La muerte celular por apoptosis quedó evidenciada por las modificaciones en las frecuencias de cromatina condensada, cariorrexis y picnosis, en el personal laboralmene expuesto.
- Se observó una relación entre la genotoxicidad, cistaticidad y citotoxicidad y el tiempo de exposición.
- Se observó una relación entre la genotoxicidad, citostaticidad y citotoxicidad con y edad del personal laboralmente expuesto.
- El ensayo de BMCyt/MNxl se puede implementar como un biomarcador de exposición laboral en trabajadores en riesgo.

Finalmente mediante el ensayo de micronúcleos en células exfoliadas de la mucosa oral (BMCyt) pudimos comprobar que la exposición a agentes antineoplásicos en la salud del personal ocupacionalmente expuesto, causa efecto genotóxico, citostático y citotóxico. Que posiblemente estén relacionadas con la manifestación en un futuro próximo, de enfermedad crónica degenerativa.

## 8. PERSPECTIVAS

- Establecer si entre la mezcla de antineoplásicos, existen efectos sinérgicos que provoquen mayor actividad genotóxica, citostática y/o citotóxica.
- Investigar los procesos bioquímicos-moleculares que intervengan en los cambios morfológicos implicados en la apoptosis (cromatina condensada, picnosis, cariorrexis y cariólisis).
- Aplicar técnicas de citogenética molecular como FISH (Hibridación *in situ* con fluorescencia) para establecer el origen de los MN y YN del epitelio oral, y poder asociarlos específicamente con ciertos antineoplásicos.
- Ensayar pruebas bioquímicas que permitan identificar metabolitos en fluidos (orina por ejemplo) de (los) antineoplásico (s) más utilizado (s) y probarlos en células *in vitro*.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Biología molecular de la célula. Omega. 5ª edición. 2010; 1093-1097.
- Alcántar-Zavala MLA, Fraga-Alcántar JO, Ruiz-Recéndiz MJ, Huerta-Baltazar MI, Montoya-Ramírez GE, Roldán-Reyes E. Genotoxicidad oral asociada con la edad en profesionales de enfermería que manejan antineoplásicos. Paraninfo digital monográficos de investigación en salud. 2017; 27: 245-249.
- ASHP. Technical assistance bulletin on handling cytotoxics and hazardous drugs. Am J Hosp Pharm. 1990; 47: 1033-49.
- Barrales HJ, Soto M. Bioquímica de los taxoides utilizados contra el cáncer. REB. 2011; 30(1): 12-20.
- Benedí J, Gómez del Rio MA. Fármacos Antineoplásicos (I) Farmacia Profesional. 2006a; 20(2): 60-64.
- Benedí J, Gómez del Rio MA. Fármacos Antineoplásicos (II) Farmacia Profesional. 2006b; 20(3): 42-46.
- Black DJ, Livingston RB. Antineoplastic drugs in 1990. A review (part I). Drugs. 1990; 39: 489- 501.
- Bolognesi C, Knasmueller S, Nersesyam A, Thomas P, Fenech M, The HUMNxl scoring criteria for different cell types and nuclear anomalies in the buccal micronucleus cytome assay- An update and expanded photogallery. Mutation Research. 2013; 753: 100-113.
- Bos RP, Sessink PJM. Biomonitoring of occupational exposure to Cytostatic anticancer drugs. Rev Environm Health. 1997; 12 (1):43- 57.
- Cairns J. Mutation selection and the natural history of cancer. Nature. 1975; 255: 197–200.

- Chen W, Tang X, Liu Q. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57:235.
- Conde-Estévea D. y Mateu-de Antonio J. Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos. *Farmacia Hospitalaria.* 2012; 36 (1): 34-42.
- De Armas F. Bioseguridad y manejo de citostáticos. *Biomedicina.* 2014; 8: 6-16.
- Dominguez A, Batista A, Carnesoltas D, Romero LI, Lóriega E, Cuello D, Landrove Y, García L. Efectos citogenéticos por exposición ocupacional a citostáticos. *Rev Med IMSS.* 2004; 42: 487-492.
- Fenech M, Kirsch-Volders M, Natarajan AT, Surralles J, Crott JW, Parry J, Norppa H, Eastmond DA, Tucker JD y Thomas P. Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. *Mutagenesis.* 2011; 26-1: 125-132.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers CD, Parkin D. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Year. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. 2010. Last accessed 8/17/2010.
- Fox M, Scott D. The genetic toxicology of nitrogen and sulphur mustard. *Mutation Research.* 1980; 75: 131-168.
- Fraczkowska K, Bacia M, Przybylo M, Drabik D, Kaczorowska A, Rybka J, Stefanco E, Drobczynski S, Masajada J, Podbielska H, Wrobel T, Kopaczynska M. Alteraions of biomecanic in cancer and normal cell induced by doxorubicin. *Biomedicine y Pharmacotherapy.* 2018; 97: 1195-1203.
- González JM, Borroto JI, Creus A, Marcos R. Genotoxic evaluation of the furylethylene derivative 2-furyl-1- nitroethene in cultured human lymphocytes. *Mutation Research.* 2001; 497(1-2): 177-184.
- Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 9 ed. México: Mc Graw- Hill Interamericana. 1998; 1301- 67.

- Hintzsche H, Stopper H. Micronucleus frequency in buccal mucosa cells of mobile phone users. *Toxicology Letters*. 2010; 193: 124–130.
- Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, Knasmueller S, Fenech M. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutation Research*. 2008; 659: 93–108.
- Indulski JA, Lutz W. The biomarkers detecting early changes in the human organism exposed to occupational carcinogens. *Cent Eur J Public Health*. 1999; 7(4): 221-224.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* . 2011; 61: 69-90.
- Knasmuller S, Holland N, Wultsh G, Jandl B, Burgaz S, Misik M, Nersesyanyan A. Use of nasal cell in micronucleus assay and other genotoxicity studies. *Mutagenesis*. 2011; 2(1): 231-238.
- Lindberg, H, Wang X, Järventaus H, Falck G, Norppa H, Fenech M. Origin of nuclear buds and micronuclei in normal and folate-deprived human lymphocytes. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2007; 617 (1-2): 33-45.
- Lodish, Berk, Matsudaira, Kaiser, Krieger, Scott, Zipursky, Darnell. *Biología Celular y Molecular*. Médica Panamericana. Buenos Aires Argentina. 2005; 1092-1095.
- Majer BJ, Laky B, Knasmuller S, Kassie F. Use of the micronucleus assay with exfoliated epithelial cells as a biomarker for monitoring individuals at elevated risk of genetic damage and in chemoprevention trials. *Mutation Research*. 2001; 489(2-3): 147-172.
- Marques S, Oliveira NG, Chaveca T, Rueff J. Micronuclei and sister chromatid exchanges induced by capsaicin in human lymphocytes. *Mutation Research* 2002; 517(1-2): 39-46.

- Martell LC, Arencibia A. Aspectos a tener en cuenta en la atención de enfermería durante la quimioterapia en pediatría. *Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2014; 30(2): 114-124
- Martínez MT, García F, Hernández MJ. Citostáticos. *Enfermería Global*. Hospital Universitario Virgen Arrixaca. Murcia España. 2002; 1-16.
- Masters BR, Gonnord G, Corcuff P. Three-dimensional microscopic biopsy of in vivo human skin: a new technique based on a flexible confocal microscope. *Journal of Microscopy*. 1997; 185: 329–338.
- Matos LE. Riesgo de cáncer en exposiciones ocupacionales. *Rev Gerencia Ambiental*. 1997; 5(33): 36-42.
- Murata M, Suzuki T, Midorikawa K, Oikawa S, Kawanishi S. Oxidative DNA damage induced by a hydroperoxide derivative of cyclophosphamide. *Free Radic. Biol. Med*. 2004; 37: 793–802.
- Nersesyan AK. Occupational genotoxicity risk evaluation through the comet assay and the micronucleus test. *Genet Mol Res*. 2005; 4(2): 174-6.
- Norppa HM, Falck GC. What do human micronuclei contain? *Mutagenesis*. 2003; 18 (3): 221–233.
- Pérez JL. *Manual de patología general*. Elsevier Masson. 7ª edición. 2013; 63-71.
- Pisani P, Pearce N, Matos E, Vainio H, Boffetta P, Kogevinas M. Burden of cancer in developing countries. *Occupational cancer in developing countries*. Lyon, Italy. IARC Scientific Publication. 1994; 129.
- Povirk LF, Shuker DE. DNA damage and Mutagenesis Induced by Nitrogen Mustards. *Mutation Research*. 1994; 318. 205-226
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology*. 4 ed. London: Living Stone publisher. 2001; 663-81.
- Rodríguez IC, Valdez Y, Samira P, Derich S. Citostáticos: medicamentos riesgosos. *Revista cubana de medicina*. 2004; 43: 2-3.



- Rosin MP. The use of the micronucleus test on exfoliated cells to identify anti-clastogenic action in humans: a biological marker for the efficacy of chemopreventive agents. *Mutation Research*. 1992; 267: 265–276.
- Schwartz S, Waxman DJ. Cyclophosphamide Induces Caspase 9-Dependent Apoptosis in 9L Tumor Cell. *Molecular Pharmacology*. 2001; 60: 1268-1279.
- Sessink PJ, Bos RP. Drugs hazardous to healthcare workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatics drugs. *Drug Safety*. 1999; 20 (4): 347-59.
- Shojaei AH. Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review. *J. Pharmacology and Pharmacy*. 1998; 1: 15–30.
- Sorsa M, Hemminki K, Vainio H. Occupational exposure to anticancer drug–potential and real hazards. *Mutation Research*. 1985; 154: 135–149.
- Spivack SD, Hurteau GJ, Jain R, Kumar SV, Aldous KM, Gierthy JF, Kaminsky LS. Gene-environment interaction signatures by quantitative mRNA profiling in exfoliated buccal mucosal cells. *Cancer Research*. 2004; 64: 6805–6813.
- Squier CA, Johnson NW, Hopps RM. *Human Oral Mucosa: Development, Structure and Function*. Blackwell Scientific, Oxford, United Kingdom, 1976; 7–44.
- Thomas P, Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, Knasmueller S, Fenech M. Buccal micronucleus cytome assay. *Nature Protocols*. 2009; 4-6: 825-837.
- Tolbert PE, Shy CM, Allen JW. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. *Mutation. Research*. 1992; 271: 69–77.
- Topham CH, Taylor SS. Mitosis and apoptosis: how is the balance set?. *Current Opinion in Cell Biology*. 2013; 25: 780-785.
- Torres-Bugarín O, Ramos-Ibarra ML. Utilidad de la prueba de micronúcleos y anomalías nucleares en células exfoliadas de mucosa oral en la evaluación de daño genotóxico y citotóxico. *Int. J. Morphol.* 2013; 31(2):650-657.

- Torres-Bugarín O, Zavala-Cerna MG, Macriz-Romero N, Flores-García A, Ramos-Ibarra ML. Procedimientos básicos de la prueba de micronúcleos y anormalidades nucleares en células exfoliadas de mucosa oral. *El Residente*. 2013; 8(1): 4-11.
- Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Corelle C. Antineoplastic drugs handling protections after OSHA guidelines. Comparison by profession, handling activity and work site. *J Occup Med*. 1992; 34 (2): 149- 55.
- Veiro JA, Cummins PG. Imaging of skin epidermis from various origins using confocal laser scanning microscopy. *Dermatology*. 1994; 189: 16–22.
- Vondracek M, Xi Z, Larsson P, Baker V, Mace K, Pfeifer A, Tjälve H, Donato MT, Gomez-Lechon MJ, Grafström RC. Cytochrome P450 expression and related metabolism in human buccal mucosa. *Carcinogenesis*. 2001; 22: 481–488.
- World Health Organization. *The Global Burden of Disease: 2004 Update*. Geneva: World Health Organization. 2008.

## 10. ANEXOS

### 10.1 Consentimiento informado, personal no expuesto a antineoplásicos.



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO  
CAMPUS CELAYA – SALVATIERRA  
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUDE INGENIERÍAS  
DOCTORADO EN CIENCIAS DE ENFERMERÍA

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO, PERSONAL NO EXPUESTO**

**“AUTOCUIDADO EN LA PREPARACIÓN Y MANEJO DE CITOSTÁTICOS Y SU RELACIÓN CON GENOTOXICIDAD EN EL PERSONAL DE ENFERMERÍA”**

Al firmar este documento, doy mi consentimiento para participar en este proyecto de investigación, invitándoseme previamente a que utilice el tiempo necesario para notificar mi decisión de manera libre y voluntaria sobre la inclusión o no dentro de este proyecto. Se me ha explicado que dicho proyecto ha sido autorizado después de una exhaustiva revisión por parte del Comité Académico Interinstitucional del Doctorado en Ciencias de Enfermería de la Universidad de Guanajuato.

Se me ha comunicado que personal de enfermería expuesto a citostáticos de las siguientes instituciones del sector salud participarán en este estudio: Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”, Centro Estatal de Atención Oncológica, Hospital General “Dr. Miguel Silva”, Hospital de la Mujer y Hospital General “Vasco de Quiroga del ISSSTE y que todas ellas han autorizado de manera formal y por escrito la ejecución del proyecto, dicho permiso se obtuvo a través del Comité de Ética Estatal o de la institución según corresponda.

Me fue dado a conocer el objetivo de la investigación el cual consiste en: analizar el autocuidado en la preparación y manejo de citostáticos y su relación con genotoxicidad en el personal de enfermería, sin embargo, como el estudio es epidemiológico de casos y controles, he sido seleccionada dentro del grupo no expuesto para participar en dicha investigación en virtud de que

de cumplimiento con los requisitos necesarios para la misma. También se me ha informado sobre el derecho que poseo de que aún, después de que se haya iniciado la investigación, puedo declinar a continuar en la misma, sin que esto tenga repercusiones en mi persona.

Se me ha avisado que las muestras me serán tomadas de sangre venosa periférica (cinco mililitros) y de la mucosa oral para ser analizados en el Laboratorio de Citogenética y Mutagénesis de la Facultad de Estudios Superiores de Zaragoza (FEZ Zaragoza) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Para la toma de muestras sanguíneas, se me ha solicitado que informe a la persona responsable de la investigación sobre la presencia de alguna infección durante los ocho días previos a la toma de las muestras para diferir su obtención una semana después de que haya cedido dicho evento; también que comunique si he recibido tratamiento con antibióticos, ya que, en tal caso, la recolección sanguínea se hará 15 días posteriores al término del mismo. De igual manera, se me solicitó que no ingiriera ningún tipo de bebidas alcohólicas 24 horas previas a la obtención de la muestra y que, en caso contrario, lo notifique para postergar su recolección por espacio de un día. Igualmente, se me ha invitado a informar sobre la ministración de algún tipo de vacuna durante las tres semanas previas a la obtención de las muestras, para que estas sean recolectadas al cumplir un mes después de su aplicación. Asimismo, se me pidió que no realizara ningún tipo de actividad deportiva (ejercicio aeróbico de bajo, mediano o alto impacto) 24 horas previas a la recolección y que en caso de que esto sucediera, lo notifique para programar su obtención un día después de dicho acontecimiento.

En relación a la toma de muestras de la cavidad oral, se me ha notificado que se obtendrán con un cepillo especial (citobrush), raspando suavemente la zona de los carrillos, previo a lo cual, me realizaré un aseo de la boca con un cepillo y crema dental y al final me llevaré a cabo un enjuague bucal con solución fisiológica; asimismo, se me ha comentado que el riesgo es mínimo en ambos procedimientos.

Me han manifestado que el lugar asignado para la obtención de las muestras será mi centro de trabajo, en el servicio de adscripción, durante mi turno laboral y que en el supuesto caso de presentar algún problema durante los procedimientos y derivado de ellos, la atención será brindada por el profesional de la salud responsable de la investigación.

Se me ha avisado que los beneficios que obtendrá el personal de enfermería expuesto con la realización del estudio, es la detección de genotoxicidad y que se pretende gestionar con las autoridades competentes, rotaciones frecuentes del personal que prepara y maneja citostáticos, para con ello, disminuir la presencia de dicha condición, además, incidir en relación a la mejora de las condiciones ambientales y de la dotación de material y equipo ideales para dichos fármacos. Me han explicado que los datos obtenidos serán custodiados por el investigador responsable de la

investigación y se me ha garantizado discreción y confidencialidad sobre mi identificación, de tal forma que solamente este profesional tendrá acceso a lo anteriormente señalado, poder que le he conferido al firmar esta carta de consentimiento informado. Asimismo, se me ha comentado que una vez que se procesen las muestras, su desecho será de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM 087 referente a los residuos peligrosos biológico – infeccioso (RPBI). Entiendo que los resultados de la investigación me serán proporcionados si los solicito al investigador responsable al término del estudio y una vez que estos hayan sido publicados en revistas científicas; estos datos serán conservados durante cinco años, transcurrido dicho tiempo, serán destruidos.

---

Nombre y firma de la entrevistada

---

ME. Ma. Lilia Alicia Alcántar Zavala  
Responsable de la investigación

---

Nombre y firma del testigo

---

Nombre y firma del testigo

Se me ha notificado que, para consulta de dudas sobre la ejecución del protocolo, por favor me dirija con la persona responsable de la investigación para que dé respuesta a las interrogantes que plantee.

## **10.2 Consentimiento informado, personal expuesto a antineoplásicos.**

**UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO CAMPUS CELAYA – SALVATIERRA**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD E INGENIERÍAS**

**DOCTORADO EN CIENCIAS DE ENFERMERÍA**

### ***CONSENTIMIENTO INFORMADO, PERSONAL EXPUESTO***

**“AUTOCUIDADO EN LA PREPARACIÓN Y MANEJO DE CITOSTÁTICOS Y SU RELACIÓN CON GENOTOXICIDAD EN EL PERSONAL DE ENFERMERÍA”**

Al firmar este documento, doy mi consentimiento para participar en este proyecto de investigación, invitándome previamente, a que utilice el tiempo necesario para notificar mi decisión de manera libre y voluntaria sobre la inclusión o no dentro de este estudio. Se me ha explicado que este proyecto ha sido autorizado después de una exhaustiva revisión por parte del Comité Académico Interinstitucional del Doctorado en Ciencias de Enfermería de la Universidad de Guanajuato.

Se me ha comunicado que personal de enfermería de las siguientes instituciones del sector salud en Morelia, Michoacán participarán en este estudio: Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”, Centro Estatal de Atención Oncológica, Hospital General “Dr. Miguel Silva”, Hospital de la Mujer y Hospital General “Vasco de Quiroga del ISSSTE y que todas ellas han autorizado de manera formal y por escrito la ejecución del proyecto, dicho permiso se obtuvo a través del Comité de Ética Estatal o de la institución según corresponda.

Me fue dado a conocer el objetivo de la investigación el cual consiste en: analizar el autocuidado en la preparación y manejo de citostáticos y su relación con genotoxicidad en el personal de enfermería y que he sido seleccionada para participar en dicha investigación en virtud de que de cumplo con los requisitos necesarios para la misma. También se me ha informado sobre el derecho que poseo de que aún, después de que se haya iniciado la investigación, puedo declinar a continuar, sin que esto tenga repercusiones en mi persona.

Se me ha avisado que las muestras me serán tomadas de sangre venosa periférica (cinco mililitros) y de la mucosa oral para ser analizados en el Laboratorio de Citogenética y Mutagénesis de la Facultad de Estudios Superiores de Zaragoza (FEZ Zaragoza) de la Universidad Nacional Autónoma

de México (UNAM).

Para la toma de la muestra sanguínea, se me ha solicitado que informe a la persona responsable de la investigación, sobre la presencia de alguna infección durante los ocho días previos a la toma de la misma para diferir su obtención una semana después de que haya cedido dicho evento; también que comunique si he recibido tratamiento con antibióticos, ya que, en tal caso, la recolección sanguínea se hará 15 días posteriores al término del mismo. De igual manera, se me solicitó que no ingiriera ningún tipo de bebidas alcohólicas 24 horas previas a la obtención de la muestra y que, en caso contrario, lo notifique para postergar su recolección por espacio de un día. Igualmente, se me ha invitado a informar sobre la ministración de algún tipo de vacuna durante las tres semanas previas a la obtención de las muestras, para que estas sean recolectadas al cumplir un mes después de su aplicación. Asimismo, se me pidió que no realice ningún tipo de actividad deportiva (ejercicios aeróbicos de bajo, mediano o alto impacto) 24 horas previas a la recolección y que en caso de que esto sucediera, lo notifique para programar su obtención un día después de dicho acontecimiento.

En relación a la toma de muestra de la cavidad oral, se me ha notificado que se obtendrán con un cepillo especial (citobrush), raspando suavemente la zona de ambos carrillos, previo a lo cual, me realizaré un aseo bucal con un cepillo y crema dental realizándome dos enjuagues con agua simple y al final uno con solución fisiológica; asimismo, se me ha comentado que el riesgo es mínimo en ambos procedimientos.

Me han manifestado que el lugar asignado para la obtención de las muestras será mi centro de trabajo, durante mi turno laboral y que en el supuesto caso de presentar algún problema durante los procedimientos y derivado de ellos, la atención será brindada por el profesional de la salud responsable de la investigación.

Se me ha avisado que los beneficios que obtendrá el personal de enfermería con la realización del estudio, es la detección de genotoxicidad y que se pretende gestionar con las autoridades competentes, rotaciones frecuentes del personal que prepara y maneja citostáticos, para con ello, disminuir la presencia de dicha condición, además, incidir en relación a la mejora de las condiciones ambientales e institucionales, así como de la dotación de material y equipo ideales para la preparación y manejo de dichos fármacos.

Me han explicado que los datos obtenidos serán custodiados por el investigador responsable de la investigación y se me ha garantizado discreción y confidencialidad sobre mi identidad, de tal forma, que solamente este profesional tendrá acceso a lo anteriormente señalado, poder que le he conferido al firmar esta carta de consentimiento informado. Asimismo, se me ha comentado que una vez que se procesen las muestras, su desecho será de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM 087, referente a los residuos peligrosos biológico – infeccioso (RPBI). Entiendo que los datos

serán conservados durante cinco años, transcurrido dicho tiempo, serán destruidos.

Se me ha notificado que en el supuesto caso de que me sea detectada alguna alteración en el ADN, no se puede afirmar categóricamente que sea producto del contacto con citostáticos, por lo cual, los resultados obtenidos, no podrán ser utilizados para una eventual demanda en contra de la institución para la cual laboro, ya que con esta investigación se pretende contar con información que permita el mejoramiento de las condiciones de trabajo a través de su gestión ante las autoridades correspondientes.

---

Nombre y firma de la entrevistada

---

ME. Ma. Lilia Alicia Alcántar Zavala  
Responsable de la investigación

---

Nombre y firma del testigo

---

Nombre y firma del testigo

Se me ha notificado que, para consulta de dudas sobre la ejecución del protocolo, por favor me dirija con la persona responsable de la investigación para que dé respuesta a las interrogantes que plantee.



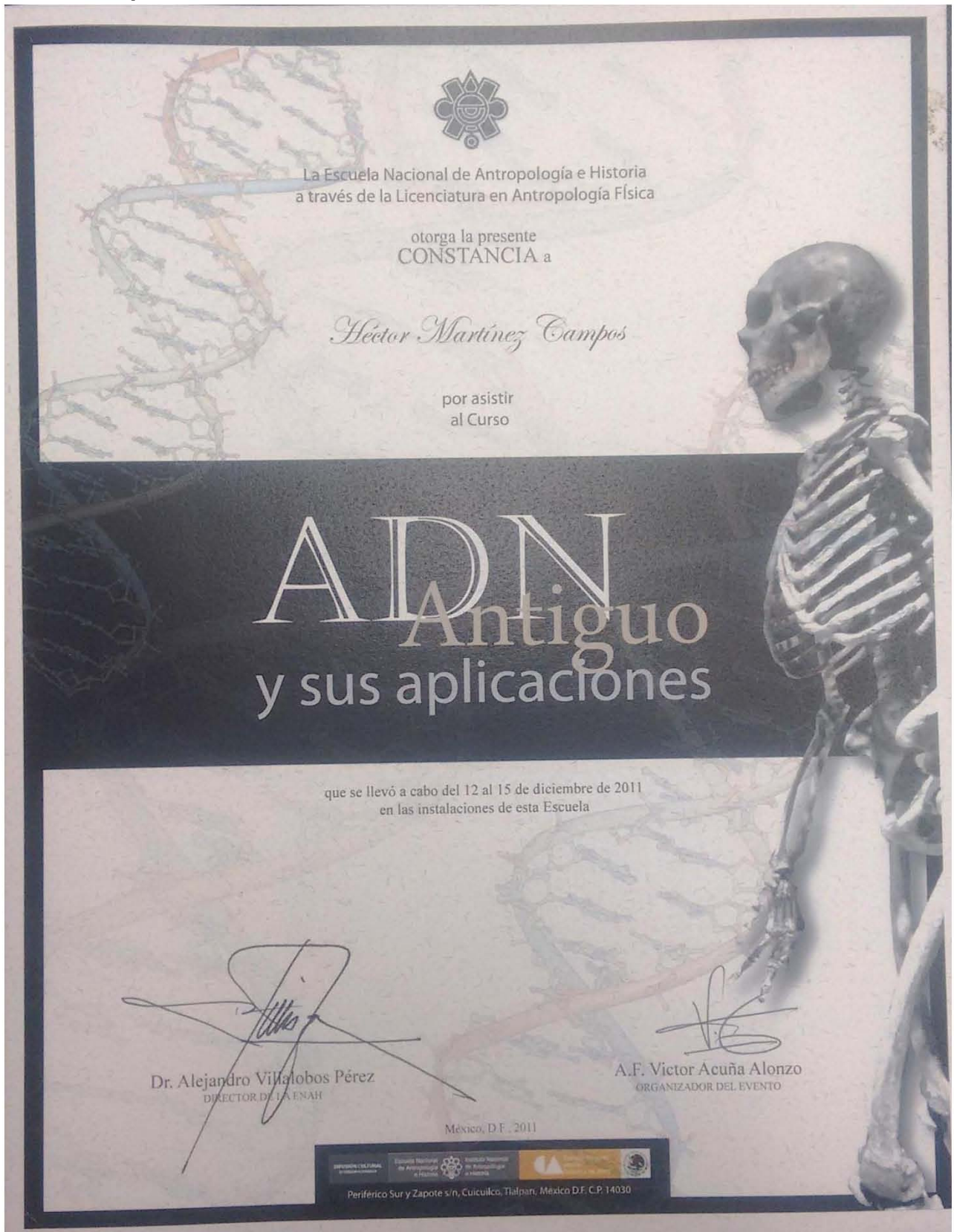
### 10.3 Cuestionario aplicado a las enfermeras que manipulan antineoplásicos.

Evaluación del Autocuidado en la Preparación y Manejo de citostáticos  Aspectos a evaluar	Cubrebocas			Guantes				Gafas		Bata			Uso gorro o turbante	
	No utilizo	Desechables	Con filtro (FFP3)	No utiliza	Desechables	Látex Qx.	Nitrilo	Si	No	No utiliza	Impermeable	Algodón	Si	No
1. ¿Durante la preparación de citostáticos qué utiliza?														
2. ¿Para la administración de citostáticos reconstituidos qué emplea?														
3. ¿Para el traslado de citostáticos reconstituidos qué utiliza?														
4. ¿Qué emplea para el cambio de ropa de cama?														
5. ¿En caso de derrames de citostáticos y limpiar la zona qué utiliza?														
6. ¿Cuándo coloca un cómodo u orinal qué emplea?														
7. ¿En caso de cambio de pañal, que usa?														
8. ¿Para la extracción del aire que se forma durante la dilución de citostáticos qué utiliza?	Nada			Gasa humedecida con agua				Gasa humedecida con Alcohol			Gasa seca			
9. ¿Si durante la preparación de citostáticos se le contaminan los guantes, qué procedimiento sigue?	Lava los guantes			No los cambia				Cambio de guantes						
10. ¿Para trasladar citostáticos preparados, qué utiliza?	Mesa Pasteur			Charla de mayo				Los lleva en la mano						

Del siguiente cuadro de medicamentos marque con una X la respuesta que corresponda

NOMBRE DEL FÁRMACO	SÍ ES QUIMIOTERAPÉUTICO	NO ES QUIMIOTERAPÉUTICO	NO SÉ
1. Ácido folínico			
2. Actinomicina			
3. Bleomicina			
4. Carboplatino			
5. Ciclofosfamida			
6. Cisplatino			
7. Citarabina			
8. Dactinomicina			
9. Dolasetron			
10. Doxorrubicina			
11. Epirubicina			
12. Etoposido			
13. Filgastrin			
14. Fluoruracilo			
15. Ifosfamida			
16. Mesna			
17. Metotrexato			
18. Mitomicina			
19. Ondansetron			
20. Vincristina			

## 10.4 Participación académica



La Escuela Nacional de Antropología e Historia  
a través de la Licenciatura en Antropología Física

otorga la presente  
CONSTANCIA a

*Héctor Martínez Campos*

por asistir  
al Curso

# ADN Antiguo y sus aplicaciones

que se llevó a cabo del 12 al 15 de diciembre de 2011  
en las instalaciones de esta Escuela

Dr. Alejandro Villalobos Pérez  
DIRECTOR DE LA ENAH

A.F. Victor Acuña Alonzo  
ORGANIZADOR DEL EVENTO

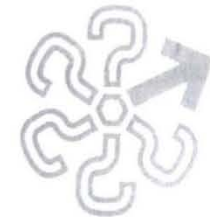
México, D.F., 2011

Secretaría de Educación Pública  
Escuela Nacional de Antropología e Historia  
Instituto Nacional de Antropología e Historia

Periférico Sur y Zapote s/n, Cuicuilco, Tlalpán, México D.F. C.P. 14030



Secretaría de Servicios a la Comunidad  
Dirección General de Orientación y Servicios Educativos  
otorga la presente



## CONSTANCIA

a

HÉCTOR MARTÍNEZ CAMPOS

por su participación en el programa

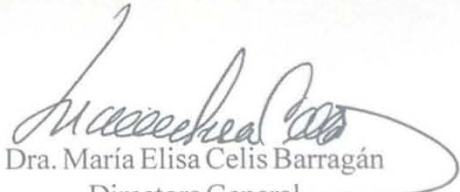
“EL ESTUDIANTE ORIENTA AL ESTUDIANTE”

EN LA ESCUELA NACIONAL PREPARATORIA

el día 10 de febrero

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”  
Ciudad Universitaria, D.F., febrero de 2012.



  
Dra. María Elisa Celis Barragán  
Directora General



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA  
DE MÉXICO



# CONSTANCIA

Que otorga la  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES ZARAGOZA  
a través de la Carrera de Biología

a: Briseño Gómez Cynthia A.<sup>1</sup>, Fuentes García Nathali<sup>1</sup>,  
Martínez Campos Héctor<sup>1</sup>, Velazco Tapia Viridiana G.<sup>1</sup>,  
Roldán Reyes Elia<sup>2</sup>

1 alumno 2 docente

**Por la presentación del trabajo:** EVALUACIÓN DE LA CALIDAD  
SEMINAL DE JÓVENES ESTUDIANTES DE LA  
FEZ-ZARAGOZA

## X FORO DE INVESTIGACION ESCOLAR

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”  
México, D. F., a 10 de agosto de 2012.

Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez  
Director





# GENOMICA ARIBETH

*Medicina Genómica al Cuidado de su Salud*

DIVISIÓN ACADÉMICA  
Y LA

Sociedad **L**atinoamericana de **G**enética **F**orense

OTORGAN LA PRESENTE CONSTANCIA A:


*Martínez Campos Héctor*

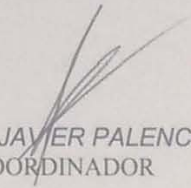
POR HABER ASISTIDO AL

## **CURSO BASICO DE GENÉTICA FORENSE Y TOXICOLOGÍA**

Efectuado los días 21 y 22 de Septiembre del año 2012

Con 12 horas de duración realizado en *Genómica Aribeth* Unidad Copilco  
México DF.

  
DR. MIGUEL MACÍAS VEGA  
DIRECTOR

  
BIOL. JAVIER PALENCIA  
COORDINADOR





UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



DEPARTAMENTO DE ORIENTACIÓN EDUCATIVA  
TUTORÍAS Y BECAS

Otorga la presente

# CONSTANCIA

**A: Héctor Martínez Campos**

Por su participación como orientador en la  
*XVI Exposición de Orientación Vocacional*  
*"Al Encuentro del Mañana"*  
el día 7 de octubre del presente.

**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**

México D.F., a 29 de octubre de 2012.

**Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez**

**Director**

La Dirección General de Divulgación de la Ciencia

mediante el programa

## Jóvenes hacia la Investigación

Otorga al

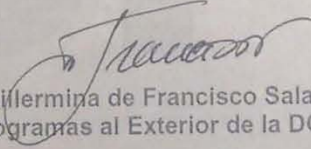
**Biól. Héctor Martínez Campos**

de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza  
el presente

### RECONOCIMIENTO

por el apoyo brindado a los alumnos **Óscar Jair Vázquez Ciro** y **Roberto Cruz Castañeda** de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, los cuales realizaron bajo su asesoría y supervisión, su **Estancia Corta de Investigación** del 4 al 29 de junio del presente año.

Encomiamos su dedicada y valiosa participación, la que reedita en beneficio de los jóvenes participantes del programa, incentivando su interés por la ciencia.

  
Biól. Guillermina de Francisco Salas  
Jefa de Programas al Exterior de la DGDC

**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**  
Ciudad Universitaria, D. F. a 23 de noviembre de 2012







**AMPMB**  
**COLEGIO**



*La Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Nuevo León  
La Asociación Mexicana de Patología y Medicina Bucal Colegio A. C.  
El Colegio Mexicano de Cirugía Oral y Maxilofacial y  
La Federación de Anatomía Patológica de la República Mexicana*

Otorgan la presente

## **CONSTANCIA**

a:

Héctor Martínez Campos, **Ma. Lilia A. Alcántar Zavala**, Cynthia A. Briseño Gómez, Ma. Laura Ruiz Paloalto<sup>3</sup> y Elia Roldán Reyes.

Por su participación como **EXPONENTE** con el tema:

MICRONÚCLEOS Y YEMAS NUCLEARES EN CÉLULAS DE LA MUCOSA ORAL EN  
PERSONAL DE ENFERMERÍA EXPUESTO A CITOSTÁTICOS.

Durante el **2º Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Patología y Medicina Bucal**  
llevado a cabo los días 3, 4 y 5 de Octubre del 2013 en las instalaciones de esta Facultad.

Dr Miguel Padilla Rosas  
Comisión Científica AMPMB Colegio A.C.

Dr. Marco Antonio Torres Carmona  
Presidente AMPMB, Colegio A.C.

Monterrey, Nuevo León, México





# III CONGRESO INTERNACIONAL DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PATOLOGÍA Y MEDICINA BUCAL, COLEGIO, A.C. Y XII DE LA ACADEMIA JALISCIENSE DE PATOLOGÍA Y MEDICINA BUCAL, A.C.

GUADALAJARA, JALISCO. 9,10,11  
OCTUBRE  
2014



Otorga la Presente

## Constancia A

*Hector Martínez Campos, Ma. Lilia A. Alcantar Savala, Elia Roldan Reyes.*

Por su Participacion en el 3er Concurso de Casos Clinicos e Investigacion con el Trabajo Titulado:  
Micronucleos en Celulas de la Mucosa Oral (BMCyT) de Enfermeras Expuestas Laboralmente a  
Medicamentos Antineoplasticos en la Modalidad: Presentacion Oral

M. en O. Fabián Ocampo Acosta Presidente de la AMPMB	D. en G. Miguel Padilla Rosas Vicepresidente de la AMPMB	C.D.E.D.I.P.B. Evangelina Gutiérrez Cortés Presidenta AJPMB	C.D.E.P.B. Edgar R. Méndez Sánchez Secretario AMPMB





**XIV** COLOQUIO  
PANAMERICANO  
DE INVESTIGACIÓN EN  
**ENFERMERÍA**



ACOFAEN

## CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

### Presentación oral del trabajo

Evaluación de genotoxicidad en células epiteliales orales en personal de enfermería expuesto a citostáticos.

### Autores:

Ma. Lilia Alicia Alcántar Zavala, Maria Laura Ruiz Paloalto, Héctor Ruiz Reyes, Hector Martínez Campos, Manuel Velázquez Cervantes, Elia Roldán Reyes, México



*La presente se expide a las 12 días del mes de septiembre de dos mil catorce (2014) en la ciudad de Cartagena de Indias, Colombia*

*Lucy Muñoz de Rodríguez*

Lucy Muñoz de Rodríguez  
Coordinadora General

*Lorena Chaparro Díaz*

Lorena Chaparro Díaz  
Coordinadora Comité Científico





**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACIÓN**



**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN**

**Héctor Martínez Campos**

Presente.

Tenemos el agrado de comunicarle que su trabajo: **Evaluación de la genotoxicidad mediante el ensayo de micronúcleos en células exfoliadas de la mucosa oral (MNxl) de enfermeras expuestas laboralmente a antineoplásicos**, de los autores: ELIA ROLDÁN REYES, Héctor Martínez Campos, Ma. Lilia Alicia Alcántar Zavala; ha sido aceptado para ser presentado como cartel el día 20 de septiembre de 2018 en el pasaje cultural de Campus II, en el marco del **14º Congreso de Investigación en la FES Zaragoza**.

A su cartel se le ha asignado el número **(BI-19)** que encontrará indicado en las mamparas. El cartel deberá ser colocado a las 8:00 a.m. y retirado a las 6:00 p.m. Ya que el objetivo de la presentación del cartel es generar preguntas y promover la discusión, es importante que el autor esté presente durante la discusión del trabajo que será de 12:00 a 14:00 horas.

El cartel, en su texto, cuadros y gráficos, deben ser legibles a una distancia de dos metros. Las dimensiones del cartel deben ser de 110 cm de alto por 90 cm de ancho.

Si no se ha registrado y realizado el pago para asistir al Congreso, su resumen no aparecerá en las memorias y su constancia no estará en tiempo.

Atentamente

**“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”**

México D. F., a 15 de junio de 2018.

**El Comité Organizador**